

АНАЛИЗ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИАЛИЗЕ

М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина, В.Ю. Ахматов
ЧГМА, г. Челябинск

Проведен анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (аппараты «4008Н», «Фрезениус», Германия, сеансы по 5 часов 2 раза в неделю, Kt/v $1,37 \pm 0,06$). Эритропоэтин применяли в виде препарата «Эпрекс» («Янсен Силаг АГ», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в суммарной дозе 16000 МЕ. Установлено, что эритропоэтин увеличивает количество гемоглобина, гематокрита и средний объем эритроцитов, что приводит к частичной коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью. Эффекты эритропоэтина не зависят от диализной процедуры, общего количества диализных процедур, причины ХПН. Эритропоэтин не оказывает достоверного влияния на показатели лейкоцитов и тромбоцитов.

Ключевые слова: эритропоэтин, гематологические эффекты, хроническая почечная недостаточность, диализ.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – синдром, обусловленный необратимой гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного хронического заболевания почек [4]. С потерей массы функционирующих нефронов происходит прогрессирующая утрата почечных функций, в том числе и продукции эритропоэтина (ЭПО). Снижение способности почек к выработке ЭПО совпадает, как правило, с появлением азотемии, а тяжесть анемии коррелирует с выраженностью азотемии. С прогрессированием ХПН присоединяются осложнения уремии и программного гемодиализа (кровопотери, гемолиз, нарушение баланса железа, алюминия, кальция и фосфора, влияние уремических токсинов и др.), что осложняет и индивидуализирует патогенез гематологических нарушений у данной категории больных.

Цель работы – исследовать влияние эритропоэтина на основные гематологические показатели у больных ХПН в процессе диализной терапии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 67 больных с терминальной стадией ХПН, получающих гемодиализную терапию в отделении диализа ГМЛПУЗ ЧОКБ на аппаратах «4008Н» («Фрезениус», Германия) 2 раза в неделю сеансами по 5 часов, Kt/v $1,37 \pm 0,06$. 1-я группа больных (n = 34) не получала терапию эритропоэтином. 2-я группа больных (n = 33) получала препарат «Эпрекс» (МНН: эпоэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000 МЕ в течение 2 месяцев. Суммарная доза введенного эритропоэтина составила 16000 МЕ. Кровь для исследований брали из артериального колена артериовенозной фистулы

до и после сеанса гемодиализа. На гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония) волюмометрическим методом определяли основные количественные и морфологические показатели клеток крови [3]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [1, 7]. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Проверку статистических гипотез в группах в зависимости от вида распределения проводили с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (U-критерий Манна-Уитни и WW-критерий Вальда-Вольфовитца) критериев. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. У больных ХПН наблюдаются признаки нормохромной, нормоцитарной анемии: снижение количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. Выраженность анемии по количеству эритроцитов и гемоглобина не зависит от причины ХПН ($p > 0,05$) и стажа ХПН (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,14$; $p = 0,84$). Основными причинами анемии при ХПН являются: низкий уровень эндогенного ЭПО, острые и хронические кровопотери, дефицит железа, витаминов группы В, фолиевой кислоты, гемолиз эритроцитов, уремическая и алюминиевая интоксикация, гипоплазия костного мозга [13]. Среди этого многообразия ведущим патогенетиче-

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на гематологические показатели у больных ХПН до процедуры гемодиализа (M ± m)

Показатель	Группа 1 (без ЭПО) n = 34	Группа 2 (с ЭПО) n = 33
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,79 ± 0,37	6,72 ± 0,32
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,41 ± 0,07	1,38 ± 0,07
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,49 ± 0,03	0,53 ± 0,03
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	4,89 ± 0,34	4,80 ± 1,30
Лимфоциты, %	21,93 ± 1,19	21,53 ± 1,18
Моноциты, %	7,51 ± 0,35	8,01 ± 0,40
Гранулоциты, %	70,55 ± 1,34	70,45 ± 1,46
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,77 ± 0,10	2,84 ± 0,12
Гемоглобин, г/л	81,72 ± 3,55	93,25 ± 2,39 *
Гематокрит, %	25,14 ± 0,80	28,37 ± 0,77 *
СО эритроцита, фл	91,44 ± 1,39	96,77 ± 0,93 *
ССГЭ, пг	30,43 ± 0,49	32,05 ± 0,32 *
СКГЭ, г/дл	33,25 ± 0,15	33,15 ± 0,14
ШР эритроцитов, %	14,31 ± 0,38	13,76 ± 0,36
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	201,15 ± 12,32	208,63 ± 9,35
СО тромбоцита, фл	8,14 ± 0,13	8,04 ± 0,13
Тромбокрит, %	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,01
ШР тромбоцитов, %	13,63 ± 0,23	14,08 ± 0,23

Примечание. Здесь и в табл. 2 СО – средний объем; ССГЭ – среднее содержание гемоглобина в эритроците; СКГЭ – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; ШР – ширина распределения; * – достоверные (p < 0,05) различия между группами.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на гематологические показатели у больных ХПН после процедуры гемодиализа (M ± m)

Показатель	Группа 1 (без ЭПО) n = 34	Группа 2 (с ЭПО) n = 33
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,12 ± 0,33	6,26 ± 0,31
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,38 ± 0,03	1,27 ± 0,07
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,47 ± 0,03	0,52 ± 0,03
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	4,26 ± 0,09	4,42 ± 0,27
Лимфоциты, %	23,90 ± 1,33	21,27 ± 1,29
Моноциты, %	7,79 ± 0,37	8,35 ± 0,31
Гранулоциты, %	68,32 ± 1,42	70,33 ± 1,42
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,01 ± 0,12	3,28 ± 0,09
Гемоглобин, г/л	90,53 ± 3,40	102,53 ± 3,80 *
Гематокрит, %	27,09 ± 0,99	31,42 ± 0,94 *
СО эритроцита, фл	90,85 ± 1,39	96,07 ± 0,97 *
ССГЭ, пг	30,31 ± 0,48	32,01 ± 0,31 *
СКГЭ, г/дл	33,37 ± 0,19	33,13 ± 0,18
ШР эритроцитов, %	14,32 ± 0,39	13,71 ± 0,37
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	210,27 ± 12,68	212,17 ± 11,59
СО тромбоцита, фл	8,16 ± 0,14	8,23 ± 0,16
Тромбокрит, %	0,18 ± 0,01	0,18 ± 0,01
ШР тромбоцитов, %	14,13 ± 0,32	14,29 ± 0,26

ским фактором выступает недостаточная выработка ЭПО, так как почки при развитии нефросклероза теряют способность к выработке ЭПО. В экспериментах на животных показано, что при выраженной гипоксии печень продуцирует до 30 %

всего ЭПО, однако при поражении почек печень не способна компенсировать дефицит его продукции. В результате уровень плазменного ЭПО становится относительно низким, по сравнению со степенью анемии и не превышает 20 мМЕд/мл. В усло-

виях анемии почки должны продуцировать больше ЭПО, концентрация плазменного ЭПО должна быть больше 25 мМЕ/мл. В связи с этим терапия анемии при ХПН препаратами ЭПО может рассматриваться как заместительная [2, 4, 5, 10, 11].

Применение ЭПО у больных ХПН приводит к изменениям в крови только со стороны эритроидных элементов, а показатели лейкоцитов и тромбоцитов не имеют достоверных отличий. ЭПО увеличивает содержание гемоглобина (на 14 %), гематокрит (на 10 %), средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците. Полученные результаты обусловлены вмешательством ЭПО в процессы дифференцировки и пролиферации эритроидных элементов костного мозга. Показано, что ЭПО взаимодействует с рецепторами на поверхности эритроидных элементов костного мозга, что приводит к стимуляции синтеза гемоглобина, предотвращает апоптоз этих клеток, поддерживает их дальнейшую дифференциацию и способствует созреванию предшественников эритропоэза до стадии превращения в зрелые форменные элементы [8, 9]. Отражением указанного механизма действия ЭПО является повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и как следствие возрастание среднего объема эритроцитов (см. табл. 1, 2).

Количество эритроцитов у больных на фоне применения ЭПО достоверно не отличается от группы, не получающих ЭПО, а уровень гематокрита и гемоглобина не достигает нормальных величин. Согласно рекомендациям рабочей группы National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative, полная коррекция анемии у диализных больных нецелесообразна из-за увеличения количества осложнений [14]. В Европе часть центров придерживается целевого гемоглобина 95–104 г/л, другие ориентируются на более высокие показатели 105–114 г/л [12]. Необходимо учитывать, что в патогенезе анемии при ХПН, кроме дефицита ЭПО, имеют значение и другие факторы (гемолиз, дефицит железа, витаминов, белка и др. факторов). Кроме этого, данная категория больных находится на гемодиализной терапии, контакт эритроцитов с мембранами диализаторов является дополнительным фактором повышенного гемолиза и приводит к селекции общей популяции эритроцитов в крови за счет наименее устойчивых форм. Ранее нами было показано усиление процессов свободно-радикального окисления в эритроцитах после процедуры гемодиализа [6].

Процедура гемодиализа не влияет на проявление и выраженность эффектов ЭПО. Более высокие значения гемоглобина и гематокрита в группе больных, получавших ЭПО, после гемодиализа по сравнению с таковыми до диализной процедуры связаны с гипогидратацией и гемоконцентрацией в процессе гемодиализа. Общее количество полученных больными диализных процедур колебалось

в широких пределах: от 54 до 1452. Однако эффекты ЭПО не зависят от количества диализов (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,09$; $p = 0,97$).

Гематологические эффекты ЭПО не зависят от причины ХПН. Нозологический профиль ХПН распределился следующим образом: 40 % – хронический гломерулонефрит, 21 % – хронический пиелонефрит, 21 % – аномалии развития почек (поликистоз, двусторонняя обструкция пиелуретральных сегментов), 19 % – другая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, мочекаменная болезнь). По результатам дисперсионного анализа, в условиях применения ЭПО абсолютный и относительный прирост гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците не имеет достоверных отличий между названными нозологическими группами причин ХПН. Следует учитывать, что все наблюдаемые больные находятся в терминальной стадии ХПН, когда причина уже не имеет значения в ограничении функций почек.

Таким образом, результаты исследований показали, что у больных ХПН независимо от причины и стажа ХПН развивается нормохромная, нормоцитарная анемия. Применение ЭПО в суммарной дозе 16000 МЕ приводит к частичной коррекции анемии – увеличению содержания гемоглобина в единице объема крови и в отдельном эритроците, гематокрита и среднего объема эритроцита. Эффекты ЭПО не зависят от диализной процедуры, общего количества диализных процедур, причин ХПН.

Литература

1. Гланц, С. *Медико-биологическая статистика* / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 438 с.
2. Ермоленко, В.М. *Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике* / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев // *Терапевтический архив*. – 1990. – № 1. – С. 91–106.
3. *Исследование системы крови в клинической практике: руководство* / под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада – X, 1997. – 480 с.
4. *Нефрология: Руководство для врачей* / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
5. *Методы введения рекомбинантного эритропоэтина больным ХПН с анемией на программном гемодиализе* / А.Ю. Николаев, С.В. Лашутин, В.М. Ермоленко и др. // *Практическая нефрология*. – 1997. – № 1. – С. 14–17.
6. Осиков, М.В. *Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью* / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. – 2007. – № 16(88). – С. 95–97.
7. Реброва, О.Ю. *Статистический анализ ме-*

дицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

8. Bachmann, S. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5s-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin / S. Bachmann, M. LeHir, K.-U. Eckardt // *J. Histochem. Cytochem.* – 1993. – V. 41. – P. 335–341.

9. Bauer, C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic application / C. Bauer // *J. Perinat. Med.* – 1995. – V. 23. – P. 77–81.

10. Erslev, F.J. Plasma erythropoietin in polycythemia / F.J. Erslev, J. Caro, E. Kansu et al. // *Am. J. Med.* – 1979. – V. 66. – P. 243–247.

11. Erslev, F.J. Why the kidney? / F.J. Erslev, J. Caro, A. Besarab // *Nephron.* – 1985. – V. 41. – P. 213–216.

12. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – V. 14. – Suppl. – 50 p.

13. Means, R.T. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease / R.T. Means, S.B. Krantz // *Blood.* – 1992. – V. 80. – P. 1639–1647.

14. NKF-DOQI Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – V. 30. – Suppl. 3. – P. 192–240.

Поступила в редакцию 20 октября 2008 г.