

ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК 616.61-004; 616.379-008.64; 616.155.161

На правах рукописи

ГАНИЕВ

Хуршеджон Саъдиевич

**АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Одинаев Шухрат Фарходович

Душанбе - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	8
Глава 1. Современный взгляд на старую проблему: хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, нефрогенная анемия.....	13
1.1. Новые патогенетические аспекты хронической болезни почек....	13
1.2. Патогенетические аспекты нефрогенной анемии при диабетической нефропатии.....	25
1.3. Методы лечения нефрогенной анемии в современных условиях.	34
Глава 2. Материал и методы исследования.....	43
2.1. Характеристика обследованных лиц.....	43
2.2. Методы специальных исследований.....	50
2.3. Статистическая обработка материала.....	53
Глава 3. Клинико-лабораторная оценка больных с диабетической нефропатией при различных стадиях хронической болезни почек....	54
3.1. Оценка клинического состояния при различных стадиях хронической болезни почек.....	54
3.2. Факторы риска и клинико-гематологические особенности нефрогенной анемии при диабетической нефропатии.....	66
Глава 4. Каскад патогенетических нарушений при нефрогенной анемии на различных стадиях хронической болезни почек.....	80
4.1. Динамика изменения фильтрационной функции почек при различных стадиях хронической болезни почек.....	80
4.2. Динамика изменения водно-электролитного обмена при различных стадиях хронической болезни почек.....	90
Глава 5. Современные методы коррекции нефрогенной анемии и тактика ведения пациентов с диабетической нефропатией при различных стадиях хронической болезни почек.....	106

5.1. Результаты комбинированных методов лечения нефрогенной анемии у пациентов с диабетической нефропатией.....	106
5.2. Рекомендации и алгоритм ведения пациентов с хронической болезнью почек при диабетической нефропатии в условиях нефрологических отделений Республики Таджикистан.....	118
Глава 6. Обзор результатов исследования.....	133
Выводы.....	144
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	146
Список литературы.....	148
Публикации по теме диссертации.....	172
Приложения.....	175

Перечень сокращений, условных обозначений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БРА	– блокатор рецептора ангиотензина
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДН	– диабетическая нефропатия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
иАПФ	– ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КР	– канальцевая реабсорбция
МД	– минутный диурез
Нв	– гемоглобин
НОНР	– научное общество нефрологов россии
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
РТ	– Республика Таджикистан
РФ	– Российская Федерация
рчЭПО	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ХБ	– хроническая болезнь почек
ЭПО	– эритропоэтин
ЭСС	– эритроцитоз стимулирующие средства
Cl	– хлор
НbA1c	– гликированный гемоглобин
К	– калий
KDIGO	– инициатива улучшения глобальных исходов заболеваний почек
Na	– натрий

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По сегодняшний день большинство аспектов практической нефрологии остаются малоизученными и спорными в различных странах мира. Множество этиологических факторов заболеваний почек в сочетании с различными коморбидными состояниями, экологическими нарушениями, особенностями питания и климата снижают эффективность лечения и зачастую не оставляют надежд на выздоровление пациента. На фоне высокой заболеваемости почечной патологией неуклонно растёт число пациентов с сахарным диабетом и, соответственно, диабетической нефропатией. Сложное переплетение патогенетических нарушений повышенной гликемии в конечном итоге, обуславливают нарушения со стороны фильтрационной и концентрационной способностей почек. Это обстоятельство нередко является одним из начальных патогенетических факторов нефрогенной анемии, которая в последующем усугубляется целым комплексом нарушений со стороны функций почек, затрудняет диагностику и ухудшает прогноз заболевания. В этой связи множество исследователей регистрируют повышение уровней смертности, инвалидности, обусловленных не только диабетической нефропатией, но и её осложнениями [Шокиров Ю.А., 2016; Крю Дейдра, 2019; Айтбаев К.А., 2021]. Клиническая картина неизбежно сформировавшейся хронической болезни почек (ХБП) первично или вторично на фоне диабетической нефропатии (ДН) всегда протекает агрессивно, вовлекая в патологический процесс почти все органы и системы [Есаян А.М., 2017; Гасанов М.А., 2021; Зверев Я.Ф. 2021]. Нередко возникшая нефрогенная анемия обусловлена развитием «порочного круга» уремических осложнений, диктует необходимость применения программного гемодиализа. Патогенетическую основу осложнений следует рассматривать как результат декомпенсации функции многих систем и органов, где анемический синдром является пусковым аспектом нарушений со стороны гемодинамики, водно-электролитного баланса, фильтрационной функции почек [Дорофеева Е.Г., 2019; Шилов Е.М., 2020, 2021]. Для практической нефрологии Республики

Таджикистан многие аспекты ДН остаются малоизученными в плане отсутствия определённых критериев прогрессирования, учёта коморбидности состояний, оценки и сопоставления лабораторных показателей с тяжестью и частотой клинических синдромов [Смирнов А.В., 2019; Коломыйцева М.Н., 2021]. Для клиницистов-нефрологов республики приемлемым является своевременное выявление групп риска таких пациентов, прогнозная оценка формирования нефрогенной анемии, что особенно важно при коморбидности с высокой частотой сахарного диабета [Фролова Н.Ф., 2018; Даренская М.А., 2021].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Анализ литературных источников по проблеме диабетической нефропатии позволяет утверждать о различных вариантах клинического течения, что нередко обусловлено климато-географическими, этническими, экологическими особенностями, а также рационом питания и другими факторами. Неизбежность формирования почечной недостаточности влечёт полиорганность поражения, которая частично рассматривается в научных работах Джалилзода С.С., Соибова Р.И., Юсуповой М.Х., Рашидова И.М., Рустамовой М.С. Авторами не затронуты вопросы повышенной гликемии, тогда как большая часть пациентов госпитализируются на фоне повышенной гликемии или уже состоявшейся ДН. Во многих научных трудах отечественных учёных изучены конечные этапы патогенетических нарушений, тогда как анемический синдром можно считать пусковым патогенетическим этапом, определяющим полиорганность поражения, эффективность терапии и прогноз заболевания.

Отличительной частью работы являются вопросы современной медикаментозной коррекции нефрогенной анемии, что ранее достаточно не было изучено. Учитывая отсутствие в нефрологических клиниках республики наборов по морфофункциональным методам исследования нами сделан упор на основе изучения ранних маркеров повреждения почек, клинических предикторов, основанных на функциональной способности почек. Отличительным аспектом исследования явилось обсуждение дискуссионных вопросов медикаментозного лечения нефрогенной анемии, фармакологической

эффективности ряда современных препаратов, стимулирующих эритропоэз [Журавлева Л.Ю., 2017; Баринов Э.Ф., 2021; Коломыйцева М.Н., 2021].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Представленное диссертационное исследование проведено в рамках научных проектов НИР ТГМУ им. Абуали ибни Сино и кафедры внутренних болезней №1. Все исследования проведены в соответствии с этическими нормами и международными протоколами согласно НОН Российской Федерации (2017).

Общая характеристика работы

Цель исследования. Выявить частоту и ранние клинико-лабораторные симптомы формирования анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией с оценкой эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Определить частоту и клинико-лабораторные проявления анемического синдрома у больных диабетической нефропатией в аспекте формирования стадий хронической болезни почек.
2. Изучить взаимосвязь клинических проявлений анемического синдрома с функциональным состоянием почек, артериальной гипертензией, азотемией и протеинурией у больных диабетической нефропатией при различных стадиях хронической болезни почек.
3. Изучить эффективность комбинированной терапии анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рекормон) в сочетании с сахаратом железа (венофер).
4. Разработать тактику ведения пациентов с хронической болезнью почек при диабетической нефропатии, осложнённой нефрогенной анемией, с анализом вероятных трудностей диагностики и лечения в условиях нефрологического отделения.

Объект исследования. Фактическим материалом диссертационных исследований послужили пациенты с диабетической нефропатией, имеющие различные степени анемического синдрома. Все исследования проведены по нефрологическому плану обследования и лечения согласно клиническим рекомендациям НОН РФ (2017). Обследование и стационарное лечение проведено в нефрологическом отделении ГУ ГЦЗ № 2 г. Душанбе им. К.Т. Таджиева.

Предмет исследования. Предметом исследования послужила оценка фильтрационных и парциальных функций почек в аспекте формирования нефрогенной анемии. Оценка функций почек сопоставлялась с клиническими симптомами и синдромами, а также с тяжестью течения анемии и показателями

сывороточного железа, ферритина, уровнем эритроцитов, Hb и другими гематологическими показателями. Предметом исследования также было изучение фильтрационной способности почек в сопоставлении клинической картины с уровнем белков крови, фибриногена, осмотическими показателями.

Научная новизна исследования. Диссертационная работа является одним из первых фрагментов нефрологии, затрагивающим ключевые патогенетические факторы поражения почек на фоне диабетической нефропатии. Впервые на основе современных клинико-лабораторных и инструментальных методов оценки функции почек представлены результаты различных аспектов анемического синдрома в зависимости от функционального состояния почек.

- ✓ Установлена частота и ранние клинико-лабораторные симптомы формирования анемического синдрома в сопоставлении с функциональным состоянием почек.
- ✓ Установлены критерии и клинические особенности взаимосвязи тяжести течения анемического синдрома с показателями функциональности почек (протеинурией, скорость клубочковой фильтрации, артериальное гипертензия, азотемией, осмотической функцией почек).
- ✓ Дана оценка эффективности комбинированной терапии анемического синдрома рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО) и сахаратом железа.
- ✓ На основе изучения стационарных карт нефрологических отделений проведён анализ возможных осложнений и вероятных трудностей в плане диагностики и лечения пациентов с нефрогенной анемией при ДН.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Полученные результаты исследования улучшат процесс постановки развёрнутого клинического диагноза, что позволит более обстоятельно оценить тяжесть течения, определить прогноз и более оптимально подобрать стратегию лечения анемического синдрома у больных с ХБП на фоне ДН. Установлены ранние клинические и лабораторные предикторы формирования нефрогенной

анемии, основанные на выявлении маркеров повреждения почек. Дана оценка степени тяжести анемического синдрома во взаимосвязи с коморбидными состояниями, которые необходимо учитывать в практической нефрологии. С клинической точки зрения показана эффективность, сроки и нюансы проведения комплексного комбинированного лечения нефрогенной анемии. Результаты исследований внедрены в практику стационарной службы ГУ "Городской научный центр реанимации и детоксикации", а также используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Положения, выносимые на защиту

1. Диабетическая нефропатия обуславливает формирование хронической болезни почек и протекает с тяжелой клинической симптоматикой (высокой артериальной гипертензией, выраженной протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации) и нередко сочетается с кардиальной патологией и избыточной массой тела.
2. Диабетическая нефропатия неизбежно осложняется хронической болезнью почек и проявляется анемией различной степени тяжести. Имеется определенная взаимосвязь тяжести течения анемического синдрома с функциональным состоянием почек.
3. Факторами риска возникновения анемического синдрома при диабетической нефропатии являются прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации и нарастание азотистой интоксикации. Важное значение имеет взаимосвязь снижения содержания сывороточного железа с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта.
4. Комбинированная терапия анемического синдрома при ДН на ранних стадиях имеет более оптимальную эффективность, а при терминальной стадии ХБП относительно удовлетворительный результат.

Степень достоверности результатов. Работа выполнена в формате когортного исследования. Объем работы включает исследования стационарных и амбулаторных медицинских карт, результатов, выписок и отчетов региональных центров эндокринологии, которые подвержены санитарной

методологической и статистической обработке. Заключение и результаты по практическому применению достоверны и обеспечены широтой выборки, обширностью первичного материала, количественным и качественным анализом результатов исследования, применением современных методов статистической обработки информации. Все исследования выполнены в соответствии и согласно этических принципов и протоколов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1989 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа посвящена одному из разделов внутренних болезней, в частности, разделу нефрологии. Исследования также затрагивают аспекты гипергликемии на фоне формирования ХБП и соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни: подпункт 3.4 Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека. Содержание диссертации, а также выполненные исследования отражают раздел нефрологии. Все научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению также соответствуют разделу нефрологии.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автор принимал активное участие в амбулаторном и стационарном обследовании и лечении пациентов, организационных, лабораторных исследованиях. Автором самостоятельно проведён анализ литературы и изучены особенности нарушений при различных стадиях ХБП при ДН. Написание диссертационной работы и научных статей принадлежит автору. В качестве единицы наблюдения автором выбран «случай-пациент» и «случай-заболевания или смерти». Базы исследования для каждого этапа определялись репрезентативностью, доступностью и качеством исходной информации, которая внесена и обработана в компьютерной базе.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической

конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы: материалы XI годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ с международным участием, посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016)», на 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи», а также ежегодных научных конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2014, 2015, 2016, 2017 гг.). Апробация проведена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2024 г., Протокол № 6 от 14 мая 2024 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста (Time New Roman-14; абзац-1,5) и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы, публикации по теме диссертации и приложения. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 220 источников (из них 150 отечественных и стран СНГ и 70 зарубежных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ: ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, НЕФРОГЕННАЯ АНЕМИЯ

1.1. Новые патогенетические аспекты хронической болезни почек

Высокая распространённость сахарного диабета во многих странах мира неизбежно увеличивает число пациентов с ДН, что в конечном итоге увеличивает число больных, находящихся на заместительной терапии с программным гемодиализом [14, 138]. Вполне понятно, что это обстоятельство является причиной высокого распространения хронической патологии почек с этиологическим приоритетом в сторону гликемии и формирования гломерулосклероза. Среди такой коморбидности в большей степени авторы отмечают СД, преимущественно 2-го типа [8, 23]. Согласно данным ВОЗ, каждые 10-15 лет число больных СД возрастает в среднем в 2 раза. Число людей, страдающих СД, в 1980 году составляло 108 млн, в 2002 году – 120 млн, а в 2010 году – около 240 млн. Предполагалось, что эта цифра к 2030 году достигнет 360 миллионов, однако уже к 2014 году она превысила 422 млн. [183]. По прогнозной оценке экспертов ВОЗ, к 2025 году количество таких пациентов должно увеличиться в 3 раза [213]. Некоторые показатели мировой статистики показывают рост числа СД и его осложнений, в частности, ДН. Так, в США ДН наблюдается у 1/3 больных с СД, а частота больных, получающих диализ, в 12 раз выше среди больных с СД, по сравнению с лицами без диабета. В Испании каждый год требуется перевод на диализ 21% больных ДН. В Японии доля больных с ДН среди пациентов, получающих диализ, составляет 41% [151]. Отмечен рост числа больных с ДН в Индии, Китае и других развивающихся странах мира: 20–40% всех больных на диализе – это больные с ДН. По данным скрининга, проведённого в Российской Федерации в 2000-2010 гг., распространённость ДН среди больных СД составляет 43% [40].

К основным причинам возникновения осложнений со стороны сосудистой системы при сахарном диабете относится нарушение обмена углеводов, т.е.

увеличение концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени [39], в результате чего происходят функциональные расстройства различного характера, сопровождающиеся усилением кровообращения, повышением давления в почечных капиллярных сосудах, нарушением эректильной функции и иными расстройствами гемодинамики. Функциональные расстройства в свою очередь постепенно приводят к расстройству почечного кровообращения и увеличению толщины базальной мембраны органов-мишеней [101, 115, 198, 211, 160]

Практический опыт работы врачей нефрологов указывает на ведущую роль ДН в патогенезе формирования ХБП. Как в странах с высокой, так и с относительно низкой заболеваемостью СД за последние десять лет отмечается удвоение числа пациентов с терминальной стадией ХБП за счёт больных с СД 2 типа [22]. В связи с урбанизацией образа жизни и вестернизацией диеты в Азии также ожидается увеличение популяции больных СД 2-го типа с высоким риском ХБП. Более того, неизбежно возникающий анемический синдром при ХБП значительно усугубляет тяжесть клинического течения основного заболевания и, как отмечают большинство авторов, запускается терминальный механизм необратимости нарушения почечных функций [96]. На терминальных стадиях считаются непоправимыми патогенетические изменения и метаболические нарушения со стороны различных органов мишеней: метаболические гепатиты, дислипидемия, системный склероз, ангиопатия почек и головного мозга, ретинопатия и др. [193]. Все изменения авторы связывают с патологией базальной мембраны, её повреждением, пролиферацией эндотелия, нарушением функции иммунно-компетентных клеток и инфильтрацией [97, 16, 43]. Они сводятся к формированию диабетического гломерулосклероза и нефропатии на фоне утолщения базальных мембран гемокапилляров [86, 49].

Как отмечает ряд авторов, большинство врачей на ранних стадиях формирования нефрогенной анемии не обращают на неё внимания, а по мере прогрессирования анемии появляется ряд симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациента: слабость, головокружение, плохой аппетит, одышка,

что зачастую расценивается врачами как симптомы основного заболевания [31, 104, 44, 112, 170]. Ещё с прошлых лет было замечено, что у пациентов с диабетической нефропатией развитие анемического синдрома происходит быстрее и наблюдается чаще, характеризуясь более тяжёлым течением, чем у пациентов с почечной патологией иного генеза [94, 204]. Нефрогенной анемией страдает примерно каждый четвёртый больной СД в России. Исследования показали, что развитие анемии при диабетической нефропатии происходит на ранних стадиях повреждения почечных структур, даже если состояние скорости клубочковой фильтрации (СКФ) будет соответствовать норме, то есть выше 90 мл/мин/1,73 м², а при более низком уровне СКФ – в пределах 30-59 мл/мин/1,73 м² – частота встречаемости анемии возрастает в 2-3 раза [87, 40, 137]. По данным ERBP Clinical, частота встречаемости анемии у пациентов в ХБП III–IV стадий и с сопутствующим сахарным диабетом возрастает в 2 раза относительно такового показателя у пациентов с повреждениями почечной системы без сопутствующего СД [167].

Литературные сведения последних лет сводятся к тесному переплетению анемического синдрома с формированием осложнений со стороны почек и сахарного диабета. Такое сочетание нередко является основной причиной летальных исходов по различным причинам [19, 203]. Следует отметить, что среди этих состояний наиболее тесное взаимоотношение имеют анемия, поражения почек и патология сердечно-сосудистой системы. В этой связи практическая нефрология сегодняшних дней широко использует термин «кардио-ренальный континуум», что по мнению М. Джавадзаде [41] представляет собой процесс непрерывного формирования патологии сердца на фоне патологии почек. Ряд авторов считают континуумом переплетение двух патогенетических механизмов в сочетании патологии сердца и почек [147, 41, 220].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что все патофизиологические нарушения при ХБП сводятся с гиперпродукции токсических веществ с вовлечением в процесс почти всех органов и систем

[63,102]. По мнению ряда авторов, помимо токсических веществ, к токсинам в современной нефрологии можно отнести и паратгормон, физиологический избыток которого на начальных стадиях направлен на коррекцию гипокальциемии и гиперфосфатемии при ХБП [116, 157]. Однако на поздних клинических стадиях возникает вторичный гиперпаратиреоз, что неизбежно приводит к остеодистрофии и гипертриглицеридемии, а также усугубляет формирование анемического синдрома [8, 88]. Сложный патогенетический комплекс влияния избытка паратгормона обусловлен экспрессией ГПТ-рецепторов в костно-мозговой ткани и, соответственно, в почечной паренхиме, лёгочной ткани, миокарде, головном мозге и даже на эритроцитах [25]. Взаимодействие с пептидами в тканях на фоне активации мессенджеров способствует токсическому влиянию подобно уремическому токсину [216]. В литературных сведениях последних лет указывается на факт увеличения риска внезапной смерти при ХБП, ассоциированной с анемией. Так, у пожилых пациентов с нормохромной анемией риск смерти увеличивается в 1,6 раза, при сопутствующей ХБП – в 2,5 раза, а при присоединении к ХБП хронической сердечной недостаточности – в 3,6 раза [73, 154]. По данному аспекту появилась новая теория гиперчувствительности миокарда к катехоламинам начиная с ранних стадий ХБП. Авторами было установлено, что даже незначительная гипертрофия миокарда на фоне анемического синдрома вызывает концентрическое ремоделирование и, как следствие, возникает нарушение передачи нервных импульсов в симпатических и вагусных волокнах нервной системы и в миокарде [76, 162]. Конечным итогом данного механизма является полная денервация миокарда, что наблюдается уже в терминальных стадиях ХБП [124, 186]. Так, вегетативная денервация ведёт к повышению чувствительности к катехоламинам, что может стать причиной сложных аритмий и аритмического шока. Именно по этой причине ряд зарубежных клиник считают обоснованным назначение В-адреноблокаторов с начальных стадий ХБП. Кроме того, процесс может усугубляться гипергликемией, и тогда поток импульсов от анемического миокарда может прерываться и также становится причиной фатальных

аритмий. Более ранние исследования показали, что у большей части пациентов с ХБП (80%) регистрируются желудочковые экстрасистолы, а также приступы пароксизмальной тахикардии. Принимая во внимание повышенный уровень гликемии на фоне диабетической нефропатии, возникает вопрос: почему же фатальные и жизнеугрожающие аритмии не возникают с ранних стадий нефрогенной анемии и диабетической нефропатии, тогда как имеются для этого все предпосылки? По данному вопросу в литературе имеются лишь единичные работы, которые обосновывают отсутствие нарушения сердечного ритма развитием компенсаторных механизмов в почках, а также неравномерностью поражения нефронов, что сохраняет внутренний гомеостаз [45, 125].

Современные научные поиски отражают мнение большинства авторов о том, что в постоянстве внутренней среды и процессов метаболизма в миокарде ведущая роль принадлежит уровням холестерина, мочевины, креатининфосфокиназы, фибриногена, а также ионам крови. Последнее, как известно, обеспечивается состоянием буферных систем. Сложный процесс регуляции буферных систем принадлежит почкам, поскольку, с одной стороны, ими осуществляется восстановление оснований, а с другой стороны ими выводятся с мочой кислотные продукты обмена. Противоречивость исследований в патогенезе регуляции гомеостаза при ХБП, обусловленной гипергликемией, сводится в большую сторону от незначительного алкалоза до высоких степеней метаболического ацидоза. При этом необходимо указать, что при снижении СКФ менее 30 мл/мин происходит угнетение ионов водорода и образование высоких концентраций аммиака в канальцах почек [92; 99]. При этом усиленное выделение гидрокарбонатов приводит к патофизиологическому появлению ацидоза [45, 118]. При данных процессах ряд авторов рекомендуют различать гломерулярный и канальцевый типы ацидоза. Однако, на наш взгляд, это не имеет принципиального значения, поскольку оба типа способствуют высвобождению фосфатов и склерозу с формированием остео дистрофии [61, 146]. По сообщениям Kobalava Zh.D.. [181], такое состояние резко ухудшает сопутствующий сахарный диабет, что, по его мнению, усиливает

дистрофические процессы в миокарде с развитием АГ и хронической сердечной недостаточности. По наблюдениям автора, более 80% пациентов с ХБП и нефрогенной анемией на фоне сахарного диабета неизбежно вовлекаются в симптомокомплекс сердечной недостаточности [50, 150].

Практические наблюдения, а также ряд научных публикаций свидетельствуют о высокой частоте АГ у пациентов с ХБП, составляющей более 90% случаев [75]. Единство мнений сводится к появлению натрий-зависимой (гиперволемической) АГ, которая усугубляется впоследствии активацией ренин-ангиотензиновой и альдостероновой систем [84]. Замечена прямая связь степени АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка с формированием даже на ранних стадиях хронической сердечной недостаточности [148, 95]. Адаптационно увеличение сократимости левого желудочка на фоне гемодинамической нагрузки ведёт к изменению цитоскелета кардиомиоцитов. Это обстоятельство обеспечивается, в первую очередь, скоростью репликации нуклеиновых кислот, генезом миофибрилл, увеличением комплекса митохондрий и саркомер, что, несомненно, сопровождается увеличением объёма кардиомиоцитов [126, 190]. Этот патогенетический механизм сопровождается повышением в кардиомиоцитах коллагена с последующим фиброзом миокарда и, как следствие, нарушением систолической и диастолической функций. Сравнение результатов нескольких исследований позволяет внести ясность и утверждать о том, что при сочетании сахарного диабета, ожирения и гиперхолестеринемии риск и скорость гипертрофии увеличивается в несколько раз [124]. Принимая во внимание факт увеличения массы миокарда и его потребности в крови и кислороде, можно уверенно утверждать о высоком риске ишемии у обследуемых нами пациентов на фоне анемии и ХБП. На основании данных исследований можно также сказать, что эти процессы усугубляются ещё в большей степени процессами вазоконстрикции в результате активации ангиотензина II и стимуляции оксидативного стресса [122].

Рандомизированные исследования научной группы Yeh Y.C. [215] позволили авторам установить увеличение числа пациентов с внезапной

смертью на фоне нефрогенной анемии при коморбидности ИБС в 1,6 раз, при нарушениях мозгового кровообращения – в 1,8 раза, от различных других причин – в 1,9 раза чаще, тогда как изолированная железодефицитная анемия не сопровождалась увеличением числа смертей. Более глубокие исследования авторов по данному аспекту позволили выявить и объяснить такую ситуацию наличием повышенной гликемии, которая снижает толерантность миокарда, почек, головного мозга и сосудов к гипоксии и токсическим веществам [106, 196]. Кроме того, было установлено нарушение ряда показателей, характеризующих эндотелиальную функцию сосудов и органов. В то же время адекватная работа эндотелия способствует своевременному ограничению повреждения миокарда путём подавления процессов апоптоза эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов [86, 166]. Вполне понятно, что на состояние таких пациентов также влияет множество других факторов, таких как коморбидность с ИБС, АГ, сосудистые макроангиопатии, а также ряд экологических и климатических показателей [2, 63, 46]. Противоречивость взглядов о влиянии анемии при ХБП обсуждается авторами в литературе по сегодняшний день.

Результаты исследований Американской ассоциации по диабету позволили авторам установить прямую корреляцию тяжести анемии с кардиальными событиями, тогда как аналогичные исследования NHANES II не выявили такой взаимосвязи и объясняют смертность основным заболеванием и его осложнениями [153].

Анализ научных источников позволяет нам утверждать, что выраженность анемического синдрома при ХБП и уремический фактор находятся в прямой корреляции с количеством функционирующих и склерозированных нефронов, при этом манифестация анемического синдрома начинается при гибели более 30% нефронов почки, а симптомы уремии – при снижении до 10% [23, 53]. В то же время исследования прошлых лет М.В. Шестаковой [135] по данному аспекту позволяют утверждать, что при наличии диабетической нефропатии и СД 2 типа степень прогрессирования анемии и склероза нефронов увеличивается в 5,3 раза. Следовательно, на основании данных множества научных исследований можно

предположить, что нефрогенная анемия у больных с СД является предиктором или маркером неблагоприятных исходов и прогрессирования склероза нефронов, что может также подтверждаться наличием микроальбуминурии [133, 78].

Помимо отрицательного влияния оксидативного стресса ряд авторов отмечает в патогенетических механизмах ХБП с анемическим синдромом гипоксический фактор, что, по утверждению исследователей, является следствием активации ренин-ангиотензиновой системы, симпатической части нервной системы с последующей вазоконстрикцией в почках [30, 194]. Следующим неизбежным этапом является задержка натрия в организме и нарушение водно-электролитного баланса, что опосредованно является причиной АГ, гипертрофии миокарда, аритмий и многих других нарушений. Совокупность изменений и нарушений в комплексе с кислородной недостаточностью ускоряет процесс апоптоза и фиброзных изменений в сердце, головном мозге, почках и других органах. Впоследствии возникает концентрическое ремоделирование миокарда на фоне диастолической дисфункции с формированием целого симптомокомплекса хронической сердечной недостаточности [77, 152]. По мнению ряда авторов, эхокардиографические исследования миокарда у пациентов подтверждали снижение фракции выброса до 49%, а при повышенном уровне гликемии – до 42% [163]. В литературе последних лет нередко упоминаются исследования, указывающие на снижение ангиогенеза почек в результате нарушения экспрессии генов и метаболизма матрикса из-за отрицательного влияния гипоксии. Активация данного процесса запускается гипоксией и оксидативным стрессом, при котором снижается выработка фибробластов, а также металлопротеиназ, т.е. продуктов, имеющих ключевую роль в процессах регенерации почечной ткани [210].

Важным аспектом успешности лечения пациентов с нефрогенной анемией является исследование уровня гликозилированного гемоглобина [HbA1C], т.е. оценка его среднего значения за последние 60-90 суток, что позволяет достоверно дать характеристику углеводного обмена [104]. В данном плане

практические исследования указывают на важность этого показателя, поскольку его значения зачастую могут быть заниженными. Снижение его уровня при ХБП может быть вызвано несколькими причинами, обусловленными сложной цепью изменений при ХБП. Так, врачи часто используют гемотрансфузии, стимулируют эритропоэз различными препаратами на фоне значительного сокращения жизни эритроцитов, что может ложно отразиться на показателях уровня гликозирированного гемоглобина. В таких случаях нередко в практической нефрологии бывают трудности в оценке и анализе значения гликолизированного гемоглобина [HbA1C], что особенно становится трудным при декомпенсированных формах сахарного диабета [197].

Вопрос взаимосвязи анемии с сосудистыми осложнениями СД остаётся дискуссионным. По мнению некоторых авторов, анемия способствует прогрессированию микро- и макроангиопатии [18]. Ряд авторов высказывает мнение о том, что анемический фактор не может быть самостоятельным осложнением и его надо рассматривать как проявление ангиопатии [177, 182].

Наиболее интересные литературные сведения представлены по состоянию периферической крови и её зависимости от различных климато-географических условий, режима питания, экологических факторов, среды, условий проживания и работы. Так, рядом исследователей отмечается изменение количества лейкоцитов и эритроцитов, а также уровня сахара и холестерина в зимний и летний периоды года [35]. Академик РАМН Агаджанян Н.А. полагает, что к числу наиболее значимых природных факторов, которые оказывают влияние не только на развитие человеческого организма, но и на развитие различного рода патологий, характер их течения, а также на исход, относится климатический фактор [89]. В 17-20% случаев на состояние здоровья людей оказывает влияние состояние окружающей среды, в 48-53% случаев – его образ жизни, в 18-22% случаев – генетический фактор, а в 8-10% случаев – служба здравоохранения в целом [26]. Таким образом, речь идёт о прямо сбалансированных процессах между организмом и окружающей средой, что обеспечивается адаптационными аспектами. В то же время, как указывает академик Агаджанян Н.А., возможен

срыв адаптации с последующим формированием прочного круга нарушений. Так, в данном плане авторы считают, что при ХБП отмечается повышенная работоспособность функционирующих нефронов, т.е. формирование приспособительной реакции [1, 119]. Хорошо описанный феномен ретенции уратов при ХБП также можно отнести к адаптации. Однако для практической нефрологии данная ретенция сопровождается повышением концентрации мочевой кислоты в крови и в тканях, что связано с задержкой уратов и кумуляцией гиппуровой кислоты и индоксилсульфата, оказывающие угнетающее влияние на перемещение уратов в почечных канальцах. Подобные изменения наблюдаются и с другими веществами: увеличение содержания в крови азотистых шлаков приводит к повышению осмотической нагрузки на почечные структуры, вследствие чего повышается экскреция воды, мочевины, креатинина и др. В аспекте патогенетических изменений анемического синдрома не последнее место отводится влиянию климатических и географических, социально-бытовых и экологических факторов, которые необходимо учитывать в плане лечения и профилактики в практической нефрологии [199].

Большая часть работ, посвящённых как проблеме анемии при ДН, так и влиянию климата на состояние периферической крови, проведена среди жителей регионов с умеренным, умеренно-континентальным и холодным климатом. Состоянию гомеостаза жителей регионов с континентальным и субтропическим климатом (к которым относятся изученные в данной работе группы пациентов) посвящены единичные работы, по которым можно лишь косвенно судить о характере изменения периферической крови под влиянием местных климатических факторов [89]. Своеобразие северного и холодного климатического поясов характеризуется снижением солнечной активности и быстротой колебания магнитных аномалий и барометрического давления. Вполне понятно, что высокая влажность и ветровой режим равнин также характеризуется изменениями со стороны фотоспектричности и снижением ультрафиолетовой радиации. Адаптация к таким условиям в течение многих лет отражается на многих системах организма, в том числе картине периферической

крови, которая характеризуется увеличением числа эритроцитов и снижением цветного показателя [35].

По сообщениям наших российских коллег, в северных регионах РФ показатель гематокрита существенно возрастает по причине увеличения среднего объёма клеток. Так, по результатам их исследований, объём эритроцитов в северных регионах может варьироваться от 100-118 мкм³ в Заполярье до 86-90 мкм³ у жителей средней полосы РФ [38]. Причём такие изменения происходят на фоне увеличения количества ретикулоцитов и степени эритропоэза. Экстремальные условия северных территорий, приводящие к напряжению функции эритропоэза, отражаются и на обмене железа, так как эти процессы взаимообусловлены. Величина негеминового железа сыворотки определяется величиной абсорбции, утилизации и разрушения самих эритроцитов, поэтому можно считать, что изменение уровня транспортного железа достаточно точно отражают состояние обмена железа в организме [201]. Показатели общей железосвязывающей способности сыворотки крови и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови на севере возрастают и достигают высоких значений [55]. Путём сканирования гистологических срезов установлено увеличение костномозговой кроветворной ткани у жителей севера на 17%, по сравнению с аналогичными исследованиями в Москве. Также у северян значительно повышена активность эритропоэтина плазмы крови [55].

В исследовании, проведённом в условиях горных рельефов Памира (климат резко континентальный), под наблюдением находились 147 детей в возрасте от 13-15 лет. В ходе исследования динамики гемоглобина автором удалось установить средние значения гемоглобина в пределах от 100 до 105 г/л, что указывает на адаптацию организма к экстремальным климатическим факторам. Аналогичная тенденция может наблюдаться в горных регионах, где присутствует высокогорная гипоксия, и данные изменения следует рассматривать не как анемию, а как физиологическую адаптацию. Подтверждением данного положения служили нормальные показатели

концентрации ферритина и сывороточного железа в крови [89].

Исследования в условиях жаркого климата и микроклимата показали постепенное снижение уровня гемоглобина в процессах адаптации. Так, у аборигенов жарких тропических стран концентрация гемоглобина была на 1-2 г/л меньше в сравнении с жителями умеренных климатических стран при одинаковом уровне питания [202]. Процесс адаптации жителей умеренных климатических поясов к жаркому климату Африки сопровождается снижением образования эритроцитов и, соответственно, гемоглобина, а через 1-2 года проживания картина крови становится аналогичной таковой у коренных жителей [132].

Климатические изменения в Таджикистане, обусловленные повышением средней температурной нормы, влияют на сокращение уровня осадков, что в свою очередь приводит к увеличению длительности засушливых периодов. Длительность тёплого сезона, когда температура достигает до 40 градусов, увеличилась, что повлекло уменьшения поступления холодных воздушных масс с запада и юго-запада. Количество тёплых ветров, дующих в восточных и юго-восточных направлениях, возросло. В результате количество осадков, доставляемых холодными ветрами, уменьшилось, засухи участились [47, 69].

Быстро уменьшается общая площадь четверти таджикских ледников. Длительные периоды, связанные с засухой, нашествия саранчи и нехватка энергоресурсов в сельском хозяйстве негативно влияют на продовольственное производство и социальную обстановку республики. Дефицит продовольствия меняет структуру питания населения, что является дополнительным фактором, усугубляющим анемическое состояние пациентов [69].

Резюмируя исследования таджикских авторов о динамике изменения климата республики, следует указать, что авторы регистрируют повышение общей температуры сезонных времён. Особенно такие изменения наблюдались в условиях низкогорных и долинных регионов, где проживает основная часть населения республики. С начала столетия авторы констатировали увеличение среднегодовой температуры и снижение количества морозов на 5-10 дней. Даже

незначительное изменение температуры в плюсовую сторону влияет на водно-электролитный обмен в организме, кислотно-основное состояние крови в сторону увеличения ацидоза [158]. Данные о влиянии жарких климатических условий на смертность показали, что показатели смертности в жарких странах более высокие, по сравнению с северными странами, что подтверждено рядом исследований [13, 132].

Анализ литературных сведений по аспектам ХБП и нефрогенной анемии на фоне диабетических нарушений показал, что нефрогенная анемия усугубляет патогенетические процессы ХБП. При сочетании ДН и ХБП нефрогенная анемия протекает злокачественно и прогрессивно, одновременно поражая почти все органы и системы организма [134, 155] Согласно сообщениям ряда авторов, помимо усугубления уровня гликемии, анемия также ухудшает работу сердечно-сосудистой системы. Тем временем патогенетические нарушения ХБП тесно переплетаются с таковыми при ДН и анемическим синдромом, усугубляя друг друга. При наличии ДН нефрогенная анемия развивается значительно раньше и прогрессивнее, вызывает различные макро- и микроангиопатии и другие осложнения [140, 111]. Особо следует отметить, что в последние годы намного чаще регистрируются когнитивные нарушения и нарушения нервной системы. Помимо внутренних нарушений в организме, усугубляющими факторами стали также экологические изменения и особенности климатических условий. Жаркие климатические условия создают дополнительную нагрузку на водно-электролитный обмен, костно-мозговое кроветворение и кислотно-основное состояние в крови, что отрицательно сказывается на показателях фильтрационной функции почек, что характерно для пациентов нашего региона.

1.2. Патогенетические аспекты нефрогенной анемии при диабетической нефропатии

Многочисленные современные исследования аспектов этиопатогенеза анемического синдрома при ХБП научно подтверждают прошлые предположения профессором И.Е. Тареевой и М.Д. Джавазаде о том, что при

ХБП неизбежно возникает нормохромная анемия с очень низкой степенью ретикулоцитоза. При этом мнения современных авторов и исследователей прошлых лет сводятся к патогенетическим изменениям в 3-х направлениях: резкое снижение и/или отсутствие эритропоэтина, сокращение продолжительности функций эритроцитов и выброс ингибиторов кроветворения [80, 107, 141]. В данном направлении научная литература и практические исследования дополнили список ингибиторов кроветворения: метилгуанидин, креатинин, полиамины (кадаверин, спермин, путресцин), простагландины, рибонуклеаза, средние молекулы, пептиды, паратгормон и ингибитор, секретлируемый моноцитами. Часть авторов к данному списку также относит фуранкарбоксилую кислоту, способную ингибировать митохондриальное кольцо.

Немало научных трудов рассматривают уремический фактор в аспекте продолжительности жизни эритроцитов крови. Так, исследования показали прямую зависимость снижения сроков жизни эритроцита от степени уремического фактора, а также наличия фенолов и ацидоза крови [52]. Усугубляющее влияние на сокращение сроков жизни эритроцитов также оказывает снижение содержания глутатиона, что позволяет ионам хлора свободно разрушить мембрану эритроцитов. Помимо этого, часть авторов отмечают факт присутствия инфекционных процессов при ХБП, что существенно изменяет функцию селезёнки в сторону гиперспленизма и также сокращает срок жизни эритроцитов [161, 159]. В литературе имеются достоверные сведения о влиянии солей тяжёлых металлов и алюминия на эритроциты, а также дисбаланс витаминов группы В и, особенно, фолиевой кислоты и В₁₂ [164].

С середины прошлого столетия и по сегодняшний день авторы единогласно сходятся во мнении о том, что именно почка является основным источником продукции эритропоэтина (ЭПО), нарушение синтеза которого является непосредственной причиной нефрогенной анемии [109, 156]. Как правило, при ХБП и ДН анемический синдром развивается из-за относительного или

абсолютного недостатка ЭПО, а на его синтез существенное влияние оказывают ионы железа, витамин В₁₂, воспалительные и инфекционные процессы и ряд лекарственных препаратов [34, 81]. Пусковым фактором анемии при ХБП является уремическая интоксикация азотистыми соединениями, гемолитические процессы, эндокринные нарушения, хронические кровопотери, программные диализные процедуры, интоксикация лекарственными препаратами [34, 37].

С увеличением возраста пациентов происходят изменения процессов в регулирующих органах и системах. Так, в углеводном и жировом обменах у пациентов пожилого возраста нередко регистрируется повышенный уровень сахара, даже натощак, что может свидетельствовать о нарушении процессов толерантности организма к углеводам. Нарушение данной адаптации может быть усугублено патологией почек, что неизбежно приводит к диабетической нефропатии [12]. Гликемический гомеостаз сопровождается повышенным отложением жирных кислот и накоплением жиров в почках, печени и других органах, вызывая ещё большую нагрузку на клетки поджелудочной железы и создавая условия для перенапряжения и присоединения ДН. В то же время имеющаяся гипоксия, обусловленная нефрогенной анемией, способствует накоплению недоокисленных продуктов и наряду с уремическим фактором оказывает повреждающий эффект на клетки почек, мозга и сердца [7].

К настоящему времени эритропоэтин изучен как гормон почек, стимулирующий эритропоэз, а также обладающий и другими функциональными свойствами. В числе таких функций на сегодняшний день известно противовоспалительное действие эритропоэтина, его участие в ангиогенезе и регенерации нервной ткани, процессах, замедляющих апоптоз [77]. Широкая функциональная активность эритропоэтина обуславливает наличие рецепторов на различных типах клеток: от эритроцитов и эндотелиальной ткани до кардиомиоцитов и клеток печени. Большое количество таких рецепторов обнаруживается на сетчатке глаза, кишечника и половых железах [202]. Основным депонирующим органом остаётся почка и в частности, перитубулярные клетки, а стимулятором для выброса эритропоэза является

кислородная недостаточность в тканях и органах [1, 182]. Современные научные исследования доказывают, что даже изменения парциального давления кислорода и углекислоты могут быть стимулом для эритропоэза. Так, при гипоксических состояниях происходит выработка фактора гипоксии HIF (hypoxia inducible factor) клетками почек, который, в свою очередь, является активатором транскрипции генов эритропоэтина [3]. Однако по сегодняшний день существует противоречивость взглядов о вопросе концентрации и количестве выработки эритропоэтина при различных патологических состояниях. Одни авторы придерживаются мнения о том, что эритропоэтин производит расчёт минимальной доставки необходимого кислорода, а другие авторы считают, что эритропоэтин осуществляет координационные процессы объёма плазмы и эритроцитарной массы посредством HIF-гетеродимеров. Научные достижения выявили, что гетеродимеры состоят из субъединиц альфа [HIF-1 α и HIF-2 α] и бета [HIF-1 β], при этом альфа является специфичной для нефрогенной анемии. Особенностью данной субъединицы является её способность к разрушению при отсутствии гипоксического фактора, тем самым регулируя баланс синтеза эритропоэтина. Данный механизм многими авторами рассматривается как основной при патогенетических процессах эндотелия сосудов и почечного эндотелия [33].

Как обсуждалось выше, патогенетические аспекты показывают, что на ранних стадиях ДН происходит повреждение клеток клубочков, канальцев и интерстициальной ткани почек. Во многом степень повреждения обусловлена гиперфльтрацией, усилением кровотока и повышением внутривисочечного давления. Учитывая, что усугубляющим фактором является повышенный уровень сахара крови, можно предположить, что процессы гликолизирования происходят интенсивнее на фоне нарастающей уремии и активации ренина, альдостерона и цитокинов [41, 71].

Современные научные исследования свидетельствуют о ведущей роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и кининов в патогенезе нарушений и становлении ДН [130]. Так, по общепризнанным сведениям,

именно данная система участвует в регуляции гемодинамики, системного кровотока и внутрпочечного давления, продукции профиброгенных и ростовых факторов и ремоделировании сосудов [36]. Регуляция этой системы осуществляется посредством влияния большого количества тканевых ферментов (ренин, альдостерон). В настоящее время раскрыты ещё несколько таких ферментов, которым в патогенезе отводится роль в развитии СД, ДН и их осложнений. Именно уровень этих элементов предопределяет то или иное осложнение и прогрессирование заболевания. Кроме того, ряд практических наблюдений позволяет авторам уверенно утверждать, что концентрация тканевых элементов изменяется на доклинических стадиях заболевания. Это обстоятельство в современной практической нефрологии уже используется рядом ведущих клиник мира в качестве предиктора формирования ДН [120]. Следовательно, для практического врача-нефролога появляется возможность своевременной профилактики ДН. Установлено, что активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков ДН, что даёт возможность для более ранней профилактики осложнений [120]. Для практического врача-нефролога диагностика ДН на ранних стадиях является затруднительной и можно только предполагать о начале её формирования, поскольку уровень эритропоэтина сопоставим и приближён к уровню здоровых лиц [от 5 до 30 мМЕ/мл] и зависит от уровня гемоглобина [18]. В то же время ряд исследований не выявляют корреляции между концентрацией гемоглобина и эритропоэтином при ДН, как это происходит при других формах анемии (железодефицитной, апластической, фолиево-дефицитной). Однако по мере прогрессирования ДН и стадии ХБП всегда регистрируется абсолютный дефицит эритропоэтина [107].

По патогенетическому началу формирования нефрогенной анемии авторы сходятся во мнении об абсолютном или относительном дефиците эритропоэтина. Однако противоречивость заключается в спорном вопросе о «сенсорном» или «секреторном» патогенетическом механизме продукции ЭПО в почках. Первый, как правило, является результатом нарушения автономной нейропатии, и это

обстоятельство согласуется с развитием нормохромной анемии, тяжёлой степени ДН, причём на фоне мнимого сохранения фильтрационной функции почек [201]. Так, по данным Mark P.V. et al. [186], для пациентов с СД 2 типа с сочетанной ДН при СКФ более 40 мл/мин развитие нарушений ритма сердца и дыхания обусловлено только лишь формированием нефрогенной анемии и снижением продукции эритропоэтина. Продолжение данного механизма вновь вводит противоречия в мнения авторов о взаимосвязи автономной нейропатии. Одни авторы обосновывают это потерей регуляции и контроля нервной системы, что сопровождается вазоконстрикцию с последующим пусковым фактором продукции эритропоэтина. Другие авторы не согласны с данным мнением, поскольку при трансплантации новой почки, с учётом полной денервации, продукция эритропоэтина возобновляется и со временем соответствует физиологическим нормам [6]. Рассматривая эти гипотезы, ряд авторов указывают на то, что процесс автономной нейропатии может ухудшаться при дефиците эритропоэтина, который обладает нейротекцией, и что нередко регистрируется у части трансплантированных пациентов. В то же время при назначении адекватной терапии рекормоном, восполняя дефицит нейропротекции, состояние пациентов улучшается. Следовательно, многостороннее изучение данных аспектов не всегда выявляет сложные взаимосвязи, и зачастую патогенетические аспекты гипотез противоречат друг другу [48]. В этом плане можно только констатировать, что многие аспекты трансплантации почек, а также патогенетические аспекты нефрогенной анемии при коморбидности с сахарным диабетом и другими патологическими состояниями остаются малоизученными и спорными.

В современной нефрологической литературе многие авторы высказывают мнение о повышенной экскреции эритропоэтина мочой при ДН в результате нарушения его биологической активности гликолизированными процессами. Однако данные гипотезы на сегодняшний день не находят своего полного и достоверного подтверждения. Высказываются также предположения, что гипергликемия опосредованно нарушает функцию эндотелия сосудов [21].

Аспектам недостатка витамина В₁₂ и железа в литературе посвящено немало работ, которые на сегодняшний день считаются полностью изученными и не требуют рассмотрения. Однако вопросы качества питания и энергообеспечения организма в литературе изучены недостаточно и также являются спорными. По данным литературных источников, недостаток питания может у пациентов сказываться на метаболических и трофологических нарушениях, вызывая белково-витаминную недостаточность из-за низкокалорийной диеты. В этом плане нередко в литературе авторы регистрируют у пациентов диабетические формы гастропатий и энтеропатий, а также аутоиммунные нарушения [214]. Так, у 15% пациентов с СД 2 типа регистрируются антитела к париетальным клеткам желудка, у 10% пациентов – антитела к транслугтаминазе, что в прогностическом плане может стать причиной целиакии. Следует согласиться с мнениями ряда авторов о формировании различной патологии гастроэнтерологического типа, обусловленной автономной нейропатией, с развитием нарушения моторики желудка и кишечника [42]. Причём ряд авторов установили взаимосвязь и корреляцию уровня глюкозы крови со степенью симптомов гастропатии и концентрацией *Helicobacter pylori* [42]. В дополнении можно указать, что усугубляющим фактором нефрогенной анемии может также стать недостаток в пище белков, аминокислот, микроэлементов, поскольку практические врачи по вполне понятным причинам запрещают высококалорийную белковую пищу, которая особенно важна для процессов гемопоэза [218, 175].

Алиментарный дефицит железа также является причиной анемии, тогда как его недостаток может быть обусловлен различными факторами (внешними и внутренними), патологическими нарушениями и заболеваниями [209]. Многоцентровые исследования NHANES III позволяют утверждать о влиянии скорости клубочковой фильтрации на показатели гемоглобина и формирование анемии. Так, в исследованиях доказано, что снижение СКФ на 30 мл/мин вызывает снижение гематокрита и запасов железа. Усугубляющим фактором является ДН, которая в 80% случаев является причиной нарушения обмена

железа. В группах исследования с анемией выявлено снижение биодоступности железа у 21,9% пациентов. По всей вероятности, речь идёт о прямой корреляции уровня Hb крови с концентрацией железа, которая была вычислена авторами и составила $R=0,46$; $p<0,001$, а также с уровнем ферритина ($R=0,32$; $p<0,01$) и трансферрина ($R=0,27$; $p<0,05$). Однако при наличии таких корреляционных связей у многих больных повышенной продукцией ЭПО выявлено не было, в то время как при присоединении ДН продукция ЭПО была увеличена в несколько раз. Подтверждения также были найдены при лечении данной категории пациентов, поскольку изолированное назначение препаратов железа не приносило целевых значений картины крови. У таких пациентов всегда возникала необходимость в назначении препаратов, стимулирующих эритропоэз [17, 205].

Гемолитические процессы в крови также могут быть причинами снижения уровня гемоглобина при СД. Так, по данным исследований, в международных клиниках ERBP Clinical [167] было установлено, что чем выше уровень гликозированного гемоглобина [HbA1C], тем ниже осмотическая стойкость эритроцитов. Причиной такого состояния вполне может быть высокий уровень гликемии, высокая концентрация сорбитола и снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах [169]. Кроме того, в литературе описаны случаи возникновения гемолитической анемии у пациентов с ДН, связанные с применением препаратов из группы производных сульфонилмочевины. Немаловажным фактором может явиться снижение антирадикальной системы на фоне повышения процессов свободнорадикального окисления. Такое состояние всегда служит причиной разрушения клеточных мембран и сокращения жизни эритроцитов. Учитывая, что у пациентов с ДН имеются все предрасполагающие факторы для превалирования процессов перекисного окисления на фоне уремии, можно предположить о высокой степени пероксидации и возможности формирования гемолитической анемии [128, 7, 29].

С другой стороны, некоторые фармакологические препараты, применяемые при лечении СД (бигуаниды и тиазолиниды), имеют побочный

эффект в виде снижения концентрации гемоглобина при длительном использовании. Так, применение метформина в течение 2-3 месяцев снижает показатели гемоглобина, что авторы связывают со снижением всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте [42, 34, 149]. Длительное применение тиазолинидов и, в частности, росиглитазона вызывает эффект увеличения объёма плазмы и угнетение эритропоэза, т.е. гипопластическое состояние костного мозга. В литературе такую анемию называют «анемией разведения» [180]. Ранее мы рассматривали патогенез нарушения ренин-ангиотензиновой системы, которое рассматривается авторами как одна из причин анемического синдрома. Так, лечение таких состояний ингибиторами ангиотензина-2 вызывает снижение процессов эритропоэза [192, 172]. По данным исследований, ингибиторы АПФ способствуют повышению уровня стволовых клеток [Ac-SDKP], что опосредованно снижает синтез мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и IL-12 – основных ферментов, ответственных за выработку эритропоэтина [48]. Часть авторов отмечают эти патогенетические эффекты только при очень длительном применении препаратов и рекомендуют их использование, поскольку снижение гемоглобина на 0,25 г/л считается незначительным, тогда как нефропротективный эффект является более высоким [105].

В патогенезе нефрогенной анемии важную роль играет уремический фактор (креатинин, мочевины, азотистые шлаки, токсические уремические продукты), как основной, угнетающий костно-мозговое кроветворение. В последние годы круг уремических токсинов расширился и многими исследованиями доказано, что ингибиторами эритропоэтина могут быть также полиамины (путресцин, кадаверин, спермин, спермидин), которые при уремии в избыточном количестве циркулируют в крови и почечной ткани. Помимо этого выявлено, что полиамины способны высвободить молекулу гема из эритроцитов [56].

Ещё один патогенетический механизм развития нефрогенной анемии у пациентов с ХБП может быть обусловлен влиянием цитокинов: интерлейкинов

и фактора некроза опухоли. Именно с интерлейкинами связана пролиферация и дифференцировка эритроцитарных клеток костного мозга наряду с нарушением метаболизма железа и продукции эритропоэтина в почках [103]. До последнего времени было известно, что основными источниками продукции интерлейкинов являются лейкоциты, но в последние годы открыты и другие клетки, способные продуцировать лейкины. К их числу относятся: эндотелиальные клетки, адипоциты, подоциты, канальцевые эпителиальные, мезангиальные клетки [136]. Установлено, что ожирение, процессы гликолиза, сахарный диабет, дислипидемии, эндотелиальная дисфункция могут быть причинами избыточного выделения интерлейкинов [136, 12]. Ряд экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что инсулин способен подавлять активность кислорода, цитокинов, и это обстоятельство авторами расценивается как прямая зависимость между выработкой инсулина и воспалительными процессами [27]. Следовательно, необходимо согласиться с мнениями авторов о том, что провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе СД и его осложнений, в том числе в формировании ДН. Это подтверждено повышенным уровнем маркеров воспаления при ДН в крови, почках, моче и других биосубстратах организма [57, 117]. Помимо этого, имеются работы, демонстрирующие отрицательное влияние провоспалительных цитокинов на органы и системы организма, вызывая полиорганность поражения при ХБП [71].

Как показали данные литературы, при ДН анемический синдром зачастую является неизбежным состоянием и имеет различные патогенетические механизмы формирования. Многие аспекты формирования нефрогенной анемии остаются малоизученными, а в литературных сведениях авторы имеют противоречивые взгляды на этиопатогенетические аспекты.

1.3. Методы лечения нефрогенной анемии в современных условиях

Коррекция анемического синдрома при ХБП является важной в плане прогноза заболевания, поскольку своевременно начатое лечение гарантирует избежание многих осложнений и продлевает продолжительность жизни

пациентов. На сегодняшний день для коррекции нефрогенной анемии во всех клиниках практической нефрологии врачи считают применение препаратов железа и средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), наиболее целесообразным. Согласно международным протоколам обследования и рекомендациями KDIGO [2012] [178-179], в обязательный план диагностики таких пациентов входит: развернутый анализ крови, определение числа ретикулоцитов, уровня сывороточного железа и трансферрина, количества ферритина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Основным направлением в лечении анемии считается коррекция железа и его соединений, а также назначение ЭСС. Все группы препаратов могут назначаться внутривенно (в/в) или подкожно (п/к). Для препаратов ЭСС п/к применение считается целесообразным, поскольку, по заключению ряда авторов, это способствует более длительному фармакологическому эффекту, снижает риск инфекции для пациентов во время диализа, а также позволяет экономно расходовать препарат [142].

Основным залогом успешности лечения нефрогенной анемии является нормализация показателей уровня железа крови, поскольку сниженные концентрации железа и его соединений считается фактором, снижающим чувствительность организма к ЭСС [105]. Согласно международным стандартам, уровень ферритина менее чем 100 мкг/л расценивается как дефицитное состояние, а более 100 мкг/л – умеренным или функциональным. В соответствии с требованиями к лечению анемии, препараты железа назначаются при уровне трансферрина [НТС-TSAT] $\leq 20\%$, а ферритина ≤ 100 мкг/л, только перорально [10]. Учитывая особенности водно-солевого обмена при ХБП, ряд авторов рекомендуют назначение препаратов кальция за 1-2 часа до приёма железа для улучшения всасывания в желудке. Также не исключена вероятность уремической гастропатии на данных стадиях, что также снижает всасываемость из-за приёма ингибиторов протонной помпы [123, 125]. В соответствии с последними рекомендациями уровень железа и его стабилизация должна быть на уровне сывороточного ферритина, превышающего 200 мкг/л, а уровень насыщения трансферрином должен быть выше 20% (на фоне показателей

ферритина ниже 800 мкг/л). Для пациентов, страдающих ХБП, предпочтительнее назначение препаратов железа в/в, поскольку, по заключению ряда авторов, такое применение вызывает стимуляцию эритропоэза и нормализацию уровня Hb даже при истощённых запасах железа [217]. В современной нефрологической и гематологической практике применяют ряд препаратов железа, показавших наибольшую фармакологическую эффективность: карбоксимальтозат железа («Феринжент»), сахарат железа («Венофер»), глюконат железа («Феррлецит»), декстран железа («КосмоФер»). Все перечисленные препараты, как указывается в литературе, представлены сферическими железоуглеводными коллоидами, что даёт определённое преимущество в плане их безопасности [110, 127].

Несмотря на множество литературных сведений, указывающих на высокую фармакологическую эффективность препаратов железа при в/в применении, описываются их побочные эффекты. Среди наиболее частых случаев регистрируется перенасыщение организма железом (ферритин >1124–1798 ммоль/л), что ведёт к усилению окислительного стресса [7, 205, 171]. Помимо этого, с осторожностью рекомендуется применение железа при воспалительных процессах, т.к. оно может усугублять воспаление и клиническую картину основного заболевания.

Основываясь на ряде отрицательных эффектов в/в применения железа, в некоторых клиниках мира данный метод считается неприемлемым для пациентов с ХБП и ДН, поскольку отмечен высокий уровень окислительного стресса, ухудшение показателей эндотелиальной дисфункции, усиление воспалительных процессов в почках и других органах, угнетение функций иммунной системы с усугублением недостаточности почек [113, 173].

Как отмечается в большинстве клинических рекомендаций, при в/в использовании препаратов железа имеется риск возникновения аллергических реакций и побочных эффектов. Наиболее распространёнными в последние годы стали артериальная гипотензия, немотивированная одышка, анафилаксии [64]. По данному аспекту литературные источники сводятся к мнению о молекулярной массе и качественному составу раствора. Так, низкомолекулярные растворы

способны более быстро высвободить в плазму крови железо, вызывая катализирующее действие кислорода с последующим повреждением тканей. Более высокомолекулярные растворы железа обладают медленным высвобождением, что, однако, не гарантирует аллергические реакции [11].

Во многих исследованиях показано, что комбинированное применение препаратов железа и ССЭ приводит к более эффективным результатам и является экономически целесообразным из-за возможности снижения доз ССЭ [3, 4]. Авторы представили результаты комбинированного лечения с применением венофера и рекормона у 146 больных с ХБП, из которых 25 находились на программном гемодиализе. Больных наблюдали в течение года, на протяжении которого они получали препарат эпоэтина рекормон подкожно и препарат железа венофер внутривенно.

На сегодняшний день все практические нефрологи отмечают побочные реакции ЭСС в виде боли в месте введения, гриппоподобные состояния, повышенные уровни АД, тромбоэмболические осложнения. Среди редких осложнений отмечена парциальная красноклеточная аплазия, которая формируется в результате образования антител к экзогенному ЭСС [54]. Среди основных механизмов, увеличивающих потребность эритропоэтина, авторы считают наличие депо, которые способны удерживать его в течение долгого времени. К таким органам относят эндотелий сосудов, клетки мозга, печени, скелетные мышцы [189].

Согласно рекомендациям и протоколам, лечение ССЭ начинают с эпоэтина- α и эпоэтина- β [High-volume]. Дозировка эпоэтина- α и эпоэтина- β у пациентов с ХБП на фоне нефрогенной анемии на начальных этапах терапии должна составлять по 20–50 ЕД/кг трёхкратно в течение 7 дней. При использовании Дарбэпоэтина начальные дозировки препарата составляют по 0,45 мкг/кг либо по 0,75 мкг/кг. Их поддерживающая доза зависит от эффективности лечения, которое направлено на достижение целевой концентрации гемоглобина в крови. Терапию можно считать успешной при увеличении показателей гемоглобина в крови на 10-20 г/л в течение 30 суток

после начала терапии при двукратном применении препарата в течение 7 дней [174]. Но стоит подчеркнуть, что доза применяемого лекарственного вещества может значительно изменяться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и его возраста. Необходимость применения больших доз лекарственного вещества (275–350 МЕ/кг/нед.) является обоснованным для детского организма. Рандомизированные исследования показали, что п/к введение дарбэпоэтина- α всегда связано с повышенным восприятием болевого синдрома по сравнению эпоэтинлм- β [168]. Как указывается в литературе, при комплексном лечении эпоэтином выделено два этапа. Первый этап (период стабилизации) заключается в достижении целевого уровня Hb до нормативных показателей. На данном этапе, при его эффективности, прирост уровня Hb должен составить 10–20 г/л/мес., а уровень гематокрита (Ht) – 0,5–1,5%/мес. Второй этап считается поддерживающим. На этом этапе доза эпоэтина должна быть уменьшена на 25–30% от вводимой первоначально с комплексным применением препаратов железа [10].

Из многочисленного списка препаратов ССЭ, рекомендованных в РФ, наиболее предпочтительным для лечения нефрогенной анемии является рекормон («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) [191]. По сообщениям авторов, данный препарат хорошо переносится пациентами и практически не вызывает аллергических и побочных реакций. По сравнению с другими препаратами, у рекормона не отмечено случаев энцефалопатии, тромбозов и судорог. При лечении рекормоном АД всегда остаётся стабильным и при необходимости легко поддаётся медикаментозной коррекции. Более того, у многих пациентов при лечении рекормоном отмечается уменьшение массы миокарда, что является весьма благоприятным признаком [56]. С другой стороны, длительное применение ССЭ неизбежно приводит к ремоделированию миокарда, высокому тромбоэмболическому риску и прогрессированию склероза почек [105].

Современная нефрология располагает новыми глифлозинами, способными ингибировать натрий-глюкозный котранспортер (SGLT2), который находится в

проксимальных канальцах почек. Применение данных препаратов существенно снижает нагрузку на почечную паренхиму путём снижения уровня гликемии и снижения АД в почках. Помимо этих патогенетических аспектов замечено снижение массы тела и уровня мочевой кислоты, что благоприятно действует на клиническую картину основного заболевания. Это обусловлено не только диуретическим, но и натрийуретическим действием препарата. Авторы отмечали также опосредованный эффект в виде уменьшения уровня альбуминурии, уровня глюкозы в моче и улучшение васкуляризации в почечных артериях [211, 212, 200]. У многих пациентов с ДН и ХБП при применении данных препаратов более 2-3 месяцев отмечается гиперфльтрация в живых нефронах. Со стороны морфологических изменений следует отметить улучшение митохондриального комплекса в клетках почек, что обусловлено, в первую очередь, нормализацией ионного обмена. В современной литературе в последние годы широко обсуждаются аспекты протективного влияния в виде развития противовоспалительного эффекта и антирадикального воздействия в почках путём действия ингибиторов SGLT2. На сегодняшний день при ДН глифлозины являются препаратами первой группы выбора [58, 29].

В плане ранней диагностики анемии могут быть использованы также натрийуретические пептиды. Проведённые профессором А.М. Мамбетовой рандомизированные исследования показали повышение уровня натрийуретических пептидов и, в частности, NT-proBNP, на 28,7% на начальных (компенсированных) стадиях ХБП [83, 114]. По мере прогрессирования заболевания этот пептид увеличился в динамике с 57,4% до 80%. В терминальных стадиях ХБП уровень пептида NT-proBNP имел превышение в десятки раз. Следовательно, измерение и мониторинг динамики изменений данного пептида можно использовать как маркёр для прогноза и оценки эффективности лечения пациентов с ХБП при ДН.

Новая стратегия лечения ДН основана на экспериментальных исследованиях, которые позволили авторам установить, что при увеличении экспрессии белка SIRT1 у клеток-подоцитов наблюдается снижение

протеинурии у мышей с ДН. Это обстоятельство послужило поводом для разработки совершенно новых препаратов – агонистов SIRT1 [20]. Препараты растительного происхождения ресвератрол и BF175 в Китайской республике прошли апробацию, испытания на животных и людях и показали свою эффективность в плане снижения протеинурии при ДН, а также увеличении количества функционирующих нефронов в почках. В последующем разработанный ещё более новый препарат «Пуэрарин» обладал прямым эффектом активации SIRT1, что обеспечивало быстрый нефропротективный эффект при ДН. На основании данных исследований были разработаны ещё более новые модели препаратов с нефропротективным эффектом – ингибиторы бромодомена (MS417). Следовательно, новые научные работы в лечении ХБП при ДН направлены на разработку потенциальных средств нефропротективного действия, замедляющих прогресс ДН [5].

Не последнее место в лечении нефрогенной анемии и ДН имеет концентрация витамина D, поскольку замечена связь его снижения с усилением прогрессирования ДН в несколько раз. При восполнении витамина D отмечена обратная тенденция улучшения фильтрационной и концентрационной функции почек [81].

Лечение нефрогенной анемии (анемия Брайта) является экономически дорогостоящим. В этой связи современная наука предлагает новые стратегии в лечении нефрогенной анемии. Альтернативными методами явились новые химические вещества, стимулируемые в результате гипоксии [hypoxia inductor factors – HIF]. Вследствие стимулирования HIF-стабилизаторов усиливается эндогенная продукция ЭПО. Факторы HIF-1 и HIF-2 определены как ключевые патогенетические медиаторы клеточного гемостаза. Им принадлежит регуляция доставки кислорода тканям и органам и, соответственно, адаптивные процессы. Более того, они обладают регуляторными функциями в отношении экспрессии генных продуктов, сосудодвигательных механизмов, доставки глюкозы, процессов образования эритроцитов, новых капиллярных сосудов, процессов апоптоза, пролиферации клеток [77]. Принцип влияния новых лекарственных средств

заключается в следующем: в результате кислородной гипоксии происходит кумуляция α -субъединицы, которая соединяется с β -субъединицей, вследствие чего усиливается активность генов эритропоэтина [48, 17].

HIF-стабилизаторы представляют собой субстанцию из химических соединений, которые обладают возможностью имитации ответной реакции на гипоксию тканей, тем самым оказывая угнетающее воздействие на фермент пролилгидролазу, с дальнейшими усилением процессов эритропоэза [54]. Конкурентным действием этому препарату является разработка нового средства кетоглутарата FG-4592 [FibroGen] и GlaxoSmithKline, способного индуцировать экспрессию различных генов [67]. Следовательно, совершенно новой стратегией в лечении нефрогенной анемии является разработка средств, способных воздействовать на гены эритропоэза [3, 82].

Современная наука разрабатывает новые подходы к лечению нефрогенных анемий и одним из таких направлений является принцип действия на медиаторы выживания эритроида. Эритроид представляет продукт белкового происхождения гена Gas-6, способного повышать выживание клеточных линий эритроида.

Таким образом, подводя итог аналитическому обзору литературы, можно составить несколько заключений:

- В последние годы во всём мире регистрируется неуклонная тенденция увеличения пациентов с СД и по прогнозным оценкам их численность в 2025 году будет составлять более 500 млн человек. Пропорционально заболеваемости СД увеличивается число пациентов с ДН, и соответственно, ХБП.
- Манифестация клинической картины ДН и возникающей на её фоне ХБП может быть разнообразна от длительно скрытого начального периода в одних случаях, до прогрессивного начала полиорганных поражений в других случаях.
- Всегда при наличии данного континуума заболеваний регистрируются

поражения многих органов, а патогенетические связи этих заболеваний тесно переплетаются и усугубляют друг друга.

- Анемический синдром появляется у подавляющего большинства пациентов с ХБП при ДН, являясь предвестником неблагоприятного прогноза.

Современная наука сделала множество новых открытий в лечении нефрогенной анемии и ХБП. Среди них разработка новых препаратов натриуритических пептидов, НИФ-стабилизаторы, препараты, воздействующие на гены ЭПО; препараты действия на медиаторы выживания эритроида, препараты тормозного специфического гена Gas-6.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных лиц

В соответствии с поставленными задачами и целью работы было обследовано 120 пациентов – жителей Республики Таджикистан. Всем пациентам верифицирован диагноз: «ХБП, диабетическая нефропатия». У всех обследованных пациентов был СД 2 типа. Для обследования отбирались пациенты, ранее не получавшие лечение эритропоз стимулирующими препаратами, что было продиктовано получением достоверных результатов исследования в гематологическом направлении. Обследование и стационарное лечение пациентов проведено согласно нефрологическому протоколу обследования в условиях нефрологического отделения ГМЦ № 2 К.Т. Таджикиева (г. Душанбе). Исследования проведены за период с 2014 по 2020 гг.

Критериями включения пациентов в обследование явились:

- ✓ сахарный диабет 2 типа и диабетическая нефропатия (документированное подтверждение нарушений фильтрационной функции почек);
- ✓ формирование ХБП на фоне СД 2 типа, начиная с ХБП С3А стадии до терминальной С5 стадии.

Критериями исключения явились:

- ✓ ХБП, обусловленная вторичной нефропатией на фоне гломерулонефрита, системных заболеваний, АГ, аутоиммунных нарушений, МКБ, поликистозов;
- ✓ анемический синдром, обусловленный другими этиологическими факторами, без признаков почечной недостаточности;
- ✓ Онкологические заболевания почек и органов мочевыделительной системы;
- ✓ пациенты, ранее получавшие лечение ССЭ.

Для изучения клинических особенностей анемии в основную группу включены 120 пациентов, которые были распределены на подгруппы (по 30 человек в каждой группе) по степени изменения СКФ (как главного маркера

почечного повреждения), согласно Национальным рекомендациям Научного общества нефрологов России (2012) и международным рекомендациям KDIGO (2012):

- ✓ I группа – ХБП С3А стадии с СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73м²;
- ✓ II группа – ХБП С3Б стадии с СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73м²;
- ✓ III группа – ХБП С4 стадии с СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73м²;
- ✓ IV группа – ХБП С5 стадии (терминальная стадия) с СКФ <15 мл/мин/1,73м².

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (для установления нормативных данных), сопоставимых по полу, возрасту и климато-географическим условиям проживания. Для верификации диагноза ХБП использовали соответствие стадий ХБП (С) кодировке МКБ-10 (N18) согласно рекомендациям ВОЗ (2007): С3А и С3Б – N18.3, С4 – N18.4, С5 – N18.5. В обследовании было 49 пациентов мужского пола и 71 пациент женского пола. В литературных источниках РФ и по данным Европейской статистики заболеваемость ХБП одинаково встречается среди лиц мужского и женского полов. Однако по нашим данным в нефрологическое отделение большей частью госпитализируются пациенты женского пола (таблица 2.1).

Таблица 2.1. – Распределение пациентов по половому признаку

Стадия ХБП	Женщины		Мужчины	
	абс.	%	абс.	%
Контрольная группа (n=20)	12	10,0	8	6,7
ХБП С3А (n=30)	20	16,7	10	8,3
ХБП С3Б (n=30)	17	14,2	13	10,8
ХБП С4 (n=30)	12	10,0	18	15,0
ХБП С5 (n=30)	22	18,3	8	6,7
Всего	71	59,2	49	40,8

Возрастной анализ обследованных пациентов показал, что основную часть составляют лица пожилого возраста (т.е. старше 63 лет). Для РТ пенсионным

является возраст старше 63 лет (для мужчин), в соответствии с чем лица старше 63 лет учитывались отдельно, и их общая численность составила 60 (50,0%) человек. Возрастную группу от 56 до 63 лет составили 38 (31,6%) человек. Лица от 45 лет до 55 лет составили 22 (18,3%) человек. Средний возраст обследованных пациентов составил 59,4±1,1 лет (таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Распределение обследованных по возрасту (n=120)

Возраст	ХБП С3А, С3Б		ХБП С4		ХБП С5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 45 до 55 лет	14	11,6	3	6,4	5	4,1
От 56 до 63 лет	18	15,0	12	10,0	8	6,6
От 64 и старше	28	23,3	15	12,5	17	14,1
Общ. количество	60		30		30	

Примечание: % рассчитан от общего количества обследованных пациентов (120), $p > 0,05$ при сравнении между группами (по критерию χ^2).

Всем пациентам в условиях отделения проведены исследования согласно нефрологическому протоколу (приложение 1), включающему общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования. Диагностическими критериями ХБП явились маркёры почечного повреждения согласно международным рекомендациям и НОН РФ. Согласно KDIGO (2012), учитывались следующие показатели: снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², альбуминурия в утренней порции мочевого осадка, общая суточная протеинурия, а также изменения мочевого осадка, изменения электролитного состава крови и мочи, оценка уровней креатинина, мочевины и калия сыворотки, структурные изменения при визуальных методах исследования. Диагноз ХБП верифицировался на основании выявления основных маркеров повреждения почечной ткани при трехмесячном повторном выявлении.

Индексацию ХБП по уровню альбуминурии проводили согласно рекомендациям KDIGO (2012), которая включает значения суточной экскреции альбумина (СЭА), отношение альбумин/креатинин мочи (Ал/Кр), суточную экскрецию белка (СЭБ), отношение общий белок/креатинин (Об/Кр). Согласно

рекомендациям KDIGO (2012), пациенты были распределены на 3 категории по индексации альбуминурии: А1 – оптимальная или незначительно повышенная, А2 – высокая, А3 – очень высокая. Для различных категорий ХБП приняли следующую градацию показателей альбуминурии:

- САЭ (мг/сут): А1 – ниже 30, А2 – 30-300, А3 – более 300;
- Ал/Кр (мг/моль): А1 – ниже 3, А2 – 3-30, А3 – более 30;
- СЭБ (мг/сут): А1 – ниже 150, А2 – 150-500, А3 – более 500;
- Об/Кр (мг/моль): А1 – ниже 15, А2 – 15-50, А3 – более 50.

В соответствии с показателями пробы Зимницкого и относительной плотности мочи при единичном анализе оценивали осмотическую функцию почек, а также рассчитывали осмолярность крови и мочи с вычислением коэффициента, клиренса и реабсорбции осмотически свободной воды.

В протокол обследования были включены УЗИ почек в динамике, рентгенологические исследования, дуплексное ультразвуковое исследование почечных артерий. По необходимости оценивалась васкуляризация и степень эхогенности, ангиография почечных сосудов, ЭКГ, ЭхоКГ, исследование сосудов глазного дна.

Для оценки анемического синдрома в соответствии с Клиническими рекомендациями НОН РФ в комплекс гематологических исследований было включено определение следующих показателей: уровень Hb, эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объём – MCV и среднее содержание гемоглобина – MCH). Также в комплексе оценки степени анемического синдрома определялось количество ретикулоцитов – для анализа активности эритропоэза, уровень сывороточного железа – для анализа динамики обмена железа, ферритин в сыворотке крови – для определения депо железа; уровень С-реактивного белка в сыворотке крови – для оценки степени воспалительных процессов (при необходимости). Для всех пациентов в обязательном порядке проводился расчёт лейкоцитарной формулы с определением количества тромбоцитов.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1977), анемия подразделена на три степени: Лёгкую степень считали при регистрации Hb 119–90 г/л; средней степени тяжести считали анемию с Hb от 89–70 г/л; тяжёлую степень анемии фиксировали при Hb от 69 г/л и ниже.

Согласно международным рекомендациям группы экспертов KDIGO (2012), у пациентов с ХБП при СД 2 типа целевым уровнем гемоглобина приняли 100 г/л (нижняя граница целевого диапазона гемоглобина для больных с ХБП).

Уровень артериальной гипертензии (АГ) оценивали в соответствии с критериями почечного раздела международных клинических рекомендаций:

- Оптимальное (целевое) АД: 140 мм рт. ст. систолическое, 90 мм рт. ст. – диастолическое давление.
- АГ I степени: 140-159 мм рт. ст. систолическое, 90-99 мм рт. ст. диастолическое давление.
- АГ II степени: 160-179 мм рт. ст. систолическое, 100-109 мм рт. ст. диастолическое давление.
- АГ III степени: более 180 мм рт. ст. систолическое, более 110 мм рт. ст. диастолическое давление.

В биохимических анализах крови и мочи определяли и учитывали концентрацию общего белка, альбумина, липидов крови, мочевины крови и мочи, креатинина крови и мочи. Также определялись концентрации электролитов: ионов натрия, калия, кальция, хлора, фосфора. Печеночные пробы определялись в динамике при поступлении и выписке из стационара. Согласно Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению нефрогенной анемии (2014), абсолютный дефицит железа устанавливали при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л при уровне ферритина, не превышающего 500 мкг/л. Показатели обмена железа определяли до начала терапии ССЭ и 1 раз каждый месяц.

Была проведена комбинированная терапия анемии препаратами железа и ССЭ на фоне этиопатогенетической и симптоматической терапии основного

заболевания. Лечение проведено в количестве 30 пациентов в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и клиническими рекомендациями НОН РФ.

В качестве препарата железа использовался «Венофер» (Vifor International Inc., Швейцария) – железо(III)-гидроксид-сахарозный комплекс. При верификации у пациента железодефицитного состояния назначался венофер (по 100 мг/неделя) до достижения целевых показателей, и далее снижали дозу на 50% (поддерживающая доза) в течение 6 месяцев. Венофер вводили внутривенно, в среднем 20 мг/мин. Терапию анемии венофером проводили под обязательным ежемесячным лабораторным контролем показателей обмена железа.

Решение о продолжении терапии железом принимали с учётом ответа пациента на препарат (лабораторная оценка состояния обмена железа через месяц после начала терапии), уровня гемоглобина, чувствительности пациента к терапии ССЭ и дозы ССЭ (у пациентов, получающих ССЭ), кровопотерь и клинического состояния пациента.

Для коррекции эритропоэтина использовался препарат эпоэтина бета – «Рекормон» («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Назначение рекормона начинали при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л и нормализации показателей обмена железа. 1-й этап лечения препаратом «Рекормон» (этап коррекции) включал цель достижения нижней границы целевых показателей Hb в течение 4-5 месяцев. 2-ой этап включал назначение поддерживающей дозы. На первом этапе лечения рекормон вводился п/к не более 100 МЕ/кг массы тела в неделю, а на 2-ом этапе снижали дозу на 50% от исходной. Коррекцию дозы препарата проводили в зависимости от концентрации гемоглобина, скорости его изменения, текущей дозы препарата и клинической ситуации. Мониторирование содержания гемоглобина в фазе коррекции проводили каждые 2 недели, в поддерживающей – 1 раз в месяц. В фазе коррекции поддерживали скорость повышения концентрации гемоглобина 10-20 г/л в месяц. При изменении уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л или более чем на 20 г/л проводили поэтапную коррекцию дозы Рекормона на 25% в большую или меньшую сторону. Если

скорость увеличения концентрации Hb составляла > 20 г/л в месяц, общую недельную дозу рекормона уменьшали на 25%, а при колебании концентрации Hb < 10 г/л – увеличивали на 25%. Изменение дозы рекормона проводили не чаще одного раза в месяц.

При достижении концентрации гемоглобина 115 г/л, терапию рекормоном временно приостанавливали до тех пор, пока гемоглобин не начинал снижаться. При снижении уровня гемоглобина до 100 г/л терапию возобновляли в дозе на 25% ниже предыдущей дозы.

Состояние пациента, при котором невозможно было достичь целевого уровня Hb при назначении рекормона в дозе более 300 МЕ/кг, мы считали как резистентность к ССЭ. При недостаточной эффективности применения рекормона у пациентов, не допускали эскалацию дозы более чем на 100% от первоначальной дозы, которая была рассчитана в зависимости от роста-весового показателя. При обнаружении резистентности проводили дополнительные исследования для выявления и коррекции возможных причин низкой чувствительности (дефицит железа, воспалительные заболевания, хроническая кровопотеря, гиповитаминозы, недостаточность питания, неадекватный диализ, побочные эффекты других препаратов).

На каждого пациента была заполнена специально разработанная карта-обследования, куда были внесены показатели всех проведённых методов исследования, а также анамнестических данных, данных объективного осмотра в соответствии с представленной таблицей 2.3 объёма проведённых исследований.

Таблица 2.3. – Объём и кратность проведённых исследований

Наименование исследования	Количество × Кратность	Всего
Общеклинические анализы крови, мочи	120 × 10	1200
Биохимический анализ крови	120 × 6	720
Проба Ничипоренко-Зимницкого	120 × 2	240
Исследование осадка мочи	120 × 2	240
Определение осмотической концентрации мочи, крови	120 × 2	240

Продолжение таблицы 2.3

Определение концентрации креатинина и мочевины крови, мочи	120 × 6	720
Определение альбуминурии/протеинурии	120 × 6	720
Расчёт СКФ (по формуле СКД-EPI)	120 × 6	720
Эритроцитарные индексы (MCV, MCH)	120 × 6	720
Исследование показателей обмена железа (концентрация сывороточного железа и ферритина)	120 × 7	8400
Определение концентрации электролитов плазмы: натрия, калия, кальция, хлора, фосфора.	120 × 2	240
УЗИ почек	120 × 6	720
Дуплексное ультразвуковое исследование почек	56 × 1	56
КТ почек	9 × 1	9
Экскреторная урография	26 × 1	26
ЭКГ	120 × 6	720
Рентгенологическое исследование грудной клетки	120 × 2	240

2.2. Методы специальных исследований

Все специальные методы исследования были выполнены при совместном участии с коллегами из лаборатории реанимации и детоксикации РТ. Функциональное состояние почек оценивалось согласно клиническим рекомендациям НОН РФ и KDIGO [2012]. Определение показателей парциальных функций почек было основано на наиболее достоверных методиках в соответствии с комплексной пробой М.Д. Джавадзаде в модификации Е.М. Тареева. Наиболее важным аспектом в исследованиях явилось определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ определяли по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи, собранной по методу Реберга и рассчитанной по формуле Cockcroft и Gault:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \text{C creat} \times \frac{1.73}{\text{ПТ}} \times \frac{115}{173 - \text{возраст(годы)}}$$

где: Ccreat – клиренс эндогенного креатинина, ПТ – поверхность тела.

$$\text{Ccreat (мл/мин)} = \frac{\text{Ucreat} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{\text{Pcreat} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}$$

где: Ucreat и Pcreat – креатинин в моче и плазме крови.

Для получения более достоверной картины о фильтрационной способности почек при тяжелых состояниях пациента в терминальных стадиях применяли уравнения для расчёта СКФ согласно клиническим рекомендациям Сотрудничества по эпидемиологии хронического заболевания почек (СКД-ЕPI) [Levey A.S.]:

$СКФ = 141 \times \min(\text{Креатинин в сыворотке крови} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Креатинин в сыворотке крови} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Возраст}} \times \text{Пол} \times \text{Раса}$.

- κ и α учитываются следующим образом:
 - для мужчин: $\kappa = 0.9$, $\alpha = -0.411$;
 - для женщин: $\kappa = 0.7$, $\alpha = -0.329$.
- Пол учитывается следующим образом:
 - для мужчин: пол = 1;
 - для женщин: пол = 1.018;
- Раса учитывается следующим образом:
 - для темнокожих: раса = 1;
 - для всех других рас: раса = 1.018;

Определение показателей креатинина в сыворотке крови и моче, согласно предписаниям методики Фолина, проводилось в утреннее время. Концентрация креатинина в крови и моче определялась по данным экстинкции фотометра, по калибровочной кривой, которая предварительно вычерчивалась для колориметра ФЭК-56. По показателям содержания креатинина в моче и крови и минутному диурезу мы вычисляли клубочковую фильтрацию: $СКФ = U_C \times V / P_C$, где:

- СКФ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)
- U_C – концентрация креатинина в моче (ммоль/л)
- P_C – концентрация креатинина в крови (ммоль/л)
- V – объем мочи, выделяемой в минуту (мл/мин)

Также проведены исследования осмотической функций крови и мочи согласно рекомендациям НОН РФ и KDIGO [179].

Содержание ионов хлора и фосфора в плазме и моче определяли

титрометрически. Содержание ионов кальция в крови и моче определяли методом комплексометрического титрования с индикатором мурексидом.

Этап I. Формирование целей и задач	Цель	Выявить частоту и ранние клинико-лабораторные симптомы формирования анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией с оценкой эффективности лечения			
	Задачи	Определить частоту и клинико-лабораторные проявления анемического синдрома у больных ДН в аспекте формирования стадий ХБП	Изучить взаимосвязь клинических проявлений анемического синдрома с функциональным состоянием почек, артериальной гипертонией, азотемией и протеинурией у больных ДН при различных стадиях ХБП	Изучить эффективность комбинированной терапии анемического синдрома у больных с ДН рчЭПО (Рекормон) в сочетании с сахаратом железа (Венофер)	Разработать тактику ведения пациентов с ХБП при ДН, осложненной нефрогенной анемией, с анализом вероятных трудностей диагностики и лечения в условиях нефрологического отделения.
Этап II. Определение и выбор объекта	Материал	Пациенты с С3 – С5 стадиями ХБП при СД 2 типа (n=120)			
	Сбор данные	Гр. 1 (С3А): СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=30)	Гр. 2 (С3Б): СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=30)	Гр. 3 (С4): СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=30)	Гр. 4 (С5): СКФ>15 мл/мин/1,73м ² (n=30)
Этап III. Проведение исследований	Методы	Общеклинические (объективное обследование, общий анализ крови и мочи, мониторинг АД, УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), специальные лабораторные (исследование осадка мочи, определение осмотической концентрации мочи и крови, определение концентрации креатинина и мочевины крови и мочи, определение альбуминурии/протеинурии, расчёт СКФ, определение эритроцитарных индексов, исследование показателей обмена железа, исследование витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты, определение концентрации электролитов плазмы), специальные инструментальные (КТ, дуплексное УЗИ почек, экскреторная урография).			
	Тип	Проспективное, когортное исследование.			
Этап IV. Анализ и выводы	Обработка данных	Статистический анализ (множественное сравнение абсолютных величин независимых выборок делали по Н-критерию Крускала-Уоллиса (ANOVA), парные сравнения – по U-критерию Манна-Уитни, сопоставление независимых относительных величин по ф-критерию Фишера, зависимых – по критерию χ^2).			
	Выводы	Обсуждение результатов, формирование заключений и практических рекомендаций.			

Рисунок 2.1. – Дизайн и этапы проведения исследований

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы в информационной среде Excel «Statistica Plus». Для получения достоверных показателей вычислены средние значения абсолютных показателей (M) и их стандартизированные отклонения ($\pm m$). Относительные показатели вычислены в процентах (%). Множественные сравнения независимых групп проводились по H-критерию Крускала-Уоллиса (ANOVA). Парные сравнения между независимыми группами – по U-критерию Манна-Уитни, между зависимыми – по T-критерию Вилкоксона. Независимые относительные величины сопоставлялись по критерию χ^2 и по ф-критерию Фишера. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$ [129].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

3.1. Оценка клинического состояния при различных стадиях хронической болезни почек

Отличительной особенностью диабетической нефропатии от других эндокринных заболеваний является высокая частота и прогрессивное течение различных осложнений. Аспекты клинического течения ДН при ХБП во взаимосвязи с функциональным состоянием других органов и систем в условиях жаркого климата Республики Таджикистан остаются малоизученными. В то же время изучение особенностей и ранних клинических симптомов и синдромов в зависимости от неизбежно развивающейся почечной недостаточности, а также изучение факторов риска развития осложнений позволяют определить направления для медикаментозной профилактики на этапах формирования хронической болезни почек. Так, среди многочисленных маркеров почечного разрушения и повреждения для исследования нами выбраны основные клиничко-функциональные показатели, достоверно характеризующие функции почек.

На основании обследованных маркёров почечного повреждения в исследование включены 120 больных с ХБП 3, 4 и 5 стадий, развившейся на фоне СД 2 типа. В обследовании было 49 (40,9%) пациентов мужского пола и 71 (59,1%) пациент женского пола. Возрастной анализ обследованных пациентов показал, что основную часть составляют лица пожилого возраста (старше 63 лет). Лица этой возрастной группы составили 60 (50,0%) человек. Возрастную группу от 56 до 63 лет составили 38 (31,6%) человек. Лица от 45 лет до 55 лет составили 22 (18,3%) человека (рисунок 3.1). Средний возраст обследованных составил $58,7 \pm 7,2$ лет. Средняя продолжительность СД у обследованных больных составила $11,9 \pm 4,9$ лет и в группах она имела склонность к увеличению по мере нарастания степени тяжести ХБП (рисунок 3.2).

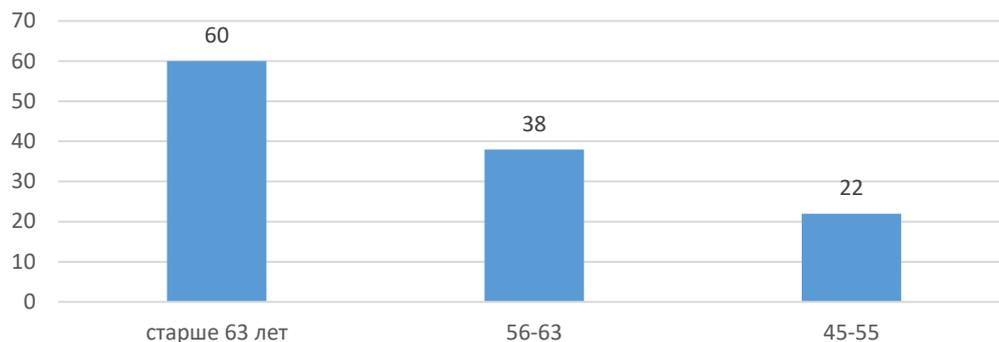


Рисунок 3.1. – Распределение больных по возрастным группам (n=120)

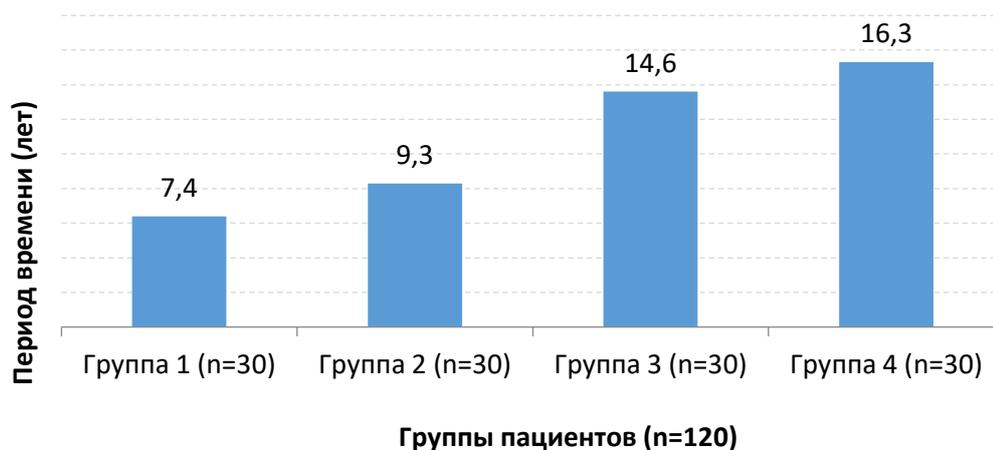


Рисунок 3.2. – Средняя продолжительность сахарного диабета в исследуемых группах

Среди обследованных преобладали пациенты, у которых продолжительность СД составляла 11-15 лет (рисунок 3.3). Первые признаки ДН появились в среднем через $7,0 \pm 2,4$ лет от момента начала СД.

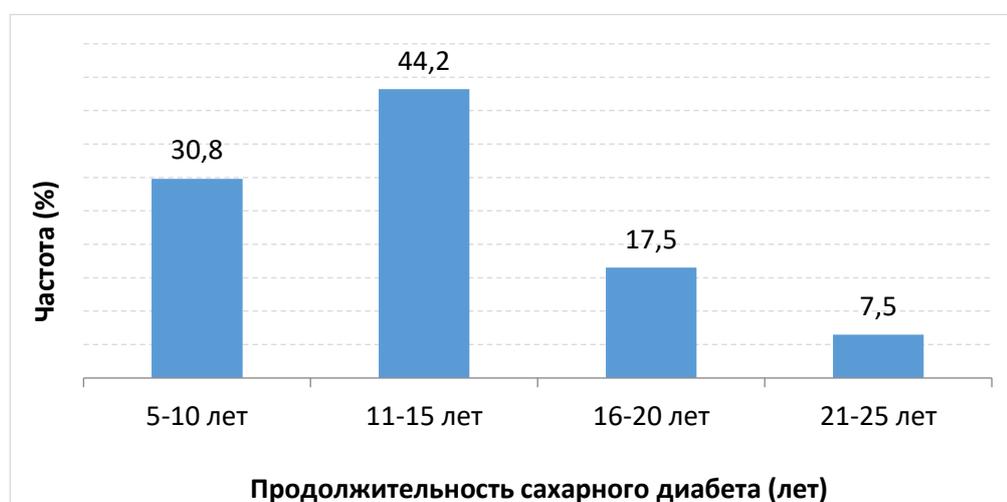


Рисунок 3.3. – Распределение количества пациентов по средней продолжительности сахарного диабета

Индекс массы тела (ИМТ) среди обследованных колебался от 18,0 до 46,8 кг/м², а среднее значение ИМТ составило 29,6±3,4 кг/м² (рисунок 3.4).

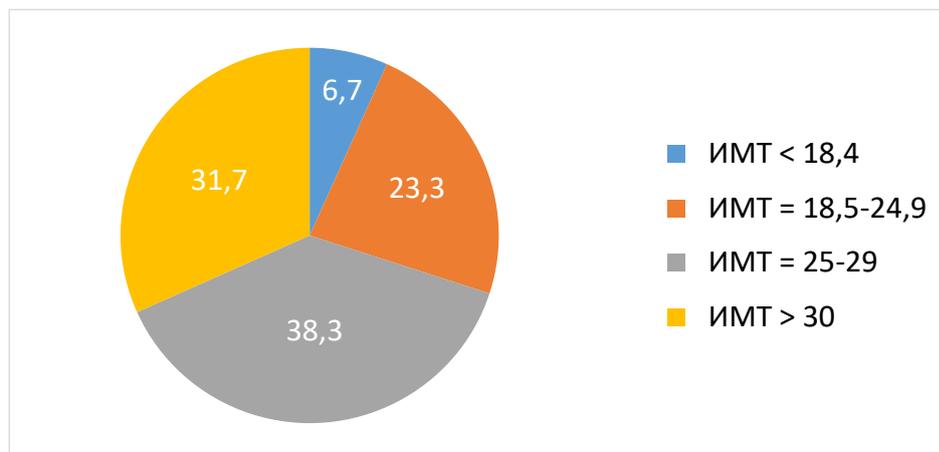


Рисунок 3.4. – Частота (в %) недостаточной, нормальной, избыточной массы тела и ожирения у обследованных пациентов

Среди обследованных преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ = 25–29 кг/м²) и ожирением (ИМТ>30 кг/м²), составляя соответственно 38,3% и 31,7%. У 28 пациентов (23,3%) отмечена нормальная масса тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²), у 8 пациентов (6,7%) – недостаточная масса тела (ИМТ <18,4 кг/м²). Следует отметить, что ИМТ рассчитывался в первые дни поступления, а также в динамике лечения. При этом проводилась коррекция результатов с учётом исчезновения отёчного синдрома.

Анализ клинических симптомов у больных с 3, 4, 5 стадиями ХБП при ДН показал наибольшую частоту сочетания ренальных симптомов с кардиальными, диспептическими и анемическими (таблица 3.1). Артериальная гипертония (АГ) выявлена у 86,7% обследованных. Частота АГ в группах 1, 2, 3 и 4 составила соответственно 80,0%, 86,7%, 86,7%, и 93,3%. Умеренная АГ наблюдалась лишь у 20% больных и выявлялась преимущественно у больных 1 и 2 групп. АГ средней и тяжёлой степеней выявлялась у 23,3% и 36,7% больных соответственно, главным образом, у пациентов 3 и 4 групп. Практический опыт и данные литературных источников [литература] показывают более частое и тяжёлое течение АГ у больных с ДН, по сравнению с популяцией больных с гломерулопатиями другой природы. Данное положение также подтверждается

исследованиями наших сотрудников [Соибов Р.И., Сулейманова З.А., Шокиров Ю.А.].

Таблица 3.1. – Частота основных клинических симптомов ХБП при диабетической нефропатии

Основной синдром		Стадии ХБП				Всего (n=120)
		Группа 1 (3А стадия ХБП), n=30	Группа 2 (3Б стадия ХБП), n=30	Группа 3 (4 стадия ХБП), n=30	Группа 4 (5 стадия ХБП), n=30	
Ренальные синдромы	Артериальная гипертензия:	24 (80,0%)	26 (86,7%)	26 (86,7%)	28 (93,3%)	104 (86,7%)
	1 степень	8 (26,7%)	12 (40,0%)	4 (13,3%) $p_2 < 0,05$	4 (13,3%) $p_2 < 0,05$	28 (23,3%)
	2 степень	10 (33,3%)	8 (26,7%)	12 (40,0%)	14 (46,7%)	44 (36,7%)
	3 степень	6 (20,0%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	10 (33,3%)	32 (26,7%)
	отёки:	17 (56,7%)	19 (63,3%)	24 (80,0%)	15 (50,0%) $p_3 < 0,05$	75 (62,5%)
	на лице	14 (46,7%)	16 (53,3%)	21 (70,0%)	11 (36,7%) $p_3 < 0,05$	61 (50,8%)
	в нижних конечностях	10 (33,3%)	11 (36,7%)	18 (60,0%) $p_1 < 0,05$	8 (26,7%) $p_3 < 0,05$	47 (39,2%)
	в поясничной области	8 (26,7%)	11 (36,7%)	16 (53,3%) $p_1 < 0,05$	6 (20,0%) $p_3 < 0,01$	41 (34,2%)
	Асцит и/или гидроторакс	4 (13,3%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	5 (16,7%)	25 (20,8%)
Кардиальные жалобы		14 (46,7%)	16 (53,3%)	16 (53,3%)	19 (63,3%)	65 (54,2%)
Диспептические расстройства		14 (46,7%)	16 (53,3%)	18 (60,0%)	21 (70,0%)	69 (57,5%)
Анемические жалобы		11 (36,7%)	15 (50,0%)	20 (66,7%)	24 (80,0%)	70 (58,3%)

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1 группе, p_2 – по сравнению с таковыми во 2 группе, p_3 – по сравнению с таковыми в 3 группе (по критерию χ^2)

Отёчный синдром наблюдался у большей половины обследованных (62,5%). Частота отёчного синдрома увеличивалась по мере нарастания степени тяжести ХБП от 3А к 4 стадии (46,7%, 63,3% и 80,0% в 1, 2 и 3 группах соответственно), а у больных 4 группы с 5-й стадией ХБП она снижалась, достигая 50,0%. Отёки, как правило, имели нефротический характер: локализовались на лице (50,8%), нижних конечностях (39,2%), в поясничной

области (34,2%), а у 25 (20,8%) больных наблюдалось накопление жидкости в брюшной и плевральной полостях.

Кардиальные жалобы проявлялись сердцебиением, периодическими болями в области сердца, перебоями, одышкой. В целом, кардиальные жалобы были отмечены у 54,2% пациентов, а их частота увеличивалась от 1-й группы у 4-й и составила в группах 46,7%, 53,3%, 53,3% и 63,3% соответственно.

Схожая тенденция отмечена и с частотой диспептических расстройств у обследованных. Диспептические расстройства выявлены у 57,5% пациентов и проявлялись, главным образом, снижением аппетита, изжогой, тошнотой, тяжестью и кратковременными болевыми спазмами в области желудка. Частота диспептических расстройств в 1, 2, 3 и 4 группах составила соответственно 46,7%, 53,3%, 60,0% и 70,0%.

Из анемических жалоб отмечали резкую слабость, онемение рук, потемнение перед глазами и бледность кожных покровов. Частота анемических жалоб резко возрастала с увеличением степени тяжести ХБП. Так, у больных 1 группы анемические жалобы были отмечены всего у 36,7%, а у пациентов 4 группы их частота достигла 80%. Среди всех обследованных анемические жалобы были отмечены в 58,3% случаев. На рисунке 3.5. приведена сравнительная характеристика частоты ренальных симптомов (артериальная гипертония и отёчный синдром) с кардиальными, диспептическими и анемическими, а на рисунке 3.6 приведены клинические симптомы, наиболее часто выявленные среди обследованных групп пациентов.

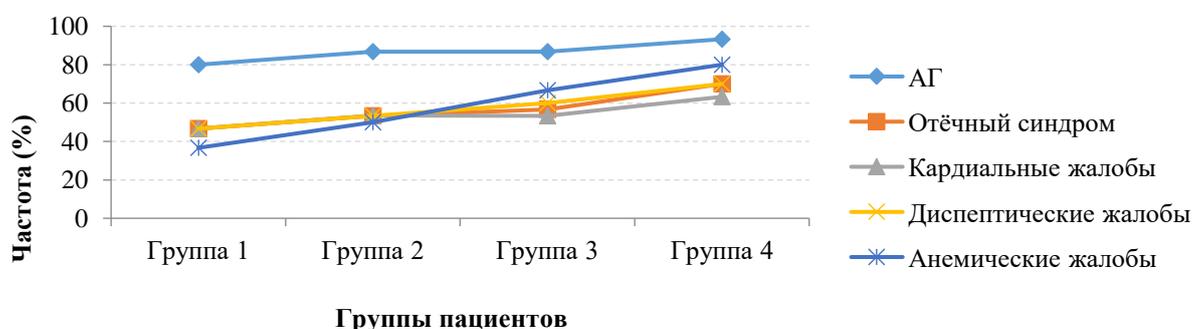


Рисунок 3.5. – Сравнительная характеристика частоты (в %) различных групп симптомов в исследуемых группах

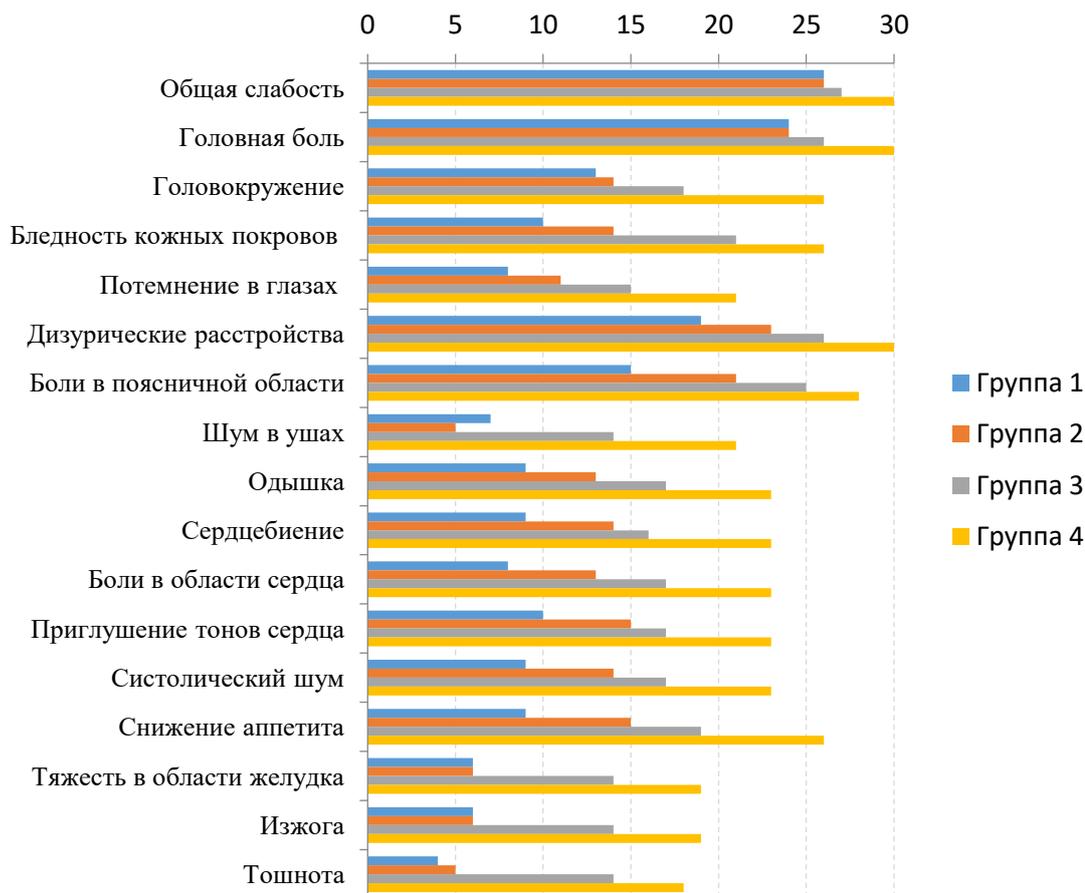


Рисунок 3.6. – Сравнительная характеристика частоты основных клинических симптомов у больных с различными стадиями ХБП при диабетической нефропатии

Общая слабость выявлена у 109 (90,8%) пациентов, головные боли – у 104 (86,7%), дизурические расстройства – у 98 (81,7%), боли в поясничной области – у 89 (74,1%), головокружение – у 71 (59,2%), бледность кожных покровов – у 71 (59,2%), потемнение в глазах – у 55 (45,8%), шум в ушах – у 47 (39,1%), одышка – у 62 (51,7%), сердцебиение – у 62 (51,7%), боли в области сердца – у 61 (50,8%), приглушение тонов сердца – у 65 (54,2%), систолический шум – у 63 (52,5%), снижение аппетита – у 69 (57,5%), тяжесть в области желудка – у 45 (37,5%), изжога – у 45 (37,5%), тошнота – у 41 (34,1%). По мере нарастания степени тяжести ХБП выраженность указанных симптомов относительно увеличивалась.

Обобщая симптоматику обследованных больных с ДН при 3, 4, 5 стадиях ХБП, хотим обратить внимание на некоторые особенности. ДН в 3, 4, 5 стадиях ХБП чаще протекает с артериальной гипертензией (86,7%), при этом

реже (23,3%) наблюдается I степень ренальной гипертонии, чаще – II (36,7%) и III (26,7%) степени АГ. Артериальная гипертония отличается относительной стойкостью и тяжестью течения. У большей половины больных имеются кардиальные жалобы (54,2%) в виде сердцебиения, перебоев в работе сердца, болевых приступов стенокардического характера.

Анализ анамнестических сведений позволил выяснить, что из 120 обследованных больных у 26 (21,7 %) пациентов наряду с сахарным диабетом наблюдается ишемическая болезнь сердца с приступами стенокардии напряжения II и III функциональных классов. При этом у 84 (70,0%) пациентов наблюдалась избыточная масса (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Показатели особенностей течения ХБП при диабетической нефропатии у жителей Республики Таджикистан (n=120)

Основная и сопутствующая патология	Исследуемая группа пациентов				Всего n=120
	Группа 1 (3А стадия ХБП), n=30	Группа 2 (3Б стадия ХБП), n=30	Группа 3 (4 стадия ХБП), n=30	Группа 4 (5 стадия ХБП), n=30	
Ишемическая болезнь сердца	5 (16,7%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	26 (21,7%)
Избыточная масса тела	15 (50,0%)	18 (60,0%)	27 (90,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	24 (80,0%) $p_1 < 0,05$	84 (70,0%)
Хронический пиелонефрит	30 (100,0%)	30 (100,0%)	30 (100,0%)	30 (100,0%)	120 (100,0%)
Единичная приобретённая киста почек	9 (30,0%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	8 (26,7%)	36 (30,0%)
Множественные кисты почек (более 2 и 3 кист)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)	14 (11,7%)
Нефротический синдром	3 (10,0%)	3 (10,0%)	10 (33,3%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	8 (26,7%)	24 (20,0%)

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1 группе, p_2 – по сравнению с таковыми во 2 группе (по критерию χ^2)

Приводим результаты некоторых особенностей течения ХБП при ДН у

исследуемых групп пациентов (таблица 3.2). Представленные данные показывают, что ХБП, развившаяся на основе диабетической нефропатии, наряду с классическими признаками повреждения почек у 21,7% пациентов сочетается с ишемической болезнью сердца, у 70% наблюдается избыточная масса тела, у 30,0% – единичные кисты почек, у 11,7% – множественные кисты почек, у 100% – хронический пиелонефрит и у 20,0% – нефротический синдром. Анализ частоты указанных признаков в исследуемых группах пациентов не позволил установить определённой закономерности их изменения в зависимости от стадии ХБП. По всей вероятности, данный вопрос нуждается в проведении целенаправленных исследований. Однако, в рамках данного исследования можем указать, что повышение массы тела и развитие нефротического синдрома чаще наблюдаются при тяжелой и терминальной стадиях ХБП. Подводя итоги состояния клинической картины обследованных пациентов с ДН, можно сказать, что наиболее частыми жалобами у пациентов были головные и мышечные боли, снижение диуреза (особенно днём), перебои в работе сердца и сердцебиение, похудание и отсутствие аппетита, чувство жажды и боли в костях.

Необходимо также учитывать, что большинство пациентов имели по несколько жалоб, которые укладывались в различные синдромы. В этой связи все выявленные жалобы нами были распределены на следующие синдромы.

- Синдром вегето-сосудистой дистонии, проявляющийся утомляемостью, перепадами настроения и нервозностью, наблюдался у 33 (27,5%) пациентов.
- Кардиальный синдром отмечался у 65 (54,2%) больных. Ишемический вариант зафиксирован у 26 (21,7%) пациентов и учитывался положительным только при наличии болевых ощущений и подтверждённых ишемических изменений на ЭКГ.
- Синдром когнитивных нарушений и нарушений со стороны ЦНС наблюдался у 30 (25,0%) пациентов.
- Синдром диабетической гастропатии проявлялся у 69 (57,5%)

обследованных пациентов. Проявления данного синдрома были самыми разнообразными и среди них наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на тяжесть и боли в эпигастрии, анорексию, сухость и горечь во рту, тошноту, кровоточивость десен, чувство вздутия и переливания в кишечнике, колющие боли в кишечнике и др.

- Костно-суставной синдром мы считали положительным при наличии болевого синдрома только в костях. Так, 12 (10,0%) пациентов отмечали боли в костях пястно-фалангового сустава, боли в костях нижних конечностей, а также боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.
- Дистрофический синдром отмечался у 16 (13,3%) пациентов и проявлялся симптомами сухости кожи. У части пациентов наблюдался кожный зуд и атрофия мышц с похуданием.
- Гематологический синдром, согласно критериям включения, регистрировался у большинства обследованных и включал самые различные жалобы. Среди них наиболее часто регистрировались бледность кожи, чувство замерзания, тремор. У большинства пациентов была выявлена нормохромная и гипохромная анемия, тромбоцитопения. В целом, основные гематологические симптомы были выявлены у 70 (58,3%) больных.
- Отёчный синдром нами учитывался, в основном, при наличии протеинурии и был отмечен в 75 (62,5%) случаях. У обследованных пациентов были отёки на ногах, пастозность лица и шеи, а также асцит в 25 (20,8%) случаях.

Жажда отмечалась у 60 (50,0%), а ощутимое снижение количества дневного диуреза было зафиксировано у 22 (18,4%) пациентов. Многие симптомы вполне вероятно были проявлениями артериальной гипертензии, а сама АГ регистрировалась с частотой 104 (86,7%) случаях.

Среди всех предъявленных жалоб клинические симптомы поражения костно-суставной системы регистрировались наиболее редко, а симптомы

остеодистрофии проявлялась в виде ноющих болей в нижних конечностях и пальцев рук: у 12 (10%) пациентов отмечались временные боли в костях нижних конечностей, фалангах пальцев, а также боли в коленных и пястно-фаланговых суставах. Рентгенологические изменения у данных пациентов проявлялись в виде остеофитов на позвонках, расширенных остеоидных швов, признаков дегенеративных изменений и признаков резорбции периостальных эрозий.

Анализ клинической симптоматики показал, что нарастание количества жалоб у пациентов напрямую зависит от нарастания стадии ХБП, обуславливая в конечном итоге массу клинических симптомов и синдромов, вызывая порочный круг необратимых патогенетических нарушений. Наряду с гематологическими изменениями и, в частности, анемическим синдромом регистрируется высокая частота симптомов со стороны сердечно-сосудистой патологии, среди которых АГ занимает ведущее место. Значительное место в структуре симптоматики также занимают отёчный синдром, кардиальные жалобы и жалобы, связанные с патологией желудочно-кишечного тракта.

Всем обследованным пациентам проведено исследование общего анализа мочи при поступлении и в динамике стационарного этапа лечения. Так, на начальных стадиях ДН у большей половины больных наблюдается лейкоцитурия и бактериурия в количестве более 1,5 млн, что может свидетельствовать о присоединении бактериальной флоры. Также на начальных стадиях ДН, когда ещё сохраняются компенсированные стадии ХБП, регистрируется полиурия на фоне гипостенурии. Протеинурия начинает проявляться с 3Б стадии ХБП на фоне повышенного уровня глюкозы крови и нередко характеризуется потерей белка более 1 г в сутки. Следовательно, мы можем говорить о нарушении концентрационной способности почек с начальных стадий ДН, которая ещё способна компенсироваться. Однако появление в моче гиалиновых и зернистых цилиндров может сигнализировать о переходе стадии ХБП 3А в 3Б и прогнозировать появление гематурии. Так, микрогематурия уже начинает появляться почти у каждого больного начиная с 3Б стадии, и зачастую такое состояние общего анализа мочи на фоне лейкоцитурии и бактерийурии может

нефрологами расцениваться как обострение хронического пиелонефрита. Подтверждением этому факту является проба Нечипоренко, в которой мы регистрировали пиурию у 40 пациентов. По мере прогрессирования стадии ХБП, т.е. перехода в С4 стадию, регистрируется достоверная гипостенурия на фоне лейкоцитурии и никтурии. Моча зачастую становится мутной и имеет тёмно-бурую окраску (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Основные физико-химические свойства мочи у обследованных

Показатель	ХБП 3А ст	ХБП 3Б ст	ХБП 4 ст	ХБП 5 ст	р
Общий анализ мочи					
Цвет	Соломенная прозрачная	Желтая прозрачная	Желто-бурая мутная	Желтая мутная	
Сут/ диурез	1358±18,2	1700±20,4 p ₁ <0,001	1000±13,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	500±11,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
рН	5,7±0,3	6,1±0,5	6,6±0,4 p ₁ <0,05	6,9±0,5 p ₁ <0,05	<0,05
Относит. плотность	1017±11,9	1015±12,8	1010±13,1	1003±11,4	>0,05
Лейкоциты	2,1±0,2	5,4±0,2 p ₁ <0,001	14,0±2,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	18,3±3,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Эритроциты	-	5,1±0,2	14,2±1,4 p ₂ <0,001	20,2±2,4 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	<0,001
Белок	Следы	0,033-0,99%	0,99-1	1,0 и более	
Цилиндры	-	-	Ед гиалиновые	Зернистые гиалиновые	

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), р₁ – по сравнению с таковыми в 1 группе, р₂ – по сравнению с таковыми во 2 группе, р₃ – по сравнению с таковыми в 3 группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, по результатам общего анализа мочи мы можем судить и предполагать многие патологические изменения в почках. Так, на начальных стадиях ХБП, когда не имеется выраженных нарушений со стороны функции почек, на фоне повышенного уровня глюкозы крови отмечается «принудительная полиурия» и гипостенурия, которая может быть расценена как нарушение канальцевой функции почек, при сохранённой клубочковой

фильтрации.

При переходе в стадии 3Б и 4 повышенный уровень сахара способствует прогрессивной потере белка и протеинурии, что уже свидетельствует о поражении клубочкового аппарата почек. Причём такое состояние чаще сочетается с изостенурией, т.е. полноценной реабсорбции воды и электролитов не наблюдается, и, как следствие, мы можем уверенно говорить о начале нарушения концентрационной способности почек.

Таким образом, анализ клинической картины ДН свидетельствует об отрицательном воздействии недостаточной функции почек на многие системы и органы пациентов, постепенно нарастая по мере усугубления стадии основного заболевания. Патогенетическим началом может быть повышенный уровень глюкозы крови, что влечёт за собой нарушение метаболических процессов в почках и опосредованно в сердечно-сосудистой системе. Так, в качестве основных синдромов при ДН у наших пациентов регистрировались АГ, отёчный синдром и кардиальные симптомы. Прогрессирование процессов может также быть обусловлено жаркими климатическими условиями, которые создают дополнительные нагрузки на водно-солевой обмен в почках. С начальных стадий ДН в почечных структурах регистрируются компенсаторные реакции, которые проявляются в клинической картине в виде полиурии и изостенурии, что можно расценивать как гипертрофию нефронов в ответ на повышенный уровень гликемии. Гиперфильтрацию, которая развивается вследствие повышения давления в капиллярах почек и увеличения кровотока в почечной паренхиме, можно считать компенсаторной. В литературных источниках её называют «дурной», поскольку она вызывает чрезмерную нагрузку на почки, развивая склеротические процессы. В данных обстоятельствах происходит прогрессивное повреждение клубочков и деструкция оставшихся нефронов. В этой связи знание и анализ имеющихся клинических симптомов для врача-нефролога является важным в плане выбора тактики ведения и лечения пациентов с диабетической нефропатией.

3.2. Факторы риска и клинико-гематологические особенности нефрогенной анемии при диабетической нефропатии

В рамках задач исследования нами изучены показатели общего анализа крови с определением величины гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрита, цветного показателя с данными MCV и MCH. Достоверные признаки анемии установлены у 102 (85,0%) обследованных пациентов (рисунок 3.7).

Распределение частоты развития анемии по стадиям ХБП, развившейся на основе диабетической нефропатии, показало, что признаки анемического синдрома появляются уже на ранних стадиях хронической болезни почек, однако у части этих больных сохраняется нормальный эритропоэз.

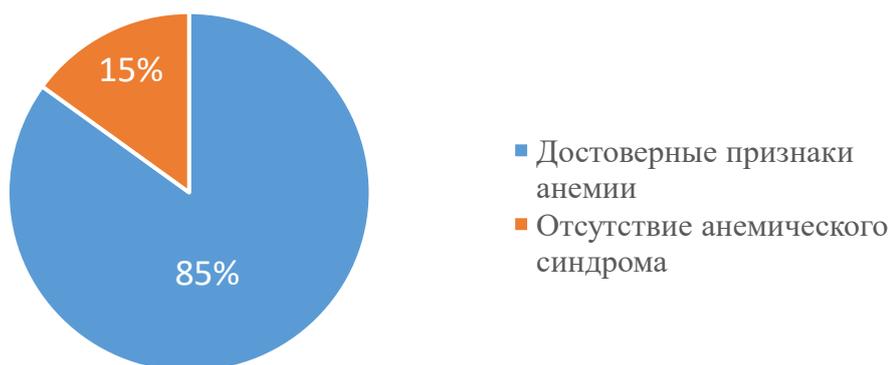


Рисунок 3.7. – Частота анемического синдрома в общей популяции обследованных пациентов (n=120)

Распределение частоты развития анемии по стадиям ХБП, развившейся на основе диабетической нефропатии, показало, что признаки анемического синдрома появляются уже на ранних стадиях хронической болезни почек, однако у части этих больных сохраняется нормальный эритропоэз (рисунок 3.8). Так, в 1-й группе обследованных отсутствие анемического синдрома выявлено у 14 (46,7 %) пациентов, во 2-й группе – у 4 (13,3%). По мере прогрессирования тяжести ХБП увеличиваются и нарушения эритропоэтической функции, подтверждением чего является обнаружение анемии у всех пациентов в 3 и 4 группах обследованных.

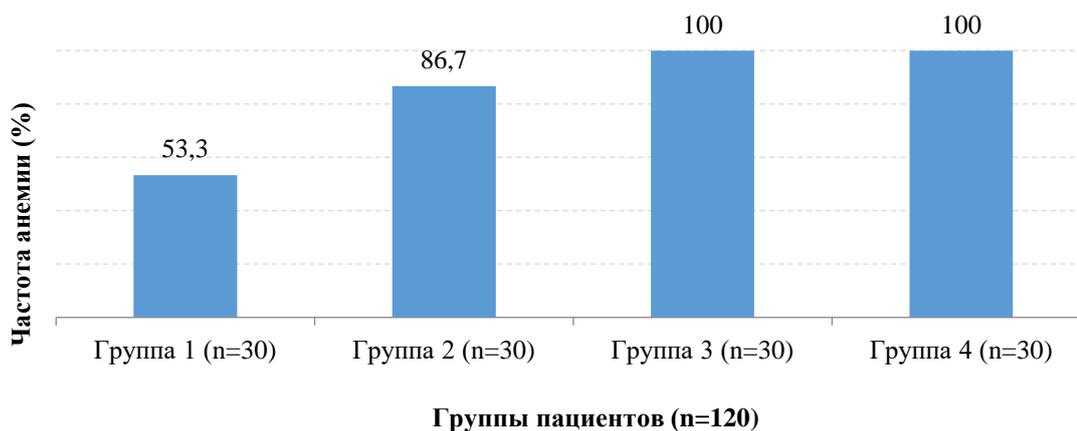


Рисунок 3.8. – Частота анемии у больных с различными стадиями ХБП при диабетической нефропатии

Согласно нефрологическим протоколам обследования, всем пациентам было проведено исследование показателей общего анализа крови при поступлении и в динамике проводимого лечения. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Показатели гемограммы у больных ХБП при ДН с анемией

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные с анемией в исследуемых группах				P
		группа 1 (n=16)	группа 2 (n=26)	группа 3 (n=30)	группа 4 (n=30)	
Гемоглобин, г/л	126,8±4,2	100,8±3,2 p ₁ <0,001	94,2±2,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	83,1±4,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	64,8±3,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,86±0,04	3,58±0,03 p ₁ <0,01	3,43±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	3,32±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	2,63±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
MCV, фл	85,3±6,02	88,6±3,21	87,1±5,53	89,7±5,22	86,2±2,23	>0,05
MCH, пг	29,8±1,25	30,3±0,88	29,4±0,67	29,6±0,83	28,8±0,65	>0,05
Гематокрит, %	44,2±4,91	39,6±3,32	37,5±3,43	34,2±3,21 p ₁ <0,05	31,5±3,88 p ₁ <0,01	<0,05
Цветной показатель, Ед	0,86±0,03	0,80±0,02	0,76±0,02 p ₁ <0,05	0,71±0,03 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	0,69±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	310,4±40,2	306,8±41,8	302,4±38,6	301,3±38,9	286,4±38,1	>0,05
Ретикулоциты, %	1,4±0,4	1,2±0,2	1,4±0,4	1,6±0,8	1,4±0,8	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – по сравнению с таковыми в 1 группе, p₂ – по сравнению с таковыми во 2 группе, p₃ – по сравнению с таковыми в 3 группе (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ представленных показателей периферической крови показывает, что умеренные признаки снижения концентрации гемоглобина, достоверно отличающейся от значений контрольной группы, наблюдаются уже при 3А стадии ХБП (1 группа). При 3Б и, особенно, 4, 5 стадиях ХБП (2, 3 и 4 группы соответственно) концентрация гемоглобина снижается более значительно: при 3Б стадии ХБП – $94,2 \pm 2,4$ г/л, при 4 стадии – $83,1 \pm 4,4$ г/л, при 5 стадии – $64,8 \pm 3,2$ г/л. Представленные данные свидетельствуют о том, что среднее значение содержания гемоглобина по мере нарастания тяжести ХБП динамично уменьшается. Аналогичная картина наблюдается также со стороны количества эритроцитов: в 1, 2, 3 и 4 исследуемых группах среднее значение количества эритроцитов составило соответственно $3,58 \times 10^{12}/л$, $3,43 \times 10^{12}/л$, $3,32 \times 10^{12}/л$ и $2,63 \times 10^{12}/л$.

Отклонение значений по показателям МСН было несущественным, главным образом, сохранялась нормохромия. Показатели МСV также укладывались в нормальные величины, а макроцитоз и микроцитоз эритроцитов наблюдались исключительно редко. Эти данные позволяют нам оценить анемию у больных с диабетической нефропатией при ХБП 3-5 стадий как нормохромно-нормоцитарную, что согласуется с данными литературных источников. Соотношение пациентов с различными степенями тяжести анемии представлено на рисунке 3.9.

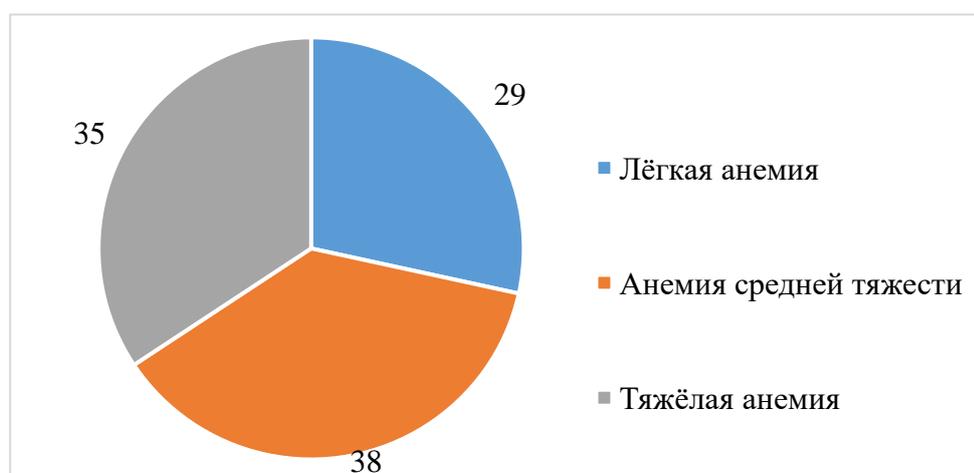


Рисунок 3.9. - Соотношение пациентов с различными степенями тяжести анемии (абсолютное число пациентов)

Лёгкая анемия с уровнем гемоглобина в пределах 119–90 г/л выявлена у 29 (28,4%), анемия средней тяжести с уровнем гемоглобина 89–70 г/л – у 38 (37,3%), а тяжёлая анемия с содержанием гемоглобина 69 г/л и ниже – у 35 (34,3%) обследованных пациентов. Результаты анализа частоты и тяжести течения анемии в обследованных группах показали, что количество пациентов с тяжёлыми формами нефрогенной анемии нарастет по мере прогрессирования стадии ХБП (рисунок 3.10).

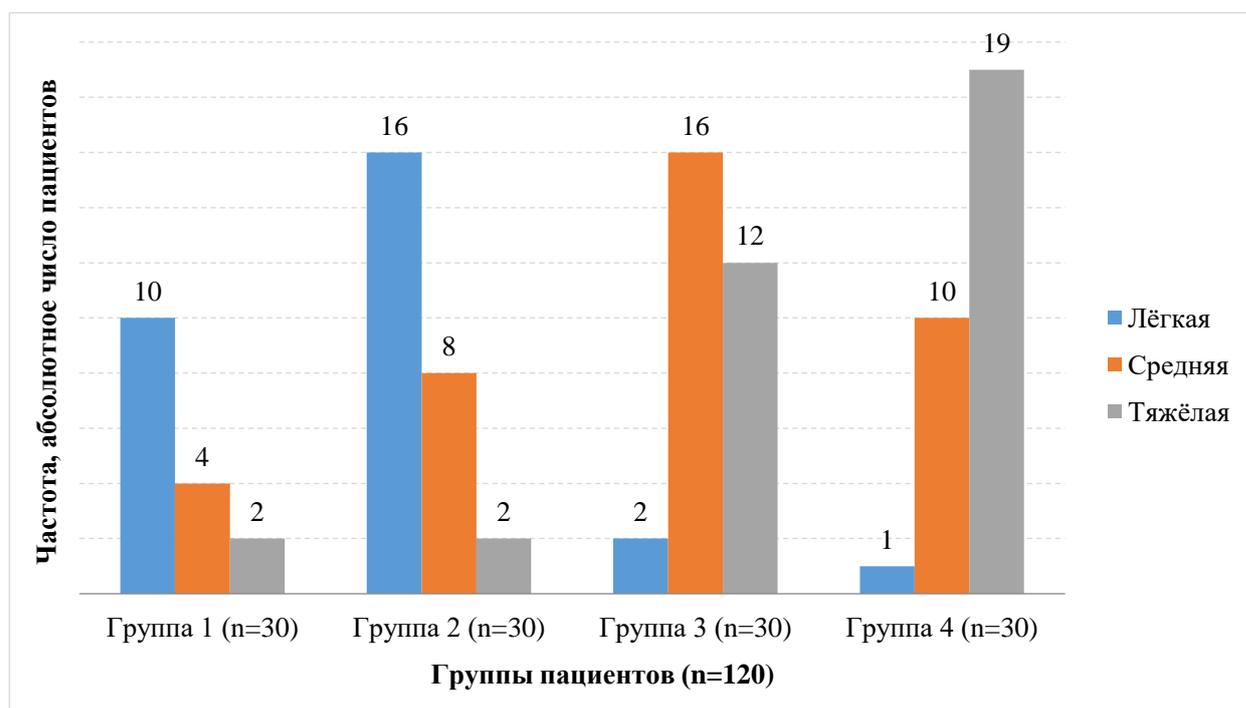


Рисунок 3.10. – Частота и тяжесть анемии у больных с различными стадиями ХБП при ДН

У пациентов 1 группы с 3А стадией ХБП, главным образом, встречается лёгкая анемия (33,3% случаев), а анемия средней и тяжелой степеней наблюдаются сравнительно реже (13,3% и 6,7% случаев соответственно). У пациентов 2 группы с 3Б стадией ХБП частота и тяжесть анемии были примерно одинаковыми с 1 группой: лёгкая анемия обнаружена у 53,3%, средней тяжести – у 26,6%, тяжёлая анемия – у 6,7% обследованных. У пациентов 3 группы с 4 стадией ХБП увеличивается частота анемии средней и тяжёлой степеней, обнаруживаясь в 53,3% и 40,0% случаях соответственно. При этом резко снижается частота лёгкой анемии, выявляясь лишь у 6,7% обследованных. В

стадии терминальной ХБП при ДН (группа 4) также происходят закономерные изменения в структуре и частоте анемического синдрома. Значительно увеличивается частота тяжёлой степени анемии (63,3%), реже (33,3%) выявляется средняя и исключительно редко (3,3%) – лёгкая анемия. Данное положение убедительно доказывает патогенетическую взаимосвязь развития почечной анемии с массой функционирующих нефронов. В этой далеко зашедшей стадии ХБП имеется достаточно выраженный нефросклероз, значительно ухудшающий функциональную деятельность почек в целом, способствуя возникновению полиорганной патологической симптоматики, в том числе анемии. Для прогностической оценки клинической картины и прогноза перехода одной стадии ХБП в следующую нами проведено сопоставление клинической картины с показателями функций почек, в частности, СКФ и уровнем креатинина (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Сопоставление частоты и степени тяжести анемического синдрома с показателями функциональной деятельности почек у больных с ХБП при ДН

Показатель		Исследуемые группы пациентов				p
		Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3	Гр. 4	
Показатели функций почек	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	46,1±1,9	34,2±2,1 p ₁ <0,001	21,1±3,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	10,9±2,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
	Креатинин, мкмоль/л	168,7±9,1	241,1±11,1 p ₁ <0,001	456,3±12,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	764,2±22,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Анемия, количество больных, абс. (%)	Лёгкая	10(33,3)	16 (53,3)	2 (6,7) p ₁ <0,05** p ₂ <0,001**	1 (3,3) p ₁ <0,001** p ₂ <0,001**	<0,001*
	Средней тяжести	4 (13,3)	8 (26,7)	16 (53,3) p ₁ <0,01** p ₂ <0,05**	10 (33,3)	<0,05*
	Тяжёлая	2 (6,7)	2 (6,7)	12 (40,0) p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	19 (63,3) p ₁ <0,001** p ₂ <0,001**	<0,001*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса, *по критерию χ^2 для произвольных таблиц), p₁ – по сравнению с таковыми в 1 группе, p₂ – по сравнению с таковыми во 2 группе, p₃ – по сравнению с таковыми в 3 группе (по U-критерию Манна-Уитни, **по точному критерию Фишера)

У большей половины (53,3%) пациентов 1 группы (3А стадия ХБП) с относительно удовлетворительной функцией почек, незначительным снижением СКФ и повышением уровня креатинина сыворотки крови уже наблюдается анемия, причём в 13,3% случаев наблюдается анемия средней степени тяжести, а в 6,7% случаев – тяжёлая анемия. Данное обстоятельство, наряду с сообщениями большинства авторов о возможности развития анемии в ранних стадиях ХБП, свидетельствует о сложности патогенетических механизмов и возможности наличия дополнительных факторов в развитии анемического синдрома у данной категории пациентов.

У пациентов 2 группы со средним значением СКФ 34,2 мл/мин/1,73 м² и концентрацией креатинина сыворотки крови 241,1 мкмоль/л частота лёгкой анемии увеличивается в 1,6 раза, а анемии средней степени тяжести – в 2 раза. Частота тяжёлой анемии при этом, по сравнению с 1 группой остаётся неизменной.

У пациентов 3 группы со значительными изменениями функциональных параметров почек (снижение величины СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² и повышение концентрации креатинина сыворотки крови выше 400 мкмоль/л), по сравнению с пациентами 2 группы, частота анемии средней тяжести увеличивается в 2 раза, а тяжёлой анемии – в 6 раз. Частота лёгкой анемии при этом уменьшается в 8 раз.

У пациентов 4 группы с резким изменением функциональных параметров почек (снижение величины СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² и повышение концентрации креатинина сыворотки крови выше 700 мкмоль/л) частота тяжёлой анемии, по сравнению с пациентами 1, 2 и 3 групп, увеличивается в 9,5, 9,5 и 1,5 раза соответственно, а частота лёгкой анемии соответственно уменьшается в 10, 16 и 2 раза.

Вышеприведённый анализ показывает, что частота и тяжесть течения анемического синдрома находится в определённой взаимосвязи с функциональными параметрами почек, что и находит подтверждение в работах большинства современных авторов.

Далее, преследуя практический интерес, нами произведено сопоставление частоты и степени тяжести анемии со степенью изменения уровня креатинина сыворотки крови (рисунок 3.11). Изменение концентрации креатинина разделяли на 3 степени: умеренное повышение – до 299 мкмоль/л, значительное повышение – от 300 до 500 мкмоль/л, резкое повышение – более 501 мкмоль/л.

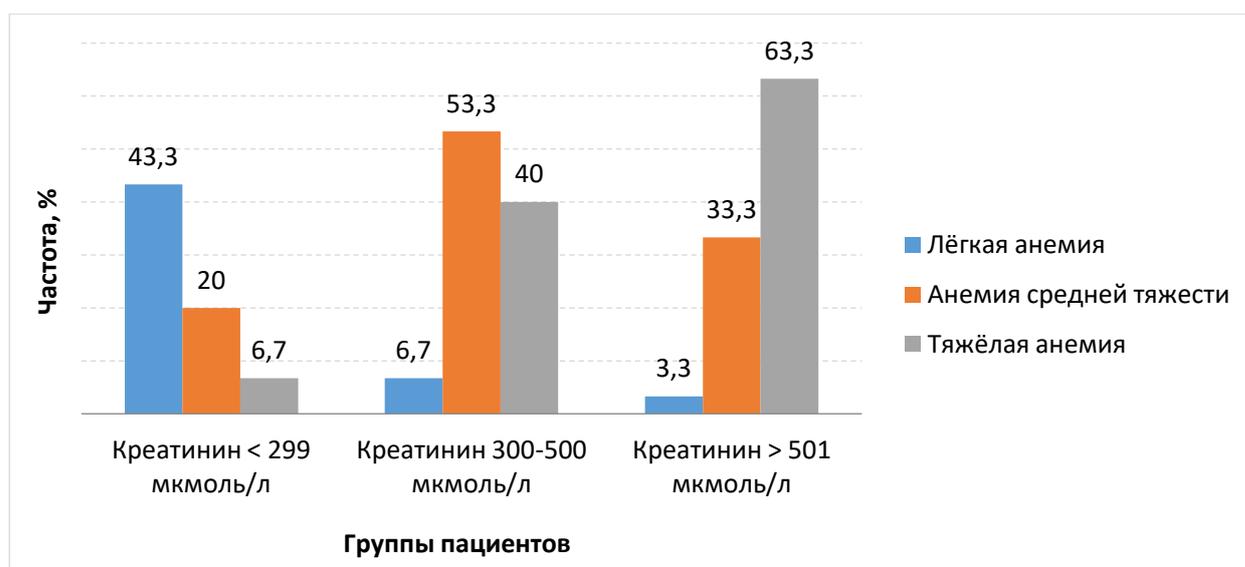


Рисунок 3.11. – Сопоставление частоты и степени тяжести анемии с уровнем креатинина сыворотки крови у больных с ХБП при ДН

Анализ показал, что при незначительном повышении концентрации креатинина сыворотки крови до 299 мкмоль/л чаще наблюдается лёгкая анемия (43,3% случаев), примерно в два раза реже встречается анемия средней тяжести и в единичных случаях встречается тяжёлая анемия. При повышении уровня креатинина свыше 300 до 500 мкмоль/л увеличивается частота анемии средней тяжести (53,3% случаев) и тяжёлой анемии (40% случаев), а частота анемии лёгкой степени резко снижается (6,7 % случаев). У пациентов с концентрацией креатинина свыше 500 мкмоль/л частота тяжелой анемии в 2 раза превышает частоту анемии средней тяжести (63,3% против 33,3%), а лёгкая анемия встречается исключительно редко (3,3% случаев).

Следовательно, у пациентов с уровнем креатинина сыворотки крови до 299 мкмоль/л показатели параметров периферической крови представлены, главным образом, анемией лёгкой степеней, у пациентов с уровнем креатинина от 300 до

500 мкмоль/л – анемией средней и тяжёлой степени, а у пациентов с концентрацией креатинина свыше 501 мкмоль/л – анемией тяжёлой степени. Результаты данного сопоставления позволят практическому врачу оценить характерные признаки частоты и тяжести течения анемического синдрома по уровню повышения креатинина сыворотки крови.

Патогенетическая значимость нарушения выработки эритропоэтина в возникновении и прогрессировании анемии у больных с хроническими заболеваниями почек является общепризнанным фактом и представлена во множестве опубликованных работ современных авторов. Указывается также на значение уменьшения содержания сывороточного железа и ферритина в патогенезе анемии, однако механизмы этих процессов и их взаимосвязь с состоянием верхнего отдела пищеварительного тракта остаются малоизученными и скудно освещены в литературе. Исходя из этого, далее представляем результаты нашего исследования содержания сывороточного железа и ферритина, а также значимость состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у исследуемых пациентов (таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Содержание сывороточного железа и ферритина у больных с анемией при ХБП, развившейся на основе ДН

Показатель, единица измерения	Контр-я группа (n=20)	Пациенты с анемией		
		лёгкая анемия (n=29)	анемия ср. тяжести (n=38)	тяжёлая анемия (n=29)
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,8±1,2	10,8±1,6	9,1±1,7*	8,6±1,8*
Сывороточный ферритин, мкг/л	238,4±27,1	228,6±11,2	218,6±12,6	213,9±9,3

Примечание: *p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Представленные результаты показывают, что при лёгкой анемии наблюдается статистически достоверное снижение содержания сывороточного железа и ферритина, по сравнению с контрольной группой. По мере нарастания тяжести течения анемического синдрома нарастает степень снижения

концентрации сывороточного железа и ферритина. Следовательно, в комплексе факторов в механизме развития анемического синдрома уменьшение содержания сывороточного железа и ферритина имеет определенное значение.

С целью поиска дополнительных факторов в развитии анемического синдрома у больных ХБП при ДН, а также для выяснения значимости роли состояния слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, нами отобраны 60 больных (по 20 человек с лёгкой, средней и тяжёлой анемией) с отсутствием противопоказаний для проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Представляем результаты эндоскопического исследования состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки исследуемых пациентов с анемическим синдромом. Выбор методов исследований для выявления гастроэнтерологических изменений был обусловлен тем, что при уремической интоксикации одной из первых систем, выделяющих токсины, помимо почек, является желудочно-кишечный тракт. Задолго до появления клинических симптомов патологии со стороны почечной системы у пациентов может появляться тошнота, отсутствие аппетита, а также диспептические симптомы. Помимо этого, многие пациенты в течение длительного времени применяют препараты железа, которые также могут способствовать формированию патологии желудка, что связано с окислительными процессами восстановленного железа (таблица 3.7). Результаты эндоскопического исследования позволили установить наличие патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у 56 из 60 обследованных (93,7% случаев), проявляющейся, главным образом, хроническим гастритом (38,3% случаев) и хроническим гастродуоденитом (36,7% случаев). Реже выявлялись эрозивные повреждения гастродуоденальной зоны (16,6% случаев) и язвенное поражение желудка (1,7% случаев). Частота выявления хронического гастрита у пациентов с различными степенями анемического синдрома была примерно одинаковой (40,0% случаев у пациентов с лёгкой и тяжёлой анемией, 35,0% случаев – у пациентов с анемией средней тяжести).

Таблица 3.7. - Сопоставление результатов эндоскопического исследования состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки со степенью тяжести анемического синдрома у больных ХБП при ДН (n=60)

Патология желудка и двенадцатиперстной кишки	Лёгкая анемия (n=20)	Анемия средней тяжести (n=20)	Тяжёлая анемия (n=20)	Всего (n=60)
Хронический гастрит	8 (40,0%)	7 (35,0%)	8 (40,0%)	23 (38,3%)
Хронический гастродуоденит	6 (30,0%)	8 (40,0%)	8 (40,0%)	22 (36,7%)
Эрозивный хронический гастрит	1 (5,0%)	2 (10,0%)	2 (10,0%)	5 (8,3%)
Эрозивный гастродуоденит	2 (10,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	5 (8,3%)
Язвенное поражение желудка	–	1 (5,0%)	–	1 (1,7%)
Язвенное поражение двенадцатиперстной кишки	–	–	–	–

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами пациентов с различной степенью анемии (по точному критерию Фишера)

Хронический гастродуоденит выявлялся у 30,0% больных с лёгкой формой анемического синдрома и у 40,0% пациентов со средней и тяжёлой анемией. Эрозивный гастрит и гастродуоденит также выявлялись примерно с одинаковой частотой у больных с различными степенями анемии. Несмотря на отсутствие определённой закономерности в соотношении патологий желудка и двенадцатиперстной кишки у обследованных больных с различными степенями тяжести анемического синдрома, следует обратить внимание на высокую частоту их выявления (93,7% случаев).

Развитие хронического повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в этой когорте обследованных больных, по всей вероятности, связано с полиэтиологическими факторами, в том числе с образом жизни, характером питания, длительным приёмом лекарственных препаратов в связи с лечением основного заболевания, отрицательным воздействием на слизистую оболочку сахарного диабета и диабетической нефропатии с повышением концентрации азотистых шлаков, гипоксией, нарушением

кислотно-основного состояния и общего гомеостаза как проявлений возникновения полиорганной патологии, свойственной хронической болезни почек.

Эндоскопическая картина хронического гастрита топографически чаще обнаруживалась в антральном отделе, фундальном отделе и теле желудка. При хроническом гастрите и гастродуодените наблюдался выраженный отёк и гиперемия слизистой оболочки желудка и дуоденума. Изменение слизистой оболочки носило распространённый характер. Отёк и гиперемия складок с очагами атрофии обнаруживались преимущественно в антральной части, фундальной части и теле желудка. В ряде наблюдений наряду с отёком и гиперемией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживались участки геморрагий с эрозивными и язвенными повреждениями слизистой оболочки (16,6% и 1,7% случаев соответственно). По морфологическим критериям чаще обнаруживались интерстициальный и атрофический хронический гастрит, реже – явления поверхностного гастрита. Вполне понятно, что вышеуказанные патологии желудка нарушают его кислотообразующую функцию, создавая предпосылки для развития гипоацидного состояния и нарушения процесса освоения железа организмом.

Для установления взаимосвязи патологий желудка и двенадцатиперстной кишки с ХБП при ДН, произведено сопоставление результатов эндоскопического исследования со стадиями ХБП (таблица 3.8). Распределение патологий гастродуоденальной зоны в соответствии со стадиям ХБП позволило установить некоторые относительные закономерности. При С3 и С4 стадиях ХБП патология гастродуоденальной зоны наблюдается примерно с одинаковой частотой. При С5 стадии ХБП частота хронического гастрита незначительно снижается, хронического гастродуоденита – остаётся примерно равной стадиям С3 и С4, а частота более тяжёлых повреждений слизистой оболочки увеличивается: эрозивный хронический гастрит встречается в 2 раза чаще, а гастродуоденит – в 3 раза чаще, чем в стадии С4.

Таблица 3.8. – Частота и характер эндоскопически установленной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с 3–5 стадиями ХБП при ДН (n=60)

Патология желудка и двенадцатиперстной кишки	Стадия ХБП			Всего (n=60)
	ХБП С3 (n=27)	ХБП С4 (n=16)	ХБП С5 (n=17)	
Хронический гастрит	12 (44,4%)	6 (37,5%)	5 (29,4%)	23 (38,3%)
Хронический гастродуоденит	9 (33,3%)	7 (43,8%)	6 (35,3%)	22 (36,7%)
Эрозивный хронический гастрит	2 (7,4%)	1 (6,3%)	2 (11,7%)	5 (8,3%)
Эрозивный гастродуоденит	1 (3,7%)	1 (6,3%)	3 (17,6%)	5 (8,3%)
Язвенное поражение желудка	–	–	1 (5,9%)	1 (1,7%)

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении между группами пациентов с различной степенью анемии (по точному критерию Фишера)

Кроме того, в 5,9% случаев при С5 стадии ХБП встречается язвенное поражение желудка. Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что с нарастанием стадии ХБП увеличивается тяжесть повреждения гастродуоденальной зоны. Как было указано ранее, по мере увеличения стадии ХБП нарастает тяжесть течения анемического синдрома. Данное обстоятельство позволяет заключить об относительной зависимости тяжести течения анемического синдрома от тяжести патологии гастродуоденальной зоны.

Таким образом, в основе диабетической нефропатии лежит полиорганная недостаточность с вовлечением в процесс почти всех органов и тканей. В первую очередь, повышенный уровень глюкозы нарушает метаболические процессы в почечной ткани, что сказывается на появлении ряда клинических симптомов и синдромов. Среди данных симптомов большая часть пациентов отмечает повышение АД и появление отёков. В то же время обследование общего анализа мочи констатирует гипоизостенурию и полиурию как компенсаторный механизм почек. Появление лейкоцитурии и бактериурии нередко врачами расценивается

как хронический пиелонефрит до появления протеинурии, выраженной АГ и отёчного синдрома. Наряду с данными симптомами неизбежно появляются признаки анемического синдрома, причём с начальных стадий ХБП, что свидетельствует о вовлечении в процесс канальцев и клубочкового аппарата почек. Как показали результаты исследования общего анализа крови, у пациентов с начальными стадиями ХБП регистрируется умеренное снижение содержания Hb и эритроцитов при сохранённом эритропоэзе. Однако в 3-й 4-й стадиях ХБП все пациенты достоверно имеют различные степени нефрогенной анемии, причём степень анемии во многом определяется снижением СКФ и увеличением концентрации креатинина крови. Данная форма анемии по показателям периферической крови характеризуется как нормохромная и нормоцитарная. В данных обстоятельствах также могут возникать затруднения с диагностикой, поскольку нередко врачами такая анемия определяется как самостоятельная железодефицитная.

На основании собственных результатов исследований, а также опираясь на литературные источники, можно сделать вывод о том, что дебют ДН в условиях жаркого климата Республики Таджикистан отмечается в среднем после 7 лет стажа заболевания, тогда как в регионах с холодными климатическими условиями этот показатель равняется 5 годам. Однако дальнейшая клиническая картина заболевания характеризуется прогрессивным течением и проявляется высокой частотой артериальной гипертензии (86,7%), отёчным синдромом (62,5%), умеренной протеинурией (52,5%). На начальной стадии заболевания его прогноз может быть весьма благоприятным, поскольку в процесс не вовлекаются клубочки и имеется возможность стабилизации снижения СКФ. Анемический синдром при ДН усугубляет клиническую картину ХБП регистрируется, в 85,0% случаев и характеризуется как нормоцитарная, нормохромная. При С3А и С3Б стадиях ХБП регистрируется лёгкая степень анемии (33,3% и 53,3% соответственно), при ХБП С4 стадии – анемия средней и тяжёлой степеней (53,3% и 40,0% соответственно), при С5 стадии – тяжёлая анемия (63,3%). Тяжелая степень нефрогенной анемии протекает на фоне снижения показателей

сывороточного железа до $8,6 \pm 1,8$ ммоль/л и ферритина – до $213,9 \pm 9,3$ мкг/л. Диабетическая нефропатия при различных стадиях ХБП сочетается с избыточной массой тела (70,0%), ИБС (21,7%), единичными (30,0%) и множественными приобретёнными кистами почек (11,7%), хроническим пиелонефритом (100,0%), а усугубляющим фактором является патология желудочно-кишечного тракта. Регистрируется прямая зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации, увеличением концентрации креатинина сыворотки крови с нарастанием степени тяжести анемии.

ГЛАВА 4. КАСКАД ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

4.1. Динамика изменения фильтрационной функции почек при различных стадиях хронической болезни почек

Патогенетические изменения при нефрогенной анемии на фоне диабетической нефропатии в первую очередь касаются нарушений углеводного обмена. Неизбежное вовлечение в патологический процесс почек сказывается на нарушениях со стороны различных функций, которые предстоит рассмотреть. На сегодняшний день основными маркерами повреждения клубочкового аппарата почек считаются несколько показателей, среди которых показатели фильтрационной функции почек остаются наиболее доступными для практической нефрологии. Однако при спорных вопросах дифференциальной диагностики необходимо использовать показатели эндотелиальной функции и другие параметры. Так, уровни СКФ, мочевины и креатинина в крови имеют изменения на более поздних стадиях почечной недостаточности, однако даже незначительные их сдвиги на ранних стадиях отражаются на множестве функций организма. Анализ показателей фильтрации, проведённый в день поступления пациентов с начальной стадией ХБП и диабетической нефропатией свидетельствует о выраженных изменениях парциальных показателей. Так, на стадии ХБП 3А у больных регистрируется статистически достоверное повышение концентрации мочевины до $12,3 \pm 1,3$ ммоль/л, креатинин крови повышается до $228,1 \pm 12,1$ ммоль/л, достоверно превышая показатели контрольной группы. Аналогичная динамика повышения регистрируется со стороны креатинина мочи, показатель которого достигает у этой группы пациентов $10,1 \pm 0,5$ ммоль/л, тогда как показатель группы контроля составляет $9,1 \pm 0,4$ ммоль/л (таблица 4.1).

На начальных стадиях наблюдается тенденция снижения СКФ до $46,1 \pm 1,9$ мл/мин при показателях контрольной группы $101,0 \pm 13,1$ мл/мин. Данный факт

снижения хотя и является значительным (на 54,4%), его можно считать обратимым, поскольку на снижение СКФ закономерно влияет высокий уровень гликемии.

Таблица 4.1. – Показатели функциональной деятельности почек у больных с ХБП при ДН

Функциональные показатели почек	Контрольная группа (n=20)	Исследуемые группы пациентов				p
		группа 1 (3А стадия ХБП), n=30	группа 2 (3Б стадия ХБП), n=30	группа 3 (4 стадия ХБП), n=30	группа 4 (5 стадия ХБП), n=30	
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	101,0±13,1	46,1±1,9 p ₁ <0,001	34,2±2,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	21,1±3,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	10,9±2,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	<0,001
Канальцевая реабсорбция (%)	98,1±7,3	97,5±7,2	95,9±5,6	92,0±6,0	92,2±6,5	>0,05
Креатинин в крови (мкмоль/л)	81,1±6,9	168,7±9,1 p ₁ <0,001	241,1±11,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	456,3±12,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	764,2±22,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	<0,001
Мочевина крови (ммоль/л)	4,6±1,2	12,3±1,3 p ₁ <0,001	13,4±1,5 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	25,8±2,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	49,1±2,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	<0,001
Креатинин мочи (ммоль/л)	9,1±0,4	10,1±0,5 p ₁ >0,05	12,5±0,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	17,1±1,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	19,5±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,05	<0,001
МД (мл/мин)	0,95±0,03	1,3±0,06 p ₁ <0,001	1,2±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,9±0,2 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	0,6±0,1 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ >0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – по сравнению с контрольной группой, p₂ – по сравнению с таковыми в 1 группе, p₃ – по сравнению с таковыми во 2 группе, p₄ – по сравнению с таковыми в 3 группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Прогностически более благоприятным фактом является незначительное снижение КР до 97,7±1,1%, что может свидетельствовать о свободной реабсорбции воды из организма, при показателях контрольной группы 98,1±0,3.

На данных стадиях регистрируется гипертрофия почек с усилением кровотока и васкуляризацией, как компенсаторных механизмов, что отражается на показателях МД, который на данной стадии незначительно увеличен до $1,2 \pm 0,05$ мл/мин. (таблица 4.1).

В этой стадии у больных формируется симптомокомплекс нарушений, затрагивающий множество патогенетических аспектов, которые тесно переплетаются между собой. С клинической точки зрения в начальной стадии формируется определённый лабораторно-клинический комплекс изменений, которые зачастую могут протекать без выраженных клинических симптомов на фоне снижения фильтрационной функции почек с незначительным повышением уровня креатинина крови, мочи и снижением клубочковой фильтрации на 15-18% от должных показателей. Большим настораживающим аспектом данной стадии является значительное снижение СКФ на 54,4%, которое отражается на показателях фильтрации мочи в виде гипоизостенурии и умеренной протеинурии, что зачастую может рассматриваться врачами как проявления хронического пиелонефрита. В то же время повышенный уровень гликемии на данной стадии нарушает процесс утилизации глюкозы и энергии. Это обстоятельство негативно отражается на функциональном состоянии различных систем, в частности, мышечной, сердечно-сосудистой и нервной.

Более прогрессивные изменения наблюдаются у пациентов с ХБП при ДН 3Б стадии. Если у части пациентов ранее отсутствовали выраженные клинические проявления, то на данной стадии заболевания мы регистрировали АГ, появление кардиального синдрома и множества жалоб, связанных как с повышенным уровнем глюкозы крови, так и повреждением почечной ткани. Эти изменения сочетаются с нарушением показателей фильтрации. СКФ снижается почти в 2 раза, составляя в этой стадии $34,2 \pm 2,1$ мл/мин. Этот показатель соответственно отражается и на уменьшении канальцевой реабсорбции до $95,9 \pm 5,6\%$, что может свидетельствовать о задержке натрия и воды в организме и усилении отёчного синдрома. Уремический фактор также имеет тенденцию к прогрессированию, характеризуясь повышенными уровнями мочевины и

креатинина, которые соответственно составляют $13,4 \pm 1,5$ мкмоль/л и $241,1 \pm 11,1$ мкмоль/л. Поскольку резервные возможности почек ещё не исчерпаны, то показатель минутного диуреза остаётся в пределах нормативных, составляя $1,1 \pm 0,06$ мл.

По мере прогрессирования патологических процессов в почках, усиления токсического воздействия на почку и влияния анемического фактора регистрируется заметное снижение скорости клубочковой фильтрации с минимальным значением в терминальной стадии до 10,9 мл/мин. Если обратить внимание, то по сравнению с контрольной группой, мы наблюдаем десятикратное снижение СКФ, что свидетельствует о полном исчерпании резервов почек и декомпенсации компенсаторных механизмов. Со снижением СКФ мы закономерно наблюдаем отчётливую тенденцию снижения КР до $92,2 \pm 6,5\%$ при контрольных показателях 98,1%. В терминальных стадиях ХБП регистрируется нарушение парциальных функций почек, что выражено в снижении МД до 0,6 мл/мин. Если обратить внимание, то на начальных стадиях МД компенсировался и даже был незначительно повышен, что подтверждало наличие гиперфильтрации в почках.

В прогностическом плане наиболее неблагоприятным фактом может являться повышение уровня токсических продуктов в крови и моче. Так, уровень креатинина, по сравнению с контрольными показателями, увеличивается почти в десять раз, приобретая максимальные значения в терминальной стадии до 764,2 мкмоль/л. Аналогичная тенденция регистрируется и со стороны уровня мочевины, показатели которой в терминальной стадии составляют 49,1 ммоль/л (рисунки 4.1-4.3)

Группу больных с терминальной стадией ХБП отличает резкое снижение основных почечных процессов. Так, скорость клубочковой фильтрации, по сравнению с контрольной группой, снижается на 90,6%, уровень мочевины увеличивается на 104,8%, а креатинин крови – на 90,2%. Уменьшается также канальцевая реабсорбция, достигающая $91,2 \pm 1,9\%$. Соответственно снижению этих показателей вполне закономерно снижается и минутный диурез до $0,5 \pm 0,1$ мл/мин.



Рисунок 4.1. – Динамика изменения уровня СКФ (мл/мин/1,73 м²) при различных стадиях ХБП



Рисунок 4.2. – Динамика изменения уровня мочевины крови (ммоль/л) при различных стадиях ХБП

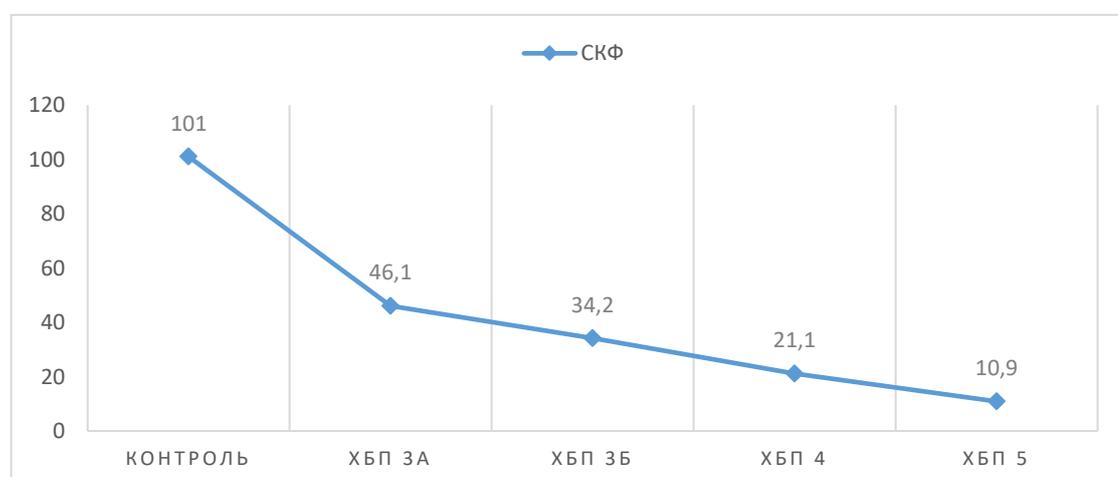


Рисунок 4.3. – Динамика изменения уровня креатинина крови (мкмоль/л) при различных стадиях ХБП

При диабетической нефропатии уже в 3А стадии ХБП наблюдается достоверное снижение величины СКФ ниже 50 мл/мин с незначительным повышением уровня креатинина сыворотки крови. В 3Б стадии ХБП значительно снижены показатели СКФ с умеренным повышением концентрации креатинина сыворотки крови. Более значительно сниженные показатели СКФ с достаточно выраженным повышением концентрации креатинина сыворотки крови наблюдаются в 4 стадии ХБП. При терминальной ХБП (5 стадия) резко снижены показатели СКФ – ниже 15,0 мл/мин с повышением концентрации креатинина крови до 800 мкмоль/л и выше, указывающие на резкое снижение параметров функциональной деятельности почек, что способствует возникновению различных грозных полиорганных осложнений, требующих проведения программного гемодиализа либо пересадки органа.

Практический опыт и наблюдение за больными с ХБП, возникшей на фоне ДН, показывают, что наряду с ранним появлением полиорганных повреждений патологический процесс протекает с более выраженной суточной протеинурией, гипопроотеинемией и гиперхолестеринемией, способствующих более тяжелому течению болезни. Представляем данные лабораторного исследования суточной протеинурии, содержания белкового спектра и липидов крови (таблица 4.2).

Таблица 4.2. – Показатели суточной протеинурии, общего белка и липидов крови у больных с различными стадиями ХБП при ДН

Лабораторный показатель	Исследуемые группы пациентов				Всего (n=120)
	группа 1 (n=30)	группа 2 (n=30)	группа 3 (n=30)	группа 4 (n=30)	
Незначительная протеинурия (< 30 мг/г)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	27 (22,5%)
Умеренная протеинурия (30-300 мг/г)	11 (36,7%)	15 (50,0%)	18 (60,0%)	19 (63,3%)*	63 (52,5%)
Значительная протеинурия (> 300 мг/г)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	30 (25,0%)
Гипопроотеинемия (< 65 г/л)	20 (66,7%)	22 (73,3%)	21 (70,0%)	22 (73,3%)	85 (70,8%)
Гипоальбуминемия (< 40 г/л)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	13 (43,3%)	42 (35,0%)
Гиперхолестеринемия (>600 мг/дл)	24 (80,0%)	24 (80,0%)	24 (80,0%)	22 (73,3%)	94 (78,3%)

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении с таковыми в 1 группе пациентов (по критерию χ^2)

Анализ результатов исследований показал, что у большей половины обследованных пациентов (52,5%) наблюдается умеренная протеинурия, у трети больных (30,0%) – значительная протеинурия, реже (22,5%) незначительная протеинурия. Наряду с этим часто отмечалось снижение общего белка (70,8%) и альбумина крови (35,0 %) с повышением уровня холестерина (78,3 %). Данное положение указывает на большой белково-энергетический дефицит у этой категории больных, способствующий возникновению различных полиорганных осложнений, в том числе анемического синдрома, явно ухудшивший тяжесть течения болезни и соматический статус пациентов в целом.

Показатели суточной протеинурии, общего белка и липидов крови не имели существенной разницы среди исследуемых групп пациентов с 3А, 3Б, 4 и 5 стадиями ХБП, что подчёркивает возможность возникновения тяжёлых отклонений при любой стадии ХБП у больных с ДН. Однако обращала на себя внимание высокая частота значительной протеинурии при умеренной ХБП (3А и 3Б стадии), гипопроteinемии и гипоальбуминемии – при терминальной ХБП (5 стадия), а гиперхолестеринемии – при умеренной и тяжёлой ХБП (3А, 3Б и 4 стадии). Наряду с этим данное сопоставление позволило установить классические признаки нефротического синдрома у 24 (20,0 %) больных: у 6 (5%) пациентов – при 3 стадии ХБП, у 10 (8,3%) – при 4 стадии ХБП, у 8 (6,7%) – при 5 стадии ХБП. Данное положение указывает на увеличение частоты нефротического синдрома по мере нарастания степени тяжести ХБП. Общеизвестным фактом является повреждение почек при диабетической нефропатии, связанное с отложением гиалина в структуре клубочков, повреждением сосудистого русла, интерстиция и канальцев, с присоединением хронического рецидивирующего пиелонефрита, в конечном итоге приводящие к развитию нефросклероза с появлением симптомокомплекса хронической почечной недостаточности.

Выявленные нами нарушения со стороны функций почек наглядно демонстрируют уже сформировавшиеся и сложившиеся патогенетические

изменения, которые в последующем приводят к необратимым изменениям. С позиций клинициста более грамотным подходом является анализ начальных изменений, своевременная коррекция которых способствует продлению жизни пациента. При ДН начало патогенетических механизмов закономерно связано с избытком глюкозы в крови и нарушением её утилизации. На протяжении многих лет большинство пациентов применяют в лечении метформин и его аналоги, которые помимо гипогликемического эффекта у большинства пациентов нарушают всасывание витамина В₁₂ в желудочно-кишечном тракте, что формирует еще один генез анемии. Это объясняется избытком выделения гликохолевой кислоты и глицина. Процесс деконъюгации гликохолевой кислоты сопровождается отщеплением глицина, в то время как большая часть кислоты уже всасывается из кишечника в кровяное русло и затем по системе воротной вены обратно попадает в печень. Этот процесс приводит к снижению концентрации желчных кислот в кишечнике. Данное обстоятельство в свою очередь нарушает всасывание всех витаминов, в том числе и витамина В₁₂ в кишечнике. Ещё одним из существующих уже механизмов в организме исследуемых пациентов является гипергликемия. Повышение уровня гликемии внутри клеток нарушает баланс и обмен веществ интрацеллюлярных метаболитов. Это можно отнести к отрицательным моментам и пусковым факторам в формировании различных микро- и макроангиопатий. Как показывает практика, неизбежное формирование анемического синдрома может самостоятельно приводить к гемодинамическим перегрузкам. Определённый нюанс, на который необходимо обратить внимание врачам на начальных этапах, сводится к продолжительному лечению диабетической нефропатии. Длительный приём метформина и множества других сахароснижающих препаратов приводит к нарушению в ЖКТ всасывания витамина В₁₂, т.е. анемия с начальных этапов ДН имеет двухнаправленный генез.

Последующим пусковым фактором является гипоксия, которая компенсируется гемодинамическими нагрузками на сердце. Долгое время

регистрируется активация эритропоэза и улучшение утилизации кислорода, что мы наблюдаем даже в общем анализе крови в виде анизоцитоза. Однако при этом со стороны сердца увеличивается выработка оксида азота с постепенной вазодилатацией, снижением вязкости крови и снижением общего периферического сопротивления сосудов, что в конечном итоге снижает постнагрузку на миокард. Ещё одним из положительных моментов компенсаторных факторов является то, что при сложившейся анемии и гипоксии усиливается процесс ангиогенеза и микроциркуляции. Однако в конечном итоге все эти начальные патогенетические факторы приводят к повышению венозного возврата крови к сердцу, увеличению диастолического объёма и усилению фракции выброса. Такое состояние в течение нескольких месяцев компенсируется и может протекать длительно на протяжении нескольких лет, особенно при достаточно калорийной пище и подпитке организма антианемическими препаратами. При длительном таком состоянии и усугублении другими факторами происходит нарушение диастолической функции миокарда и формирование анемического сердца с перегрузкой объёмом и гипертрофией миокарда левого желудочка. Однако изолированного влияния анемии мы у исследуемых пациентов не наблюдаем изначально, поскольку имеется диабетическая нефропатия и неизбежное вовлечение в процесс почек.

Во-первых, метаболические нарушения, а, во-вторых, постепенное снижение количества функционирующих нефронов отражаются на способности к фильтрации и концентрации мочи. Как показали результаты исследований, одной из первых начинает присоединяться АГ, что еще более усиливает нагрузку на миокард, особенно левого желудочка. Причиной АГ является нарушение соотношения между ретенцией натрия почками и его поступлением и выделением. Это является также началом формирования и отёчного синдрома с вовлечением в патологический процесс не только почек, но и других паренхиматозных органов. Кроме того, следует указать на прогрессивный рост уремического фактора с увеличением токсических продуктов, которые также

негативно влияют на миокард на молекулярном уровне и способствуют прогрессу анемического и токсического сердца.

Подводя итог исследованиям фильтрационной функции почек, можно уверенно сказать, что анемический синдром при ДН является неизбежностью процесса, поскольку может быть обусловлен несколькими генезами. В ряде случаев у пациентов может наблюдаться сочетание нескольких видов анемии, которые бывают трудно диагностируемыми и зачастую остаются без лечения. Сложный патогенетический процесс в конечном итоге усугубляется уремическим влиянием. При этом укажем, что соединения азота, как правило, являются высокомолекулярными и поэтому токсически влияют на все органы и системы. Износ резервов с избытком уремических токсических продуктов в комплексе с другими патогенетическими нарушениями ведёт неизбежно к нарушению энергетических запасов в миокарде (снижая утилизацию энергии), тем самым нарушая сокращение не только сердечной мышцы, но и скелетной мускулатуры. Следовательно, мы наблюдаем как прямое, так и опосредованное влияние патогенеза на клетки миокарда, что в конечном итоге приводит к прогрессированию анемического сердца с перегрузкой и дилатацией. Прогностически наиболее неблагоприятным фактором является увеличение концентрации мочевины, поскольку в отличие от жиров и углеводов она не катаболизируется до воды и углекислого газа, а играет роль конечного продукта обмена азота в организме и на её долю приходится до 90% остаточного азота. На основании полученных результатов исследования и данных литературного анализа нами представлен схематический рисунок формирования одного из самых сложных осложнений нефрогенной анемии – анемического сердца (рисунок 4.4).

способности почек, особенно в плане поддержания гомеостаза. Последнее, как указывалось выше, обеспечивается отлаженной работой водно-электролитного состава внутренней среды организма. Если в предыдущих исследованиях нами рассматривались клинические аспекты и влияние фильтрационной способности на формирование анемического сердца, то не менее важными являются аспекты нарушений водно-электролитного баланса. Также как и в предыдущих патогенетических звеньях, все нарушения в ионном составе происходят на фоне повышенной гликемии и метаболических нарушений. В то же время баланс анионов и катионов внутренней среды обеспечивает нормальную физиологическую функцию систем и органов. В первую очередь это постоянство в норме поддерживается концентрациями натрия и калия. Так, в физиологических условиях количество натрия, поступившего в организм, должно быть равно его выделению почками. В противном случае в патогенетический процесс включается множество нарушений, которые создают порочный круг, конечным итогом которого всегда являются фатальные нарушения. Так, с начальных стадий ХБП 3А, которая сформировалась на фоне ДН и усугублялась анемией, регистрируется повышение концентрации натрия до $145,8 \pm 2,0$ ммоль/л, тогда как контрольные показатели Na не превышают $139,5 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). На стадии ХБП 3Б концентрация натрия остаётся прежней, не превышая $146,5 \pm 2,4$ ммоль/л. В 4-й стадии ХБП концентрация натрия имеет тенденцию к некоторому снижению, что обусловлено не патогенетическими процессами, а влиянием медикаментозной коррекции и питания пациента. Однако уровень натрия остаётся по-прежнему высоким и в терминальной стадии достигает максимальных значений, составляя $148,1$ ммоль/л (таблица 4.3).

Для правильной работы буферных систем крови и поддержания постоянства необходим баланс катионов и анионов, который нарушается при ХБП с начальных стадий и может быть причиной ускорения формирования анемического сердца. В данном направлении обращает внимание прогрессирующее нарушение баланса уровня хлоридов в организме.

Таблица 4.3. – Показатели ионов электролитного обмена (ммоль/л) у больных с различными стадиями ХБП при ДН

Ион	Контрол. группа	Группа 1 (ХБП 3А)	Группа 2 (ХБП 3Б)	Группа 3 (ХБП 4)	Группа 4 (ХБП 5)
Na⁺	140,4±11,1	146,3±13,3	146,5±12,4	142,2±11,2	148,1±12,3
K⁺	3,9±0,4	2,6±0,3**	4,5±0,9	5,2±0,8	5,3±0,7*
Ca²⁺	2,64±0,3	2,40±0,5	2,2±0,6	2,1±0,4	1,85±0,08*
P⁻	0,90±0,02	1,13±0,06**	1,11±0,08*	1,2±0,03**	1,2±0,1**
Cl⁻	106,10±9,5	97,0±7,5	96,4±7,2	111,0±9,4	101,2±8,1

Примечание: *p<0,05; **p<0,01 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Уровень хлоридов меняется в зависимости от проводимой терапии и стадии заболевания. При этом необходимо указать, что пациент ежедневно получает терапию растворами, а также проводятся процедуры переливания крови, что отражается на нестабильности показателей. Наибольшее снижение уровня хлоридов регистрируется в стадии ХБП 3Б, составляя 96,4±1,2 ммоль/л., а максимально в стадии ХБП 4 – 111,0±1,4 ммоль/л. В клинической практике мы видим, что избыток хлора зачастую является причиной развития гиперхлоремического ацидоза и, как следствие, все нарушения, происходящие в организме, протекают на фоне ацидоза. Это обстоятельство обуславливает повышенный уровень мочевой кислоты до 640 ммоль/л у наших пациентов. Однако при этом отсутствует клиническая картина подагры. В прогностическом плане наиболее важное значение имеет стабилизация уровня калия, поскольку именно от него зависит множество функций организма. Динамика содержания калия может изменяться в зависимости от лечения, диеты, приёма препаратов и клинической картины заболевания. Незначительная гипокалиемия (2,6±0,8 ммоль/л) в начальных стадиях сразустораживает врача-нефролога, и ответной реакцией зачастую является назначение больших доз препаратов калия и даже его в/в бесконтрольное введение. Снижение уровня калия на начальных стадиях вполне обосновано повышенным его расходом, приёмом большого количества

мочегонных препаратов (при наличии отёков), плохой всасываемостью калия из желудочно-кишечного тракта (не исключено влияние нефрогенной гастропатии), а также его недостатком в рационе питания.

Только у малой части пациентов на данной стадии бывают нормальные показатели калия. В динамике заболевания уровень калия имеет широкие пределы и варьирует от $2,6 \pm 0,8$ в дебюте заболевания до $5,3 \pm 0,7$ ммоль/л в терминальных стадиях. Все поступившие ионы K^+ в организм человека в самый короткий промежуток времени выводятся почками. Следовательно, при поступлении большого количества калия в организм и большой его расход могут даже у здорового человека сказываться на его вариабельности от $3,0 \pm 0,4$ ммоль/л до $5,0 \pm 0,3$ ммоль/л. На его уровень влияет множество факторов, начиная от его расхода, до потерь с калом, рвотой и поступления с препаратами и пищей, из-за чего определить достоверный уровень калия и других ионов бывает сложно. У обследованных нами пациентов отмечалась общая тенденция к гиперкалиемии более $5,0$ ммоль/л, несмотря на приём большого количества петлевых, тиазидных и других мочегонных препаратов. Следовательно, его уровень во многом определяется качеством пищи, особенностью проводимого лечения, качеством самого препарата и путями его введения, наличием гормональной терапии, особенностями наличия нефрогенной гастропатии и др. Однако для практической медицины факт как «гипер-», так и «гипо-» калиемии является неблагоприятным моментом, поскольку влечет за собой массу жизнеугрожающих состояний. Так, его избыточное накопление (более $5,0$ ммоль/л) может явиться прямой угрозой внезапной остановки сердца, тогда как гипокалиемия может усиливать ацидоз, снижать сократимость скелетной и миокардиальной мускулатуры и быть причиной нарушений ритма и проводимости миокарда.

Уровень кальция на протяжении всей клиники ХБП имеет неуклонную тенденцию к снижению от $2,40 \pm 0,5$ в стадии ХБП 3А до $1,85 \pm 0,8$ ммоль/л в терминальных стадиях (таблица 4.3). С позиций клиники это обусловлено тем, что с начала заболевания происходит усиленная выработка паратиреоидного

гормона, который в последующем способствует остеопорозу и нарушению минерального состава костей. В данном аспекте можно также говорить о нарушении баланса солей фосфатов. При контрольных показателях $0,94 \pm 0,02$ ммоль/л гиперфосфатемия начинается уже со стадии ХБП 3А, достигая $1,13 \pm 0,06$ ммоль/л. Этот показатель увеличивается в терминальной стадии заболевания и составляет в среднем $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л. Практический опыт позволяет говорить о том, что уровень фосфатов во многом определяется не только стадией заболевания, но и его общей продолжительностью. С увеличением продолжительности заболевания степень остеодистрофических процессов увеличивается.

Таким образом, водно-электролитный и ионный обмен при диабетической нефропатии, сочетающийся с нефрогенной анемией, имеет самые различные нарушения, которые зачастую значительно отклонены от физиологических значений. Общая характеристика нарушений сводится к формированию устойчивой формы гипернатриемии, гиперкалиемии и гипокальциемии на фоне выраженных изменений со стороны фильтрационных способностей почек в сторону увеличения концентрации токсических соединений азота. Все эти патологические процессы в конечном итоге нарушают в большей степени работу сердечно-сосудистой системы с формированием анемического сердца. При этом усиливается степень гипертрофии миокарда, а также АГ, отёчный синдром и другие осложнения.

Среди множества нарушений со стороны ионного обмена на первый план выступает гипернатриемия, которая достигает максимума в терминальной стадии, составляя $148,1 \pm 2,3$ ммоль/л. Эти изменения происходят на фоне заметного снижения уровня МД и СКФ. Гипернатриемию, которая возникает с начальных стадий, можно характеризовать как компенсаторную или «натрийконсервирующую», поскольку происходит обезвоживание клеток организма и внеклеточного пространства, сопровождающееся усиленной реабсорбцией натрия в канальцах почек. В этой связи мы можем предполагать, что ионный состав внутри- и внеклеточного пространства с начальных стадий

заболевания различен (причём усиленный гипергликемией), что нарушает трансмембранный поток ионов (рисунок 4.5).

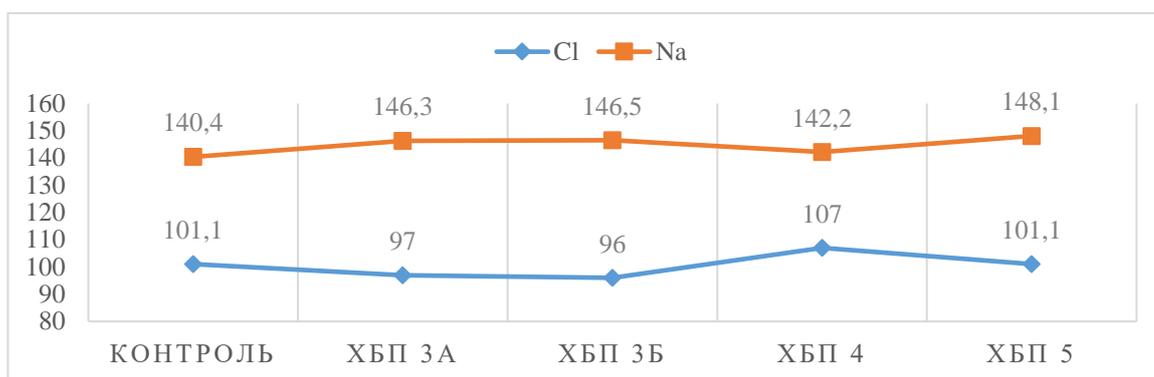


Рисунок 4.5. – Динамика изменения концентрации ионов натрия и хлора (ммоль/л) при различных стадиях ХПБ

Результаты исследований показали, что уровень калия имеет также свои особенности, которые в начале заболевания можно характеризовать как состояние гипокалиемии (рисунок 4.6). Вполне понятно, что некоторая тенденция к гипокалиемии в начале заболевания связана с повышенными его расходами, а также его потерей при возможной диарее, рвоте и нарушением всасывания при нефрогенной гастропатии, недостаточным его количеством в пище. Между тем, большая часть пациентов с первых дней заболевания принимает мочегонные препараты из разных групп – от петлевых до диазидных. По этим причинам достоверность изменения уровня калия может быть сомнительной. Однако по мере прогрессирования уремического синдрома мы наблюдаем достоверную тенденцию к гиперкалиемии, достигающей до 5,3 ммоль/л при терминальных стадиях ХБП (рисунок 4.6).

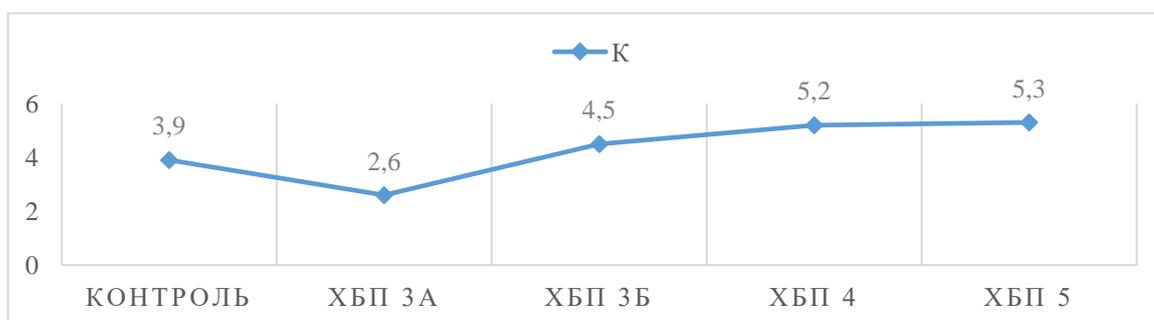


Рисунок 4.6. – Динамика изменения уровня ионов калия (ммоль/л) при различных стадиях ХБП

Динамика изменения концентрации ионов кальция позволяет судить о его постепенном снижении в крови до $1,85 \pm 0,8$ ммоль/л в терминальной стадии. Однако второстепенное его отложение в костной структуре существенно изменяет динамику высвобождения фосфора, тем самым увеличивая фосфатемию. Возникающий дисбаланс гипокальциемии и гиперфосфатемии негативно отражается на формировании почечной остеодистрофии (рисунок 4.7).

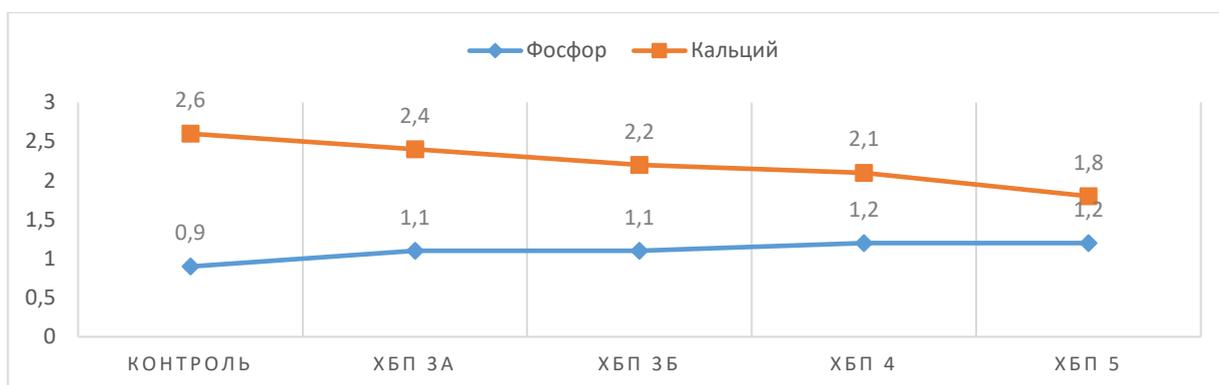


Рисунок 4.7. – Динамика изменения концентрации ионов кальция и фосфора (ммоль/л) при различных стадиях ХБП

С первых дней заболевания организм человека и функции почек направлены на поддержание баланса натрия и других ионов, что естественно поддерживается буферными системами, а со стороны почек – изменениями осмотического диуреза. Как показали результаты исследований, данная компенсация продолжается до формирования стадии ХБП 3А. Начиная с данной стадии, почка не способна сохранять растворённые в ней вещества, особенно, электролиты и ионы.

Результаты исследований осмотической функции почек показывают нарушения её концентрационной способности с начальных стадий ХБП. Об этом свидетельствует факт снижения осмолярности мочи от $660,5 \pm 34,5$ в начальной стадии до $600,0 \pm 31,4$ мосм/л в терминальной стадии ХБП. Это обстоятельство может свидетельствовать об истощении резервных и компенсаторных механизмов почек. Однако на данных стадиях осмолярность крови продолжает

изменяться в сторону увеличения. На фоне такого состояния осмоса крови концентрационный индекс постепенно падает и к терминальным и агональным состояниям снижается почти до нуля (таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Сравнительные показатели осмолярности крови и мочи

Группа	Осмолярность крови (мосм/л)	Осмолярность мочи (мосм/сут)	КИ
Контрольная группа (n=20)	280,6±17,7	670,3±36,1	2,40
ХБП 3А (n=30)	291,2±18,5 p ₁ >0,05	660,5±34,5	2,34
ХБП 3Б (n=30)	297,0±18,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	640,7±35,2	2,2
ХБП 4 (n=30)	342,1±19,2 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	606,1±32,8	1,8
ХБП 5 (n=30)	355,2±19,7 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ >0,05	600,0±31,4	1,7
p	<0,01	>0,05	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – по сравнению с контрольной группой, p₂ – по сравнению с таковыми в группе ХБП 3А, p₃ – по сравнению с таковыми в группе ХБП 3Б, p₄ – по сравнению с таковыми в группе ХБП 4 (по U-критерию Манна-Уитни)

Такое патологическое состояние стремительно и негативно оказывает влияние не только на концентрационную способность почек, но и на фильтрационную, обуславливая прогрессивное снижение СКФ и уремического фактора. Следовательно, почка становится не способной сохранять растворённые в ней ионы и создаётся ситуация «сольтеряющей» почки. Однако наши данные могут не совпадать с данными литературных источников, поскольку на процессы осмоса крови и мочи оказывает влияние множество факторов. Среди них на первый план могут выступать особенности питания, медикаментозной терапии, а также климатические условия. Однако, в любом случае, общий прогноз нарушения осмоса является неблагоприятным фактором, поскольку нарушает ионный обмен, что можно расценивать как отсутствие

компенсаторных механизмов почки. Вследствие данных патогенетических нарушений и гиперосмолярности крови создаётся ситуация, когда процесс очищения крови от избытка осмотически активных продуктов не осуществляется (рисунок 4.8). По этой причине развивается повышенный осмотический диурез с преобладанием в ночное время, что и обуславливает никтурию и гипоизостенурию. В то же время никтурия на фоне изостенурии может явиться причиной повышенного АД.



Рисунок 4.8. - Динамика изменения показателей осмолярности крови и мочи у больных с ДН при различных стадиях ХБП

Рассмотрим вышепредставленные результаты исследования в аспекте наличия у наших пациентов повышенного уровня глюкозы крови и анемии нефрогенного типа.

Натрий. В физиологических условиях качество и состав внутриклеточной и внеклеточной жидкостей определяется процессами транспорта Na^+ во внеклеточную жидкость и обратно. Поскольку осмос внеклеточной жидкости незначительно превышает внутриклеточный, активный переход и транспорт Na^+ внутри клетки превышает внеклеточный уровень и, как следствие, внеклеточная жидкость содержит меньше натрия, но чуть в большей степени ионов калия и, наоборот, меньше калия содержится во внутриклеточной жидкости. Постоянный процесс активного транспорта ионов внутри- и внеклеточного пространства требует большого количества энергии и активных молекул кислорода. Метаболические нарушения, связанные с гипергликемией, существенно

снижают запасы энергии как в клетках, так и способствуют её нерациональному расходу во внеклеточном пространстве, что может существенно усиливать и ускорять патогенетические нарушения. С другой стороны, недостаточность кислорода на фоне снижения количества эритроцитов и гемоглобина создаёт условия постоянной гипоксии в организме. Учитывая, что кислород необходим не только для работы почек, но и головного мозга, печени и других органов, создаются все предпосылки ускорения прогресса патогенетических изменений в почках, сердце и других системах.

При активном транспорте Na^+ из внутриклеточного пространства во внеклеточное неизбежно создаётся трансмембранный потенциал, который способствует и усиливает поступление ионов K^+ во внутриклеточное пространство. Долгое время такое состояние компенсируется процессами осмоса, однако при терминальных стадиях ХБП внутри клеток возникает избыток концентрации Na^+ . Такой дисбаланс в конечном итоге создаёт осмотическую гипергидратацию клеток и недостаток ионов K^+ . Конечным этапом такого состояния является отёчный синдром и застой циркулирующей жидкости в организме.

Калий. Со стороны обмена ионов калия нами выявлена стойкая тенденция к гиперкалиемии. Дефицит и недостаток ионов калия во внутриклеточной жидкости в поздних стадиях ХБП усиливается его потерей при диарее, рвоте и с мочой. Помимо этого, повышенная концентрация альдостерона в плазме крови способна увеличить секрецию ионов калия в просвет кишечника, что также повышает его потерю с калом. Концентрация калия в крови долгое время сохраняется в пределах физиологической нормы или незначительно повышенном уровне. Это происходит за счёт возникающего метаболического ацидоза, провоцирующего выход калия из клетки. Это обстоятельство свидетельствует о том, что у многих пациентов до терминальных стадий уровень калия остаётся незначительно повышенным. Выше было сказано, что такая компенсаторная реакция и механизм обусловлены адаптацией дистальных почечных канальцев. Однако на фоне усиления уремического фактора и

снижения СКФ такой баланс может нарушаться и изменяться в течение нескольких часов.

Кальций. По мере прогрессирования стадий ХБП и снижения СКФ на фоне высокого уремического фактора нарушается способность паратгормона стабилизировать соли кальция в костях. Это опосредовано вызывает увеличение концентрации фосфатов и почечную остеодистрофию. Несмотря на сложную клиническую картину заболевания, у обследованных нами пациентов жалобы на тетанические судороги встречались редко. Однако клинические признаки наличия остеодистрофии встречаются в виде боли в костях нижних конечностей, фалангах пальцев и суставах. Рентгенологические изменения в виде дегенеративных процессов в костях, расширения остеоидных швов и разрастания периостальных эрозий были выявлены в единичных случаях.

Подводя итог водно-электролитного состояния у пациентов с нефрогенной анемией и повышенными уровнями глюкозы крови, мы можем сказать, что в числе первых отмечаются нарушение утилизации глюкозы и её повышенный уровень во внутриклеточном пространстве. Следующим патогенетическим моментом является гипоксия, возникающая на фоне нефрогенной анемии. Нефрогенную анемию мы можем по генезу этиологии разделить на составляющие, поскольку она обусловлена не только снижением синтеза ЭПО, но нарушением всасывания витамина В₁₂, а также нарушением всасываемости в желудочно-кишечном тракте. Эти изменения однозначно ведут к нарушению утилизации энергетических продуктов. Следующим усугубляющим фактором является токсическое влияние уремических факторов на миокард с формированием анемического сердца. Нарушения водно-электролитного баланса также способствуют и ускоряют формирование анемического сердца путём его ремоделирования и гипертрофии. Электролитные и ионные нарушения укладываются в симптомокомплекс гапернатриемии и гиперкалиемии, которые зачастую протекают на фоне гиперхлорического ацидоза. Сложный комплекс нарушений ионного обмена в конечном итоге приводит к задержке жидкости в организме, гипертензионному синдрому и

нарушению осмотической регуляции. К тому времени у пациентов уже имеется выраженная АГ и гипертрофия миокарда, которая в сложившейся ситуации усугубляется нарушениями обмена электролитов. Вполне понятно, что такое клиническое состояние нередко может проявиться формированием сердечно-сосудистой недостаточности, сердечной астмой, отёком лёгких, а также жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца. (рисунок 4.9).

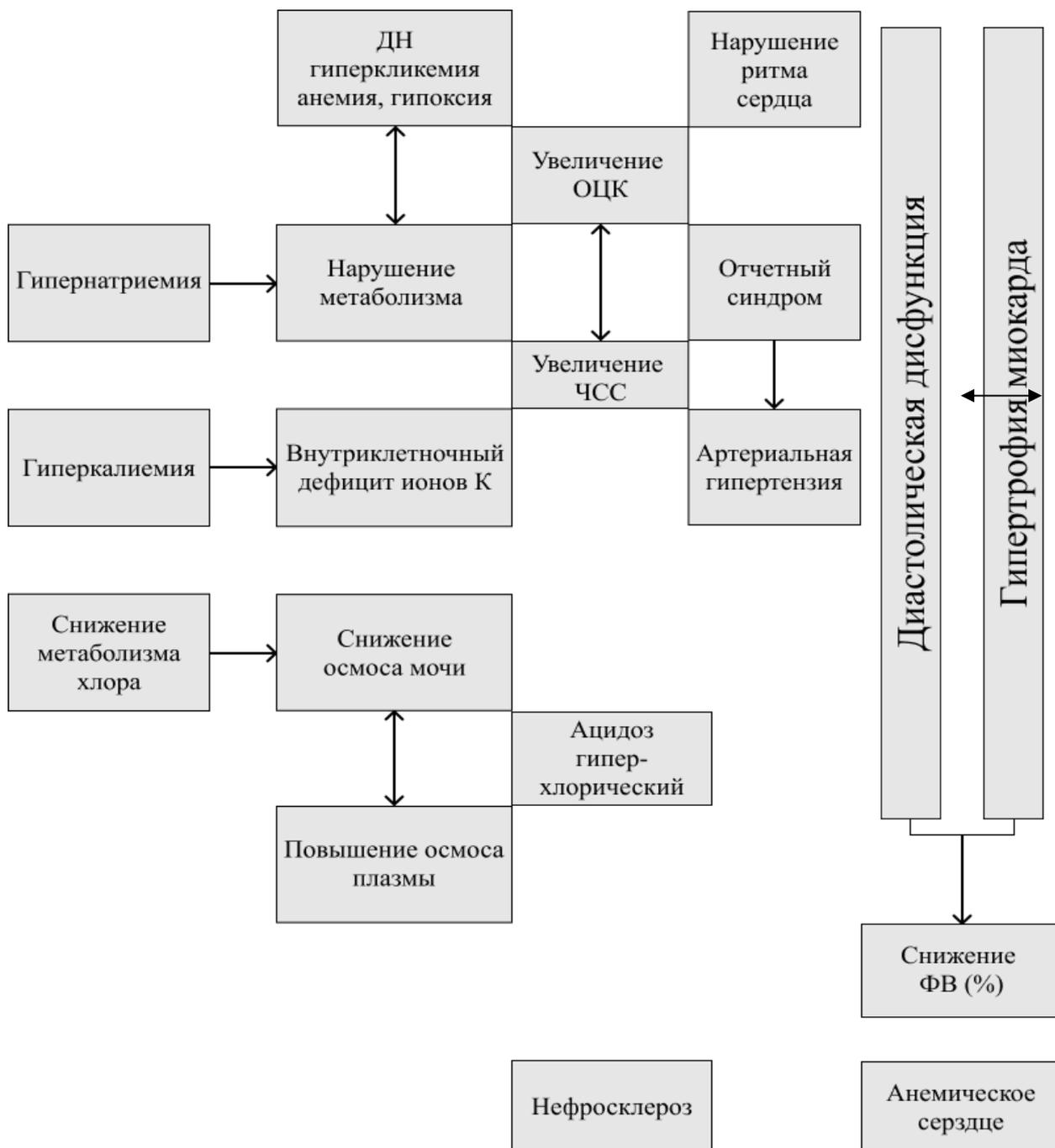


Рисунок 4.9. – Патогенетические звенья нарушения водно-электролитного баланса, усугубляющие анемический синдром и диабетическую кардиомиопатию

В условиях Республики Таджикистан пациенты, находящиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГКБ № 2 г. Душанбе, зачастую имеют осложнённые варианты течения ДН и ХБП. Усугубляющими факторами, как правило, являются поздняя госпитализация, отсутствие гемодиализных аппаратов, что затрудняет тактику лечения. Нередко исследования электролитов крови занимают большое количество времени и баланс ионов может меняться. Однако наши исследования выполнены в условиях климата Республики Таджикистан и адаптированного питания пациентов. Поэтому мы можем их считать нормативными для нашего региона.

Нами представлен запущенный клинический случай сочетанного течения гиперпаратиреоза, следствием которого явилась ХБП с последующей трансплантацией почки.

Пациентка Р., 1950 г.р., поступила в нефрологическое отделение после долгой госпитализации и стационарного лечения в эндокринологическом центре г Душанбе. Госпитализирована в 2016 году в сентябре месяце с жалобами на болевой синдром в ногах, руках, спине, мышечную слабость и атрофию, а также постоянное повышение АД до 170–180/100–110 мм рт. ст. Последнее ухудшение состояния отмечала с начала 2016 и связывает с сильным переохлаждением организма и перенесенным гриппом.

Из анамнеза заболевания: с 1988 года у больной была диагностирована мочекаменная болезнь. Неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно, отмечала частые болевые приступы и колики. С 1997 года у больной стало отмечаться повышение артериального давления и диагностирована АГ, также возникли боли в костях нижних конечностей. Позже при обследовании больной был поставлен диагноз прогрессирующего остеопороза и была назначена соответствующая терапия. По мере прогрессирования заболевания больная стала отмечать усиление болей в костях, мышечную слабость. После обращения в медицинский центр было рекомендовано УЗИ щитовидной и

околощитовидных желез. Заключение: образование левой нижней околощитовидной железы (2,7×2,3×1,2 см), повышение уровня ПТГ крови до 5447 пг/мл (норма 15–65), кальций общий крови 3,17 ммоль/л (норма 2,15–2,55), что свидетельствовало о первичном гиперпаратериозе (ПГПТ), требующем срочного хирургического лечения. В течение последнего времени больная стала отмечать появление отёчного синдрома, низкую эффективность антигипертензивного лечения. При рутинном обследовании также была выявлена умеренная альбуминурия, снижение СКФ (13 мл/мин/1,73 м²), ХБП 4-й стадии. Больная была госпитализирована в нефрологическое отделение, где были выявлены следующие изменения со стороны мочи: суточный диурез – 800 мл/сут, креатинин – 876 ммоль/л, мочевины – 28 мкмоль/л, натрий – 141 ммоль/л, калий – 5,0 ммоль/л. В общем анализе крови отмечалась нефрогенная анемия: Hb – 87 г/л, эритроциты – 2,2×10¹²/л. Была назначена полная терапия ЭСС в комплексе с венофером и коррекцией кислотно-основного состояния. При поступлении: состояние больной тяжелое, выраженный отёчный синдром, кожные покровы бледные, с выраженной желтизной, в легких – везикулярное дыхание. Тоны сердца – ясные, ритмичные, АД 170/110 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом покалывания отрицательный с обеих сторон. При поступлении СКФ 15 мл/мин/1,73 м², нефрогенная анемия средней степени тяжести, гиперкальциемия (кальций общий 3,1 ммоль/л), гипернатриемия – 141 ммоль/л, фосфатемия – 2,0 ммоль/л. УЗИ околощитовидных желез: образование размером 3,4×1,7 см с чёткими контурами, в нижнем полюсе. Эхогенность образования понижена. Почки: множественные конкременты в левой почке, коралловидный камень 1,0×1,2 см в правой почке. ЭГДС: эрозивный бульбит.

Р-графия кистей: рентгенологические признаки «ноздrevатого» остеопороза, субпериостальная резорбция ногтевых фаланг.

Денсиметрия: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией

подтверждён остеопороз поясничного отдела позвоночника (-3,9SD по T-критерию); потеря минеральной плотности бедренной кости (-4,3 SD по T-критерию); потеря минеральной плотности лучевой кости -6,8SD.

Проведена хирургическая операция по удалению образования в околощитовидной железе. Проведена терапия венофером и рекормоном до достижения целевого уровня Hb и эритроцитов. Также была назначена антибактериальная терапия ципрфлоксацином, блокаторами протонной помпы.

В послеоперационном периоде отмечалось значительное снижение уровня кальция до 0,90 ммоль/л, а позже начались судороги в скелетной мускулатуре. СКФ понизилась до 13 мл/мин/1,73 м².

Были назначены препараты кальция (до 5000 мг в сутки). Уровень кальция повысился, однако судорожный синдром продолжал беспокоить пациентку. При назначении витамина D 3 мкг в сутки в течение 10 дней судороги купировались. Однако СКФ продолжала снижаться до 10 мл/мин.

Больной был назначен программный гемодиализ и после улучшения состояния была выписана в относительно удовлетворительном состоянии. В течение года, несмотря на заместительную терапию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена прогрессировали. Для предотвращения снижения СКФ выполнялась коррекция кальциевого обмена с применением до 2000 мг/сут. На фоне применения рекормона, венофера и кальция СКФ удалось увеличить до 15 мл/мин, а также проводился гемодиализ. Такое состояние продолжалось в течение 2-х лет. Кроме того, у пациентки через 6 месяцев после операции развилось нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта.

Через 1,2 года после хирургического лечения ПГПТ, регистрировалась положительная динамика денситометрии и улучшение состояния костной ткани. Степень гипокальциемии уменьшилась. ПТГ составил 561,8 пг/мл, при нормативных показателях 150–300. Препараты кальция в виде карбоната кальция больная продолжала принимать по 1/2

чайной ложке 3 раза в день. Витамин D применялся в/м по 300 тыс. ед. еженедельно. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки не улучшалось: сохранялась гипокальциемия и гиперфосфатемия, ПТГ 648 пг/мл. Было решено проведение операции по трансплантации трупной почки, которая была выполнена в конце 2018 года. Почечные функции были восстановлены. В настоящее время установлен диагноз ХБП С2, А1. СКФ составила 76 мл/мин/1,73 м², уровень креатинина крови – 105 мкмоль/л, мочевины – 12,1 ммоль/л.

Приведённый клинический пример показывает полное восстановление после сочетанного состояния: поражения почек (ХБП) и гиперпаратиреоза.

ГЛАВА 5. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

5.1. Результаты комбинированных методов лечения нефрогенной анемии у пациентов с диабетической нефропатией

На сегодняшний день, к сожалению, не существует единого стандартизированного лечения анемического синдрома при ХБП и ДН. Многие европейские протоколы и стандарты придерживаются строго правила не превышать уровень 110-120 г/л для Hb. Для РФ уровень Hb менее 110 г/л считается основным показанием для назначения ЭСС. У обследованных нами пациентов имеются различные причины анемии помимо снижения или отсутствия синтеза ЭПО. Среди таких факторов нередко нами наблюдался синдром мальабсорбции (как результат венозного застоя в ЖКТ), кахексические состояния, приём различных препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), что также подавляет синтез ЭПО вторично, путём нарушения функции эндотелия.

Лечение анемии проводили согласно международным рекомендациям KDIGO (2012) и Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению анемии при ХБП (2014). Была проведена комбинированная терапия анемии препаратами железа (венофер) и ССЭ (рекормон) на фоне этиопатогенетической и симптоматической терапии основного заболевания.

С целью улучшения процесса эритропоэза нами в лечении использовался препарат эпоэтина бета швейцарской фирмы под торговым названием «Рекормон». Назначение рекормона начинали при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л и нормализации показателей сывороточного железа и ферритина. При лечении рекормоном придерживались общепринятых протоколами стандартов, т.е. проводили лечение в 2 этапа: на 1-ом этапе целью было достижение показателей нижней границы целевого уровня Hb (эффект

лечения оценивался только после 4 месяцев); на 2-ом этапе подбиралась поддерживающая доза препарата, а также условные сроки его введения. Для первого этапа применялся рекормон в дозе 100 МЕ/кг п/к, а для второго этапа его доза была снижена на 50% от первоначальной. Эффективность оценивали по уровню изменений Hb, сроков его изменения, а также с учётом индивидуальных особенностей организма. В динамике стационарного и амбулаторного наблюдения в период коррекции (1 этап) каждые 2 недели проводился мониторинг уровня железа и Hb, а на стадии поддерживающих доз (2 этап) – 1 раз еженедельно. В соответствии с протоколами и клиническими рекомендациями, на 1-ом этапе лечения прирост повышения уровня Hb доводили до 10-20 г/л в месяц, что считается наиболее оптимальным. При отсутствии оптимального результата производили коррекцию дозы препарата. При приросте концентрации Hb более 20 г/л дозу препарата уменьшали на 25%, а при обратном эффекте, т.е. приросте концентрации Hb менее 10 г/л, – увеличивали на 25%. Изменение дозы рекормона проводили не чаще одного раза в месяц.

Пациентам вводили по 100 мг Венофера в неделю до достижения целевого уровня гемоглобина, после чего переходили на поддерживающую терапию, уменьшив дозу вводимого препарата на 50% от исходной.

Для оценки эффективности лечения анемического синдрома у больных ХБП при ДН динамично и после завершения курса лечения проводили развёрнутый анализ крови с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, содержания сывороточного железа и ферритина, а также оценивали динамику клинических симптомов анемического синдрома. Наряду с этим определялись функциональные показатели почек с измерением скорости клубочковой фильтрации и концентрации креатинина сыворотки крови.

Значительный положительный эффект нами обнаружен при лечении умеренной ХБП (стадия С3). В этой стадии количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, содержание сывороточного железа и ферритина достигали контрольных величин. Также нарастало количество ретикулоцитов,

указывая на активизацию костно-мозгового кроветворения. Наряду с этим наблюдалась некоторая положительная динамика со стороны функциональной деятельности почек с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением концентрации креатинина сыворотки крови (таблица 5.1).

Таблица 5.1. – Результаты комбинированного противоанемического лечения у больных ХБП при ДН (M±m)

Показатель, единица измерения	ХБП С3 (n=30)		ХБП С4 (n=30)		ХБП С5 (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гемоглобин, г/л	94,2±7,4	110,6±9,2*	83,1±6,4	100,3±8,3*	64,8±4,2	89,4±6,6***
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,43±0,01	4,31±0,01**	3,32±0,02	4,14±0,06**	2,63±0,16	3,80±0,11***
Гематокрит, %	37,5±3,43	40,1±4,70	34,2±3,21	39,2±3,10	31,5±3,68	36,2±3,80
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	34,2±2,1	41,6±4,2*	21,1±2,9	29,1±3,6**	10,9±1,6	11,2±1,6
Креатинин, мкмоль/л	241,1± 11,1	168,2± 12,4***	456,3± 12,3	386,4± 13,2***	764,2± 22,4	557,7± 21,4***
Сывороточное железо, мкмоль/л	10,8±1,7	11,8±1,1	9,1±1,7	11,1±0,8	8,6±1,8	11,1±1,1*
Сывороточный ферритин, мкг/л	228,6± 11,2	237,1± 10,2	218,6± 12,6	226,1± 9,9	213,9± 9,3	218,4± 8,6***
Ретикулоциты, шт.	1–2	3–6	1–2	4–6	1–2	2–3

Примечание: *p<0,05; **p<0,01, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Успешными также были результаты лечения при тяжелой ХБП (стадия С4). Среднее значение концентрации гемоглобина у пациентов этой группы достигало 100,3±8,3 г/л, содержание эритроцитов – 4,14±0,06×10¹²/л, величина гематокрита – 39,2±3,1%, количество ретикулоцитов – до 3–6 шт., позволяя нам заключить о вполне удовлетворительном эритропоэзе. Удовлетворительные результаты наблюдались также со стороны динамики содержания железа и ферритина сыворотки крови, показавшие улучшение насыщения крови компонентом железа. Определённая положительная динамика наблюдалась также со стороны скорости клубочковой фильтрации и уровня креатинина сыворотки крови. Динамику функциональных показателей мы оценивали

комплексно, так как антианемическое лечение проводилось на фоне лечения основного заболевания.

Относительно удовлетворительными оказались результаты лечения анемического синдрома при терминальной хронической почечной недостаточности (стадия С5 ХБП). Положительная динамика проявлялась увеличением концентрации гемоглобина на 38%, количества эритроцитов – на 44%, значения гематокрита – на 15%, концентрации сывороточного железа – на 29%, сывороточного ферритина – на 31%. Улучшение проявилось также со стороны функциональных показателей деятельности почек: содержание креатинина уменьшилось на 27%, однако прирост скорости клубочковой фильтрации был незначительным – СКФ увеличилось лишь на 3%, по сравнению с исходными значениями. Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику всех исследуемых показателей в процессе лечения, их величина у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью не достигала контрольных значений. Тем не менее, в этой далеко зашедшей стадии ХБП с выраженным повышением азотистых шлаков, высокой артериальной гипертонией, анемией, электролитным дисбалансом, нарушением кислотно-основного состояния с проявлениями полиорганной недостаточности выявленная динамика в результате лечения может служить основанием для проведения комбинированного антианемического лечения.

Наряду с вышеуказанными изменениями лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика со стороны общего соматического статуса пациентов в виде уменьшения и/или исчезновения головных болей, головокружений, общей слабости, сонливости, тошноты, сердцебиения, неприятного вкуса во рту.

Так, анализ клинической симптоматики после проведённой терапии показал, что у обследованных пациентов с различными стадиями ХБП при ДН в 20 случаях (63,4%) на фоне лечения венофером и рекормоном была отмечена положительная динамика. Начиная с первой недели проводимого лечения, больные отмечали уменьшение мышечной слабости, утомляемости, головных

болей, головокружения, сухости и бледности кожных покровов. На фоне терапии на 4-ой неделе у 15 (50,0%) обследуемых больных отмечено улучшение гематологических показателей. На четвертой неделе регистрировалось полное нивелирование симптомов сидеропенических проявлений, встречаемых у всех обследуемых в данной группе. Следовательно, комбинированное применение венофера и рекормона положительно отразилось на клинико-гематологических показателях. Начиная со 2-й недели проводимой терапии, регистрировалось статистически значимое увеличение показателя эритроцитов на 5,6%, тогда как показатели Hb оставались на уровне 98 г/л. Динамика изменений цветового показателя во время лечения, определённого по уровням MCV, MCH и MCHC, показала постепенный переход от гипохромии в сторону нормохромного состояния, составляя в среднем от 0,7 до 0,8. Таким образом, анализ стационарного этапа лечения препаратами железа (Венофер) и ЭПО (Рекормон) показал эффективность в плане улучшения клинико-гематологических показателей со 2-ой недели терапии.

Ниже приведём пример из клинической практики нефрологического отделения, который отражает клиническое течение, диагностику и трудности в лечении этой категории пациентов. На основе данного клинического случая можно охарактеризовать состояние больной до и после проведения гемодиализных процедур, а также оценить эффективность проводимой нами терапии. Помимо этого, в клиническом случае будут отражены основные трудности в плане диагностики и лечения, ошибки со стороны пациента и недостатки врачебных решений. Клинический случай наглядно демонстрирует этапность формирования осложнений как со стороны ДН, так и почечной патологии.

Клинический пример

Материал и методы. В нефрологическое отделение ГКБ № 2 г. Душанбе была доставлена пациентка Х. 63 лет с клиническим диагнозом: ХБП С5. Протеинурия – А3. Диабетическая нефропатия. Уремия. Нефрогенная анемия тяжелой степени. Сепсис. Двусторонняя полисегментарная деструктивная

пневмония. Сахарный диабет 2-го типа с множественными поздними осложнениями. ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ХСН 2А. АГ 3 ст., риск 4.

Anamnesis morbi. Больной себя считает в течение 12 лет, с 2005 года. С 2009 года стала получать инсулин в дозе 8 Ед. В течение последних 2 месяцев не получает инсулин, с чем и связывает последнее ухудшение состояния. Впервые в 2005 году была обнаружена мочекаменная болезнь, болевого синдрома не отмечала и по поводу камней в почках лечилась амбулаторно. Лечение проводила нерегулярно. Согласно амбулаторной карте пациентки, в 2013 году была выявлена незначительная протеинурия 0,166 %. В 2014 году впервые стала отмечать ухудшение состояния. Из числа первых жалоб стала отмечать отёчный синдром, усиливающийся в вечернее время. Отёки особенно были выражены на нижних конечностях. Самостоятельно стала принимать таблетки фуросемида и индапамида на протяжении одного месяца. 12 марта 2015 г. осмотрена врачом-терапевтом, была выявлена острая нижнедолевая пневмония. Пациентка была госпитализирована в стационарное отделение и получала лечение. При поступлении: общий белок – 57 г/л, креатинин – 147 мкмоль/л, мочевины – 8,6 ммоль/л; Общий анализ мочи: белок – 3,2 г/л, глюкоза мочи – 22 ммоль/л, суточная протеинурия – 11,1 г/с. В клинике была консультирована врачами-нефрологом и эндокринологом, была назначена корригирующая терапия. Больная была выписана в относительно удовлетворительном состоянии. Повторная госпитализация была осуществлена в августе 2016 года по поводу повышенного АД. Больной был верифицирован диагноз «ГБ 2 ст. Б, АГ 3, риск 4, гипертонический криз 2 порядка. Без осложнений; ИБС СН ФК2. Диабетическая нефропатия». Больная была госпитализирована в нефрологическое отделение и получала лечение в течение 3 недель. По улучшении состояния была выписана и диагноз был подтвержден. При выписке: мочевины – 7,4 ммоль/л, креатинин – 167 ммоль/л. ЭхоКГ: умеренная дилатация полости ЛП. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ 1-й тип. Гипертрофия миокарда левого желудочка. ФГДС: недостаточность кардиального отдела желудка, эрозивный гастродуоденит и гиперплазия слизистой желудка.

Эрозивный бульбит. Биохимический анализ крови: креатинин – 402,2 мкм\л, мочеви́на – 15,2-мм\л. Было рекомендовано наблюдение врача-нефролога. В мае 2017 года после очередного ухудшения состояния больной была предложена процедура программного гемодиализа. Ухудшение состояния было выражено в увеличении показателей АД до 170/110 мм рт. ст., выраженного отёчного синдрома, уменьшении количества мочи, сухости кожи, жажде. Креатинин составил 488 мкмоль\л, мочеви́на – 15,7 ммоль\л. Пациентке была предложена процедура гемодиализа, от которой она отказалась, предоставив письменное согласие на отказ. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на фоне терапии у больной развилась гипергликемическая кома и нарушение ритма сердца по типу желудочковой пароксизмальной тахикардии. Через 2 дня, по мере ухудшения состояния, больная согласилась на процедуру гемодиализа, во время которой ей была перелита одногруппная кровь. Процедура была проведена 3 раза. На фоне гемодиализа креатинин крови снизился до 262 мкмоль\л, а мочеви́на – до 10,3 ммоль\л. Эритропоэтин вводился под контролем гематологических показателей в течение 1 года, до достижения целевого уровня эритроцитов и Нб. Во время последнего ухудшения состояния отмечалось значительное снижение Нб до 50, а эритроцитов – до $2,2 \times 10^{12}$ /л. Жалобы были на головные боли, отсутствие мочи, жажду. Во время обследования и госпитализации было выявлено септическое состояние, повышенная температура до 37,5°C. Сознание отсутствует, кахексия, пролежни в области спины и крестца. Склеры жёлтого цвета, увеличенные паховые лимфатические узлы. Отёки по типу анасарки. Больная скончалась от полиорганной недостаточности, непосредственной причиной смерти стала сердечно-сосудистая недостаточность.

Таким образом, проведённые выше исследования оставляют выбор за врачом-нефрологом относительно препаратов и путей их введения, с учетом их преимуществ и недостатков. При этом необходим учёт индивидуальных особенностей пациента, коморбидных и сопутствующих состояний и других аспектов. Ниже проведем анализ путей введения препаратов железа.

Достоинства пероральных методов введения. Основным преимуществом для населения нашей республики является доступная цена пероральных препаратов железа. Ещё одним их достоинством является возможность применения в домашних условиях, что создаёт определённые преимущества для пациента, позволяя ему регулировать время и сроки приёма препаратов, основываясь на особенностях питания, режима отдыха и труда. Среди большого разнообразия лекарственных форм препаратов железа для пациентов предложены различные сиропы, таблетки, капли и другие удобные формы в виде пищевых добавок. Это также создаёт удобства для пациента. Наиболее важным фармакологическим аспектом для врача и пациента является факт применения железа трёхвалентного, что не создаёт условий для формирования гемосидероза. Также преимуществом со стороны фармакологических особенностей является тот факт, что повышение уровня Нб происходит не прогрессивно и одномоментно, а постепенно. Такой режим повышения не является стрессовым для организма.

Недостатки пероральных препаратов железа также существуют и нередко вынуждают врача отказаться от их применения. Среди недостатков основным и наиболее важным в плане сохранения фармакологической активности является зависимость от приёма пищи и её качественного и количественного состава. Другим наиболее важным аспектом является большая вероятность взаимодействия железа с другими препаратами. Не следует также забывать, что абсолютное число препаратов железа имеют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспепсии и тошноты, а также запоров. Этот эффект связан с тем, что сульфатные соединения железа оказывают прямое токсическое влияние на слизистую оболочку желудка и кишечника. Среди неблагоприятных эффектов также следует отметить вероятность того, что сукцинаты железа могут оказывать антипролиферативное действие на Т-лимфоциты. Необходимо также отметить, что большинство препаратов железа трудно дозировать, и, соответственно, пациент обычно принимает избыточную или недостаточную дозу препарата. Среди эстетических

эффектов наиболее важным для пациента является недостаток в виде окрашивания зубной эмали в тёмных цвет.

Внутривенное введение препаратов железа, используемое в большинстве клиник мира, также имеет свои достоинства и недостатки. К достоинствам следует отнести высокую биодоступность препарата, безопасность и безвредность, а также наибольшую эффективность. При в/в введении происходит быстрая коррекция железодефицитного состояния, что важно не только при экстренных и тяжёлых состояниях, но и для совместной и параллельной коррекции показателей железа и эритроцитов. Помимо этого, необходимо учитывать, что в клинической картине у обследованных пациентов нередко отмечались состояния по типу гастропатий, обусловленных уремическим и анемическим синдромами, что нарушает всасывание железа. Во время гемодиализных процедур зачастую необходимо введение препаратов железа, крови или эритроцитарной массы для коррекции анемического состояния, а в/в введение железа облегчает планы коррекции. Основываясь на опыте нашего нефрологического отделения, нами выявлен ряд недостатков в/в введения препаратов железа. Так, данные препараты имеют достаточно высокую стоимость и не всегда пациент способен оплатить их применение. Наш контингент пациентов характеризуется тяжёлыми состояниями в течение длительного времени и в этом плане в/в других препаратов зачастую усложняет венозный доступ из-за склерозирования вен. Ещё одним из недостатков является то, что препараты железа могут усиливать воспалительные процессы, которые в достаточной степени присутствуют у каждого пациента с ХБП, и тем более с СД.

Таким образом, в нефрологических отделениях республики зачастую возникают трудные ситуации, когда решение приходится принимать одному врачу. Нередко такие сложные ситуации сопровождаются необоснованной терапией или принятием некорректных решений в плане диагностики. Эти обстоятельства характерны для нефрологических клиник многих стран мира, что обусловлено тяжестью состояний пациентов и полиорганностью поражений. В этой связи мы решили описать основные сложности и необоснованные тактики

ведения пациентов в нашей клинике. Результаты анализа историй и представленный материал преследуют только цель ознакомления молодых врачей-нефрологов, аспирантов и интернов с трудностями ведения сложных клинических случаев у пациентов с ХБП при ДН.

Возможные недочеты при диагностике и лечении ДН

- ✓ Альбуминурия должна определяться в первые и в каждый 3-й день стационарного лечения, однако в отделениях нефрологии имеется позднее определение СКФ и альбуминурии.
- ✓ При нормальных показателях АД врачи-нефрологи, как правило, отказываются от назначения ИАПФ или БРА, в то время как эта группа препаратов обладает нефро- и ангиопротективным влиянием.
- ✓ ИПАПФ или БРА зачастую назначаются на поздних стадиях, когда имеется стеноз почечных артерий, что категорически не рекомендуется из-за гемодинамических нагрузок на сердце.
- ✓ Врач-нефролог зачастую снижает АД, но показатели превышают целевые значения и ухудшается прогноз в плане осложнений со стороны сердца, особенно при анемическом синдроме.
- ✓ Длительное (иногда более 1,5 года) назначение калий-сберегающих препаратов из мочегонных групп.
- ✓ Назначение антибиотиков без учёта СКФ, МД, КР, коррекции дозы и возраста пациента, а также использование нефротоксических антибиотиков (аминогликозидов) и нестероидных противовоспалительных препаратов.
- ✓ Применение метформина и его аналогов на поздних стадиях ХБП при ДН, особенно при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м², что сопряжено с возникновением гипокалиемии.
- ✓ Самостоятельное лечение ХБП при ДН врачами других специальностей (семейные врачи, эндокринологи и др.) вплоть до терминальных стадий, что ухудшает прогноз заболевания при поздней обращаемости.
- ✓ Нередко врач-нефролог самостоятельно лечит ДН и сахарный диабет без консультации врача-эндокринолога, а назначение неадекватных доз

инсулина ухудшает прогноз заболевания и ускоряет ХБП.

- ✓ Поздняя подготовка пациента к программному диализу снижает его эффективность, тогда как немало клинических случаев доводится почти до терминальных стадий заболевания, когда диализ оказывается неэффективным. А на стадиях, когда имеется прогрессивное течение и заметна скорая неизбежность потери функции почками, больному необходимо предложить трансплантацию и обойтись без диализа.
- ✓ Частое проведение рентгеноконтрастных исследований, в то время как эти препараты являются высокотоксичными и могут вызвать резкое снижение функции почек.
- ✓ Зачастую с больными не проводится обстоятельная беседа о правилах приёма медикаментов и диетотерапии, а контроль их соблюдения со стороны пациентов проводится недолжным образом.
- ✓ В плане лечения необходимо учитывать консультацию диетолога и особенности национального питания. Нередко врачи отменяют поваренную соль, фосфаты, а также запрещают употребление мясных продуктов, формируя низкобелковую диету, тогда как употребление белка в пищевом рационе пациентов всех стадий ХБП при ДН должно составлять не менее 1,3 г/кг массы тела/сут. Кроме этого, ограничение потребления соли менее 3 г в сутки считается недопустимым, поскольку натрийсодержащим продуктам принадлежит роль повышения фармакологической активности иАПФ и БРА. При наличии АГ необходимо уменьшить потребление соли до 3 г/сутки, но не меньше.
- ✓ Всем пациентам с ХБП при ДН необходимо 1 раз в неделю проводить исследование ионного состава. При гиперкалиемии более 5 ммоль/л нужно исключить из рациона продукты с высоким содержанием калия (рыба, сыр, гречка). Также необходимо помнить, что гиперкалиемию могут обуславливать следующие состояния: инфекционные процессы, высокая температура, гемолиз эритроцитов, длительный приём калийсберегающих препаратов, ацидоз крови.

- ✓ Некорректная оценка уровня гликемии на поздних стадиях ХБП при ДН. Это обусловлено тем, что на поздних стадиях резко снижен ренальный глюконеогенез, в то время как происходит кумуляция инсулина и антигликемических ферментов. В этой связи часто могут возникать кратковременные гипогликемические состояния на фоне нормальных показателей глюкозы крови. Первыми признаками таких состояний могут стать нарушения ритма и проводимости сердца. В связи с этим на поздних стадиях ХБП при ДН нет необходимости в больших дозах инсулина.
- ✓ Некорректная оценка гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Этот показатель может меняться в течение часа, что обусловлено сокращением сроков жизни эритроцитов и изменением их физико-химических свойств. С другой стороны, гипергликемия также изменяет функциональные свойства мембраны эритроцитов, ухудшая состояние в сторону гипоксии. Следовательно, необходим строгий анализ индивидуальных особенностей организма, учёт массы тела и питания.
- ✓ Степень тяжести анемии следует оценивать не по показателю гематокрита, а по уровню гемоглобина. Показатели гематокрита у больных с ХБП при ДН могут отражать недостоверную картину из-за различных изменений свойств крови и погрешностей в измерительных приборах.
- ✓ Эритропоэтическую активность необходимо оценивать по абсолютному числу ретикулоцитов, т.к. определение уровня эритропоэтина не является рутинной процедурой.
- ✓ До назначения гемодиализа всем пациентам необходимо проведение лечения препаратами железа и ЭСС. Также необходим учёт менструальных кровопотерь и патологии желудка.
- ✓ При лечении анемического синдрома при ХБП не следует превышать целевой уровень Hb 115 г/л, что повышает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, кризов и тромбозов.

5.2. Рекомендации и алгоритм ведения пациентов с хронической болезнью почек при диабетической нефропатии в условиях нефрологических отделений Республики Таджикистан

На основании результатов собственных исследований и наблюдений мы можем составить основные направления в плане диагностики, лечения и профилактики пациентов с ХБП при ДН на различных стадиях, что позволит своевременно поставить окончательный диагноз и провести терапию. В данной главе рассмотрим все варианты и аспекты течения ХБП при ДН, а также особенности патологических состояний, способных вызвать те или иные нарушения в мочевыделительной системе. Также в данной главе предусмотрено указание основных модифицированных факторов риска ХБП и примеры постановки диагноза, соответствующего международным протоколам. Основываясь на результатах, нами составлены ключевые направления исследований у больных с ХБП при ДН.

I. Тактика ведения пациентов с ХБП при ДН

- ✓ **С1 стадия** ХБП характеризуется сохранением азотвыделительной и других функций почек. Это состояние может объединять множество патологий почек – от физиологических нарушений до воспалительных процессов. В данной стадии необходима адекватная этиотропная терапия. При продолжительности заболевания более 1 мес. и/или наличии альбуминурии необходимы исследования и контроль всех функций почек. При вероятности перехода хронического процесса в следующую стадию рекомендована биопсия почек.
- ✓ **С2 стадия** ХБП характеризуется сохранением азотвыделительной функции почек. Необходим контроль первичных заболеваний, клинико-лабораторных показателей и, по необходимости, нефро- и кардиопротективная терапия. Регулярно проводится оценка скорости прогрессирования, степени достижения основных целевых клинико-лабораторных показателей, продолжается и при необходимости корректируется комплекс нефро- и кардиопротективной терапии. Пациенты с вторичными нефропатиями при

гипертонической болезни и сахарном диабете наблюдаются кардиологом, эндокринологом и терапевтом с подключением нефролога на этапе первичного обследования, а также при нарастании признаков почечного повреждения и/или снижении СКФ.

- ✓ **С3 стадия** ХБП при ДН является самой продолжительной по времени. В этой стадии необходимо наблюдение и обследование по нефрологическому плану 1 раз в 6 месяцев. Необходим контроль протеинурии, СКФ, отёчного синдрома и выраженности клинической картины. Изменения в указанных направлениях являются показанием к нефропротективному лечению. При этом стоит обратить особое внимание на побочное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков, рентгеноконтрастных препаратов и при необходимости корректировать их дозировку или вовсе отменить. Кардиометаболическая терапия должна быть максимальной, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений в этой стадии высокий.
- ✓ **С4 стадия** ХБП характеризуется самой низкой степенью эффективности медикаментозной терапии и, соответственно, возможности стабилизировать утраченные функции. По времени данная стадия является самой непродолжительной (не более 1-месяца) и выражается слабостью нефропротективного эффекта, поскольку в этой стадии прогрессирует снижение СКФ. В этой стадии больного необходимо в ускоренные сроки подготовить к гемодиализу и произвести его постановку на учёт в «Нефрорегистр».
- ✓ **С5 стадию** ХБП следует расценивать как истощение резервных возможностей почек. Для восстановления утраченных функций почек и других органов необходимо начинать заместительную терапию (диализ) или трансплантацию почки (донорской или трупной).

II. Анализ клинической картины основного заболевания

Результаты наших исследований показали, что при неблагоприятных вариантах течения ДН на фоне повышенной гликемии регистрируются отёчный гипертензионный синдромы, далее начинает развиваться мочевого синдром, что является нехарактерным для регионов РТ. Более того, пациенты на стадии отёчного и гипертензионного синдромов в течение длительного времени могут не предъявлять жалобы, а клиника заболевания протекает малосимптомно и скрытно (рисунок 5.1).

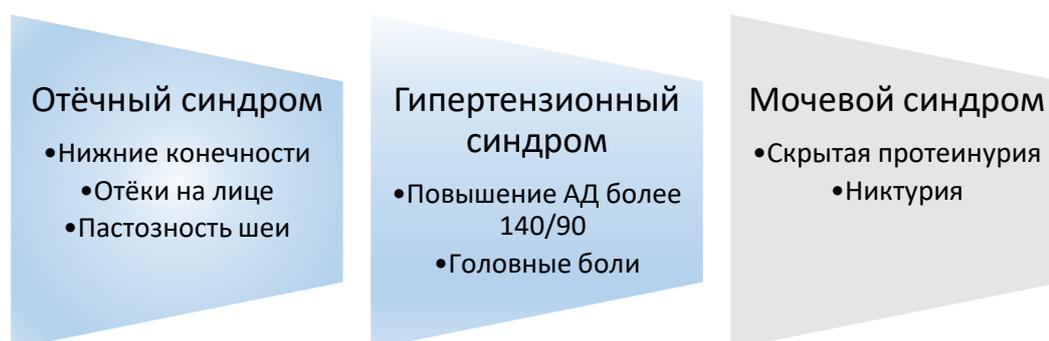


Рисунок 5.1. – Поэтапная схема развития клинических симптомов при ДН, адаптированная для жителей РТ (на результатах собственных исследований)

Следует отметить, что ряд клинических симптомов может присутствовать и у пациентов, не страдающих ХБП. Из числа таких состояний следует обратить особое внимание на следующие, которые могут изменять состояние почек:

- ✓ пожилой или старческий возраст пациента;
- ✓ отклонение от росто-весовых показателей (чрезмерное ожирение);
- ✓ наличие кахексии или белково-витаминной недостаточности;
- ✓ когда пациент лежит без движения длительное время (нарушение мозгового кровообращения, инсульты);
- ✓ болезни костно-мышечной системы;
- ✓ вегетарианская диета;
- ✓ приём токсических препаратов или наличие профессиональных отравлений.

Наиболее важными и известными факторами-маркёрами повреждения почечной ткани на сегодняшний день считаются следующие:

- ✓ стойкие изменения в осадке мочи (наличие в осадке лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров, не соответствующих нормативным показателям);
- ✓ протеинурия;
- ✓ отклонения в электролитном составе крови и мочи (изменение концентрации ионов мочи и крови, нарушение баланса кислотно-щелочного равновесия крови, развитие ацидоза, декомпенсированный сахарный диабет с глюкозурией);
- ✓ патоморфологические изменения почечной ткани по результатам биопсии (склероз, гибель нефронов);
- ✓ снижение СКФ (факт снижения СКФ изолированно, без каких-либо других отклонений).

III. Оценка фильтрационной способности почки

Наиболее важным критерием снижения фильтрационной способности почек является снижение СКФ. Его показатель стандартизирован на поверхность тела и составляет в норме более 90 мл/мин/1,73 м². СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² следует расценивать как умеренное снижение. При отсутствии других маркеров повреждения диагноз ХБП не устанавливается. Для возрастной категории старше 60 лет данный показатель относят к возрастной норме. Также к данной категории можно отнести беременность, вегетарианство, длительный постельный режим и другие состояния, отмеченные выше. Однако эту категорию пациентов относят к группе высокого риска ХБП (рисунок 5.2).

Таким пациентам рекомендовано проведение полного нефрологического обследования не реже 1 раза в год, а общего анализа крови и мочи – 1 раз в месяц. При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² диагноз ХБП рекомендовано установить даже при отсутствии других маркеров повреждения почек. Так, диагноз ХБП устанавливается только при снижении СКФ более 3-х месяцев. Это обусловлено тем, что за трёхмесячный срок любая патология почек при адекватной терапии либо излечивается, либо переходит в процесс склерозирования и клинικο-морфологических нарушений.

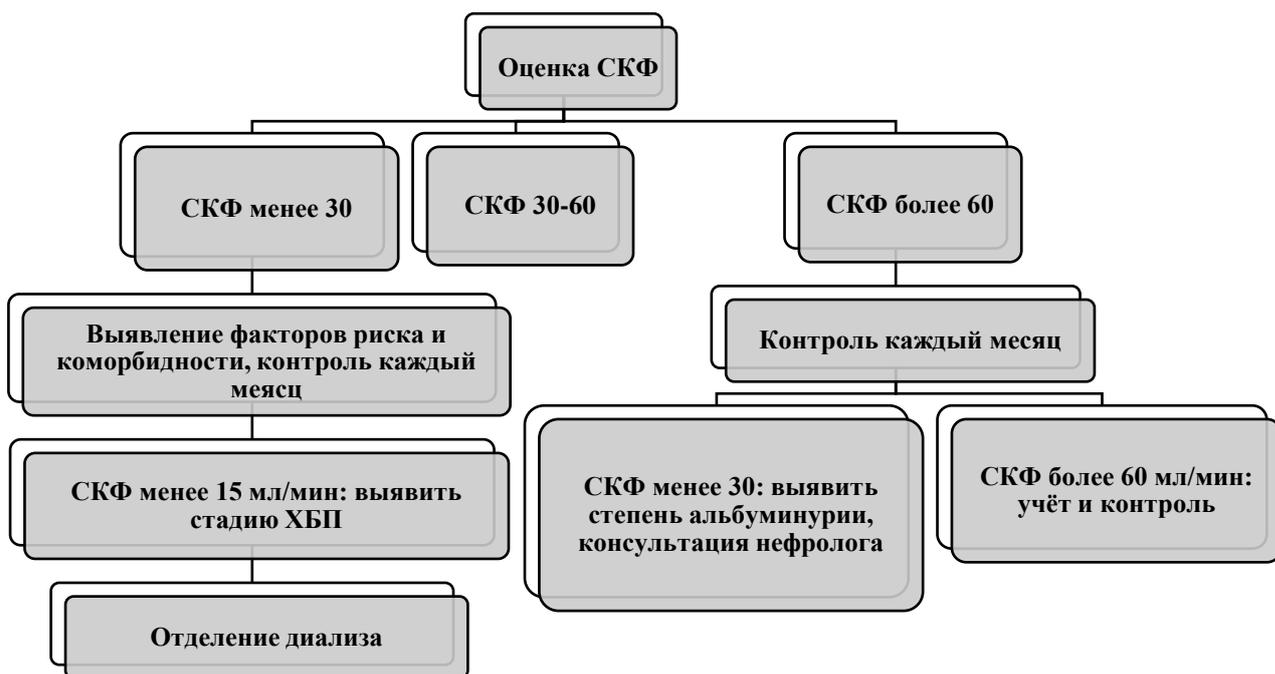


Рисунок 5.2. – Схема оценки СКФ (мл/мин/1,73 м²)

IV. Правильная постановка диагноза

«Хроническая болезнь почек» (ХБП) – это сравнительно новое понятие для врачей многих клиник мира несмотря на то, что с 2012 года термин «Хроническая почечная недостаточность» был переименован в «ХБП» на международной конференции нефрологов KDIGO-2012. Это было обусловлено множеством аспектов, из которых отметим только клинические. Ранее в клинической практике отсутствовал этиологический принцип в формулировке диагноза, в связи с чем национальные рекомендации советовали врачам-нефрологам учитывать этиологию почечной патологии и проводить этиопатогенетическое лечение, а при последующем анализе состояния такие пациенты учитывались по общим факторам риска, и к ним применялись одинаковые меры профилактики, контроля и лечения. В Республике Таджикистан проверочные органы рекомендуют вносить термин ХБП в карту обследования пациентов в соответствии с классификацией МКБ-10 (таблица 5.2), одним из пунктов которого является «Неуточнённые формы почечной

патологии».

Этот подход и новые принципы сохраняются по сегодняшний день во всех нефрологических клиниках мира, включая РТ и РФ. Более того, в последние годы достигнута его модернизация в плане объединения ХБП стадий 3А и 3Б, поскольку они имеют идентичную клиническую картину. Однако прогнозы и риски возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы могут различаться.

Таблица 5.2. – Соответствие ХБП кодировке МКБ-10

Стадия ХБП	Код МКБ-10
C1	N 18.1
C2	N 18.2
C 3А	N 18.3
C 3Б	
C4	N 18.4
C5	N 18.5

Примечание: кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией

Целесообразность такой градации была также предложена по инициативе НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В настоящее время в соответствии с рекомендациями НОН РФ и KDIGO предложена характеристика стадий ХБП по изменению уровня СКФ (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Сопоставление стадии ХБП с уровнем СКФ

Стадия ХБП	Характеристика стадии	СКФ (мл/мин 1,73 м ²)
C1	Высокая, оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3А	Умеренно сниженная	45-59
C3Б	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная	<15

Примеры формулировки диагноза:

- ✓ Сахарный диабет, 2 типа. Диабетическая нефропатия. ХБП С3а А3.
- ✓ Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3а А1;
- ✓ Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП С3а А4;
- ✓ IgA-нефропатия. Изолированный мочево́й синдром. ХБП С3б А3.
- ✓ Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. ХБП 5д. Постоянный гемодиализ с 00.00.2000.
- ✓ IgA-нефропатия. Нефритический синдром. Постоянный гемодиализ с 00.00.2000 по 00.00.2000. Аллотрансплантация почки от родственного донора (или трупная почка) от 00.00.2000. ХБП С1А3т.

V. Оценка степени альбуминурии

Ещё одним из главных маркеров повреждения почечной паренхимы является альбуминурия. В отличие от СКФ данный маркер имеет большую вариабельность и большое количество аспектов появления и исчезновения, которые необходимо учитывать в клинической практике. В этой связи представляем основные этапы оценки альбуминурии (рисунок 5.3).

Патофизиологический признак истинной альбуминурии может свидетельствовать о следующих состояниях:

- ✓ повышенная проницаемость мембран клубочков почек для низко- или высокомолекулярных белков;
- ✓ нарушенные процессы транспорта (солевого, ионного) в канальцах почек;
- ✓ наличие АГ, повышенного градиента давления и гемодинамической перегрузки в клубочках;
- ✓ комплекс различных изменений, включая активность катехоламинов и эндотелиальную дисфункцию.

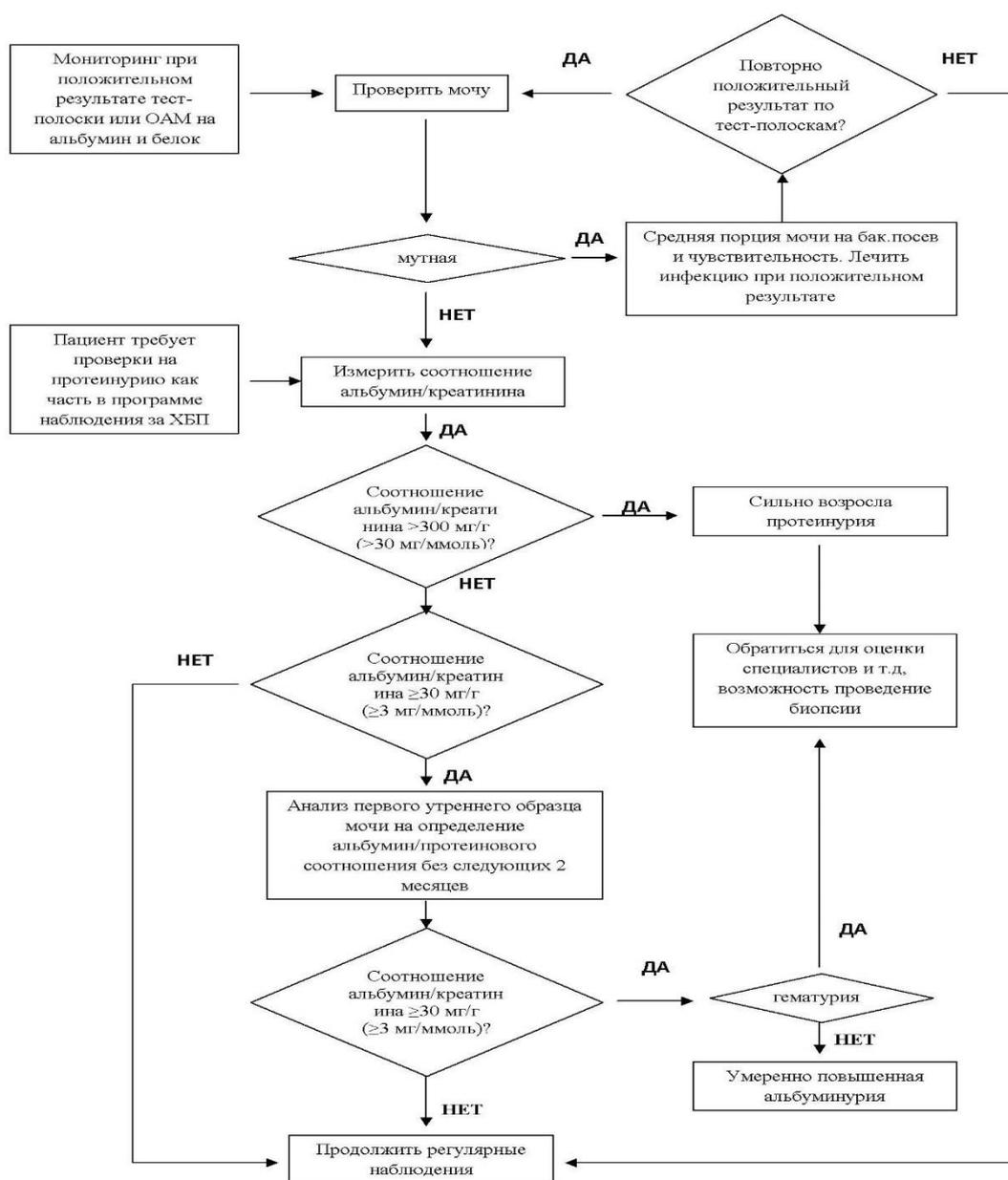


Рисунок 5.3. – Основные этапы оценки альбуминурии

Экскреция белковых молекул с мочой считается наиболее неблагоприятным маркером почечного повреждения с начальных до поздних стадий ХБП. Потеря низкомолекулярных белков (например, альбумина) является начальным этапом протеинурии и является маркером повреждения при многих типах повреждения почек, в том числе воспалительных. Ранее во многих клиниках мира была принята классификация альбуминурии, которой некоторые пользуются по сегодняшний день. Она основана на выраженности экскреции

альбумина с мочой:

- ✓ Нормоальбуминурия – потеря менее <30 мг/сут или 30 мг/г креатинина мочи;
- ✓ Микроальбуминурия – потеря от 30 до 299 мг/сут или 30 – 299 мг/г креатинина мочи;
- ✓ Макроальбуминурия – потеря более >300 мг /сут или >300 мг/г креатинина мочи.

При оценке альбуминурии необходим учёт состояний, при которых побочным эффектом может быть протеинурия:

- ✓ нарушения углеводного обмена, а также гипергликемия в стадии декомпенсации;
- ✓ высокобелковая диета;
- ✓ после длительной физической нагрузки, а также «маршевая протеинурия» у солдат;
- ✓ состояния, сопровождающиеся высокой температурой;
- ✓ хроническая мочеполовая инфекция;
- ✓ декомпенсация хронической сердечной недостаточности;
- ✓ беременность, особенно 2-й и 3-й триместры;
- ✓ гормональные сдвиги и активный рост в период полового развития.

При наличии ХБП и различных полиорганных поражений наиболее приемлемой является следующая классификация альбуминурии (таблица 5.4).

В соответствии с тем, что в наших исследованиях обследованы пациенты с диабетической нефропатией, приводим классификацию ДН с сочетанной ХБП и формулировкой правильного диагноза:

- ✓ ДН, ХБП 1 (2, 3 или 4) А2
- ✓ ДН, ХБП 2 (3 или 4) А3
- ✓ ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией)
- ✓ ХБП 3 или 4 (при СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м² даже при отсутствии признаков поражения почек, независимо от уровня альбуминурии – таблица 5.5).

Таблица 5.4. – Эквивалентность различных показателей стадиям альбуминурии

№	Тест полоски	МАУ, мг/24ч	САК, мг/ммоль	СПУ, г/24ч	СПК, мг/ммоль	Характеристика протеинурии
0	Отрицательный	<10	<1	<0.150	<15	Норма
A1	Отрицательный	10-30	1-3	<0.150	<15	Повышенная
A2	Следы	30-299	3-29	0.150-0.449	15-44	Значительно повышенная
A3	1+	300-2000	30-199	0.450-1.499	45-149	Очень высокая
A4	2+	>2000	>200	1.50-4.49	150-449	Нефротическая
A5	3+	>2200	>220	≥4.50	≥450	

Примечание: СПУ – суточная протеинурия, МАУ – микроальбуминурия, САК – соотношение альбумин/креатини, СПК – соотношение протеин/креатинин

Таблица 5.5. - Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/ креатинин.
*Нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль]).

Основные диагностические критерии ХБП

- ✓ Наличие нескольких или одного (явного) клинического маркера повреждения почек, который регистрируется в течение 3-х и более месяцев.
- ✓ Наличие необратимых структурных изменений, доказанных при биопсии или УЗИ.
- ✓ Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которое регистрируется в течение 3-х и более месяцев, даже при отсутствии других маркеров поражения почек.

Клинические жалобы пациента

- ✓ Сонливость, апатия, слабость, утомляемость, отсутствие аппетита.
- ✓ Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии).
- ✓ Головные боли, головокружения, плохой сон.
- ✓ Наличие отёков или пастозности.
- ✓ Дизурия, никтурия, изменения цвета или запаха мочи.

Примечание: как показали результаты наших исследований, в РТ часто ХБП может протекать малосимптомно до стадии ХБП 3А. Пациенты могут не предъявлять особых жалоб и не быть осведомлены о своём состоянии.

Анамнез заболевания

- ✓ Длительные протеинурии (альбуминурии).
- ✓ Длительный анемический синдром с плохой эффективностью ранней терапии;
- ✓ Наличие АГ любой степени, длительные периоды повышенных цифр АД.
- ✓ Хроническая инфекция мочеполовой системы (постоянно повышенный уровень лейкоцитов в моче, даже после лечения).
- ✓ Различные стриктуры и аномалии (врождённые) мочеполовой системы.
- ✓ Хроническая мочекаменная болезнь, оперативные вмешательства на почках.

Коморбидность с другими заболеваниями

- ✓ Сахарный диабет 1-го и 2-го типов и состояния, связанные с повышенным

уровнем глюкозы крови, диабетическая нефропатия.

- ✓ Нefропатии различного генеза (нефропатия беременных, гаммапатии, заболевания костного мозга).
- ✓ Артериальная гипертензия.
- ✓ Стеноз почечной артерии.
- ✓ Хронический гломерулонефрит.
- ✓ Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.
- ✓ Хронический пиелонефрит.
- ✓ Системные воспалительные заболевания соединительной ткани, а также неревматические системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, гранулематоз).
- ✓ Геморрагический васкулит.
- ✓ Амилоидоз почек.
- ✓ Подагра и нефропатия при ней.
- ✓ Множественные кисты почек, кистозная болезнь почек (наследственные факторы).
- ✓ Миеломная болезнь и другие лейкозы.

Физикальное обследование

- ✓ При первых стадиях ХБП (1–3) могут не проявляться клинические симптомы и отсутствовать изменения в мочевыделительной системе.
- ✓ Наиболее выраженные клинические проявления характерны для 4-5 стадий ХБП и укладываются в симптомокомплекс полиорганных поражений (неврологические, диспептические, анемические, болевые, мочевые, гипертензионные и другие синдромы).
- ✓ На поздних стадиях заболевания в виду уремического фактора и нарушения пуринового обмена кожа изменяется по типу «пудры».
- ✓ Для поздних стадий характерны неврологические расстройства по типу «порхающего» тремора, судороги, симптомов хореи, ступорозных состояний, а также гипергликемической и уремической комы. Кома уремического типа формируется постепенно, в отличие от

гликемической.

- ✓ Симптомы уремической полиневропатии.
- ✓ Эндокринные расстройства (импотенция, нарушения гормонального фона, гиперпаратиреоз).
- ✓ Нарушения водно-электролитного баланса.
- ✓ Полиурия с никтурией.
- ✓ Отёчный синдром.
- ✓ Изменения сердечно-сосудистой системы в сторону ремоделирования и гипертрофии левых отделов сердца.
- ✓ Симптомы хронической сердечной недостаточности, недостаточность кровообращения.
- ✓ Уремическая гастропатия.
- ✓ Гипокалиемия в начале заболевания, сменяющаяся гиперкалиемией на поздних стадиях.
- ✓ Гипернатриемия.
- ✓ Нарушение обмена хлора, гиперхлорический ацидоз на фоне нарушений ритма сердца.
- ✓ Нарушения фосфорно-кальциевого обмена.
- ✓ Повышение концентрации азотистых соединений (повышение креатинина крови и мочи, мочевины).

Лабораторные исследования

- ✓ Общеклинический анализ крови: нормохромная или гипохромная нормоцитарная анемия, лимфопения, тромбоцитопения, низкий показатель гематокрита.
- ✓ Анализ мочи: протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, гипостенурия, изостенурия, цилиндрурия, наличие глюкозы в моче.
- ✓ Биохимический анализ крови: повышение остаточного азота, гиперлипидемия, дислипидемия, нарушения со стороны электролитов (гиперфосфатемия, гипокалиемия или гиперкалиемия, гипернатриемия, гипохлоремия или гиперхлоремия, гипермагниемия), нарушение

кислотно-основного состояния (ацидоз).

- ✓ Показатели свёртываемости крови: снижение.

Инструментальные исследования

- ✓ УЗИ почек – определение биометрических показателей почек: размеры, соотношение коркового и мозгового слоев, оценка паренхимы (уплотнение и истончение), кортико-медуллярной показатель; определение скорости кровотока на различных уровнях почек, оценка степени васкуляризации и индекса сопротивления.
- ✓ ЭхоКГ – оценка геометрических показателей, фракции выброса левого желудочка, размеров отделов сердца, признаков гипертрофии левых отделов сердца.
- ✓ Денситометрия – определение минеральной плотности костной структуры.
- ✓ Ретроградная пиелография – выявление сопутствующей урологической патологии методом контрастирования (противопоказанием является снижение СКФ менее 30 мл/мин в виду токсичности контрастных препаратов).
- ✓ Ангиография почечных артерий – при подозрении на врожденный или приобретенный стеноз почечных артерий.
- ✓ Биопсия почек – прижизненная оценка морфологии почечной ткани, оценка состояния нефронов и их функциональная характеристика.
- ✓ Радиоизотопные методы исследования почек (сцинтиграфические методы) – для определения васкуляризации и функции почек (имеют множество противопоказаний).

На основании результатов собственных исследований приводим схему диагностики ХБП (рисунок 5.4).

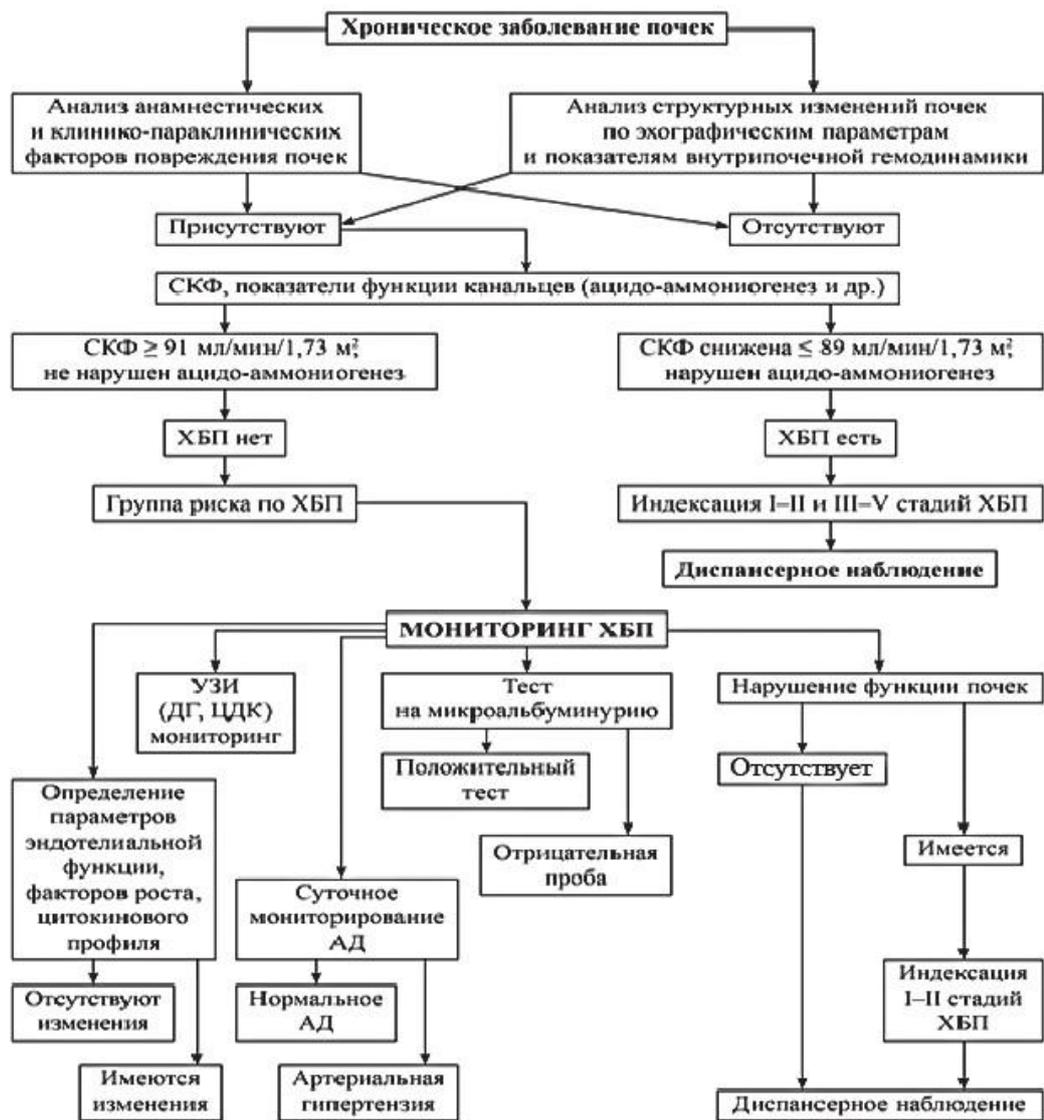


Рисунок 5.4. – Алгоритм диагностики хронической болезни почек.

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; ДГ – доплерография; ЦДК – цветное доплеровское картирование; АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ литературных источников за последние десятилетия показывает неуклонный рост частоты сахарного диабета и его осложнений, в том числе диабетической нефропатии [94, 108, 136]. Республика Таджикистан в этом плане не является исключением. Авторы указывают на более тяжёлое течение ХБП, сформировавшейся на основе ДН, по сравнению с ХБП другой этиологии. Отмечается, что ХБП при ДН приводит к ранней инвалидизации и нередко заканчивается летальным исходом. Анализ клинической картины у пациентов РФ указывает на широкую вариабельность жалоб с начальных стадий болезни, тогда как у обследованных нами пациентов нередко встречаются латентные варианты течения. При этом частота развития осложнений (артериальная гипертония, анемия, кардиальные, церебральные, гастроэнтеральные повреждения) является высокой и превышает показатели других стран. Несмотря на важность данной проблемы, клиническая характеристика ХБП при ДН, а также вопросы частоты, тяжести течения и методики лечения анемического синдрома у больных с ХБП при ДН у жителей Республики Таджикистан остаются малоизученными, что и послужило основанием для проведения данного исследования [143, 144].

Для выполнения цели и задач исследования на основании комплексного обследования маркёров почечного повреждения, нами отобраны 120 больных диабетической нефропатией с С3А, С3Б, С4 и С5 стадиями ХБП (по 30 пациентов в каждую группу). Преобладали женщины (64,2%), средний возраст обследованных составил $58,7 \pm 7,2$ лет.

Обращает на себя внимание доля пациентов с избыточной массой тела (70,0%) и ишемической болезнью сердца (21,7%). В исследованиях многих авторов также указывается на частое сочетание ХБП при ДН с избыточной массой тела и ИБС [9, 90]. Данное обстоятельство, на наш взгляд, связано с преобладанием углеводного питания в отдалённых регионах РТ.

Одним из часто наблюдаемых симптомов у обследованных пациентов

явилась артериальная гипертония, выявленная в 86,7% случаев. При этом частота АГ в исследуемых группах была примерно одинаковой и незначительно увеличивалась с повышением степени тяжести ХБП, составляя в группах пациентов с С3А, С3Б, С4 и С5 стадиями ХБП соответственно 80,0%, 86,7%, 86,7%, и 93,3%. Однако распределение АГ в группах по тяжести его течения показало некоторые особенности.

Тяжесть течения АГ была прямо пропорциональна тяжести ХБП. Лёгкая АГ (I степень) выявлялась, главным образом, у пациентов с С3А и С3Б стадиями ХБП (26,7% и 40,0% соответственно), реже наблюдаясь у пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП (в обеих группах 13,3% случаев). Частота АГ II степени, напротив, увеличивалась у пациентов с С4 и С5 стадиями ХБП (40,0% и 46,7% соответственно). При этом у пациентов с С3А и С3Б стадиями ХБП АГ II степени выявлялась в 33,3% и 26,7% случаев. Частота тяжёлой АГ (III степень) закономерно увеличивалась в сторону пациентов с более тяжёлыми стадиями ХБП. У пациентов с С3А и С3Б стадиями ХБП АГ III степени выявлена в 20% случаев, а у пациентов с С4 и С5 стадиями ХБП – в 33,3% случаев.

Следует отметить, что при С4 и С5 стадиях ХБП течение АГ характеризуется определёнными особенностями: увеличивается тяжесть гипертонии, она становится стабильно высокой, не всегда удаётся стабилизировать её с использованием гипотензивных препаратов. Результаты наших исследований об особенностях течения АГ у пациентов с ХБП при ДН соотносятся с данными исследований многих современных авторов [58, 73].

Следующей особенностью течения ХБП при ДН являлся выраженный отёчный синдром. Как известно, при других формах гломерулопатий, особенно при хроническом диффузном гломерулонефрите, по мере нарастания стадии ХБП, особенно в терминальной стадии, отёчный синдром резко уменьшается. По выражению выдающегося нефролога Е.М. Тареева, больные «высыхают». Тогда как при ДН по мере нарастания тяжести ХБП частота отёчного синдрома увеличивается, составляя у пациентов с С3А, С3Б и С4 стадиями ХБП соответственно 46,7%, 63,3% и 80,0% и сохраняясь относительно высокой

(50,0%) даже у пациентов с С5 стадией ХБП.

Отёки, в основном, носили нефротический характер, локализовались на лице (50,8%), нижних конечностях (39,2%), поясничных областях и передней брюшной стенке (34,2%), нередко (20,8%) жидкость накапливалась в брюшной и плевральной полостях. Распространённость отёчного синдрома, по всей вероятности, связана с выраженной гипопротеинемией, гипоальбуминемией, белково-энергетическим дефицитом и возможностью присоединения кардиального компонента, свойственного больным с ХБП при ДН.

Присоединение анемических проявлений значительно ухудшает соматический статус пациентов за счёт усиления гипоксических факторов. Анемический синдром проявлялся слабостью, потемнением перед глазами, головными болями, головокружениями, онемением рук, сердцебиением и бледностью кожных покровов. У пациентов с С3А стадией ХБП анемические жалобы наблюдались в 36,7% случаев, при С3Б стадии – в 50,0%, при С4 стадии – в 66,7%, а при С5 стадии – в 80,0% случаев.

Указанная клиническая симптоматика протекала на фоне общих кардиальных и диспептических расстройств, свойственных самой хронической болезни почек. Полученные данные существенно не отличались от данных исследований, посвященных изучению клинической характеристики ХБП при ДН у пациентов других климато-географических условий, в частности жителей регионов с умеренным и холодным климатом [93, 119].

Из лабораторных показателей обращали на себя внимание уровень суточной протеинурии, содержание общего белка, альбуминов и холестерина крови. У большинства пациентов (52,5%) наблюдалась умеренная протеинурия, у 30,0% – значительная, а у 22,5% – незначительная. Распределение тяжести суточной протеинурии по стадиям ХБП не позволило выявить определённых закономерностей. У обследованных больных независимо от стадии ХБП преимущественно встречается умеренная и значительная суточная протеинурия. Аналогичная картина наблюдается со стороны величин общего белка, альбуминов и холестерина крови. Гипопротеинемия выявлялась у 70,0%

больных, гипоальбуминемия – у 35,0%, гиперхолестеринемия – у 78,3% с незначительным преобладанием при терминальной стадии ХБП. Высокая суточная протеинурия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия способствуют возникновению значительного белково-энергетического дефицита с тяжёлым течением нефропатии. Наряду с нарастанием белково-энергетического дефицита увеличиваются гипоксический и дистрофический факторы, способствующие прогрессированию полиорганной патологии [24].

Наряду с вышеуказанным, у 85,0% обследованных больных выявлялся анемический синдром различной степени тяжести. Большинство современных авторов [121, 79] указывают на раннее возникновение анемии у больных ХБП, развившейся на основе диабетической нефропатии, допуская возможность отсутствия анемии в редких случаях. Причина такого явления не установлена. Возможно, это связано с индивидуальными особенностями организма, образом жизни, характером питания, трудовой деятельностью и другими факторами. Отсутствие анемии в наших наблюдениях отмечалось у 14 (11,6%) пациентов с С3А стадией и у 4 (3,4%) пациентов с С3Б стадией ХБП. Сопоставление продолжительности СД и первых признаков ДН у больных с отсутствием анемического синдрома не позволило выявить определённой закономерности. Мы вполне согласны с мнением Pfeffer M.A. [192], допускающего некоторую гетерогенность в развитии анемического синдрома у больных диабетической нефропатией, зависящей от генетических факторов и особенностей морфологического повреждения структуры почек [15].

Во всех группах отмечалось снижение содержания гемоглобина, по сравнению с контрольной группой ($126,8 \pm 4,2$ г/л). В 1-й группе (С3А стадия ХБП) средняя величина содержания гемоглобина составила $100,8 \pm 3,2$ г/л, во 2-й группе (С3Б стадия ХБП) – $94,2 \pm 2,4$ г/л, в 3-й группе (С4 стадия ХБП) – $83,1 \pm 4,4$ г/л, в 4-й группе (С5 стадия ХБП) – $64,8 \pm 8,2$ г/л. Аналогично наблюдали уменьшение количества эритроцитов, достоверно отличающееся от показателей контрольной группы. При С3А и С3Б стадиях ХБП среднее количество

эритроцитов было примерно одинаковым ($3,58 \pm 0,01 \times 10^{12}/\text{л}$ и $3,43 \pm 0,01 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно). При С4 стадии среднее количество эритроцитов составило $3,32 \pm 0,02 \times 10^{12}/\text{л}$, а при С5 стадии было резко уменьшено – $2,63 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$.

Показатели MCV и MCH в обследованных группах больных были в пределах нормы, без существенной разницы при различных стадиях ХБП. Также не отмечалось существенной разницы со стороны количества тромбоцитов, их уровень в исследуемых группах держалось в пределах нормальных величин. Наблюдался незначительный ретикулоцитоз, указывающий на активизацию эритропоэза. Следовательно, анемия у пациентов с ХБП при ДН являлась, главным образом, нормохромной и нормоцитарной, и по этим характеристикам соответствует почечным анемиям другой этиологии [38, 49].

У большинства обследованных больных наблюдалась анемия средней и тяжёлой степеней тяжести (37,3 и 34,3% случаев соответственно). Тогда как в исследованиях, посвященных изучению пациентов с ХБП при ДН европейских регионов, отмечено преобладание анемии лёгкой степени тяжести [28, 51]. Данное обстоятельство, возможно, связано с нашими климато-географическими условиями, образом жизни, характером питания, большим употреблением крепкого чая, а также с распространённостью анемии среди общей популяции населения Республики Таджикистан. Согласно исследованиям, в Таджикистане среди молодёжи частота анемии составляет 12,5%, а среди взрослого населения – 16,0% [144].

У пациентов 1-й группы с С3А стадией ХБП лёгкая анемия встречалась в 33,3% случаев, анемия средней степени тяжести – в 13,3%, а тяжёлая анемия – в 6,7% случаев. У пациентов 2-й группы с С3Б стадией ХБП лёгкая анемия обнаружена у 53,3%, средней тяжести – у 26,6%, тяжёлая анемия – у 6,7% обследованных. У пациентов 3-й группы с С4 стадией ХБП частота лёгкой, средней и тяжёлой анемии составила соответственно 6,7%, 53,3% и 40,0%. А у пациентов 4-й группы с С5 стадией ХБП частота лёгкой, средней и тяжёлой анемии составила соответственно 3,3%, 33,3% и 63,3%. Таким образом, частота и тяжесть течения анемического синдрома при различных стадиях ХБП

проявляли некоторую закономерность. При умеренной стадии ХБП при ДН, главным образом, выявлялась анемия лёгкой степени тяжести, реже выявлялась анемия средней тяжести и исключительно редко анемия тяжёлой степени. Тяжёлая стадия ХБП, главным образом, была представлена анемией средней и тяжёлой степеней и редко лёгкой степени. При терминальной стадии ХБП, главным образом, обнаруживалась анемия тяжёлой степени, реже – средней тяжести течения. Данное положение позволяет заключить, что по мере нарастания стадии ХБП с прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации увеличивается тяжесть течения анемического синдрома, что указывает на значимость взаимосвязи развития анемического синдрома от тяжести повреждения структуры почек. Данного мнения придерживаются большинство исследователей и клиницистов-нефрологов [165, 176, 184, 196].

Обращала на себя внимание некоторая гетерогенность в развитии степени тяжести анемии в зависимости от стадий ХБП. Данное положение объясняется авторами возможной полиэтиологичностью патогенеза анемии, указывая на значение генетических и аутоиммунных нарушений процесса насыщения сывороточного железа, а также повреждения верхнего отдела пищеварительного тракта [65, 66, 68]. В этом аспекте интересные результаты получены при сопоставлении тяжести течения анемии от степени повышения концентрации креатинина сыворотки крови, подчёркивая значимость токсического фактора в развитии анемического синдрома. При умеренном повышении концентрации креатинина сыворотки крови чаще наблюдается лёгкая степень анемии, при значительном повышении – анемия средней тяжести, а при резко выраженном повышении – тяжёлая степень анемии. Наряду с этим результаты данного сопоставления позволяют практическому врачу оценить характер и относительные закономерности развития степени тяжести анемического синдрома от уровня повышения креатинина сыворотки крови. Анализ литературных источников показал, что большинство авторов допускают возможность полиэтиологического генеза анемического синдрома, признавая при этом ведущую роль нарушения процесса экскреции эритропоэтина почками

[56, 187]. Большинство авторов связывают патогенез анемии у больных ХБП при ДН с дефицитом эритропоэтина, уменьшением содержания железа, ферритина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [85, 107, 185].

В наших наблюдениях у больных ХБП при ДН с анемией отмечалось снижение содержания сывороточного железа и ферритина. Среднее содержание сывороточного железа, по сравнению с контрольной группой, статистически достоверно снижалось и составило у больных с лёгкой степенью $10,8 \pm 1,6$ мкмоль/л, со средней степенью тяжести – $9,1 \pm 1,7$ мкмоль/л, а с тяжёлой степенью – $8,6 \pm 1,8$ мкмоль/л. При этом величина содержания сывороточного железа динамично уменьшалась в зависимости от тяжести анемического синдрома, указывая на его патогенетическую значимость. Аналогичная картина наблюдалась со стороны показателей сывороточного ферритина, содержание которого при лёгкой анемии составило $228,6 \pm 11,2$ мкг/л, при анемии средней тяжести – $218,6 \pm 12,6$ мкг/л, а при тяжёлой анемии – $213,9 \pm 9,3$ мкг/л. На раннее возникновение дефицита железа при развитии анемии у больных с ХБП и его взаимосвязь с тяжестью течения анемического синдрома указано также в опубликованных работах, посвящённых изучению этого вопроса у европейской части населения [107, 137]. Однако в отдельных сообщениях авторов у больных с ХБП, особенно на ранних стадиях, указывается на отсутствие дефицита эритропоэтина, сывороточного железа, ферритина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Патогенетические механизмы развития анемии такого порядка у больных с ХБП остаются неясными. При этом, часть авторов допускают возможность развития анемии под воздействием провоспалительных цитокинов и сопутствующей патологии внутренних органов [62, 188]. В этом аспекте, с целью поиска дополнительных факторов в сложной цепи патогенеза развития анемического синдрома, нами представлены результаты эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К тому же, в последние годы в литературе появляются работы, указывающие на значимость повреждения ЖКТ при ХБП [42, 143].

В наших исследованиях нефрогенная гастропатия чаще всего проявлялась

в виде хронического гастрита (38,3% случаев) и хронического гастродуоденита (36,7% случаев). Реже выявлялись эрозивные повреждения гастродуоденальной зоны (16,6% случаев) и язвенное поражение желудка (1,7% случаев). У пациентов с лёгкой анемией чаще наблюдались хронический гастрит (40,0% случаев) и хронический гастродуоденит (30,0% случаев), реже выявлялись эрозивный гастродуоденит (10,0% случаев) и эрозивный хронический гастрит (5,0% случаев). У пациентов с анемией средней тяжести картина хронического гастрита выявлялась в 35,0% случаев, гастродуоденита – в 40,0%, эрозивного гастрита – в 10,0%, эрозивного гастродуоденита – в 5,0% и язвенного поражения желудка – в 5,0% случаях. У пациентов с тяжёлой анемией частота обнаружения признаков хронического гастрита составила 40%, гастродуоденита – 40%, эрозивного повреждения желудка – 10%, эрозивного повреждения двенадцатиперстной кишки – 10%. Характер выявленной патологии у больных с разной степенью тяжести течения анемического синдрома сходилась с данными литературных источников [3]. В этом плане большинство авторов указывают на большую степень нарушений при сочетанной патологии, в том числе с заболеваниями печени и поджелудочной железы [123]. Так, у пациентов с лёгкой степенью анемии патология гастродуоденальной зоны обнаруживалась в 85% случаев, с анемией средней тяжести – в 95% случаев, а у пациентов с тяжёлой анемией – в 100,0% случаев. Обнаруженная патология гастродуоденальной зоны у обследованных пациентов могла возникать первично, однако мы допускаем связь её возникновения с отрицательным воздействием сахарного диабета, длительным приёмом различных лекарственных препаратов в связи с лечением основного заболевания, токсическим воздействием азотистых шлаков, электролитного дисбаланса, нарушением кислотно-основного состояния и другими симптомокомплексами, характерными для ХБП. Возникновение патологии гастродуоденальной зоны с повреждением слизистой оболочки, несомненно, ухудшает процесс насыщения сыворотки крови железом. Такого же мнения придерживается большинство авторов, изучающих данную проблему [125, 214]. При этом издавна известно о возникновении анемии при

повреждениях гастродуоденальной зоны, особенно с явлениями субатрофии и атрофии железистых структур слизистой оболочки желудка и нарушением его кислотообразующей функции.

При эндоскопическом исследовании картина хронического гастрита (выраженный отёк и гиперемия слизистой оболочки с очагами атрофии) топографически чаще локализовалась в антральном отделе, фундальной части и в теле желудка, а также отмечалась сочетанная локализация. По морфологическим признакам чаще обнаруживались интерстициальный и атрофический хронический гастрит, реже – явления поверхностного гастрита. Следовательно, патология верхнего отдела пищеварительного тракта с его морфологическим повреждением, несомненно, нарушает его кислотообразующую функцию, создавая условия для развития гипoaцидного состояния, нарушая процесс освоения железа и приводя к уменьшению насыщения крови сывороточным железом.

Распределение частоты и характера патологии гастродуоденальной зоны по С3, С4, С5 стадиям ХБП при ДН не позволило обнаружить существенных особенностей. Однако, следует отметить, что при терминальной ХБП [С5], по сравнению с умеренной [С4] и тяжёлой стадиями [С4], чаще выявлялось более тяжёлое повреждение по типу эрозивного гастрита, гастродуоденита и иногда язвенного повреждения гастро-дуоденальной зоны. Данное обстоятельство вполне объясняет взаимосвязь частоты доминирования тяжёлых форм анемии на фоне тяжёлых изменений со стороны структуры почек и гастродуоденальной зоны. В доступной литературе не было обнаружено работ, направленных на изучение взаимосвязи патологии гастродуоденальной зоны с тяжестью анемического синдрома у больных ХБП при ДН. Следовательно, в рамках данного исследования мы можем указать, что в развитии анемического синдрома при ХБП, возникшей на основе ДН, наряду с ренальными факторами, определённое значение имеет патология гастродуоденальной зоны. Вполне понятно, что в этом аспекте необходимо расширить проведение целенаправленных исследований.

Результаты комбинированного лечения анемического синдрома у больных с ХБП при ДН с использованием препарата эпоэтина бета (рекормон), с внутривенным инфузионным введением препарата сахарата железа (венофер) оказались успешными. Лучшие результаты лечения наблюдаются при лечении анемии у больных с умеренной [С3] стадией ХБП. В конце лечения у больных этой группы наблюдалось увеличение большинства показателей до нормальных величин: концентрация гемоглобина увеличилась до $110,6 \pm 2,2$ г/л, количество эритроцитов – до $4,31 \pm 0,01 \times 10^{12}$ /л, величина гематокрита – до $40,1 \pm 1,7\%$, содержание сывороточного железа – до $11,8 \pm 1,1$ мкмоль/л, сывороточного ферритина – до $237,0 \pm 10,2$ мкг/л.

У больных с тяжёлой [С4] стадией ХБП среднее значение концентрации гемоглобина повысилось до $100,3 \pm 2,3$ г/л, количества эритроцитов – до $4,14 \pm 0,06 \times 10^{12}$ /л, величины гематокрита – до $39,2 \pm 2,1\%$, содержание сывороточного железа – до $11,1 \pm 0,8$ мкмоль/л, сывороточного ферритина – до $226,1 \pm 9,9$ мкг/л. У пациентов этой группы наряду с улучшением показателей периферической крови наблюдалась также положительная динамика со стороны функциональной способности почек в виде незначительного повышения скорости клубочковой фильтрации ($29,1 \pm 4,6$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ против $21,1 \pm 3,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) и уменьшения показателя креатинина сыворотки крови ($386,4 \pm 13,2$ мкмоль/л против $456,3 \pm 12,3$ мкмоль/л). Наряду с этим увеличивалось также количество ретикулоцитов, указывающее на активизацию эритропоэза.

Результаты лечения пациентов при терминальной (С5) стадии ХБП были относительно удовлетворительными. У исследуемых наблюдался прирост большинства показателей, однако их значение оставалось ниже контрольных величин. Так, среднее значение концентрации гемоглобина у пациентов этой группы увеличилось до $89,4 \pm 3,6$ г/л (до лечения $64,8 \pm 3,2$ г/л), количество эритроцитов – до $3,8 \pm 0,11 \times 10^{12}$ /л (до лечения $2,63 \pm 0,16 \times 10^{12}$ /л), величина гематокрита – до $36,2 \pm 0,8\%$ (до лечения $31,5 \pm 0,68\%$). Наблюдалась также положительная динамика в сторону увеличения содержания сывороточного железа ($11,1 \pm 1,1$ мкмоль/л против $8,6 \pm 1,8$ мкмоль/л) и ферритина ($280,4 \pm 8,6$

против $213,9 \pm 9,3$ мкг/л). Наряду с улучшением показателей периферическом крови также отмечалось положительная динамика со стороны общего соматического статуса больных.

Таким образом, присоединение анемического синдрома у больных с ХБП, развившейся на основе диабетической нефропатии, характеризуется более тяжёлым течением, несомненно, ухудшает общий соматический статус этой категории больных и требует проведения дальнейших научных исследований в этом направлении.

Выводы

1. Анемический синдром при ДН усугубляет клиническую картину функционального состояния почек и регистрируется в 85,0% случаев. Анемия характеризуется как нормоцитарная, нормохромная, гипорегенераторная с дефицитом железа и ЭПО. При С3А и С3Б стадиях ХБП регистрируется лёгкая степень (33,3% и 53,3% соответственно), при ХБП С4 стадии – анемия средней и тяжёлой степени (53,3% и 40,0% соответственно), при С5 стадии – тяжёлая степень анемии (63,3%). Тяжелая степень нефрогенной анемии протекает на фоне снижения сывороточного железа до $8,6 \pm 1,8$ ммоль/л, ферритина до $213,9 \pm 9,3$ мкг/л [1-А, 3-А, 10-А].
2. Дебют диабетической нефропатии с формированием ХБП 3А стадии и нефрогенной анемией начинается через 7 лет стажа заболевания и характеризуется высокой частотой артериальной гипертензии (86,7%), отёчным синдромом (62,5%), умеренной протеинурией (52,5%). Адекватно подобранная доза инсулина позволяет стабилизировать гематологические и гемодинамические показатели, а также улучшить СКФ [5-А, 7-А, 9-А].
3. Комплекс нарушений в виде гипернатриемии (до 148 ммоль/л), гиперкалиемии (до 5,4 ммоль/л), 5-кратном увеличении продуктов азотистого обмена (мочевины-до 47,2 ммоль/л, креатинина- 666,3 ммоль/л), снижением СКФ до 8,4 мл/мин, КР до 91,2 мл/мин, МД до 0,5 мл/мин протекающие на фоне прогрессирующего гиперхлорического ацидоза (109,2 ммоль/л) являются дополнительными факторами артериальной гипертензии, анемического и отёчного синдрома, и как следствие формирования анемической кардиомиопатии [2-А, 4-А, 6-А, 10-А, 11-А].
4. Лечение нефрогенной анемии при ДН ХБП с применением комплекса сахара железа (Венофер) и человеческого рекомбинантного эритропоэтина (Рекармон) способствует стабилизации показателей красной крови с лучшими результатами лечения при умеренной (С3) стадии ХБП при ДН, когда достигается целевой уровень гемоглобина, количества эритроцитов и

содержания сывороточного железа. Клинико-гематологический эффект комплексного лечения сохраняется в течение 6 месяцев уменьшается к концу года лечения [8-А, 12-А, 13-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Пациенты с диабетической нефропатией нуждаются совместного диспансерного наблюдения у врача эндокринолога и нефролога. Длительный некомпенсированный уровень глюкозы на фоне хронической патологии почек требует регулярный контроль гематологических показателей с целью своевременной диагностики нефрогенной анемии.
2. Профилактику формирования гемодинамических перегрузок миокарда и формирования анемической кардиомиопатии следует начинать с ДН ХБП 3 стадии для чего необходимо полугодовое доплерэхокардиографическое исследование, коррекция АГ и уремических факторов.
3. Положительный клинико-гематологический эффект комплексного применения рчЭПО и Венофера в дозе 2000 МЕ п/к 3 раза в неделю начинается через 1-3 месяца лечения и сохраняется в течение 6 месяцев, постепенно ослабевая.
4. При выявлении снижения уровня содержания сывороточного железа у больных ДН ХБП по показаниям рекомендуется проведение эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного тракта. Выявленный характер патологии желудка и двенадцатиперстной кишки позволит более обстоятельно оценить факторы и механизм развития анемического синдрома у больных с ХБП при ДН.
5. Учитывая, что диабетическая нефропатия протекает на фоне избыточной массы тела, ИБС, кистозной болезнью почек, хроническим пиелонефритом, а усугубляющим фактором является патология желудочно-кишечного тракта всем пациентам с ДН и хронической патологией почек рекомендовано ежемесячное обследование по нефрологическому протоколу.
6. Нефрогенная анемия при ДН с длительностью более 7 лет и снижением СКФ ниже 70 мл/мин / 1,73 м² сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена и ассоциируется с развитием гиперпаратиреоза, что

требует обследования в плане содержания паратиреоидного гормона, фосфора и кальция для своевременной профилактики остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния [Текст] / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов. – М.: Медицина, 2003. – 96 с.
2. Агаджанян, Н.А. Горная акклиматизация как средство повышения физиологической работоспособности [Текст] / Н.А. Агаджанян, Л.И. Карпова // Физиологические механизмы адаптации человека к природным факторам среды. – Новосибирск, 1967. – С. 8-10.
3. Айтбаев, К.А. Лечение нефрогенной анемии: от гемотрансфузий и экзогенных стимуляторов эритропоэза - к новым физиологическим подходам [Текст] / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов // Сеченовский вестник. – 2018. – № 1(31). – С. 28-33.
4. Айтбаев, К.А. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии [Текст] / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов // Нефрология. – 2021. – № 25(2). – С. 35-42.
5. Айтбаев, К.А. Эпигенетические механизмы нефропротекции при диабетической нефропатии: в фокусе сиртуин-1 [Текст] / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов // Нефрология. – 2021. – № 25(6). – С. 9-15.
6. Аллазова, С.С. Сравнение факторов риска развития пост-трансплантационного сахарного диабета у пациентов с алло-трансплантацией почки [Текст] / С.С. Аллазова, М.С. Новикова // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С.39-43
7. Алясова, А.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных раком почки [Текст] / А.В. Алясова, К.Н. Конторщикова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 19. – С. 36-40.
8. Анварова, Ш.С. Гендерные отличия при оценке денситометрических показателей состояния костного скелета больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости [Текст] / Ш.С. Анварова, М.Э. Музафарова // Мат 68-ой науч-практ конф ТГМУ им. Абуали ибни Сино,

- 27 ноября. – Душанбе, 2020. – С. 35
9. Андреев, И.Л. Горький сахар диабета [Текст] /И.Л. Андреев // Вестник РАН. – 2014. – № 84(2). – С. 170–175.
 10. Аниконова, Л.И. Хорошо ли мы лечим дефицит железа при анемии ХБП у пациентов на гемодиализе? Связь между ферритином сыворотки и 1-годовой выживаемостью [Текст] / Л.И. Аниконова //Нефрология и диализ. – 2020. – № 22(3). – С. 358-371.
 11. Арингазина, А.М. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) [Текст] / А.М. Арингазина, О.Ж. Нарманова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 26. – С. 164–74.
 12. Асанбек, А. Две стороны одной медали: роль недостаточного и избыточного веса в патогенезе хронической болезни почек [Текст] /А. Асанбек, С. Сезер // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21., № (3). – С. 292-300.
 13. Багров, Я.Ю. Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма [Текст] / Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова // Нефрология и диализ. – 2016. – Т.18, № (2). – С. 165-171.
 14. Байко, С.В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация, диагностика [Текст] / С.В. Байко // Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22, № 1. – С. 12-30
 15. Баринов, Э.Ф. Молекулярные механизмы развития осложнений нефролитиаза, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин //Нефрология.- 2021.-№ 25(4).- С.57-63.
 16. Белоглазов, В.А. Динамика показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе при четырехлетнем наблюдении [Текст] / В.А. Белоглазов, А.В. Климчук // Нефрология и диализ. – 2013. – Т.15, № (2). – С. 140-143
 17. Березин, П.Г. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических

- больных [Текст] / П.Г. Березин, В.В. Милованов // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т.4, № 2. – С. 37-42.
18. Блиндарь, В.Н. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н., Зубрихина // Медицинский алфавит. – 2015. – Т.2, № 8. – С. 16-19.
 19. Бобкова, И.Н. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов [Текст] / И.Н. Бобокова, М.В. Шестакова // Нефрология. – 2015. – Т.19, № 2. – С. 33-44.
 20. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике [Текст] / И.Н. Бобкова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 7. – С. 553-564.
 21. Бобоходжаева, З.Б. Хроническая сердечная недостаточность и эндотелиальная дисфункция у больных с хронической болезнью почек [Текст] / З.Б. Бобоходжаева, З.А. Сулейманова // Мат 68-ой науч-практ конф ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 27 ноября. – Душанбе, 2020. – С. 50
 22. Бобылева, И.А. Клинико-генетические особенности идиопатической мембранозной нефропатии у российских пациентов [Текст] / И.А. Бобылева, П.А. Кахсурева, Е.С. Камышова // Клиническая нефрология. – 2019. – № 3. – С.31-36
 23. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии [Текст] / А.Р. Волкова, В. С. Мозгунова, М.Е. Черная // Нефрология. – 2020. – № 4. – 46-54.
 24. Вельков, В.В. Нормоальбуминуриновая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация [Текст] / В.В. Вельков // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 51-61.
 25. Ветчинникова, О.Н. Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии

- [Текст] / О.Н. Ветчинникова, Е.Ю. Полякова // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № (3). – С. 352-361.
26. Вондимтека, Т.Д. Изменение адаптационного потенциала организма в условиях высокогорья и субтропического климата под воздействием физических упражнений [Текст] / Т.Д. Вондимтека, Шаов М.Т., Пшикова О.В. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 291-294.
27. Вялкова, А.А. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) [Текст] / А.А.Вялкова, Е.Н.Лебедева, С.Н.Афоница // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 57- 66.
28. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации пациентов с патологией почек [Текст] / А.А. Вялкова [и др.] // Изд. РИС-ОрГМУ. – Оренбург. – 2018. – 212 с.
29. Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей (обзор литературы) [Текст] / О.А. Гаврилова // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 2(4). – С. 15-22.
30. Гасанов, М.А. Роль оксидативного стресса в развитии белково-энергетической недостаточности и саркопении у пациентов с хронической болезнью почек 5д-стадии [Текст] / М.А. Гасанов, В.М. Негода, М.М. Батюшин // Клиническая нефрология. – 2021. – № 2. – С. 41-46.
31. Гасанов, М.З. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3А-5Д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота [Текст] / М.З. Гасанов, М.Г. Панченко, М.М. Батюшин // Нефрология. – 2021. – № 25(5). – С. 83-91.
32. Гасанов, М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение [Текст] / М.З. Гасанов // Нефрология. – 2021. – № 25(1). – С. 47-58.
33. Гасанов, М.З. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической

- болезнью почек: прогностический потенциал эндотелина-1 [Текст] / М.З. Гасанов, М.Г. Панченко, М.М. Батюшкин // Клиническая нефрология. – 2021. – № 2. – С.8-15
34. Громова, О.А. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В12 [Текст] / О.А. Громова, Л.В. Стаховская // Consilium Medicum. –2017. – № 19 (4). – С. 34.
35. Губина, А.Е. Сезонные изменения показателей тиреоидного статуса у юношей и девушек с различной физической активностью в природно-климатических условиях среднего Приобья [Текст] / А.Е. Губина, А.П. Койносов // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т.17, № 3(87). – С. 5-9.
36. Гусева, В.М. Почечная гемодинамика у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и 2-4 стадиями хронической болезни почек [Текст] / В.М. Гусева // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 1 (31). – С.121-125.
37. Даренская, М.А. Показатели эндогенной интоксикации и липопероксидации в динамике лечения α -липоевой кислотой мужчин с диабетической нефропатией в стадии микроальбуминурии [Текст] / М.А. Даренкая, Е.В. Чугунова, С.И. Клесникова // Клиническая нефрология. – 2021. – № 3. – С. 38-43
38. Дворянский, С. А. Некоторые аспекты адаптации и состояния гемостаза на Севере [Текст] / С.А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С.34-41.
39. Дедов, И.И. – Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016.– Т.19, № 2. – С.104-112.
40. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчёт по данным Федерального регистра сахарного диабета [Текст] / И.И. Дедов, Шестакова М.В., О.К. Викулова //

- Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 13-41.
41. Джавад-Заде, М.Д. Хроническая почечная недостаточность [Текст] / М.Д. Джавад-Заде, П.С. Мальков. - М.: Медицина, 1978.- 319 с.
 42. Джалилов, С.С. Клиническая характеристика патологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической болезнью почек [Текст]: дисс. канд. мед. наук; 14.01.04 / Джалилов Сино Сафархонович. – Душанбе, 2016. – 150 с.
 43. Джумабаева, Б.Т. Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек [Текст] / Б.Т. Джумабаева // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № (4). – С. 385-393.
 44. Джумаев, М.Ш. Краниальная невропатия у больных с различными формами течения хронического пиелонефрита [Текст] / М.Ш. Джумаев, Ш.Ф. Одинаев // Мат 68-ой науч-практ конф ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 27 ноября. – Душанбе, 2020.- С. 75
 45. Дзурик, Р. Нефрогенный метаболический ацидоз: важный ускоряющий фактор прогрессирования заболеваний почек [Текст] / Р. Дзурик, З. Кривошикова // Успехи нефрологии. – 2001. – С. 102-110.
 46. Диханова, А. Влияние климата на организм человека [Текст] / А. Диханова, А.К. Мухаметджанова, К.А. Исакова // Гигиена труда и медицинская экология. – 2017. – № 1(54). – С. 17-54
 47. Некоторые аспекты здоровья населения Таджикистана в условиях потепления климата [Текст] / М. Ф. Додхоева [и др.] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т. 7, № 7. – С. 606-616.
 48. Домбровский, Я.А. Препараты альфа-эритропоэтина в лечении и профилактике анемии у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / Я.А. Домбровский // Почки. – 2014. – № 1(07). – С. 65-68.
 49. Дорофеева, Е.Г. Ранние стадии ХБП: проблематика и перспективы [Текст] / Е.Г. Дорофеева // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С.73-81
 50. Драгунов, Д.О. Взаимосвязь симптома бендопноэ и изменение фильтрационной функции почек у пациентов с хронической сердечной

- недостаточностью [Текст] / Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С. 27-32.
51. Дудко, М.Ю. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы [Текст] / М.Ю. Дудко, О.Н. Котенко, Е.В. Шутов // Клиническая нефрология. – 2019. – № 3. – С.37-41.
52. Ермоленко, В.М. Диета с ограничением белка: история, лечение преддиализных больных, влияние на режим заместительной почечной терапии [Текст] / В.М. Ермоленко // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21(3). – С. 281–291.
53. Есаян, А.М. Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии [Текст] / А.М. Есаян // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С.18-25
54. Ефремова, Е.В. Прогностическое значение эндогенного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е.В. Ефремова // Нефрология и диализ. – 2021. – № 23(1). – С. 90-97.
55. Журавлева, Л.Ю. Значимые факторы риска хронической болезни почек у пациентов сахарным диабетом 1 типа с хроническим пиелонефритом [Текст] / Л.Ю. Журавлёва // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 4(18). – С. 108-113.
56. Захаров, Ю.М. Внепочечная продукция эритропоэтина и ее регуляция [Текст] / Ю.М. Захаров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т.101, № 11. – С. 1217-1234.
57. Определение биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче пациентов с хроническим пиелонефритом методами ИФА и масс-спектрометрии [Текст] / Н.Б. Захарова, Л.Х. Пастушкова, Р.В. Лях [и др] // Медицинская иммунология. – 2019. – № 21(2). – С. 341-350.
58. Зверев, Я.Ф. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме [Текст] / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // Нефрология. – 2020. – № 24(1). – С. 9-21.
59. Зверев, Я.Ф. Нефропротективное действие новых сахароснижающих

- препаратов: глифлозины [Текст] /Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // Нефрология. – 2021. – № 25(4). – С. 11-22.
60. Зверев, Я.Ф. Современные фармакологические подходы к лечению первичного нефротического синдрома [Текст] / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова // Нефрология. – 2020. – № 24(4). – С. 9-20.
61. Зверев, Я.Ф. Роль почек в поддержании кальциевого и магниевого гомеостаза и при его нарушениях (Часть I) [Текст] / Зверев Я.Ф., В.М. Брюханов // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № (2). – С. 150-169.
62. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей [Текст] / И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова [и др] // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 6-9.
63. Зуева, Т.В. Коморбидность почечной и кардиальной патологии [Текст] / Т.В. Зуева, Т.В. Жданова, С.Е. Уразлина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 14(4). – С. 711-17.
64. Иванов, Д.Д. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва [Текст] / Д.Д. Иванов А.И. Гоженко // Нефрология. – 2019. – № 23(1). – С. 9-14
65. Иванов, Д.Д. Применение внутривенных препаратов железа в терапии железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / Д.Д. Иванов // Почки. – 2016. – № 3(17). – С. 9-13.
66. Каган, М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (Обзор литературы) [Текст] / М.Ю. Каган // Нефрология и диализ. – 2013. –Т.15, № (2). – С. 116-119
67. Камышова, Е.С. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии [Текст] / Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, И.А. Горелова // Тер. Архив. – 2018. – № 6(90). – С. 105–111.
68. Каюков, И.Г. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / И.Г. Каюков, О.В. Галкина // Нефрология. – 2020. – № 24(4). – С. 21-36.

69. Каюмов, А. Воздействие загрязнений окружающей среды, климато-географических факторов на здоровье и продолжительность жизни населения в условиях РТ [Текст]: авт. дисс. док. мед. наук; 14.00.07 / Каюмов Абдулхамид. – Душанбе, 1998. – С. 9-16.
70. Каюмов, А.К. Изменение климата и его влияние на состояние здоровья человека [Текст] / А.К. Каюмов, Б.У. Махмадалиев. – Душанбе: Авесто, 2002, – 172 с.
71. Климонтов, В. В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете: учеб. пособие [Текст] / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина. – Новосибирск, 2014. – 44 с.
72. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек [Текст] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № (1). – С. 22-206.
73. Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3Б и выше (pСКФ < 45 мл/мин/1,73 м) [Текст] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № (1). – С. 207-220.
74. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) [Текст] // Нефрология. – 2021. – № 25(5). – С. 10-82.
75. Кобалова, Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования Хронограф. От имени исследователей программы ХРОНОГРАФ [Текст] / Ж.Д. Кобалова // Кардиология. – 2017. – № 57(10). – С. 39-44.
76. Коломыйцева, М.Н. Особенности сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии: прогностическая роль толщины комплекса интима-медиа [Текст] / М.Н. Коломыйцева // Клиническая нефрология. – 2021. – № 3. – С. 31–37.
77. Комарова, О.В. Роль нарушений процессов апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей [Текст] / О.В. Комарова // Нефрология и диализ. – 2013. – Т.15, № (2). – С.135-139.

78. Кошельская, О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией высокого риска [Текст] / О.А. Кошельская, О.А. Журавлева // РКЖ.. – 2018. – № 10. – С.112-118.
79. Крю Дейдра. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи [Текст] / Крю Дейра // Нефрология. – 2019. – № 2. – С. 9-17
80. Кузьмин, О.Б., Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии [Текст] / О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин // Нефрология. – 2021. – № 25(4). – С. 33-41.
81. Лихачева, А.П. Уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек [Текст] / А.П. Лихачева, А.Т. Класова // Нефрология. – 2021. – № 25(6). – С. 81-86.
82. Лысова, Е.В. Взаимосвязь между уровнем эритропоэтина (ЭПО), гипоксией индуцированным фактором (HIF-1A) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) при анемии у детей с хронической болезнью почек [Текст] / Е.В. Лысова // Педиатр. – 2017. – Т.8, № 1. – С.199-200.
83. Мамбетова, А.М. Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей [Текст] / А.М. Мамбетова, Д.В. Бижева // Нефрология. – 2021. – № 25(6). – С. 87-92.
84. Мамбетова, А.М. Уровень натрий-уретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врождёнными пороками развития органов мочевой системы [Текст] / А.М., Мамбетова, А.М. Инарокова // Нефрология. – 2018. – № 5. – С. 45-50.
85. Мартынов, С.А. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек [Текст] / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2017. – № 20(5). – С.318-328.

86. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней [Текст] / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, № 4. – С. 659-665.
87. Мембранозная нефропатия в Российской популяции [Текст] / В.А. Добронравов [и др.] // Тер. архив. – 2017. – № 6(89). – С. 21–29.
88. Милютина, А.П. Оценка распространенности анемий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое наблюдательное исследование [Текст] / А.П. Милютина, А.М. Горбачева // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – № 67(5). – С. 11-19.
89. Миракилова, А.М. Морфологические особенности крови у здоровых детей и больных анемией в высокогорных условиях Памира [Текст]: дисс. канд. мед. наук; 14.00.09 / Миракилова Аза Мирсабитовна. – Душанбе, 1969. – 145 с.
90. Муркамилов, И.Т. Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек [Текст] / И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С. 33-38
91. Муркамилов, И.Т. Мембранозный гломерулонефрит: современный взгляд на проблему и возможности терапии [Текст] / И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С. 53-60
92. Муркамилов, И.Т. Распространенность, клинико-функциональная характеристика хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике [Текст] / И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология. – 2019. – № 4. – С. 5-10.
93. Мухаметжанова, З.Т. Классификация типов погоды на территориях Карагандинской области в холодный период года [Текст] / З.Т. Мухаметджанова // Гигиена труда и медицинская экология. – 2016. – № 3. – С. (52).
94. Мухин, Н.А. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек

- (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии) [Текст] / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Тер.арх. 2008. – Т.80, № 8. – С.30-38.
95. Мухин, Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек [Текст] / Н.А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11. – С. 58-69.
96. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению [Текст] // Москва, 2012. – С. 9-11.
97. Недогода, С.В. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечнососудистого риска [Текст] / С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 24(3). – С. 369–377.
98. Николаев, А.Ю. Вторичный метаболический синдром – распространенная патология и фактор неблагоприятного прогноза [Текст] / А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова // Клиническая нефрология. –2019. – № 3. – С. 47-53
99. Николаев, А.Ю. Факторы риска и подходы к профилактике синдрома полиорганной недостаточности (обзор литературы) [Текст] / А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 82-111
100. Николаев, А.Ю., Остаточная функция почек на диализе [Текст] /А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С. 61-65
101. Ниязова, Н.Ф. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом [Текст] / Н.Ф. Ниязова // Мат 68-ой науч-практ конф ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 27 ноября. – Душанбе, 2020.- С. 183
102. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек [Текст] / Л. Ю. Милованова [и др.] // Терапевт. арх. – 2013. – № 6. – С. 17-24.
103. Осиков, М.В. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности [Текст] / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.Ф.

- Телешева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4. – С. 218-224.
104. Нагибович, О.А. Особенности внутривисочечной гемодинамики при сахарном диабете и хронической болезни почек [Текст] / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – № 1. – С. 350-358.
105. Пасечникова, Н.В. Влияние рекомбинантного эритропоэтина на прогрессирование диабетической ретинопатии и диабетического отека макулы у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией [Текст] / Н.В. Пасечникова, Науменко В.А. // Офтальмологический журнал. – 2014. – № 4 (459). – С. 4-8.
106. Патогенетические особенности системной гипоксии у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение гемодиализом [Текст] / Н.Б. Бондаренко [и др.] // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 42-47
107. Перистая, Е.А. Эритропоэтин в диагностике анемий при хронической болезни почек [Текст] / Е.А. Перистая, О.А. Васильчук // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4. – С. 45-54.
108. Петросян, Э. К. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у подростков при диспансеризации [Текст] / Э. К. Петросян, Н. А. Карпачева // Клиническая нефрология. – 2013. – № 1. – С. 44-48.
109. Пленкина, Л.В., Механизмы прогрессирования хронической болезни почек: эволюция взглядов [Текст] / Л.В. Пленкина, О.В. Симонова // Клиническая нефрология. – 2019. – № 4. – С.21-24.
110. Расулов, У.Р. Влияние внутрисосудистой коагуляции на течение нефротического синдрома [Текст] / У.Р. Расулов, М.П. Ганиева // Сборник научных статей 52- годичной конференции. – Душанбе. – 2004. – С.267
111. Расулов, У.Р. Подбор эффективных методов лечения и профилактики пиелонефритов [Текст] / У.Р. Расулов, М.П. Ганиева // Вестник Авиценны. – 2011. – № 1. – С. 53-56.
112. Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования

- когнитивных нарушений при хронической болезни почек [Текст] / И.В. Рогова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – № 4. – С. 27-32.
113. Ромашева, Е.П. Оценка состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом [Текст] / Е.П. Ромашева, А.Р. Третьякова, М.В. Курапова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – № 5(4). – С. 1312-1316.
114. Руденко, Т.Е. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек [Текст] / Т.Е. Руденко // Клиническая нефрология. – 2013. – № 4. – С. 5-9.
115. Рустамова, М.С. Оценка степени васкуляризации при различных стадиях хронической болезни почек [Текст] / М.С. Рустамова, Ш.Ф. Одинаев // Мат 68-ой науч-практ конф ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 27 ноября. – Душанбе, 2020.- С. 215
116. Сабодаш, А.Б. Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей [Текст] / А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № (4). – С. 366-377.
117. Сенаторова, А.С. Цистатин С- ранний маркер повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Здоровье ребенка, – 2013. – № 2 (45). – С. 74-77.
118. Санджив Сети, Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита [Текст] / Сети Санджив / Нефрология. – 2019. – № 23(4). – С. 27-35.
119. Сеницын, И.С. Биоклиматическая характеристика территории в медико-географических целях [Текст] / И.С. Сеницын // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – № 4. – С. 78-89.
120. Скобелева, К.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы) [Текст] / К.В. Скобелева, Л.В. Тыртова // Нефрология. – 2021. – № 25(2). – С. 43-51.

121. Смирнов, А.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая [Текст] / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2019. – № 23(4). – С.9-26.
122. Смирнова, Е.В. Особенности оксидативного статуса у больных волчаночным нефритом [Текст] / Е.В. Смирнова, Е.В. Проскурина // Нефрология. – 2020. – № 24(1). - С. 39-44.
123. Совалкин, В.И. Эрозивные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст] / В.И. Совалкин // Омский национальный вестник. – 2005. – № 1 (30). – С. 192-194.
124. Соибов, Р.И. Клинико-патогенетические особенности поражения сердца при хронической болезни почек [Текст]: дис. канд. мед. наук; 14.01.04 / Соибов Рустам Исломович. – Душанбе, 2014. – 143 с.
125. Сулейманова, З.А. Клинико-функциональная характеристика миокарда левого желудочка у больных с интермитирующей стадией ХПН [Текст] / З.А. Сулейманова, Ю.А. Шокиров, Р.И. Соибов // Мат 59-ой годичной науч. практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2011. С. 188
126. Сулейманова, З.А. Клиническая характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст]: дис. канд. мед. наук; 14.01.00 / Сулейманова Заррина Абдусаломовна. – Душанбе, 2013. – 154 с.
127. Томилина, Н.А. Применение ритуксимаба при лечении мембранозной нефропатии (опыт одного центра) [Текст] / Н.А. Томилина, Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. – 2019. – № 4(21). – С. 489-490.
128. Топчий, И. И. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА [Текст] / И.И. Топчий // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – № 10. – С. 129.
129. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica [Текст] / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

130. Ушакова, Н.Д. Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки [Текст] / Н.Д. Ушакова, Е.М. Франциянц // Вестник урологии. – 2021. – № 9(4). – С. 101-110.
131. Фролова, Н.Ф. ANCA-ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит Н.Ф. Фролова [Текст] // Клиническая нефрология. – 2018. – № 3. – С. 72-87.
132. Халиков, М. Ф. Исследование сочетанного действия повышенной температуры воздуха и вредных веществ [Текст] / М.Ф. Халиков, Б.М. Азизов // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – № 7. – С. 45-54.
133. Хильчук, А.А. Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств [Текст] /А.А. Хильчук, С.А. Абугов // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № (3). – С. 301-311.
134. Швецов, М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия [Текст] / М.Ю. Швецов., И.Н. Бобкова, И.Б. Колина // Методическое руководство для врачей; Под ред. Шилова М.Ю. – Москва, 2012. –83с.
135. Шестакова, М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? [Текст] /М.В. Шестакова, О.К. Викулова, И.И. Дедов // Терапевтический архив. – 2019. – № 10. – С. 67
136. Шестакова, М. В. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики [Текст] / М. В. Шестакова, И. М. Кутырина, А. К. Рагозин // Терапевт. арх. – 1994. –№ 2. – С. 83-86.
137. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек [Текст] / В. Ю. Шило [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 19-34.
138. Шилов, Е.М. Возможная структура стадий хронической болезни почек в российской федерации [Текст] / Е.М. Шилов, М.М. Шилова // Клиническая

- нефрология. – 2021. – № 4. – С.8-15.
139. Шилов, Е.М. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г. [Текст] /Е.М. Шилов // Клиническая нефрология. – 2020. – № 1. – С. 6-7
140. Шокиров, Ю.А. Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью парентеральным препаратом железа [Текст] / Ю.А. Шокиров, З.А.Сулейманова // Мат 58-ой годичной науч. практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе, 2010. – С. 376.
141. Шокиров, Ю.А. Клинико-функциональные параллели анемического синдрома с нарушениями почечной функции при диабетической нефропатии [Текст] / Ю.А. Шокиров, Х.С. Ганиев, Ш.С. Анварова // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4. – С. 69-75.
142. Шокиров, Ю.А. Клинические особенности почечной недостаточности у больных с хроническим гломерулонефритом [Текст] / Ю.А. Шокиров, Бобоходжаева З.Б. / Вестник педагогического университета. – 2015. – № 2 (63-1). – С. 45.
143. Комплексная оценка клинических, неврологических, эндоскопических проявлений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Ю.А. Шокиров [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. –№ 1. – С. 48-54.
144. Шокиров, Ю.А. Некоторые клинические особенности анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией при хронической болезни почек [Текст] / Ю.А. Шокиров, Ш.С. Анварова // Вестник педагогического университета. – 2015. – № 1. – С. 133-137.
145. Шутов, Е.В. Гиперкалиемия – клиническое значение, подходы к лечению [Текст] / Е.В. Шутов // Клиническая нефрология. – 2019. –№ 2. – С.69-75.
146. Шутов, Е.В. Гиперфосфатемия – значение и методы коррекции [Текст] / Е.В. Шутов С.М. Сороколетов // Клиническая нефрология. – 2019. – № 2. – С. 63-69.
147. Шутов, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной

- почечной терапии [Текст] / Е.В. Шутов // Нефрология и диализ. - 2018. – № 20(3), – С. 262–274.
148. Щекочихин, Д. Ю. Особенности формирования кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) [Текст] / Д.Ю. Щекочихин, Н.Л. Козловская // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 59-64.
149. Эндокринология: национальное руководство [Текст] / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2018. – 1112 с.
150. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Н. А. Яркова [и др.] // Клини. медицина. – 2013. – Т. 5, № 4.-С. 89-93.
151. A retrospective analysis of kidney function and risk factors by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in elderly Chinese patients [Text] / W. Liu [et al.] // Ren Fail. – 2015. – Vol. 27. – P. 1-6.
152. Ahmad, S.B. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress.Kidney [Text] / Ahmad S.B., Appel G.B. // Int.- 2020.-№ 97(1). – P. 29–31.
153. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014 [Text] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S14–S80.
154. An, C. Urine marker of renal tubular injury in idiopathic membranous nephropathy: a cross sectional study [Text] / C. An, G. Akankwasa // Clin. Chim. Acta. – 2019. – № 492(7). – P.11.
155. Anaemia of chronic kidney disease: what we know now [Text] / A. R. Krishnan, [at al.] // J. of renal and hepatic disorders. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 11-19.
156. Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients [Text] / Y.M. Farag [et al.] // Clin Nephrol. – 2011. – Vol.75 (6). – P. 524-533.
157. Association of calcium channel blocker use with lower hemoglobin levels in chronic kidney disease [Text] / M.A. Cikrikcioglu [et al.] // Eur Rev Med

- Pharmacol Sci. – 2013. – Vol.17 (18). – P. 2530-2537.
158. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort-controlled study [Text] / V. Bellizzi [et al] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – № 30(1). – P. 71-77.
 159. Non-invasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies [Text] / S.A. Bobart [et al.] // Kidney Int. – 2019. – № 95. – P. 429–438.
 160. Boddi, M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update [Text] / M. Boddi // Hypertension: from basic research to clinical practice. – 2016.– P.191-208.
 161. Bomback, A.S. Membranous nephropathy: approaches to treatment. Am. [Text] / A.S. Bomback, F.C. Fervenza // J. Nephrol. – 2018. – № 47(1). – P. 30–42.
 162. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD [Text] / J. C. Kupferman [et al.] // J. of the Amer. soc. of nephrology. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 167-174.
 163. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease [Text] / R. Shroff [et al.] // Pediatric nephrology. – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 875-884.
 164. Immune-monitoring disease activity in Primary Membranous Nephropathy [Text] / P. Cravedi [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2019. – № 6. – P.241.
 165. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function [Text] / M.G. Shlipak [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 932-943.
 166. Elevated endothelial hypoxia-inducible factor-1a contributes to glomerular injury and promotes hypertensive chronic kidney disease [Text] / R. Luo [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 75-84.
 167. ERBP Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) [Text] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. ii1-ii142.
 168. Renal epithelium regulates erythropoiesis via HIF-dependent suppression of erythropoietin [Text] / N. M. Farsijani [et al.] // The Journal of Clinical

- Investigation. – 2016. – Vol.126. – P. 1425-1437.
169. Genuth, S.G. HbA1c for diagnosis: Progress or the wrong direction? [Text] / S.G. Genuth. – World Diabetes Congress, Dubai, UAE. – 2011. – P. 56.
170. Gupta, N. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD [Text] / N. Gupta, J. B. Wish // Amer. j. of kidney diseases. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 815-826.
171. Haase, V. H. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of kidney fibrosis [Text] / V. H. Haase // Fibrogenesis & tissue repair. – 2012. – Vol. 5, Suppl. 1. – S. 16.
172. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study [Text] / V. Panichi [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2015. – Vol. 30 (4). – P. 682-689
173. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study [Text] / E. A. Hamed [et al.] // BMC nephrology. – 2012 – № 13. – P. 136.
174. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism [Text] / L. Kautz [et al.] // Nature genetics. – 2014. – Vol. 46, № 7. - P. 678-684.
175. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease [Text] / W.V. De Oliveira Júnior [et al.] // J. Bras. Nefrol. – 2015. – Vol. 37 (2). – P. 255-63.
176. Kamath, N. Chronic Kidney Disease (CKD): an observational study of etiology, severity and burden of comorbidities [Text] / N. Kamath, A. A. Iyengar // Indian j. of pediatrics. – 2017. – Vol. 84, № 11. – P. 822-825.
177. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Text] // Kidney intern. suppl. – 2013. – Vol. 3, Iss. 1. – 150 p.
178. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [Text] // Kidney intern. suppl. – 2012. – Vol. 2, Is. 4. – 64 p.
179. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for

- anemia in CKD [Text] / A. S. Klinger [et al.] // Amer. j. of kidney diseases. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 849-859.
180. Erythropoietin and its angiogenic activity [Text] // P. Kimakova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol.18. – P. 1519.
181. Kobalava, Zh.D. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Study CHRONOGRAF [Text] / Zh.D. Kobalava // Cardiology. – 2017. – № 57(10). – P. 39-44.
182. Koury, M. J. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy [Text] / M. J. Koury, V. H. Haase // Nature rev. nephrology. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 394-410.
183. Levey, A.S., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate [Text] / A.S. Levey / Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – P. – 604-612.
184. Liu, W. Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role [Text] / W. Liu., C. Gao // Front. Immunol. – 2019. – № 10. – P.1809.
185. Liu, Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [Text] / Y. Liu // Nature reviews Nephrology. – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. 684-696.
186. Mark, P.B. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease [Text]/ Mark P.B. // Nephrol Dial Transplant. – 2018. – № 33(1). – P. 23-25.
187. Nasri, H. Renal Cell Protection of Erythropoietin beyond Correcting The Anemia in Chronic Kidney Disease Patients [Text] / H. Nasri // Cell J. – 2014. – Vol. 15(4). – P. 378-380.
188. Nedogoda, S.V. Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya [Text] / S.V. Nedogoda // Arterial Hypertension. – 2018. – № 24(3). – P.369–377.
189. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: Emerging targets for primary prevention of end-organ damage [Text] / P. Ochoznicky [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2006. – № 47. – P. 151-162
190. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home

- Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles [Text] / G. Parati [et al.] // Hypertension. – 2016. – № 67(6). – P.1102-1110.
191. Pearl, R.G. Erythropoietin and organ protection: lessons from negative clinical trials [Text] / R.G. Pearl // Crit Care. – 2014. – Vol. 18(5). – P. 526.
192. Pfeffer, M.A. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease [Text] / Pfeffer M.A. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2019-2032.
193. Raikou, V.D. Metabolic syndrome and chronic renal disease [Text] / V.D. Raikou, S. Gavriil // Diseases. – 2018. – № 6(1). – P. 12.
194. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease [Text] / N. Bige [et al.] // BMC Nephrol. – 2012. – Vol. 13. – P. 139-147.
195. Renal Hyperfiltration as a Novel Marker of All-Cause Mortality [Text] / M. Park [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2015. – Vol. 26, № 6. – P. 1426-1433.
196. Schnell, D. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C [Text] / D. Schnell // Shock. – 2012. – № 38(6). – P. 592-597.
197. Souma T. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease [Text] / T. Souma, N. Suzuki, M. Yamamoto // Front Physiol. - 2015. - Vol. 6. - P. 167.
198. Spatola, L. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up [Text] / L. Spatola, S. Andrulli // Journal of ultrasound. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 243-250.
199. Stanifer, J.W. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review [Text] / Stanifer J.W. // BMJ Glob. Health. – 2018. – № 3(2). – P. 728.
200. Strandness, D.E. The renal arteries [Text] / D.E. Strandness // In: Duplex Scanning in vascular disorders. – New York: Raven press, 1993. – 197 p.
201. Sugiura, T. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease:

- results of a 4-year follow-up [Text] / T. Sugiura, A. Wada // Clin. Exp. Nephrol. – 2011. – Vol. 15 (1). – P. 114–120.
202. Takova N., Nephrotic Syndrome Can Be a Marker for Prostatic Carcinoma [Text] / N. Takova, A. Otsetov // Mod. Res. Inflammat. – 2017. – № .6 – P. 29-36.
203. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease [Text] / J. Portoles [et al.] // BMC Nephrol. – 2013. – Vol. 14. – P. 2.
204. The prevalence and recognition of chronic kidney disease and anemia in long-term care residents [Text] / G. Reardon [et al.] // Consult Pharm. – 2012. – Vol. 27 (9). – P. 627-640.
205. The transferrin/log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia [Text] / R. Castel [et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2012. – Vol. 50(8). – P.1343-1349.
206. Toledo, C. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease [Text] / C. Toledo, G. Thomas // Hypertension. – 2015. – Vol. 66 (2). – P. 382–388.
207. Turin, T.C. Chronic kidney disease and life expectancy [Text] / T.C. Turin, M. Tonelli, B.J. Manns // Nephrol Dial Transplant. – 2012. – Vol. 27. – P. 3182-3186.
208. Unilateral Renal Ischemia-Reperfusion as a Robust Model for Acute to Chronic Kidney Injury in Mice [Text] / N. Le Clef [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. № 3. – P. e0152153.
209. Urinary Biomarkers for The Prediction of Reversibility in Acute-on-Chronic Renal Failure [Text] / Luk CC-W [et al.] // Disease markers. – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 179-185.
210. Urinary β 2-Microglobulin Is a Good Indicator of Proximal Tubule Injury: A Correlative Study with Renal Biopsies [Text] / X. Zeng, D [et al.] // Journal of biomarkers. – 2014. – Vol. 34. – P. 492838.
211. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient [Text] / F. Viazzi [et al.] // Journal of hypertension. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P.149.

212. Wu, N. Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Early Diabetic Kidney Disease [Text] / N. Wu, W. Zhao // *Int J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1-8.
213. Clinical correlates of insulin sensitivity and its association with mortality among men with CKD stages 3 and 4 [Text] / H. Xu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2014. – № 9(4). – P.690–697.
214. Yakovenko, E. The state of gastro-esophageal mucosa and Helicobacter pylori infection in chronic renal insufficiency patients after kidney transplantation [Text] / E. Yakovenko, V. Anashkin // *Helicobacter.* – 2005. – Vol. 10. – P. 515.
215. Yeh, YC. Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease [Text] / Y.C. Yeh, M.F. Huang, S.J. Hwang // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2016. – № 7. – P. 723-30.
216. Zeni, L.A. more tubulocentric view of diabetic kidney disease [Text] / L. Zeni, A.G. Norden // *J Nephrol.* – 2017. – Vol. 30(6). – P. 701-717.
217. Zhang, J. Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling [Text] / J. Zhang, Y.R. Zou // *Nephrology (Carlton).* – 2015. – Vol.20. – P. 266-272.
218. Zikou, X. Differential membrane expression of Toll-like receptors and intracellular cytokine induction in peripheral blood monocytes of patients with chronic kidney disease and diabetic nephropathy [Text] / X. Zikou, C.C. Tellis // *Nephron Clin Pract.* – 2014. – Vol. 128 (3-4). – P. 399-406.
219. Szczech, L.A. Randomized evaluation of efficacy and safety of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia and impaired renal function (REPAIR-IDA): rationale and study design [Text] / Szczech L.A. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25(7). – P. 2368-2375.
220. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: An overview [Text] / C. Ronco // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2018. – № 25(5). – P. 382–390.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Ганиев, Х.С. Некоторые клинические особенности анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией при хронической болезни почек [Текст] / Х. С. Ганиев, Ю. А. Шокиров, Ш. С. Анварова // Вестник педагогического Университета. – 2015. – Том 63, № 2. – С. 133-137.

[2-А]. Ганиев, Х.С. Клинико-функциональные параллели анемического синдрома с нарушением почечных функций при диабетической нефропатии [Текст] / Х. С. Ганиев, Ю. А. Шокиров, Ш. С. Анварова // Вестник Авиценны. – 2015. – Том 65, № 4. – С. 69-74.

[3-А]. Ганиев, Х.С. Анемический синдром у больных с диабетической нефропатией в различных климато-географических регионах [Текст] / Х. С. Ганиев, Шокиров Ю. А. // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2017. – Том 24, № 4. – С. 96-101.

[4-А]. Ганиев, Х. С. Хусусиятҳои клиникӣ-функционалии беморони дорoi нефропатияи диабетӣ [Матн] / Х. С. Ганиев // Авҷи Зӯҳал. – 2023. – № 2. – С. 13-18.

[5-А]. Ганиев, Х. С. Каскади ташаккулёбии дили камхун ҳангоми камхунии диабетии нефрогенӣ [Матн] / Х. С. Ганиев, О.А. Замунов, Ш.Ф. Одинаев // Авҷи Зӯҳал. – 2024. – № 2. – С. 19-27.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[6-А]. Ганиев, Х. С. Клиническая характеристика анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст] / Х.С. Ганиев, Н. Кокар, Ю.А. Шакиров // Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки: материалы 60-й годичной научно-практической конференции с международным участием, посвященная 80-летию член-корр. РАМН, профессору Ю.Б. Исхаки, 23-24 ноября. – Душанбе. – 2012. – С. 274-276.

[7-А]. Ганиев, Х. С. Клиническая оценка анемического синдрома при диабетической нефропатии у жителей Юга Таджикистана [Текст] / Х.С. Ганиев,

Ю.А. Шокиров, Н. Кокар // «Медицинская наука и образование». Материалы 62-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященная 20-летию Конституции Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2014. – С. 27-28.

[8-А]. Ганиев, Х.С. Эффективность лечения анемического синдрома у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности рекомбинантным эритропоезином [Текст] / Х.С. Ганиев, Н. Кокар // Современная медицина в Таджикистане: проблемы, достижения и перспективы развития: материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвящённой 90-летию профессора С. И. Рахимова. – Душанбе. – 2012. – С. 42.

[9-А]. Ганиев, Х.С. Анемический синдром у больных с начальной стадией хронической почечной недостаточности [Текст] / Х.С. Ганиев, Н. Кокар // Достижение и перспективы развития медицинской науки: материалы IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. – 2014. – С. 12/.

[10-А]. Ганиев Х.С. Клиническая характеристика анемического синдрома у больных с хронической болезнью почек при диабетической нефропатии [Текст] / Х.С. Ганиев // Внедрение достижений медицинской науки в клинскую практику: материалы IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ с международным участием. – Душанбе. – 2015. – С. 33.

[11-А]. Ганиев, Х.С. Клинико-лабораторная оценка анемического синдрома при различных стадиях хронической болезни почек у больных с диабетической нефропатией [Текст] / Х.С. Ганиев, С.С. Джалилов, Ю. А. Шокиров // «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи». Материалы 63-ей годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. – 2015. – С. 332-334.

[12-А]. Ганиев, Х.С. Комбинированное лечение анемического синдрома у больных с хронической болезнью почек при диабетической нефропатии [Текст]

/ Х.С. Ганиев, Ю. А. Шокиров // «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи». Материалы 63-ей годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. – 2015. – С. 331-332.

[13-А]. Ганиев, Х.С. Опыт комбинированного применения Венофера и Рекормона для коррекции анемии у больных с диабетической нефропатией [Текст] // Х.С. Ганиев, С.С. Джалилов, Е.О. Чуклина // Медицинская наука: достижения и перспективы: материалы XI годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ с международным участием, посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе – 2016. – С. 24.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Нефрологический протокол обследования пациента с ХБП при ДН

Общий анализ крови (развернутый, включая количество тромбоцитов) Специальной подготовки не требуется
Общий анализ мочи Собрать утреннюю, первую после пробуждения, мочу (всю порцию полностью), предварительно обработав теплой водой с мылом наружные половые органы и промежность. Время от сбора мочи до доставки ее в лабораторию не должно превышать 1-2 часов
Анализ мочи по Нечипоренко Собрать утреннюю, первую после пробуждения, мочу следующим образом: обработать теплой водой с мылом наружные половые органы и промежность, после чего небольшая начальная порция мочи сливается в унитаз, затем основная часть собирается в контейнер; в конце мочеиспускания моча снова сливается в унитаз. Время от сбора мочи до доставки ее в лабораторию не должно превышать 1-2 часов
Бактериологический посев мочи Моча собирается в стерильную посуду так же, как для пробы Нечипоренко
Двухстаканная проба – для женщин или трехстаканная проба – для мужчин Утром после пробуждения обработать теплой водой с мылом наружные половые органы и промежность, после чего собрать мочу следующим образом: небольшая начальная порция мочи собирается в банку № 1, вторая (основная по объему) часть собирается в банку № 2; у мужчин в конце мочеиспускания последняя порция собирается в банку № 3. Время от сбора мочи до доставки ее в лабораторию не должно превышать 1-2 часов
Анализ мочи в ортостатической пробе (белок и эритроциты в моче до и после ортостатической нагрузки) Сразу после пробуждения до вставания с кровати вся порция мочи собирается в банку № 1. Затем встать и в течение 2 часов выполнять ортостатические нагрузки: непрерывно ходить, заложив за спину в области поясничного прогиба гимнастическую палку или руки, быстро подняться и спуститься по лестнице, сделать несколько прыжков и т.д. Через 2 часа собрать вторую пробу мочи (банка № 2)
Анализ суточной мочи: суточный белок, тест на альбуминурию, суточная экскреция электролитов: мочево́й кислоты, кальция, фосфора, оксалатов, калия, натрия Накануне сдачи анализа первая утренняя порция мочи сливается в унитаз, замечается время (например, 7:00). Начиная со следующей порции, вся моча в течение 24 часов собирается в контейнер (банку) с плотно закрывающейся крышкой. Контейнер может храниться при комнатной температуре. Последний раз нужно собрать мочу ровно через 24 часа после начала пробы (в данном примере – в 7:00 следующего дня). После завершения пробы при помощи мензурки измерить полученный объем (с точностью до 10-50 мл), после чего тщательно перемешать мочу и собрать 20-40 мл в маленький пузырек или пробирку, на которой написать фамилию и объем собранной за сутки мочи. Анализ на суточную экскрецию электролитов обычно сочетают с биохимическим анализом крови, который нужно сдать утром после завершения сбора суточной мочи
Проба Реберга Собирается суточная моча, также как для анализа на суточный белок. Не забудьте точно измерить объем суточной мочи! Утром, когда закончен сбор суточной мочи, необходимо сдать кровь из вены на креатинин. Для точности исследования объем суточной мочи должен быть не менее 1000 мл, для чего в день пробы надо выпить не менее 1,5 литров жидкости
Анализ мочи по Зимницкому Приготовить 8 контейнеров (баночек) с крышкой, на каждой написать фамилию, число сдачи анализа в лабораторию и порядковый номер от 1 до 8. Мочу собирать в течение суток: с 6:00 до 9:00 – в первую баночку, после 9:00 до 12:00 – во вторую и т.д. Если позыва на мочеиспускание в данный интервал времени нет, соответствующую баночку оставляют пустой. Потребление жидкости во время пробы ограничить – не более 800-1000 мл в сутки
Биохимический анализ крови креатинин, мочеви́на, мочево́я кислота, калий, натрий, общий белок, альбумин, общий холе- стерин, фракции холестерина, триглицериды, глюкоза, общий и прямой билирубин, печеночные ферменты (щелочная фосфатаза, γ -ГТ, АсАТ, АлАТ, холинэстераза), ЛДГ, КФК, кальций, фосфор, магний, железо, ОЖСС или трансферрин, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота, С-реактивный белок, гомоцистеин, гликированный гемоглобин (HbA1C) Сдается кровь из вены натощак
Иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи Собирается суточная моча, после чего утром сдается кровь из вены
Иммунологические анализы крови

<p>Иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG; комплемент, криоглобулины, антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA - IgM, IgG), ревматоидный фактор, антитела к нативной и денатурированной ДНК, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину (IgM, IgG), антитела к бета2- гликопротеину-I (IgM, IgG) и др.</p> <p>Сдается кровь из вены; для некоторых анализов необходимо, чтобы от последнего приема пищи прошло не менее 8 часов</p>
<p>Коагулологический анализ крови (исследование свертывающей системы), протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (INR), активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, фибриноген плазмы, антитромбин III, растворимые комплексы фибрин-мономера, D-димер (продукт деградации фибрина), активированный протеин C, волчаночный антикоагулянт</p> <p>Сдается кровь из вены натощак</p>
<p>Анализ крови на мутации генов, связанных с поражением почек</p> <p>Сдается кровь из вены; желательно, чтобы от последнего приема пищи прошло не менее 8 часов</p>
<p>Анализ крови на гормоны</p> <p>Трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), паратиреоидный гормон (ПТГ), альдостерон, активность ренина плазмы, пролактин и др.</p> <p>Сдается кровь из вены натощак. Накануне исключить перегрузки, стрессы. Непосредственно перед взятием крови желательно находиться в состоянии покоя не менее 30 мин. Кровь на ренин/альдостерон сдавать, находясь в вертикальном положении тела (сидя или стоя) не менее 2 часов. Женские половые гормоны определяются с учетом фазы менструального цикла</p>
<p>Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) в моче</p> <p>Исследование наиболее информативно в период максимального повышения давления. Предпочтительно собирать мочу за 24 часа, возможен сбор за 12, 6, 3 часа или разовая порция. При сдаче материала обязательно указать время сбора и общий объем мочи</p>
<p>Маркеры вирусных гепатитов и других инфекций</p> <p>HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBcore total, Anti-HBcore IgM, HBV-DNA PCR (качеств., колич.) Anti-HCV, HCV-RNA (качеств., генотип, колич.), Anti-HIV, реакция Вассермана и др.</p> <p>Сдается кровь из вены, подготовки не требуется</p>
<p>Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, малого таза</p> <p>Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов почек</p> <p>При склонности к газообразованию в кишечнике за 2 дня до исследования исключить черный хлеб, сырые овощи и фрукты, молочные продукты. Накануне исследования принимать эспумизан по 2 капс. 3 раза в день; если исследование запланировано после 12:00, утром за 4 часа до исследования принять еще 2 капс. эспумизана. Исследование органов брюшной полости проводится натощак (не есть и не пить, как минимум, 4 часа до исследования). Перед исследованием мочевого пузыря, если он неполный, выпить 2 стакана воды</p>
<p>Экскреторная урография, Компьютерная томография (КТ) почек и мочевых путей</p> <p>При склонности к газообразованию в кишечнике соблюдать диету и принимать эспумизан, как при подготовке к УЗИ (перед компьютерной томографией – необязательно). Исследование разрешается только после получения результатов биохимического анализа крови на креатинин. Исследование нельзя выполнять сразу после рентгеноконтрастного исследования желудочно-кишечного тракта с использованием бариевого контраста (рентгенография желудка, ирригоскопия). Необходимо заранее предупредить лечащего врача обо всех случаях побочных реакций на введение рентгеноконтрастных веществ, любых проявлений лекарственной и другой аллергии, если они отмечались в прошлом. Накануне и в день исследования рекомендуется расширенный водный режим, исключение обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов (анальгин, пенталгин, цитрамон, вольтарен, ибупрофен, индометацин, нурофен и др.), мочегонных, если не было иных указаний лечащего врача. Рекомендуется заранее обговорить возможность подробной записи полученных изображений в цифровом виде на компакт-диске, выдаваемый на руки пациенту вместе с заключением.</p>
<p>Магнитнорезонансная томография (МРТ) почек и мочевых путей</p> <p>Специальной подготовки к МРТ почек не требуется. Мочевой пузырь при МРТ таза должен быть заполнен частично, чтобы не возникали позывы к мочеиспусканию во время исследования. Наличие в теле инородных металлических материалов, имплантированных кардиостимуляторов и других устройств, чувствительных к магнитному полю ограничивает возможность применения МРТ. Рекомендуется заранее обговорить возможность подробной записи полученных изображений в цифровом виде на компакт-диске, выдаваемый на руки пациенту вместе с заключением.</p>

Рекомендации по применению лекарственных средств у лиц с ХБП

Препарат	Меры предосторожности
Антигипертензивные/ кардиологические Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина)	Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии Начинать с более низких доз при СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами Не отменять необоснованно при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , если применяются для нефропротекции
Дигоксин	Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Обезболивающие Нестероидные противовоспалительные средства	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Не применять вместе с препаратами лития Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
Опиаты	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Назначать с осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
Антибиотики Пенициллин	Риск кристаллурии при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² и назначении высоких доз Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут.)
Аминогликозиды	Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Контроль сывороточной концентрации Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов
Макролиды	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Фторхинолоны	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
Тетрациклины	Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² ; может усилить уремию
Противогрибковые	Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²
Гипогликемические Препараты сульфонилмочевины	Избегать назначения препаратов с почечной элиминацией (глибурид/глибенкламид) Препараты, метаболизирующиеся в печени, можно применять при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² в сниженных дозах (гликлазид, гликвидон)
Инсулин	Учитывая частично почечную элиминацию, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Метформин	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , но следует оценить соотношение риск/польза при стабильной СКФ
Гиполипидемические статины	Нет признаков токсичности при приеме симвастатина 20 мг/сут или комбинации симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² и у пациентов на диализе В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² и на диализе
Фенофибрат	Повышает креатинин сыворотки ~ на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)
Химиотерапевтические Цисплатин	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Мелфалан	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²
Метотрексат	По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Антикоагулянты Низкомолекулярные гепарины	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
Варфарин	Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Использовать низкие дозы и строго контролировать МНО при СКФ <30

	мл/мин/1,73 м ²
Другие препараты Литий	Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе Контроль СКФ, электролитов, концентрации лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается. Избегать одновременного приема нестероидных противовоспалительных средств Гидратация при интеркуррентных заболеваниях Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях

Гипогликемические препараты, допустимые на различных стадиях ХБП

Препараты	Стадии ХБП
Метформин	1-3б
Глибенкламид	1-2
Гликлазид и гликлазид МВ	1-4*
Глимепирид	1-4*
Гликвидон	1-4
Глипизид и глипизид ГИТС	1-4
Репаглинид	1-4
Пиоглитазон	1-4
Росиглитазон	1-4
Ситаглиптин	1-5*
Вилдаглиптин	1-5*
Саксаглиптин	1-5*
Линаглиптин	1-5
Эксенатид	1-3а
Лираглутид	1-3а
Акарбоза	1-3а
Инсулины	1-5*

*Коррекция дозы препарата при ХБП 4 и 5

Эритропоэтин стимулирующие средства (ЭСС) (УД-1D):

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Эритропоэтины: альфа, бета, тета, зета	20-50 МЕ/кг	3 раза в неделю
Дарбэпоэтин	0,45мкг/кг	1 раз в неделю
	0,75мкг/кг	1 раз в 2 недели
Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета	0,6 мкг/кг	1 раз в 2 недели
	1,2 мкг/кг	1 раз в 4 недели

Фосфор связывающие препараты (УД-2В):

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Кальция карбонат	0,25–1 г	3 раза в день
Кальция ацетат	0,25–0,5 г	3 раза в день
Магния карбонат	0,25–1 г	3 раза в день
Севеламера карбонат	0,8-1,6 г	3 раза в день
Алюминия гидроксид	0,6г	3 раза в день

Препараты витамина Д (УД-2В):

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Эргокальциферол (вит Д2)	50000МЕ	1-4 раза в месяц

Холекальциферол (вит Д3)	50000МЕ	1-4 раза в месяц
Кальцитриол	0,25 – 5,0 мкг	1 раз в день
Альфакальцидол	0,25 – 5,0 мкг	1 раз в день

Активаторы рецепторов витамина Д (УД-2В):

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Парикальцитол	2,5 – 10,0 мкг	3 раза в неделю

Кальциймиметики (УД-2В) [16]:

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Цинакальцет	30-90 мкг	1-2 раза в день

Препараты железа:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Железа III гидроксид полимальтозного комплекса	До 1000 мг (15 мг/кг)	1 раз в день

Антигипертензивные препараты, ИАПФ:

Препараты	Разовая доза	Кратность
Каптоприл	25-150 мг	2-3 раза в день
Эналаприл	10-40 мг	1-2 раза в день
Фозиноприл	20-40 мг	1-2 раза в день
Лизиноприл	20-40 мг	1 раз в день
Моэксиприл	7,5-30 мг	1-2 раза в день
Периндоприл	4-8 мг	1-2 раза в день
Рамиприл	2,5-20 мг	1-2 раза в день
Трандолаприл	2-4 мг	1 раз в день

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Препараты	Разовая доза	Кратность
Кандесартан	16-32 мг	1 раз в день
Эпросартан	400-800 мг	1-2 раза в день
Ирбесартан	150-300 мг	1 раз в день
Лозартан	50-100 мг	1-2 раза в день
Олмесартан	20-40 мг	1 раз в день
Телмисартан	40-80 мг	1 раз в день
Валсартан	80-320 мг	1 раз в день

Блокаторы кальциевых каналов:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов		
Амлодипин бесилат	2,5-10 мг	1 раз в день
Нифедипин	30-120 мг	1 раз в день
Не-дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов		
Дилтиазем гидрохлорид	120-360 мг	1-2 раза в день
Верапамил гидрохлорид	90-480 мг	1-2 раза в день

Бета-адреноблокаторы:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Неселективные бета-блокаторы		
Пропранолол гидрохлорид	40-480 мг	1-2 раз в день
Тимолола малеат	20-60	2 раз в день
Селективные бета-блокаторы		

Атенолол	25-100 мг	1-2 раза в день
Бетаксоллол	5-20 мг	1 раз в день
Бисопролол	2,5-10 мг	1 раз в день
Метопролол	50-300 мг	1-2 раза в день
Комбинированные альфа и бета-блокаторы		
Карведилол	5-50 мг	2 раза в день

Другие антигипертензивные препараты:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Центральные альфа-агонисты		
Клонидин	0,2-1,2 мг	2-3 раза в день
Метилдопа	500-3000 мг	2 раза в день
Альфа-блокаторы		
Доксазозин	1-16 мг	1 раз в день
Урапидил	30-60 мг	1-2 раза в день
Прямые вазодилататоры		
Миноксидил	5-20 мг	1-2 раза в день
Изосорбид динитрат	5-40 мг	1-4 раза в день

Диуретики:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Тиазидные диуретики		
Гидрохлортиазид	12,5-50 мг	1 раз в день
Индапамид	1,25-5 мг	1 раз в день
Петлевые диуретики		
Этакриновая кислота	0.25-100 мг	2-3 раза в день
Фуросемид	40-240 мг	2-3 раза в день
Торасемид	5-100 мг	1-2 раза в день
Калийсберегающие агенты		
Спиронолактон	500-300 мг	1 раз в день

Аминокислоты:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Нефротект	250-500 мл	1-2 раза в день
Полипротэн Нефро	100-200 г	1-2 раза в день
Пептопротэн Нефро	50 г	1-4 раза в день
Кетостерил	0,1г/кг	3 раза в день

Антикоагулянты:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Гепарин натрия	500-5000 МЕ	1-4 раза в день
Надропарин кальция	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
Эноксапарин натрия	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
Урокиназа	250000-750000МЕ	1-2 раза в день