

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил: КМН, доцент Макарец Б.Г.

Реферат на тему:
«Ведение пациентов с МКН и анемией при ХБП».

Выполнила: врач-ординатор Иванникова А.С.

Красноярск, 2021 г.

Содержание:

1. Список сокращений.....	3
2. Введение.....	4
3. I. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек	
4. Определение синдрома МКН-ХБП	
5. Патогенез МКН-ХБП	
6. Диагностика МКН при ХБП	
7. Лечение МКН при ХБП	
8. II. Анемии при хронической болезни почек	
Определение	
8. Патогенез анемии при ХБП	
9. Диагностика анемии при ХБП	
10. Обследование анемии при ХБП	
 Заключение	
 Список литературы	

Список сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек

МКН – минерально-костные нарушения

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЩТ – паращитовидные железы

ФСП – фосфат связывающие препараты

ЭСС – эритропоэтин-стимулирующие средства

ЭПО – эритропоэтин

Введение.

Хроническая болезнь почек – стойкие нарушения функции почек, продолжающиеся в течение 3-х месяцев и более, определяемые как структурные и/или функциональные изменения с различной степенью снижения клиренсной функции

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек является многофакторным и прогрессирующим заболеванием. Они связаны с возникновением неблагоприятных клинических последствий, включающих вторичный гиперпаратиреоз, почечную остеодистрофию, кальциноз сосудов и мягких тканей, повышение кардиоваскулярной заболеваемости и смерти.

Контроль минерально-костных нарушений при ХБП необходимо осуществлять комплексно, воздействуя на все зоны патогенеза.

Анемия закономерно осложняет хронические заболевания почек. Обычно анемия наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но может возникать и на более ранних стадиях заболевания. Причины приобретенной анемии при болезни почек многочисленны. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования эритропоэтина в почках.

I. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек.

Определение синдрома МКН-ХБП

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одним или комбинацией следующих состояний:

- отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23, кальция, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы и витамина D;
- нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
- кальцификацией сосудов и/или мягких тканей.

Клинические проявления:

- рахитоподобная деформация скелета у детей разных возрастных категорий (чаще О-образное или Х-образное искривление нижних конечностей, «рахитические браслеты», «утиная походка»)
- боли в костях при движении
- повторные переломы
- нарушение темпов роста ребенка
- разрушение костной эмали и потеря зубов, нарушение порядка и темпа прорезывания зубов
- признаки трофических нарушений других придатков кожи (сухие, ломкие, плохо растущие волосы и ногти)
- снижение мышечной силы в конечностях
- спазмы в икроножных мышцах, карпальный спазм
- афебрильные тонические судороги
- специфические признаки кожной кальцификации (депозиты кристаллов кальция)
- ангулярный склерит и выявление депозитов кристаллов кальция в склере

Патогенез.

В результате потери действующих нефронов при ХБП происходит снижение способности почки экскретировать фосфаты. Повышение уровня фосфатов сыворотки служит сигналом для включения компенсаторных механизмов. Так, фактор роста фибробластов 23 (FGF23, гормон фосфатонин), синтезируемый

остеоцитами и остеобластами в ответ на гиперфосфатемию, снижает реабсорбцию P в проксимальных канальцах и подавляет активность 1 α -гидроксилазы, трансформирующей 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D, уменьшая D-зависимую абсорбцию P в кишечнике. Благодаря этому компенсаторному механизму уровень P сыворотки длительно остается в пределах нормы, а свидетельством избыточной фосфатной нагрузки является повышение фракционной экскреции P с мочой. Поскольку постоянно повышенный уровень FGF23 необходим для поддержания нормального сывороточного P, неизбежно пролонгируется подавление синтеза кальцитриола, что приводит к снижению абсорбции кальция (Ca) и развитию гипокальциемии. Таким образом, начальным событием развития МКН наряду с повышением уровня сывороточного P и снижением синтеза кальцитриола считается повышение продукции FGF23. Дефицит кальцитриола (с последующей гипокальциемией) возникает не только вследствие ингибирующего влияния FGF23 на активность 1 α -гидроксилазы, но так же обусловлен прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования кальцитриола), дополнительной супрессией 1 α -гидроксилазы ацидозом, некоторыми накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочевая кислота), снижением запасов предшественников кальцитриола (холекальциферол, эргокальциферол) из-за нутритивных проблем и др. Гипокальциемия, в свою очередь, запускает еще один важный компенсаторный механизм – повышает секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) главными клетками паращитовидных желез (ПЩЖ). Поддержание уровня Ca сыворотки в узких пределах крайне важно для нормального функционирования всех систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и передачи сигнала в нейромышечных синапсах). Быстрота восстановления потерь Ca осуществляется за счет резорбции костной ткани (легкодоступного резервуара Ca в организме) под воздействием ПТГ, стимулирующего остеокласты, и, во вторую очередь, за счет активации 1 α -гидроксилазы, повышения синтеза D-гормона и увеличения кишечной абсорбции Ca. Для выведения избыточного P, высвобождающегося из кости и всасывающегося в кишечнике параллельно с Ca, ПТГ обладает фосфатоническими свойствами и, подобно FGF23, снижает реабсорбцию P в проксимальных канальцах. Повышающаяся по мере прогрессивной потери почечной паренхимы нагрузка P приводит к все возрастающей гиперплазии ПЩЖ с гиперсекрецией ПТГ и формированию аденомы. Постоянное повышение обмена и ремоделирования кости ведет к нарушению её архитектоники, снижению минерализации и прочности, что повышает риск и частоту переломов.

Диагностика МКН при ХБП

I. Биохимические показатели: контроль сывороточного уровня кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и активность щелочной фосфатазы начиная с ХБП 3а стадии. У детей начинать наблюдение с 2 стадии.

Разумными интервалами мониторинга могут быть:

- при ХБП ст. 3а – 3b: сывороточный кальций и фосфат каждые 6–12 месяцев; и для ПТГ на основе исходного уровня и прогрессирования ХБП.

- при ХБП ст. 4: уровень кальция и фосфата в сыворотке каждые 3–6 месяцев; и для ПТГ каждые 6–12 месяцев.

- при ХБП 5: для сывороточного кальция и фосфата каждые 1–3 месяца; и для ПТГ каждые 3–6 месяцев.

- при ХБП ст. 4 – 5: для активности щелочной фосфатазы каждые 12 месяцев или чаще при повышенном содержании ПТГ.

- у пациентов с ХБП, получающих лечение от ХБП-МБД, или у которых выявлены биохимические отклонения, целесообразно увеличить частоту измерений для отслеживания тенденций, эффективности лечения и побочных эффектов.

- у пациентов с ХБП ст. 3а – 5 измерять уровни 25 (ОН) D (кальцидиола) и определять повторное тестирование на основании исходных значений и терапевтических вмешательств (2С). Корректировать дефицит и недостаточность витамина D, используя стратегии лечения, рекомендованные для населения в целом.

II. Диагностика состояний костной ткани:

- у пациентов с ХБП ст. 3а – 5 с признаками ХБП-МБД и / или факторов риска остеопороза мы предлагаем тестирование МПК для оценки риска перелома, если результаты повлияют на решения о лечении (2В).

- у пациентов с ХБП ст. 3а – 5 целесообразно выполнить биопсию кости, если знание типа почечной остеодистрофии повлияет на решение о лечении.

- у пациентов с ХБП ст. 3а – 5 мы предлагаем использовать измерения сывороточного ПТГ или костной специфической щелочной фосфатазы для оценки заболевания костей, поскольку заметно высокие или низкие значения предсказывают основной обмен костной ткани.

- измерять длину тела младенцев с ХБП ст. 2 – 5 не реже одного раза в квартал, а у детей с ХБП ст. 2 – 5 следует оценивать линейный рост не реже одного раза в год.

III. Диагностика кальцификации сосудов:

- у пациентов с ХБП ст. 3а – 5 рекомендуется использовать боковую рентгенограмму брюшной полости для выявления наличия или отсутствия кальцификации сосудов, а эхокардиограмму можно использовать для определения наличия или отсутствия кальцификации клапанов в качестве разумной альтернативы компьютерной томографии

Стратегии в управлении гипофосфатемией

- снижение потребления (ограничение фосфора в диете)
- увеличение элиминации фосфатов
- уменьшение абсорбции фосфатов в кишечнике (связывание фосфатов)
- снижение мобилизации из кости (кальцимитетики, ПТЭ)
- контроль применения витамина D

Лечение МКН-ХБП

Направлено на снижение высокого сывороточного фосфора и поддержание сывороточного кальция.

1. Ограничение потребления фосфатов с пищей

Основным источником фосфатов является белок. При превышении целевого диапазона сывороточного фосфора потребление его с пищей следует ограничить до 800-1000 мг/день с коррекцией на пищевую потребность в белке. Рекомендуется потребление продуктов питания с отношением фосфаты(мг)/белок(г) менее 12 мг/г, с большим количеством растительных белков, отсутствием или самым низким содержанием неорганических фосфатов в пищевых добавках.

2. Уменьшение абсорбции фосфатов в кишечнике фосфат-связывающими препаратами

- у пациентов с ХБП ст. 3а-5 необходимо понижать повышенные уровни фосфора в сторону нормального диапазона
- у пациентов с ХБП ст. 3а-5 решения о ФСП лечении должны быть основаны на прогрессивном повышении или постоянно повышенном уровне фосфора

- у детей разумно основывать выбор фосфат-понижающего лечения, ориентируясь на уровне сывороточного кальция
- чаще применяются карбонат кальция и ацетат кальция, при назначении этих препаратов следует учитывать, что общее потребление элементарного кальция не должно превышать 200% суточной потребности, не более 2500 мг/сут для подростков
- у пациентов с ХБП ст. 3а-5 рекомендуется избегать длительного применения алюминий-содержащих ФСП

Коррекция уровня паратиреоидного гормона.

- рекомендуется избегать уровня ПТГ ниже целевого диапазона с целью профилактики развития адинамической болезни кости, которая развивается из-за угнетения остеокластов и остеобластов, снижения скорости образования остеоида
- у пациентов с ХПН ст. 3а-5 оптимальный уровень ПТГ не известен. Тем не менее, у пациентов с уровнями иПТГ прогрессивно нарастающими или упорно превышающими верхние границы нормы должны быть проанализированы модифицируемые факторы, в том числе гиперфосфатемия, гипокальциемия, высокое потребление фосфора и дефицит витамина D
- у пациентов с ХБП 5 ст., требующих ПТГ-снижающей терапии, рекомендуются кальцимитетики, кальцитриол или аналоги витамина D или комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола или аналогов витамина D.

II. Анемии при хронической болезни почек.

Анемия – синдром, при котором отмечается снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов или общего объема эритроцитов.

Жалобы и клинические симптомы.

Часто пациенты обращаются к врачу в связи с симптомами анемии, такие как бледность кожных покровов и слизистых оболочек, не зная о заболевании почек.

Клиническими проявлениями анемии при ХБП являются:

- утомляемость
- сонливость
- мышечная слабость
- одышка
- боли в сердце
- сердцебиение и тахикардия
- повышенная чувствительность к холоду
- потеря аппетита
- нарушение памяти и концентрации

Патогенез развития анемии при ХБП

Развитие анемии при хронической болезни почек обусловлено нарушением выработки эритропоэтина в почках. Тяжесть анемии коррелирует со степенью нарушения функции почек. В патогенезе анемии играют роль дефицит железа и повышенный уровень воспалительных цитокинов. Анемия является предиктором развития гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций. Повышение нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, обусловленных анемией, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Таким образом, возникает порочный круг, в котором застойная сердечная недостаточность, заболевание почек и анемия взаимно усугубляют друг друга.

Частота определения уровня гемоглобина

Пациентам с ХБП следует регулярно проводить тесты на анемию, так как по мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается

прогрессирующее снижение уровня гемоглобина, указывая на потребность в регулярном наблюдении за его уровнем. На частоту мониторинга гемоглобина независимо от стадии ХБП должны влиять уровень гемоглобина (то есть, более частое определение адекватно у пациентов с более тяжелой анемией) и скорость снижения уровня гемоглобина. По мере снижения функции почек и у пациентов с более далеко зашедшей стадией ХБП частота возникновения и распространенность анемии возрастает. Таким образом, для выявления пациентов с ХБП, которые нуждаются во вмешательстве в виде применения железа, ЭСС или даже требуют трансфузии, необходима большая частота определения уровня гемоглобина на более поздних стадиях ХБП. Более частое определение гемоглобина рекомендуется у пациентов с анемией, не получающих ЭСС, с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе: по меньшей мере, ежемесячно для пациентов на гемодиализе и, по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов на перитонеальном диализе. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе анализ крови традиционно выполняется перед сеансом диализа в середине недели. Хотя это и необязательное требование, его выполнение уменьшит вариабельность значений гемоглобина из-за длительного перерыва между последним сеансом на одной неделе и первым – на следующей. Как и у всех пациентов, оценивать уровень гемоглобина следует и по клиническим показаниям: после значительных хирургических вмешательств, госпитализаций, эпизодов кровотечений.

Диагностика анемии при ХБП

У взрослых и детей старше 15 лет с ХБП:

- у мужчин Hb < 130 г/л

- у женщин Hb < 120 г/л

У детей с ХБП:

- 6 мес. – 5 лет Hb < 110 г/л

- 5-12 лет Hb < 115 г/л

- 12-15 лет Hb < 120 г/л

Для пациентов с ХБП и анемией в первичное обследование включают:

1. Клинический анализ крови:

Дает информацию о тяжести анемии, которая будет оцениваться по гемоглобину и адекватности реакции на нее костного мозга. Анемия при

ХБП относится к анемиям хронических заболеваний и, как правило, гипопролиферативная, нормохромная и нормоцитарная. Дефицит фолатов и витамина В12 может привести к макроцитозу, а дефицит железа и врожденные нарушения синтеза гемоглобина – к микроцитозу. Дефицит железа проявляется гипохромией. Макроцитоз с лейкопенией или тромбоцитопенией указывает на генерализованное нарушение гемопоэза. Низкая эритропоэтическая активность связана с недостаточной стимуляцией эритропоэтином, что характерно для анемии при ХБП. Эритропоэтическая пролиферативная активность оценивается по абсолютному числу ретикулоцитов.

2. Состояние обмена железа

Наиболее частая применяемая оценка запасов железа – уровень сывороточного ферритина. Его уровень менее 30 мкг/л указывает на тяжелый дефицит железа и отсутствие запасов железа в костном мозге, а величина ферритина выше 30 мкг/л свидетельствует о наличии нормальных и адекватных запасов железа.

Насыщение трансферрина – наиболее часто используемая мера доступности железа для эритропоэза. На его уровень влияет воспаление, он является «реактантом острой фазы».

3. Витамин В12 и фолаты

Дефицит фолатов и витамина В12 – нечастая, но важная корректируемая причина анемии, сочетающаяся с макроцитозом.

4. Дополнительные тесты

В особых клинических обстоятельствах могут быть целесообразны и другие тесты. Например, при подозрении на скрытое воспаление проводят измерение С-реактивного белка.

5. Инструментальное обследование

Истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт. У пациентов с ХБП возможны и другие причины. Например, гемодиализный пациент может страдать от повторных кровопотерь вследствие задержки крови в диализаторе и магистральных. Кроме того, у гемодиализных и других пациентов с ХБП причинами дефицита железа могут стать частый забор крови, кровопотери при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), влияние на абсорбцию железа таких медикаментов как противоязвенные и фосфат-связывающие препараты, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления.

Использование железа при лечении анемии при ХПН.

Лечение препаратами железа.

1. При назначении терапии железом следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливаний крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов - с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты).

2. У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС, рекомендуется провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП):

- желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС

- НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)

3. У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительную терапию железом, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП):

- желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина или снизить дозу ЭСС

- НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)

4. У пациентов с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбирайте путь введения железа, основываясь на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента лечению и стоимости лечения.

5. Руководствуйтесь в последующем применении препаратов железа ответом гемоглобина на проведенную терапию железом, наличием продолжающихся потерь железа, результатами тестов на запасы железа (НТС – TSAT и уровнем ферритина), концентрацией гемоглобина, ответом на терапию ЭСС и их дозой, происходящим изменением каждого параметра и клиническим состоянием пациента.

6. Для всех детей с ХБП с анемией, не находящихся на терапии железом и ЭСС, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные - для

пациентов на гемодиализе), если НТС (TSAT) $\leq 20\%$ и ферритин ≤ 100 нг/мл (мкг/л).

7. Для всех детей с ХБП с анемией, находящихся на терапии ЭСС и не получающих препаратов железа, рекомендуются пероральные препараты железа (или внутривенные - для пациентов на гемодиализе) для поддержания НТС (TSAT) $>20\%$ и ферритина >100 нг/мл (мкг/л).

Лечение с помощью ЭСС.

1. Пациентами с ХБП и анемией при гемоглобине ниже 100 г/л рекомендуется назначение ЭСС для достижения целевого уровня гемоглобина.

2. Выбор целевого уровня гемоглобина и параметра, при котором начинается терапия ЭСС, у каждого пациента является индивидуальным и определяется многими клиническими факторами. У детей целевой уровень гемоглобина составляет от 110 до 120 г/л.

3. ЭСС вводятся внутривенно или подкожно у пациентов на гемодиализе, у остальных следует вводить подкожно.

4. Ориентировочная начальная доза ЭСС короткого действия (рекомбинантный человеческий ЭПО) составляет 50-100 Ед/кг 2 раза в неделю.

5. Частота введения должна подбираться индивидуально на основе оценки стадии ХБП, режима лечения, эффективности и типа ЭСС.

6. Целевая скорость повышения уровня гемоглобина составляет 10 г/л за первые 2 недели. Если увеличение уровня гемоглобина происходит недостаточно быстро, следует увеличить дозу на 25%. У маленьких детей повышение уровня гемоглобина может начинаться позже, поэтому увеличение дозы ЭСС проводится, если уровень гемоглобина не повышается на 20 г/л за 8 недель.

7. Снижение дозы проводится при приближении гемоглобина к уровню 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста выше, чем на 10 г/л за 2 недели.

Оценка состояния обмена железа.

1. Оценивать состояние обмена железа необходимо каждые 3 месяца терапии ЭСС, а также для решения о старте или продолжении терапии железом.

2. Оценивать состояние чаще при начале терапии или увеличении дозы ЭСС, при наличии кровопотерь, при оценке ответа на терапию после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться.

Заключение.

Хроническая болезнь почек проявляется стойким нарушением почечной функции, что в свою очередь способствует развитию как анемии, так и минерально-костных нарушений. Эти состояния могут привести к угрожающим жизни состояниям.

Очень важно как можно раньше заподозрить и диагностировать данные состояния. Они требуют постоянной настороженности, пациенты должны проходить регулярные обследования с оценкой клинико-лабораторных данных, а также подвергаться вторичным профилактическим и лечебным мероприятиям.

Литература:

1. Клинические рекомендации «Анемия при хронической болезни почек», 2020 г.
2. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012 г.
3. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек, союз педиатров России
4. Минеральные и костные нарушения при ХБП, ассоциация нефрологов России, 2015 г.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии, А.Г. Румянцев, 2014 год.
6. KDIGO 2017 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE UPDATE FOR THE DIAGNOSIS, EVALUATION, PREVENTION, AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE–MINERAL AND BONE DISORDER (CKD-MBD).