

На правах рукописи

МАРКИНА
МАРИНА МИХАЙЛОВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

14.01.29 – нефрология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Милованов Юрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Шутов Евгений Викторович - доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ г. Москвы "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы, 12 нефрологическое отделение, заведующий отделением;

Хорошилов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, заведующий отделением гемодиализа ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны России, отделение гемодиализа, заведующий отделением

Ведущая организация: ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05. при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1, а также на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Анемия закономерно осложняет течение хронической болезни почек (ХБП), обычно наблюдается при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин (3-5 стадии ХБП). При СКФ ниже 43 мл/мин отмечается линейная зависимость между уровнем СКФ и гемоглобина. Основная причина развития анемии при прогрессировании ХБП – недостаток выработки эндогенного эритропоэтина. Однако в 10-20% случаев анемия развивается на ранних стадиях течения (ХБП 1-2 стадий) [Bertero M.T., Caligaris-Cappio F. , 1997; Козловская Л.В. и соавт. 2006]. В ряде работ показана связь анемии у больных ХБП с нозологической принадлежностью ХБП, в первую очередь гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит). По мнению исследователей, обострение ГН или основного заболевания может приводить к цитокин-опосредованным нарушениям эритропоэза с развитием анемии хронических заболеваний (АХЗ) [Agarwal N., Prchal J.T. , 2009]. Учитывая распространенность ХБП в популяции, встает вопрос о выявлении маркеров АХЗ у этой категории больных, вклад АХЗ в прогрессирование ХБП и развитие ее осложнений.

Распознавание АХЗ основывается на анализе особенностей метаболизма железа, свойственных этой форме анемии [Козловская Л.В., Милованов Ю.С., 2016]. Нарушения обмена железа связаны главным образом с усиленным поглощением и задержкой железа клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) с последующим ограничением поступления железа в костный мозг [Ganz T., Nemeth E. , 2009].

Важное значение в контроле за реутилизацией железа при АХЗ в настоящее время придают усилению синтеза печенью белка острой фазы воспаления – гепсидина [Lasocki S. et al., 2011].

Гепсидин - гормоноподобный пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков, синтезируемый исключительно в ткани печени. В 2001 году были опубликованы первые результаты экспериментальных исследований на мышах, показавших, что синтез гепсидина индуцируется в условиях перегрузки железом [Ganz T, Nemeth E. , 2009]. Впоследствии было установлено, что гепсидин, является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо, оказывая тем самым основной биологический эффект, направленный на снижение железа в циркуляции. Продукция пептида зависит от активности эритропоэза. Активация эритропоэза под воздействием эритропоэтина приводит к снижению синтеза гепсидина, увеличению всасывания железа в кишечнике, освобождению его из депо и достаточному насыщению эритрона железом [Lasocki S. et al., 2011, Козловская Л.В., Милованов Ю.С., 2016]. Открытие гепсидина позволило установить связь между иммунными

нарушениями метаболизма железа и АХЗ, основной чертой которой является сочетание низкого уровня железа в сыворотке с повышенными запасами его в клетках ретикулоэндотелиальной системы [Lasocki S. et al., 2011].

АХЗ требует коррекции, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ишемическая болезнь сердца, заболевания легких, хроническая болезнь почек). Клиницисту необходимо использовать все диагностические возможности ранней диагностики АХЗ, что позволит выбрать обоснованную стратегию ее лечения.

Целями исследования нашей работы являлись изучение частоты развития АХЗ у больных первичным ГН и ГН при СЗ на ранних стадиях ХБП, оценка ее влияния на прогноз ХБП и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования

На ранних стадиях ХБП (1-2 стадии) в сравнении 2-х групп больных – ХГН и ГН при системных заболеваниях:

1. Уточнить частоту анемии хронических заболеваний (АХЗ) в зависимости от этиологии ХБП и клинических проявлений активности поражения почек - величины протеинурии, артериальной гипертензии, степени почечной дисфункции
2. Оценить связь выраженности/ тяжести анемии хронического заболевания (АХЗ) с уровнем в сыворотке крови факторов иммунного воспаления - гепсидина, γ -интерферона, С-реактивного белка
3. Изучить связь анемии с уровнем нефрокардиопротективного фактора – циркулирующей формы белка Klotho (sKlotho), величиной артериальной гипертензии и степенью ремоделирования миокарда ЛЖ
4. Оценить динамику сывороточного уровня Klotho в зависимости от коррекции анемии хронического заболевания (АХЗ) у больных с различной степенью активности основного заболевания
5. Подтвердить информативность повышения сывороточного уровня гепсидина, как раннего маркера развития анемии при ХБП

Научная новизна работы. Проведен комплексный анализ с учетом циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho) и воспалительных цитокинов – гепсидина и интерферона γ у больных ХПН на ранних стадиях течения с учетом нозологической формы ХБП.

Было показано, что сывороточные показатели гепсидина, интерферона γ и s-Klotho являются ранними маркерами АХЗ при ХБП, их изменения начинаются уже с 1-2 стадий ХБП и персистируют по мере снижения СКФ. При этом повышение уровня интерферона γ , гепсидина

и снижение Klotho в сыворотке крови опережает снижение сывороточной концентрации железа и % насыщения железом по мере прогрессирования почечной дисфункции.

Обнаружена связь тяжести анемии со снижением сывороточной концентрации белка Klotho, степенью повышения АД у больных с АГ, выраженностью ремоделирования левого желудочка сердца.

Показано, что у больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ ранняя коррекция дефицита железа, доступного для эритропоэза, (сывороточное железо, TSAT) с помощью внутривенного железа (венофер) способствует повышению уровня гемоглобина с возможностью усиления продукции нефрокардиопротективного фактора – белка s-Klotho, который однако не является общепризнанным фактором нефропротекции, и обратного развития эксцентрической формы ГЛЖ, как ранее описывалось в докторской диссертации Л.Ю. Миловановой.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного исследования можно допустить возможность практического использования сывороточных уровней гепсидина, интерферона γ и растворимой формы белка Клото (s-Klotho) в качестве ранних диагностических маркеров АХЗ у больных ХБП на ранних стадиях (ХБП 1-2 стадии) течения.

Снижение уровня гемоглобина < 120 г/л у этой категории больных следует рассматривать в качестве прогностического фактора снижения продукции нефрокардиопротективного белка s-Klotho усиления систолического артериального давления с тенденцией к формированию эксцентрической формы ГЛЖ.

Показана тенденция к восстановлению дефицита железа, доступного для эритропоэза, (сывороточное железо, насыщение трансферина железом) уже после 2-3 внутривенных инфузий венофера: через 3-4 недели дробных инфузий железа дефицит его восстанавливается полностью, что определяет тактику коррекции АХЗ у пациентов с ранними стадиями ХБП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. На ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) у больных ХГН выявляется анемия, отвечающая критериям анемии хронического заболевания (АХЗ), преимущественно среди больных вторичными формами хронического гломерулонефрита (ХГН) (в 9,7 раз чаще, по сравнению с первичным гломерулонефритом (ГН)(соответственно 90,7 % и 9,3%, $p < 0,05$)), которая прямо коррелирует с активностью иммунного воспаления (повышением сывороточного уровня интерферона гамма и гепсидина в 1.5 – 2 раза по сравнению с больными без анемии).
2. Степень снижения гемоглобина прямо коррелирует с падением циркулирующей формы белка s-Klotho, величиной АГ и выраженностью ремоделирования левого желудочка.

3. Риск развития анемии хронического заболевания (АХЗ) у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) при сохранной функции почек увеличивается при концентрации гепсидина выше 25 пг/мл, отражая сохраняющуюся активность гломерулонефрита и обосновывая продолжение/усиление иммуносупрессивной терапии.
4. Ранняя коррекция анемии у больных ХБП с поддержанием целевого уровня гемоглобина и железа позволяет обеспечить профилактику снижения продукции s-Klotho и формирования ГЛЖ и оказывает кардионефропротективный эффект.

Степень достоверности и апробации работы. Достоверность и обоснованность результатов и выводов исследования подтверждается их соответствием методическим положениям нефрологии, применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, адекватных цели и задачам, результатами практической апробации диссертации, репрезентативностью выборки (достаточный клинический материал – 79 человек), использованием современных диагностических методик и статистических методов. Статистическая обработка материала продемонстрировала достоверность полученных результатов.

Апробация работы проведена 30 июня 2018 года на совместном заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, протокол № 5. Основные результаты диссертационного исследования были представлены на 47-й Сессии Nephrology Dialysis Transplantation (Милан, 2015 г.) и на 53-ем Конгрессе ERA-EDTA (Вена, 2016 г.), 33м Конгрессе международного общества очищения крови (Санкт-Петербург, 2015 г.), Международном конкурсе студентов и аспирантов (в рамках требований ФГОС) UNIVERSITY KNOWLEDGE – 2017 (Москва, 2017 г.).

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования нашли практическое применение в Университетской клинической больнице №3 и используются в учебном процессе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Маркиной М.М., включающее вопросы изучения частоты развития АХЗ у больных первичным ГН и ГН при СЗ на ранних стадиях ХБП, особенностей течения АХЗ, ее влияния на прогноз ХБП и развитие сердечно-сосудистых осложнений, соответствуют формуле специальности 14.01.29 – «Нефрология» и областям исследований по следующим пунктам: п. 4-7, п. 11.

Личный вклад автора. Автор принимал участие во всех этапах исследования: от постановки цели и задач до их теоретической и практической реализации. Практическая часть исследования заключалась в сборе анамнеза, жалоб, заборе проб крови с последующим получением сыворотки для исследования концентрации гепсидина, интерферона- γ , растворимой формы белка Klotho (s-Klotho), проведении инструментальных исследований - Эхо-кардиографии, динамическом наблюдении за больными, а также в статистической обработке полученных данных.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 научные работы, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных в Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых нашли отражение теоретические принципы и результаты работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, библиографии, включающей 107 отечественных и зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 90 больных хронической болезнью почек (ХБП) – хроническим гломерулонефритом (ХГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) на ранних стадиях течения (ХБП 1 и 2 стадий).

Диагноз ГН устанавливали по клинической картине, у 2/3 больных он был подтвержден морфологически при прижизненной биопсии почки.

Системные заболевания диагностировали по критериям, принятым для каждой нозологической формы.

У всех больных ХБП 1-2 стадий наблюдалось рецидивирующее течение нефрита, у части больных (10-СКВ, 9 – АНЦА-ассоциированным васкулитом) в анамнезе были обострения, клинически протекающие по типу быстро прогрессирующего нефрита, но в период исследования тяжелого обострения заболевания требующего лечения иммунодепрессантами не отмечалось.

Возраст больных колебался от 21 до 65 лет ($45,3 \pm 11,1$ лет), большинство составили лица среднего возраста с некоторым преобладанием мужчин.

Продолжительность ХБП от начала заболевания до скрининга составила 3,5-7, 1 лет, в среднем $5,3 \pm 1,4$ лет.

Вид исследования проспективный когортный.

Критериями включения больных в исследование было отсутствие на момент забора проб крови активности и быстро прогрессирующего течение нефрита, тяжелых инфекционных осложнений, признаков аутоиммунного гемолиза – отрицательная проба Кумса, нормальный уровень ЛДГ. Пациенты имели ограничения по уровню АД (систолическое АД ≥ 170 мм рт. ст., диастолическое ≤ 90 мм рт. ст.).

В зависимости от наличия или отсутствия анемии всех больных, вошедших в исследование, распределили на 2 группы. Первую группу составили 43 (54,4%) больных с анемией, вторую (контроль) – 36 (45,6%) больных без анемии.

В сравнении 2-х групп больных ХБП – ХГН и ГН при системных заболеваниях на ранних стадиях течения была оценена частота и выраженность анемии в зависимости от величины протеинурии, степени дисфункции почек, сывороточного уровня гепсидина, γ -интерферона, показателей метаболизма железа, растворимой формы белка Клото (s-Klotho).

Стадии ХБП определяли по критериям KDIGO (2012), при этом СКФ рассчитывали по уравнению СКД EPI.

Для прогнозирования развития АХЗ при ХБП 1-2 стадий у 79 больных обеих групп была составлена логистическая регрессионная модель. В качестве возможных предикторов анемии хронических заболеваний (АХЗ) у этой категории больных рассматривались сывороточные показатели гепсидина, интерферона- γ , s-Klotho, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), обмена железа (ферритин, насыщение трансферрина железом – TSAT, англ. Transferrin Saturation), C-реактивного белка, суточной протеинурии. Помимо общеклинического обследования больных, принятого в нефрологическом отделении, для решения поставленных задач проводили специальные исследования: определение сывороточного уровня гепсидина, интерферона γ , белка s-Klotho, а также сывороточного железа, ферритина, насыщения трансферрина железом.

Определение уровня гепсидина, интерферона γ и s-Klotho проводили с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа: у 20 здоровых добровольцев уровень гепсидина в сыворотке крови составляет 0,06-10 нг/мл, интерферона γ – 0,04-25 пг/мл и s-Klotho - 0,08-10,0 нг/мл.

Для оценки влияния анемии на показатели центральной гемодинамики и состояние миокарда определяли уровни систолического и диастолического АД, а также варианты ремоделирования сердца. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин

(Abergell E., 1995). При значениях относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС) $\geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ констатировали концентрическую ГЛЖ, при более низкой величине ОТС – эксцентрическую ГЛЖ (Wasbel K. И соавт., 2000). Все больные с АГ получали комплексную ангиотензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы), при наличии отеков в сочетании с петлевыми диуретиками (фуросемид, торасемид).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Среди 79 больных ХБП 1-2 стадий, вошедших в исследование, анемия (гемоглобин $Me=110$ (110; 119) была выявлена у 43 (54,4%). Частота ее у больных системными заболеваниями (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) была в 9,7 раза больше по сравнению с частотой у больных ХГН (90,7% против 9,3 %) [таблица 1], гендерных различий в частоте анемии в сравниваемых группах больных выявлено не было.

Таблица 1- Частота выявления анемии в зависимости от нозологической формы ХБП и ее стадии

Группы больных ХБП	ХБП 1 стадии	ХБП 2-й стадии
	Число больных с анемией (абс, %)	
1-я группа - хронический гломерулонефрит, n=40	2 (2,6%)	8 (10,1%)
2-я группа - системные заболевания:	5 (6,4%)	12 (15,2%)
	6 (7,5%)	10 (12,6%)
• СКВ, n=20		
• АНЦА-ассоциированный васкулит, n=19		
Всего (n=79)	13 (16,5%)	30 (37,9%)

У всех 43 больных ХБП 1-2 стадий с анемией отмечены статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие показатели С-реактивного протеина, суточной протеинурии, интерферона- γ , гепсидина и значимо ($p < 0,001$) более низкие показатели sKlotho по сравнению с аналогичными показателями у 36 больных группы контроля (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 - Лабораторные показатели в рандомизированных группах больных ХБП 1-2 стадий

Показатель	1-я группа, n=43 (есть анемия: Hb < 120 г/л)	2-я группа (контроль), n=36 (нет анемии: Hb > 120 г/л)	p
Медиана – Ме (квартиль 25, квартиль 75)			
Гемоглобин, г/л	110 (110; 119)	140 (130;150)	<0,001
С-реактивный протеин, мг/дл	1,5 (1,1; 2,1)	0,3 (0,2; 0,6)	<0,001
Суточная протеинурия, г	0,95 (0,5; 1,2)	0,17 (0,1; 0,23)	<0,001
Гепсидин, нг/мл	26 (25; 27)	5,1 (3,8; 5,9)	<0,001
Интерферон γ , нг/мл	11 (10; 14)	0,2 (0,09; 0,6)	<0,001
Клото (s-Klotho), нг/мл	12 (10; 18)	20 (16,2; 29,8)	<0,05

В обеих группах больных сывороточная концентрация интерферона γ , гепсидина, s-Klotho зависела от суточной протеинурии и уровня С-реактивного протеина (рисунок 1).

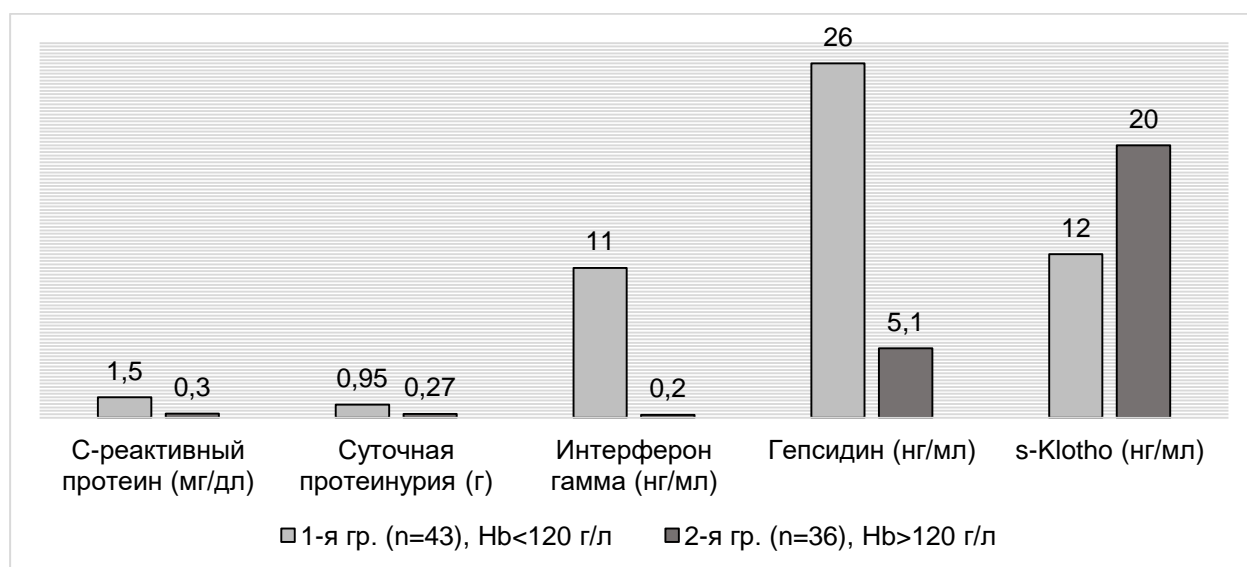


Рисунок 1- Показатели интерферона γ , гепсидина и белка s-Klotho в зависимости от С-реактивного протеина, суточной протеинурии в группах больных ХБП 1-2 стадий

Среди 43 больных ХБП с анемией отмечены статистически значимо ($p < 0,01$) более высокий уровень систолического артериального давления и более выражена степень ремоделирования миокарда ЛЖ, а также значимо более высокий уровень сывороточного

креатинина и низкий СКФ по сравнению с аналогичными показателями у 36 больных ХБП без анемии (группа контроля) [таблица 3].

Таблица 3 - Клинико-лабораторные показатели в сравниваемых группах больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ и без анемии

Показатель	1-я группа, n=43 (есть анемия: Hb < 120 г/л)	2-я группа (контроль), n=36 (нет анемии: Hb > 120 г/л)	p
Медиана – Ме (квартиль 25, квартиль 75).			
Артериальная гипертензия, чел. (%)	43 (100%)	32 (88,8%)	0,430
САД на момент исследования, мм рт. ст.	145 (125;160)	120 (115;146,3)	0,012*
ДАД на момент исследования, мм рт. ст.	90 (85; 100)	80 (75; 83,4)	0,210
ИММЛЖ г/м ²	155 (145; 160)	146 (130; 164,8)	0,248
Креатинин, мкмоль/л	90 (70; 109)	80,5 (62; 90)	0,017*
СКФ мл/мин (по СКД EPI)	65 (62; 87)	80,5 (62; 90)	0,009**

Примечание: * - p<0,05; p<0,01 по сравнению с больными без анемии

Диагностированная у 43 больных ХБП анемия имела характер гипорегинаторной (ретикулоцитарное число Ме 53 (40; 59) x 10⁹/л, индекс продукции ретикулоцитов Ме 1,5 (1,1; 1,9), нормоцитарной (MCV = Ме 85 (80;100) фл. (табл. 1, 3) с низким уровнем сывороточного железа и насыщения железом трансферрина, но при этом нормальным или повышенным уровнем ферритина, т.е. имела черты анемии хронических заболеваний (АХЗ) с относительным дефицитом железа из-за ретенции железа в макрофагах под влиянием воспалительных цитокинов (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика АХЗ у обследованных пациентов (кинетический, морфологический принципы и особенности обмена железа)

Показатель	1-я группа, n=43 (есть анемия: Hb < 120 г/л)	2-я группа (контроль), n=36 (нет анемии: Hb > 120 г/л)	p
Медиана – Ме (квартиль 25, квартиль 75).			
Средний объем эритроцита (MCV), фл	85 (80;100)	87 (82;95)	0,402
Ретикулоцитарное число $\times 10^9/\text{л}$	53 (40;59)	95 (80;100)	p<0,01
Индекс продукции ретикулоцитов (RPI)	1,5 (1,1;1,9)	2,5 (2;2,9)	p<0,05
Железо, мкмоль/л	11,3 (9; 12)	16 (11; 19)	<0,05
Насыщение трансферрина железом (TSAT), %	17 (14; 19)	23 (22; 25)	<0,001
Ферритин, мкг/мл	123 (110; 150)	115 (100; 140)	0,134

У больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ нами обнаружена сильная прямая корреляционная связь падения уровня гемоглобина со снижением продукции белка s-Klotho ($r=0,356$; $p<0,01$) [рисунок 2].

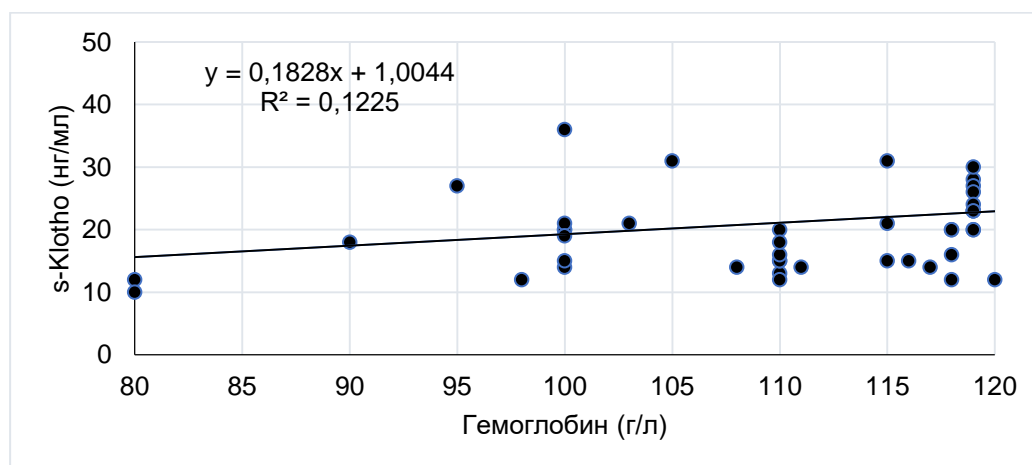


Рисунок 2 - Связь s-Klotho со снижением уровня гемоглобина у больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ (n=43)

Для прогнозирования развития АХЗ у 79 обследованных нами больных с ХБП на ранних стадиях течения (ХБП 1 и 2 стадий) была составлена логистическая регрессионная модель.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов оценки коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Результаты построения регрессионной модели представлены в таблица 5.

Таблица 5 - Показатели регрессионной модели для определения предикторов АХЗ при ХБП у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) на ранних стадиях течения (ХБП 1 и 2 стадий)

Предикторы	Кэфф. регрессии (b)	Станд. ошибка	χ^2	p	Exp (b)	95% Доверительный интервал для Exp (b)	
						Нижнее знач.	Верхнее знач.
Гепсидин (пг/мл)	0,517	0,175	8,687	0,003	1,189	1,189	2,363
СКФ по СКД EPI	(-)0,090	0,045	4,056	0,004	0,914	0,837	0,998
Константа	(-)0,061	1,907	0,001	0,074	0,941		

Конкордантность двух анализируемых предикторов – гепсидина и СКФ составила 92,5%, при этом вклад гепсидина в вероятность развития АХЗ составил 86,6%, СКФ – 5,9%.

Статистически значимые для анализа параметры - чувствительность и специфичность предикторов были оценены при помощи ROC-анализа (рисунок 3).

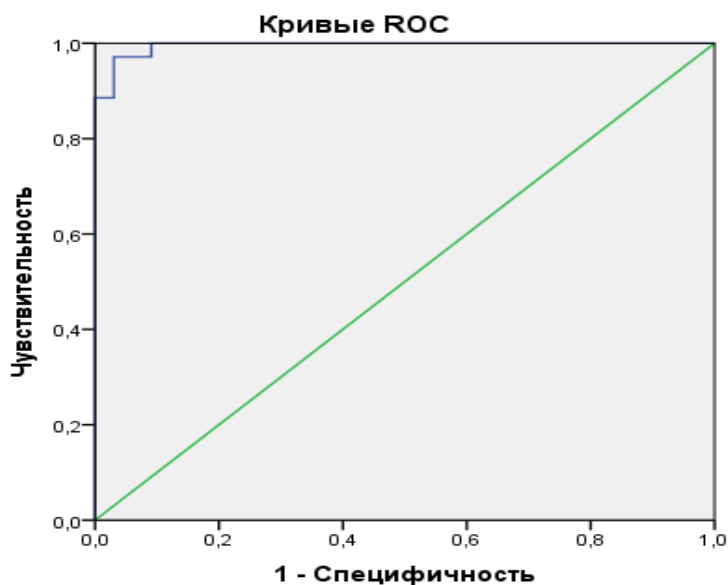


Рисунок 3 - Результаты ROC- анализа для определения повышения сывороточной концентрации гепсидина в качестве раннего предиктора развития АХЗ на ранних стадиях (1-2 стадиях) течения ХБП

Результаты ROC-анализа, в частности, показатель AUC (площадь под кривой) составил $0,995 \pm 0,005$ (ДИ 95% 0,985 - 1,000; $p < 0,001$), что свидетельствует о независимом влиянии повышения сывороточной концентрации гепсидина > 25 пг/мл на риск развития АХЗ у больных ХБП на ранних стадиях течения (ХБП 1 и 2 стадий). Чувствительность гепсидина как предиктора (предсказателя) АХЗ составила 97,1%, специфичность – 96,7%. Общий процент корректного предсказания развития АХЗ у этой категории больных составил 96,9%.

Мы оценили роль анемии (гемоглобин < 120 г/л) в качестве прогностического фактора снижения продукции нефрокардиопротективного белка s-Klotho по данным логистической регрессионной модели.

Таблица 6 - Показатели регрессионной модели для определения роли анемии в качестве диагностического предиктора снижения сывороточной концентрации белка s-Klotho при ХБП 1 и 2 стадий у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, ANCA-ассоциированный васкулит)

	Коэфф. регрессии (b)	Станд. ошибка	χ^2	p	Exp (b)	95% Доверительный интервал для Exp (b)	
						Нижнее знач.	Верхнее знач.
Анемия (гемоглобин < 120 г/л)	0,033	0,024	1,901	0,048	1,034	1,006	1,084
СКФ по СКД EPI	0,022	0,009	5,529	0,019	1,022	1,004	1,041
Константа	-2,473	0,865	8,165	0,004	0,084		

По результатом ROC-анализа показатель AUC составил $0,733 \pm 0,060$ (ДИ 95% 0,616 – 0,849; $p=0,001$) (рисунок 4). Чувствительность модели с включением гемоглобина < 120 г/л в качестве раннего предиктора снижения сывороточной концентрации s-Klotho при ХБП 1-2 стадий составила 70,3%, специфичность – 61,8%. Общий процент корректного предсказания развития АХЗ у этой категории больных составил 66,2%.

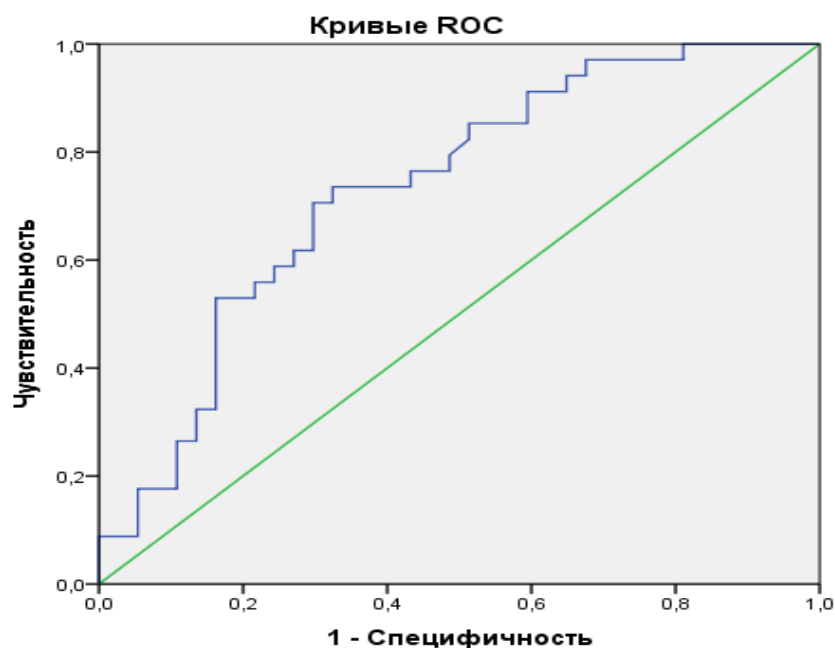


Рисунок 4 - Результаты ROC-анализа для определения раннего диагностического маркера снижения продукции s-Klotho у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) на ранних стадиях (1 и 2 стадиях) течения ХБП

Среди 43 больных ХБП с АХЗ, у 20 с выраженным нарушением обмена железа, в целях повышения содержания и доступности железа для эритропоэза применяли внутривенное введение железа. Использовали железа [III] гидроксид сахарозный комплекс венофер в дозе 100-200 мг/нед. Динамика показателей обмена железа и гемоглобина представлены в таблица 7.

Таблица 7 - Влияние внутривенного железа на показатели обмена железа и уровень гемоглобина при ХБП у больных (n=43) с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) на ранних стадиях течения (ХБП 1-2 стадий)

Показатель Медиана – Ме (квартиль 25, квартиль 75).	До	Через 3-4 недели лечения	p
Гемоглобин, г/л	110 (110; 119)	130 (115;140)	<0,05
Железо, мкмоль/л	11,3 (9; 12)	16,9 (12; 19)	<0,05
Ферритин, мкг/мл	123 (110; 150)	120 (111; 155)	0,231
Насыщения железом трансферина (TSAT), %	17 (14; 19)	24 (22; 26)	<0,001

Тенденция к восстановлению дефицита железа доступного для эритропоэза (сывороточное железо, TSAT) отмечалась уже после 2-3 внутривенных инфузий венофера, эффект нарастал по мере продолжения лечения: через 3-4 недели дробных инфузий железа дефицит его восполнялся полностью. После нормализации уровня сывороточного железа и насыщения железом трансферрина у всех 20 больных удалось достичь целевого уровня гемоглобина (> 120 г/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования среди 79 больных хронической болезнью почек (ХБП) при первичном хроническом гломерулонефрите (ХГН) и ГН при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) на ранних стадиях течения (ХБП 1 и 2 стадий) более, чем у половины - 43 (54,4%) диагностирована анемия хронических заболеваний (АХЗ). У всех больных ХБП с АХЗ отмечались значимо ($p < 0,001$) более высокие показатели суточной протеинурии и артериальной гипертонии, СОЭ, а также сывороточной концентрации интерферона γ и гепсидина, чем у 36 больных без анемии. Диагностика АХЗ среди других, наблюдаемых у наших больных с ХБП форм анемии (ЖДА, Кумбс-положительной гемолитической анемии) нами традиционно основывалась на анализе особенностей метаболизма железа, свойственного этой форме анемии – низкий уровень сывороточного железа и насыщения железом трансферрина, при нормальном или повышенной уровне сывороточного ферритина.

На основании литературных данных известно, что выраженность анемии на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) зависит от первичного заболевания почек. Например, для больных ревматоидным артритом характерно развитие анемии на фоне сохранной азотовыделительной функции почек и относительная устойчивость к общепринятым схемам терапии (Добронравов В.А., Смирнов А.В., 2005). Однако публикаций, где проводился сравнительный анализ частоты анемии хронических заболеваний (АХЗ) и особенностей ее диагностики и лечения у больных первичным ГН и ГН при системных заболеваниях в доступной литературе мы не обнаружили. В нашем исследовании, у всех 43 обследованных нами больных с АХЗ частота ее выявления среди больных системными заболеваниями была в 9,7 раза больше по сравнению с частотой анемии среди больных первичным ГН (90.7% против 9,3%, $p < 0,05$). Известно также, что для пациентов, принимавших ранее цитостатические препараты по поводу активности паранеопластического процесса, ревматоидного артрита типично снижение чувствительности костного мозга к средствам, стимулирующим гемопоэз, а

именно ЭСС (Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., 2013), что учтено нами при формировании обследуемых групп больных с АХЗ при проведении данного исследования.

Ведущее значение воспалительного (цитокин-опосредованного, цитокинмедиированного) механизма в развитии анемии хронических заболеваний (АХЗ) отчетливо прослеживается у наблюдаемых нами больных ХБП 1-2 стадий. Так, частота и тяжесть анемии у данной категории больных четко коррелировала с персистирующей активностью предрасполагающего заболевания. Несмотря на сохраняющуюся в период скрининга у обследованных больных с АХЗ субклиническую ремиссию гломерулонефрита и нефрита при системных заболеваниях, тем не менее у большинства из них уровень протеинурии, СОЭ, интерферона- γ и гепсидина-25 были значимо выше, нежели у пациентов без наличия анемии. Характерным признаком АХЗ у больных ХБП 1-2 стадий также являлось низкое содержание ретикулоцитов в связи с нарушением созревания эритроцитов. Известно, что при АХЗ отмечается недостаточная реакция клеток-предшественниц на стимуляцию эндогенным эритропоэтином, что соответствует тяжести системного заболевания и концентрации циркулирующих цитокинов (Козловская (Лысенко) Л.В., Милованов Ю.С., 2016).

В настоящее время утвердилось представление об анемии хронических заболеваний (АХЗ) как иммунокомплексном процессе, при котором изменения в гомеостазе железа, пролиферативной активности эритроидных клеток-предшественниц и продукции эритропоэтина индуцируется цитокинами и клетками ретикулоэндотелиальной системы (Agarwal N., Prchal J.T., 2009).

Длительно (более 3-х мес) не корригируемая и выраженная анемия у больных ХБП, как известно, способствует формированию гиперкинетического типа кровообращения, характеризующегося увеличением венозного возврата к сердцу, сердечного выброса и усилением артериальной гипертонии (Андреичев Н.А., Балеева Л.В., 2014). За последнее время опубликованы данные двух рандомизированных контролируемых исследований о влиянии оптимизации уровня гемоглобина на показатели сердечной деятельности и структуру миокарда (Armitage A.E., Eddowes L.A., Gileadi U., 2011). McMahon и соавт. выявили выраженное снижение увеличенного сердечного выброса при поддержании концентрации гемоглобина в физиологических условиях по сравнению с больными с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л. В исследовании Foley R.N. и соавт. также обнаружено положительное влияние достижение целевого уровня гемоглобина (115 г/л) на показатели сердечного выброса, однако авторы работы не наблюдали признаков обратного развития тоногенной либо миогенной дилатации миокарда левого желудочка. В нашем исследовании среди пациентов с АХЗ более часто, чем у

больных без анемии отмечалось значимое увеличение систолического артериального давления и показателей индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

В основе АХЗ у наблюдаемых нами больных лежит многофакторный механизм - повышение уровня интерферрона γ и белка острой фазы воспаления (гепсидина-25), а у части больных гранулематозом с полиангиитом С-реактивного протеина, вызванный сохраняющейся даже минимальной активностью основного заболевания. С помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона установлена ассоциация каждого из этих факторов с развитием АХЗ. Уже на ранних стадиях ХБП установлена также слабая прямая корреляция СКФ с уровнем гемоглобина.

По данным однофакторного регрессионного анализа значимыми факторами, ассоциированными с ИММЛЖ у больных хронической болезнью почек (ХБП) 1-2 стадий с АХЗ являлись уровень систолического АД, уровень гемоглобина и s-Klotho. При многофакторном анализе сохраняет свою значимость анемия и s-Klotho. Эти результаты позволяют обсуждать вклад анемии в формирование как дефицита белка Klotho, так индуцируемой ими ГЛЖ у наблюдаемых нами больных ХБП.

Возможно эти механизмы и объясняют высокую частоту ССО у больных ХБП уже на ранних стадиях ее течения. Важным является тот факт, что анемия, как и артериальная гипертензия – потенциально модифицируемые факторы риска.

При прогнозировании риска развития анемии хронических заболеваний (АХЗ) у больных ХБП 1-2 стадий у больных первичным гломерулонефритом (ГН) и ГН при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит) по данным составленной нами логистической регрессионной модели, среди многообразия факторов вклад в ее развитие повышения более 25 нг/мл в сыворотке крови гепсидина составил 86,6%, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин, рассчитанной по уравнению СКД EPI - 5,9%. Поэтому, мы полагаем, что повышение сывороточной концентрации гепсидина обладает более полной прогностической информацией риска развития АХЗ среди больных ХБП 1-2 стадий, по сравнению с другими маркерами - обострением основного заболевания (протеинурией, артериальной гипертензией) и системного воспаления – интерфероном γ , С-реактивным протеином, а также СКФ.

По данным этой же логистической регрессионной модели снижение гемоглобина < 120 г/л с 70,3% чувствительностью и 61,8% специфичностью предсказывает снижение сывороточной концентрации белка s-Klotho у этой категории больных. Возможно это вызвано влиянием таких факторов, как усугубление гипоксией тубулоинтерстициальной ткани почек при анемии. Эти данные позволяют предположить, что уровень гемоглобина у больных

хронической болезнью почек (ХБП) имеет прогностическое значение касательно сохранности или усиления способности почек к продукции Klotho как возможного гомеостатического фактора в условиях нарастания дисфункции почек. На основании полученных данных правомочен вывод о том, что сывороточная концентрация Klotho может служить диагностическим маркером не только почечного повреждения, но и предсказателем анемии и отражать ее тяжесть у больных ХБП.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что анемия и снижение продукции белка s-Klotho развиваются параллельно, взаимно отражая степень нарушения и эритропоэза и дисфункции почек. Механизмы снижения продукции белка s-Klotho на ранних стадиях ХБП изучены недостаточно.

По-видимому анемия - это лишь один из факторов снижения продукции s-Klotho. В последнее время обсуждается роль и других не менее значимых факторов - оксидативного стресса, повышения ангиотензина II и непосредственно воспаления. Установлено, что адекватная продукция Klotho обеспечивает антиоксидантный, антиапоптозный эффекты и препятствует преждевременному старению организма (Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., 2013).

В недавних экспериментальных исследованиях, подтверждено, что циркулирующая форма белка Klotho (s-Klotho) может функционировать как гуморальный фактор, который защищает сердечно-сосудистую систему. Сверхэкспрессия Klotho обеспечивает как почечную, так и кардиоваскулярную протекцию. Высвобождение гена Klotho, запускаемое аденовирусом в модели атеросклероза у крыс, повышение эндотелий-зависимого синтеза NO-синтеза предотвращает неблагоприятное ремоделирование сосудистой стенки (Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., 2013).

В ранее проведенном в нашей клинике исследовании показано, что циркулирующая форма Klotho (s-Klotho) оказывает плеiotропные эффекты, функционируя как гуморальный фактор, защищающий сердечно-сосудистую систему. Полагают, что адекватная экспрессия s-Klotho обеспечивает как почечную, так и кардиоваскулярную протекцию. У наблюдаемых нами больных ХБП и АХЗ с дефицитом s-Klotho отмечались более высокий уровень протеинурии и стойкое повышение уровня АД. С другой стороны, в экспериментальных исследованиях показано, что повышение выработки Klotho сопровождалось уменьшением протеинурии и существенным снижением ангиотензина II у гипертензивных мышей с ХГН (Плотникова А.А., 2017). При этом увеличенная выработка Klotho сочеталась с лучшей функциональной способностью почек.

Мы полагаем, что профилактика дефицита s-Klotho путем ранней коррекции анемии у пациентов с ХБП является перспективным направлением в совершенствовании методов кардио-нефропротективной стратегии.

Основным терапевтическим принципом в лечении анемии хронических заболеваний (АХЗ), в том числе и у больных с ХБП является лечение основного заболевания, приведшего к развитию анемии. Так, на примере ревматоидного артрита (Moreland R.W. et. al.) продемонстрировано увеличение уровня гемоглобина у пациентов, успешно леченных антителами к фактору некроза опухолей - α (инфликсимаб – «Ремикейд»).

В настоящее время назначение препаратов железа считают показанным у больных анемией хронических заболеваний (АХЗ), сочетающейся с абсолютным и даже с относительным дефицитом железа с целью улучшения снабжения им костного мозга. Однако терапия железом имеет противопоказания, так назначение препаратов железа не следует рекомендовать больным АХЗ, имеющим высокий уровень ферритина, из-за опасности осложнений. Следует иметь в виду, что назначения железа внутрь при АХЗ малоэффективно, учитывая большое значение нарушений всасывания Fe^{2+} в 12-перстной кишке при АХЗ, при этом избыток железа в просвете кишечника продуцирует рост бактерий и способствует появлению эпизодов бактериемий, особенно опасных у больных с тяжелой анемией. Кроме того, терапия железом в условиях продолжительной иммунной активности может способствовать образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, приводящих к повреждению тканей и дисфункции эндотелия с повышением риска острых сердечно-сосудистых осложнений (Козловская Л.В., Рамеев В.В., Чеботарева Н.В, Милованов Ю.С., Саркисова И.А., 2006).

Имеется достаточно публикаций, свидетельствующих о том, что парентеральная терапия железом, а при необходимости и рекомбинантным эпоэтином, ингибируя образование ФНО- α , уменьшала активность заболевания у больных ревматоидным артритом и с ХБП (Kaltwasser J.P. et al., 1991).

Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют о возможности с помощью анти-гепсидин антител подавлять гиперпродукцию гепсидина при анемии хронических заболеваний, тем самым профилактировать развитие АХЗ, а также оптимизировать лечение анемии (Libregts S.F., Gutiérrez L., de Bruin A.M. et al., 2011).

Таким образом, патогенез анемии хронических заболеваний (АХЗ) характеризуется многофакторностью при ведущем значении гиперпродукции интерферона γ и контролируемого им белка острой фазы воспаления гепсидина. Наиболее характерным признаком этой анемии является ретенция восстановленного железа в ретикулоэндотелиальной системе под влиянием

активированных цитокинов. Трактовка анемии как АХЗ предполагает, в первую очередь, проведение дифференциального диагноза с железодефицитной анемией из-за свойственного обеим формам снижения содержания сывороточного железа и насыщения железом трансферрина. Важным показателем ретенции железа при АХЗ является повышение в крови ферритина или снижение отношения уровня в крови растворимого рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина менее 1, особенно у больных со смешанными формами анемии (Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. et al., 2010).

Основным принципом лечения АХЗ является подавление хронического воспаления, приведшего к ее развитию. Определение показаний к назначению препаратов железа и эпоэтина требует дифференцированного подхода в каждом отдельном случае (Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Добросмыслов И. А., 2012).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных первичным гломерулонефритом (ГН) и ГН при системных заболеваниях на ранних стадиях ХБП при наличии персистирующей активности поражения почек (протеинурия, артериальная гипертония, снижение СКФ) выявляется анемия хронических заболеваний (АХЗ), чаще при системных заболеваниях (СКВ, АНЦА-ассоциированный васкулит), чем при первичном ГН. Наличие АХЗ ассоциировано со снижением циркулирующей формы белка Klotho (s-Klotho), как показателя (критерия) кардиоваскулярного риска при ХБП. Ранняя коррекция анемии с поддержанием целевого уровня гемоглобина и железа замедляет снижение sKlotho, прогрессирование ХБП и формирование ГЛЖ.

Исследование сложных патогенетических механизмов формирования АХЗ при хронической болезни почек (ХБП) и их взаимодействия представляет важную клиническую и научно-исследовательскую задачу, что обусловлено существенной ролью анемии в отношении прогрессирования ХБП, а также ее осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений, представляющих серьезную угрозу жизни пациентов. Одним из важных механизмов анемии при ХБП является изменение метаболизма железа за счет нарушения регуляции транспортных систем, знание о взаимодействии которых в последние годы расширилось за счет выявления новых маркеров и понимания их роли в обмене железа. Вследствие этого изучение новых и детализация значения традиционных патогенетических связей позволит усовершенствовать стратегию прогнозирования и диагностики анемии при ХБП (Лапина Е.С., 2016).

Полученные нами данные по маркерам иммунного воспаления и гематологическим показателям кроветворения позволяют рекомендовать разработанный метод оценки сывороточных уровней гепсидина, гамма-интерферона, s-Klotho для выявления АХЗ и ее

дифференциальной диагностики уже на ранних стадиях ХБП у больных первичным гломерулонефритом (ГН) и ГН при системных заболеваниях с дальнейшей коррекцией противоанемической терапии с нефрокардиопротективной целью.

ВЫВОДЫ

1. У больных первичным гломерулонефритом (ГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) (1-2 стадии ХБП) при наличии активности ГН (протеинурия $> 0,5$ г/сут, артериальная гипертензия $> 140/80$ мм рт. ст., снижение СКФ < 90 мл/мин) выявляется анемия, отвечающая критериям анемии хронических заболеваний (АХЗ), частота которой в 9.7 раза больше чем среди больных первичным ГН.
2. Для больных с анемией хронического (АХЗ) характерно выявление биомаркеров активного иммунного воспаления – повышение интерферона- γ и гепсидина-25 в сыворотке крови, своеобразии нарушений обмена железа.
3. Наличие анемии хронического заболевания (АХЗ) уже на ранних стадиях ХБП ассоциируется с уменьшением продукции белка s-Klotho ($r=0,356$; $p<0,001$) - показателя (критерия) кардиоваскулярного риска при ХБП. Снижение гемоглобина и уменьшение сывороточной концентрации Klotho сопровождаются усилением артериальной гипертензии и коррелирует со степенью ремоделирования миокарда ЛЖ – величиной ИММЛЖ (соответственно $r= (-) 0,452$; $p<0,01$ и $r= (-)0,587$; $p<0,001$).
4. Повышение сывороточной концентрации гепсидина (> 25 нг/мл) является независимым предиктором развития анемии хронических заболеваний (АХЗ) на ранних стадиях (1-2 стадиях) течения ХБП (вклад гепсидина в вероятность развития АХЗ - 86,6%, тогда как СКФ – 5,9%). Снижение продукции белка s-Klotho также ассоциировано с повышением уровня гепсидина в сыворотке крови.
5. Ранняя коррекция анемии хронического заболевания (АХЗ) с поддержанием целевого гемоглобина ≥ 120 г/л и относительного дефицита железа – TSAT $\geq 20\%$ позволяет обеспечить профилактику снижения продукции белка s-Klotho и формирование ГЛЖ.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных хроническим гломерулонефритом (ГН) и гломерулонефритом (ГН) при системных заболеваниях уже на ранних стадиях течения хронической болезни почек (ХБП) (1-2 стадий) при развитии анемии помимо определения традиционных показателей целесообразно оценивать динамику в сыворотке крови гепсидина и s-Klotho, являющихся информативными маркерами развития анемии хронических заболеваний (АХЗ) и предикторами неблагоприятного прогноза.

2. Ранняя коррекция дефицита железа доступного для эритропоэза (сывороточное железо и насыщение трансферина железом) с нормализацией уровня гемоглобина (более 120 г/л) снижает риск увеличения систолического АД и формирования ГЛЖ.

3. У больных ХБП 1-2 стадий с АХЗ, которым удается достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина (> 120 г/л) возможно увеличение продукции кардио-нефропротективного фактора белка s-Klotho, причем, как правило, среди тех больных, у которых для коррекции сопутствующего дефицита железа, учитывая особенности обмена железа при АХЗ (ретенция в РЭС и нарушение всасывания в ЖКТ), использовался внутривенный способ его введения.

4. Определение сывороточного уровня гепсидина можно использовать в качестве раннего биомаркера иммунного воспаления, а также патогенетического фактора, выявление которого позволит проводить дифференциальный диагноз между анемией, связанной с воспалением и эпоэтиндефицитной анемией.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Милованова, Л.Ю., Милованов, Ю.С., Кудрявцева, Д.В., **Маркина, М.М.**, Милованова, С.Ю., Козловская, А.В., Лебедева, М.В., Бекетов, В.Д., Моисеев, С.В., Мухин, Н.А., Фомин, В.В., Свистунов, А.А. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек/ Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Д.В. Кудрявцева, **М.М. Маркина**, С.Ю. Милованова, А.В. Козловская, М.В. Лебедева, В.Д. Бекетов, С.В. Моисеев, Н.А. Мухин, В.В. Фомин, А.А. Свистунов// **Терапевтический архив.**- 2015.- Том 87(№ 6).- С. 10-16.

2. Милованов, Ю.С., Мухин, Н.А., Козловская, Л.В., Милованова, С.Ю., **Маркина, М.М.** Влияние коррекции анемии на продукцию циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных с ЗБ-4 стадиями хронической болезни почек: новое направление кардионефропротекции/ Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, С.Ю. Милованова, **М.М. Маркина**//**Терапевтический архив.**- 2016.- Том 88(№ 6)- С.21-25.

3. **Markina M**, Milovanova L, Kozlovskaya L, Mukhin N, Milovanova S, Fomin V, Milovanov Yu. Impact of anemia correction therapy on cardiovascular risk marker-serum soluble alpha Klotho protein in chronic kidney disease patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2016 May; 31 (suppl 1): i197-i198doi:10.1093/ndt/gfw166.15

4. Милованов, Ю.С., Козловская, Л.В., Милованова, Л.Ю., **Маркина, М.М.**, Козлов, В.В., Таранова, М.В., Фомин, В.В. Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек/ Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, Л.Ю. Милованова, **М.М. Маркина**, В.В. Козлов, М.В. Таранова, В.В. Фомин// **Терапевтический архив.**- 2017.- Том 89(№ 6).- С.41-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

РЭС – ретикуло-эндотелиальная система

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКВ – системная красная волчанка

RPI – Reticulocyte Production Index (индекс продукции ретикулоцитов)

TSAT – Transferrin Saturation (насыщение трансферрина железом)