

## ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И АНЕМИЧЕН СИНДРОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ

Р. Койчева

*I Катедра по Вътрешните болести и Обща медицина,  
Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора*

### Абстракт

Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) имат прогресиращ ход и обуславят множество усложнения, които влошават качеството на живот при тези пациенти. Едно от най-често срещаните е реналната анемия. Тя има мултифакторна генеза като хроничното възпалително състояние има ключова роля. Цел на изследването е установяване на връзка между високочувствителния С-реактивен протеин (hsCRP) като възпалителен маркер и новооткрит анемичен синдром при пациенти с ХБЗ в предиализен стадий 3-5. Анализирани са лабораторните показатели hsCRP, кръвна картина, серумно желязо, общ желязосвързващ капацитет, процент на трансфериново насищане при 86 пациента, разделени в три групи – гр. 1 с гломерулна филтрация (eGFR) 60-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, гр. 2 с eGFR 29-15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> и гр. 3 с eGFR 29-15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Установи се повишение на средните стойности на hsCRP с прогресиране на бъбречното увреждане съответно, в гр. 1 – 10,3±3,4 mg/L, в гр. 2 – 15,7±6,3 mg/L и в гр. 3 – 28,5±6,4 mg/L, като е налице сигнификантна разлика в стойностите между гр. 1 и гр. 3, както и между гр. 2 и гр. 3. Изявата на анемия също прогресира с напредване на хроничната бъбречна болест. Линеарният корелационен анализ показва отрицателна и сигнификантна корелация между hsCRP и eGFR (r=-0,10), серумното желязо (r=-0,32), хемоглобина (r=-0,36), общия желязосвързващ капацитет (r=-0,24) и хематокрита (r=-0,28). Резултатите доказват връзката между хроничното възпаление и анемичния синдром при ХБЗ като тя е по-силно изразена с напредване на бъбречното увреждане.

**Ключови думи:** хронично бъбречно заболяване, анемия, hsCRP

### Увод

Вторичната анемия, свързана с ХБЗ е едно от най-честите им усложнения при спадане на eGFR под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Клинично тя представлява хипопролиферативен процес, съчетан със сидеропения и хиперферитинемия при наличие на необходимите резерви от желязо в костната тъкан [1]. Този тип анемия се среща при пациенти с хронични инфекции, карциноми, автоимунни заболявания. Патологично реналната анемия е с многофакторна генеза. Дължи се на абсолютен дефицит на ендегенен еритропоетин, намалена преживяемост и хемолиза на еритроцитите в условията на уремия [2], функционален железен дефицит, дефицит на витамин В<sub>12</sub> и фолиева киселина, вторичен хиперпаратиреоидизъм, хронична кръвозагуба [3]. Допълнително, при пациентите с ХБЗ и намалена бъбречна функция настъпват промени в състава на плазмата и ендотелната функция, водещи до съдови нарушения и провокиране на възпалителен отговор. Между 30 и 50% от пациентите с ХБЗ в стадий 3-5 имат повишени серумни нива на инфламаторните маркери като С-реактивен протеин (CRP), фибриноген, интерлевкин-6 (IL-6) [4], интерлевкин-1β (IL-1β), тумор-некротичен фактор-α (TNF-α) [5, 6] адхезионните молекули - Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1 [7, 8]. Не на последно място е и ролята на хроничното възпаление върху еритропоетиновата синтеза. Има проучвания, че тя се инхибира от някои проинфламаторни цитокини, секретирани от T-Lf и моноцитите - интерлевкини 1, 6 и 10, TNF-α, γ-интерферон [9].

**Цели** на нашето изследване са: установяване на честотата на ренална анемия при пациенти с ХБЗ в стадий 3-5, в предиализен стадий и изследване на връзката между

маркера за възпаление hsCRP и стойностите на хемоглобин (Hb), серумно желязо (Fe), общия желязосвързващ капацитет (TIBC) и процента на трансфериново насищане (TSAT %) при тези групи пациенти.

### Материал и методи

Изследвани са общо 86 пациента (44 мъже и 42 жени), разпределени в три групи според стойностите на eGFR, изчислена с формулата MDRD: 1 група - 42 пациента – с eGFR 60 – 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>, 2 група – 29 пациента – с eGFR 29 – 15 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> и 3 група – 15 пациента – с eGFR под 15 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>. Болните са без анамнестични и клинични данни за възпалителен или неопластичен процес, без активно съединително-тъканно заболяване, не са приемали имуномодулатори, имуносупресори или нестероидни противовъзпалителни средства, до момента не са провеждали замествателно лечение с еритропоетин и перорален или венозен желязен препарат. Кръвната картина е изследвана с автоматичен хематологичен анализатор Sysmex XS 1000i, а показателите на желязния статус и hsCRP - на биохимичен анализатор Beckman Coulter AU 480. hsCRP е изследван чрез имунотурбидиметричен метод и е с референтни стойности до 1,0 mg/L. Според консенсус на АНА, стойности на hsCRP над 3,0 mg/L заедно с традиционните рискови фактори, показват повишен кардиоваскуларен риск[10]. Изчислен е процентът на трансфериново насищане по формулата Fe (umol/L) / TIBC (umol/L) x 100. Статистически данните са обработени с програмата SPSS 26.0. Използвана е дескриптивна статистика, Student's t-тест, тест ANOVA и корелационен анализ по Pearson. Стойности на p<0,05 са приети като значими.

| Показател                  | Стойност |
|----------------------------|----------|
| <b>1 група</b>             | 42       |
| <b>eGFR / MDRD</b>         | 46,8     |
| <b>Мъже/жени</b>           | 22/20    |
| <b>Средна възраст/ год</b> | 58 ± 16  |
| <b>2 група</b>             | 29       |
| <b>eGFR / MDRD</b>         | 19,7     |
| <b>Мъже/жени</b>           | 13/16    |
| <b>Средна възраст/ год</b> | 69 ± 10  |
| <b>3 група</b>             | 15       |
| <b>eGFR / MDRD</b>         | 13,4     |
| <b>Мъже/жени</b>           | 9/6      |
| <b>Средна възраст/ год</b> | 74 ± 9   |

Табл. 1 Демографски данни

|                        | гр. 1<br>n = 42 | гр. 2<br>n = 29 | гр. 3<br>n = 15 |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Hb &lt; 120 g/L</b> | 68%             | 89%             | 100%            |
| <b>Hb &lt; 110 g/L</b> | 82%             | 74%             | 66%             |
| <b>Hb &lt; 100 g/L</b> | 18%             | 26%             | 34%             |

Табл. 2 Процент пациенти с анемичен синдром

### Резултати

На табл.1 са представени демографските данни на пациентите от трите обособени групи. Процентът болни с анемичен синдром от трите групи е представен на табл.2. Установява се, че при 100% болните с eGFR под 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> се регистрира хемоглобин под 120 g/L като при 34% стойностите на Hb са под 100 g/L.

| Параметър                | 1<br>група<br>n=42 | 2 група<br>n=29 | 3<br>група<br>n=15 | p          |
|--------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|------------|
| <b>eGFR</b>              | 46,8               | 19,7            | 13,4               | p < 0,05*  |
| <b>MDRD</b>              |                    |                 |                    | **         |
| <b>Hb g/L</b>            | 110 ± 4,2          | 104,8 ± 3,9     | 96,3 ± 2,8         | p < 0,05*  |
| <b>Htc L/L</b>           | 0,34 ± 0,04        | 0,26 ± 0,03     | 0,22 ± 0,03        | p < 0,05*  |
| <b>Серумно Fe umol/L</b> | 12,5 ± 3,4         | 9,6 ± 2,5       | 6,4 ± 1,8          | p < 0,05*  |
| <b>TIBC umol/L</b>       | 51 ± 11            | 40,5 ± 12       | 34 ± 10,8          | p < 0,05*  |
| <b>TSAT %</b>            | 25,6 %             | 23,7 %          | 18,8 %             | p < 0,05** |
| <b>hs CRP mg/L</b>       | 7,6 ± 5,8          | 10,3 ± 3,4      | 18,1 ± 9,4         | p < 0,05*  |

Табл. 3 Сравнителен анализ между изследваните лабораторни показатели

\* p<0,05 между гр.1 и гр.3; \*\* p<0,05 между гр.2 и гр.3

На табл. 3 са представени средните стойности на изследваните показатели в отделните групи пациенти и наличието на статистическа разлика между тях. Регистрира се статистически значимо намаление на хемоглобина и хематокрита с намаляване на eGFR, съчетано със значимо намаление на Fe, TIBC и TSAT % с напредване на бъбречните увреждания (p<0,05) както между гр.1 и гр.3, така и между гр.2 и гр.3. Данните показват, че още в стадий с глофериална филтрация между 60-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> средните стойности на hsCRP са двойно по-високи от 3 mg/L, стойност приемана за допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор. Повишени нива на hsCRP над 3,0 mg/L се намериха при 23 пациента от гр.1 (55%), при 21 пациента от гр.2 (73%) и при 13 пациента от гр. 3 (87%). Същевременно се регистрира статистически значимо увеличение на средните стойности на hsCRP от 7,6±5,8 при гр.1 до 18,1±9,4 при гр.3 (p<0,05).

Извършихме корелационен анализ за оценка на зависимостите на hsCRP с eGFR, хематологичните и биохимичните показатели.

| hs CRP                                          | eGFR          | Hb            | Htc           | Fe            | TIBC          |
|-------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 група<br>60-30 ml/min<br>/1,73 m <sup>2</sup> | r = -<br>0,08 | r = -<br>0,30 | r = -<br>0,24 | r = -<br>0,27 | r = -<br>0,15 |
| 2 група<br>29-15 ml/min<br>/1,73 m <sup>2</sup> | r = -<br>0,12 | r = -<br>0,33 | r = -<br>0,27 | r = -<br>0,30 | r = -<br>0,22 |
| 3 група<br>< 15 ml/min<br>/1,73 m <sup>2</sup>  | r = -<br>0,10 | r = -<br>0,36 | r = -<br>0,29 | r = -<br>0,32 | r = -<br>0,24 |

Табл. 4 Корелационен анализ по Pearson между hsCRP и изследваните лабораторни показатели

Налице са данни за лека до умерена отрицателна зависимост между стойностите на hs CRP и ГФ, както и с хематологичните показатели и при трите групи пациенти.

Установява се увеличение на корелационната зависимост за hs CRP спрямо всички параметри с прогресиране на бъбречното увреждане (табл. 4).

### Обсъждане

Нашите данни също потвърждават, че реналната анемия е много често усложнение на ХБЗ. Честотата на анемия с Hb<120 гр/л прогресивно се увеличава като при пациентите с eGFR 60-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> е 68%, а при тези с eGFR под 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> достига 100 %. Анемичният синдром пряко повлиява качеството на живот и прогнозата на пациентите. Изявата и тежестта ѝ се засилват с прогресията на бъбречното увреждане и редукцията на бъбречната функция. Хронично възпалително състояние, водещо до повишени серумни нива на hsCRP е налице при над 50% от пациентите в преддиализен стадий на ХБЗ. През последните години се проучва ролята на възпалителните цитокини и оксидативния стрес върху стойностите на хемоглобина [11]. В клиничната практика най-лесно приложим и най-често изследван маркер е hsCRP. Добре известно е, че бъбречната функция повлиява нивата на възпалителните молекули и те са в обратна корелация със стойностите на гломерулната филтрация [12]. Нашите данни потвърждават предходните изследвания в тази област [13] и факта, че нискостепенно хронично възпалително състояние е налице още в ранните стадии на ХБЗ. В тази популация пациенти често са налице повишени нива на серумния феритин и hsCRP, които са показатели за възпаление и повлияват анемичния синдром [14]. Изследванията доказват, че възпалителните цитокини потискат пролиферацията на еритроblastите, променят метаболизма на желязото в организма и инхибират хипоксия-индуцираното производство на еритропоетин [15, 16].

В нашето изследване повече от половината пациенти с ХБЗ в стадии 3-5, провеждащи консервативно лечение имат стойности на hs CRP над 3,0 mg/L. Установи се отрицателна корелация между hs CRP и eGFR, Hb и показателите на желязния статус, която се увеличава с ограничаването на бъбречната функция. Резултатите ни потвърждават ролята на хроничното възпаление в мултифакторната генеза на реналната анемия. Проследяването и комплексното терапевтичното повлияване на това състояние може да допринесе за адекватното коригиране на анемичния синдром и благоприятна прогноза при тази група болни.

## Литература

1. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008 Aug 12;179(4):333-7. doi: 10.1503/cmaj.071131.
2. Bataille, S, Pelletier, M, Sallée M. et al. Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC Nephrol. BioMed. Cent.* 2017, 18, 251.
3. Babitt, J.L, Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012, 23, 1631–1634.
4. Stenvinkel, P, Barany, P, Heimbürger, O. et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int.* 2002, 61, S103–S108.
5. Stenvinkel, P.; Alvestrand, A. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. *Semin. Dial.* 2002, 15, 329–337.
6. Panichi V, Scatena A, Migliori M et al. Biomarkers of Chronic Inflammatory State in Uremia and Cardiovascular Disease. *International Journal of Inflammation* Volume 2012, Article ID 360147, doi:10.1155/2012/360147
7. Makram F Attalah, Lamiaa A Adel, Dina E Fahmy. Diagnostic and prognostic values of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and C-reactive protein in Egyptian patients with chronic kidney disease. *Egypt J Immunol* 2011;18(2):59-66.
8. Ahmed F El-Koraie, Yasmine S Naga, Amina M Saaran et al. Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013 Jul;17(3):359-65. doi: 10.1111/hdi.12007.
9. Ilen, D.A.; Breen, C.; Yaqoob, M.M.; Macdougall, I.C. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: Role of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *J. Investig. Med.* 1999, 47, 204–211.
10. Paul M Ridker. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007 May 29;49(21):2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052. Epub 2007 Apr 30.
11. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2007, 30: 15–30.
12. Panichi V, Migliori M, De Pietro S. et al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren. Fail.* 2001, 23, 551–562.
13. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009 Dec;8(5):369-82. doi: 10.2174/1871528110908050369.
14. De Francisco, A.L.M, Stenvinkel, P, Vaulot, S. Inflammation and its impact on anemia in chronic kidney disease: From haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *Nephrol. Dial. Transpl. Plus* 2009, 2, i18–i26.
15. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2017, 7, 157–163.
16. Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Jul;27(7):613-621. doi: 10.1080/13543784.2018.1493455.