© Г.Д.Шостка, 1997
УДК 616.155.194-07-08:616.61-008.64

Г.Д. Шостка

АНЕМИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G.D.Shostka

ANAEMIA IN RENAL FAILURE

Институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, анемия, патогенез, диагностика, лечение эритропоэтином.
Key words: renal failure, anaemia, pathogenesis, diagnosis, eritropoetin treatment.

Связь анемии при почечной недостаточности с остаточной функцией почек доказана многократно, а исследования механизма действия эритропоэтина уточнили ее патогенез [12, 16, 21].

Анемия при острой почечной недостаточности (ОПН) в настоящее время рассматривается с позиций многофакторного воздействия на эритропоэз инфекции, цитокинов, «уремических токсинов», которые подавляют синтез эритропоэтина, угнетают эритроидную продукцию и сокращают длительность жизни эритроцитов, повышая гемолиз и кровоточивость [12]. В конечном итоге, развивается тяжелая анемия в сочетании с гипоцеллюлярностью костного мозга, что признается гипорегенераторным состоянием. Развитие малокровия при ОПН по представленной схеме — свидетельство ее неблагоприятного течения.

Для быстро обратимой ОПН характерна умеренная анемия с содержанием гемоглобина не ниже 100 г/л, и только массивные кровопотери и гемолиз эритроцитов могут быть причиной выраженной анемии. Заметная активация костномозгового кроветворения отличает этот вариант анемии от поражения эритропоэза при тяжелых формах ренальной ОПН.

Поскольку при хронической почечной недостаточности (ХПН) уремия носит необратимый характер, ее патогенез многие десятилетия рассматривался с позиций, характерных для фатального течения ОПН. До сих пор считается прогностически неблагоприятным фактором раннее присоединение и бурное прогрессирование нефрогенной анемии при хронических заболеваниях почек.

Несомненно, при остро и подостро протекающих болезнях почек патогенез анемии напоминает таковой при ОПН. Но современная активная терапия позволяет стабилизировать ХПН и продлить жизнь больных на 10—20 лет, что влечет за собой трансформацию механизмов регуляции эритропоэза.

J.W. Eshbach [12] считает единственной причиной развития анемии при ХПН относительный дефицит ренального эритропоэтина, а ее наличие у большинства больных, получающих рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО), объясняет неадекватными дозами введения и ятрогенными факторами. На наш взгляд, даже в идеальных условиях устранения ятрогении можно говорить о заметной, но не исключительной роли дефицита эритропоэтина в поддержании анемии, а нормальный уровень гемоглобина у больных с ХПН является исключением из правила.

Повышение креатинина сыворотки от 0,2 до 0,7 ммоль/л (II ст. ХПН) сопряжено с закономерным развитием нормохромной нормоцитарной анемии у 80—90% больных, а при III ст. ХПН она регистрируется фактически в 100% случаев [5, 6]. При стабильном течении ХПН и отсутствии неблагоприятных факторов повышению креатинина сыворотки от 0,2 до 1,2 ммоль/л сопутствует неуклонное снижение гемоглобина ($r = -0,74$) [7]. При адекватной диализной терапии содержание гемоглобина у больных колеблется от 90 до 100 г/л, а показатель гематокрита — от 0,25 до 0,30 [4, 5]. Аналогичные данные приводят другие авторы [15, 21].

Многоцентровые исследования, проведенные в Европе, строго подтверждают наши выводы [14]. При диализном времени 15 ч/нед и достаточной коррекции ХПН средний уровень гемоглобина без терапии эритропоэтином составляет 95 г/л. Сокращение диализного времени ниже 12 ч/нед влечет за собой снижение гемоглобина до 85 г/л ($P<0,05$). Содержание гемоглобина у больных, адаптированных к постоянному амбулаторному перитонеальному диализу, всегда выше, чем при адекватном гемодиализе, так как снижаются кровопотери и гемолиз эритроцитов [12, 17].

Причины, лежащие в основе строгого соответствия выраженности анемии степени креатининемии при стабильной ХПН, не установлены. Многочисленные попытки увязать тяжесть малокровия с величинами накопления в организме конкретных уремических токсинов или со снижением продукции эритропоэтина и других гормонов, в конечном итоге, не увенчались успехом. Подавление синтеза эритропоэтина происходит уже на ранних этапах развития ХПН. В дальнейшем его концентрация, несмотря на колебания показателей красной крови и креатинина, в основном остается в пределах нормы. В условиях ХПН экстраренальная продукция эритропоэтина может достигать не 10%, как предполагалось ранее, а 40% от его потребности [12].

Установлено, что средний уровень эритропоэтина у больных с ХПН до диализа составляет 57 ЕД/л, а на гемодиализе — 35 ЕД/л, при норме — 24 ЕД/л [10]. В сыворотке больных обнаружен ингибитор продукции эритропоэтина, вырабатывающийся моноцитами. Аналогичный ингибитор выявлен также у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, сепсисом, ревматоидным артритом, приобретенным иммунодефицитом, у которых на фоне нормального или сниженного уровня эритропоэтина развивается нормохромная нормоцитарная анемия. Мы полагаем, что причины воссоздания единой модели регуляции эритропоэза при столь разных клинических ситуациях связаны с механизмами реализации мало изученных клеточноклеточных взаимодействий, затрагивающих функционирование всех тканей, в том числе и эритрона.

Поддержание устойчивого баланса эритроидной продукции (соответствия темпа образования эритроцитов их скорости убыли из циркуляции) осуществляется через сопряженные механизмы регуляции пролиферации, дифференциации и апоптоза (программированной клеточной смерти) ядерных эритроидных предшественников в пределах костного мозга [2]. В отличие от некроза, апоптоз является более мягким вариантом физиологической гибели клеток, который позволяет сохранять устойчивое клеточное равновесие при заданном темпе обменивания тканей.

Гемопоэтические факторы роста, в том числе и эритропоэтин, сопрягая скорость пролиферации и дифференциации, снижают величину программированной смерти нормобластов в пределах костного мозга. В норме программированная смерть нормобластов (неэффективный эритропоэз) составляет 5—10% от темпа суточного обновления. Активация эритропоэза острой кровопотерей, гемолизом и гипоксией сопровождается стимуляцией синтеза эритропоэтина и увеличением скорости пролиферации нормобластов. Но при этом всегда заметно повышается доля неэффективного эритропоэза [7], т. е. автоматически через механизм апоптоза задается верхний предел допустимого прироста пролиферативного потенциала нормобластов. По мере ликвидации аварийной ситуации уменьшается продукция эритропоэтина, снижается темп пролиферации нормобластов, а также неэффективный эритропоэз (апоптоз).

Величины апоптоза эритроидных предшественников лишь частично снижаются под влиянием эритропоэтина. При дефиците железа, белков и витаминов высокие дозы эритропоэтина усиливают неэффективный эритропоэз, существенно не повышая эритроидную продукцию [17]. При некоторых заболеваниях крови между уровнем эритропоэтина и величинами апоптоза зависимость не прослеживается. Так у больных полицитемией низкий уровень эритропоэтина не увеличивает апоптоз, что ведет к перепроизводству эритроцитов. Наоборот, у больных апластической анемией интенсивная продукция эритропоэтина не снижает долю апоптоза в эритропоэзе.

В условиях стабильного течения ХПН всегда присутствуют факторы, оказывающие существенное влияние на функционирование эритрона (табл. 1). Представленные в таблице данные широко обсуждались в предыдущих наших работах [4—7] и подтверждены исследованиями последних лет [12, 17, 19, 22].

Анемии при стабильной ХПН сопутствуют относительный дефицит эритропоэтина (несоответствие степени выраженности анемии), повышенное содержание паратиреоидного гормона, алюминия и ферритина сыворотки. Эти метаболические сдвиги сочетаются с увеличенны-

Таблица 1

Факторы, постоянно влияющие на эритропоэз у больных со стабильно текущей ХПН

Исследуемые показатели	Здоровые лица	Больные со стабильной ХПН	
		до диализа	на диализе
Эритропоэтин сыворотки, ЕД/л	5—30	5—60	5—60
Паратиреоидный гормон сыворотки, нг/л	10—25	50—100	100—150
Алюминий сыворотки, мкг/л	1—2	10—30	20—50
Ферритин сыворотки, мкг/л	20—100	150—400	200—600
Общие кровопотери, мл/сут	2—5	5—7	8—12
Длительность жизни эритроцитов, сут	100—120	60—90	80—100

ми кровопотерями и укорочением жизни эритроцитов, что связано с повышенной кровоточивостью, повреждением эритроцитов уремическими токсинами и побочным эффектом гемодиализа. Перечисленные спутники анемии ликвидируются после успешной нефротрансплантации. Попытки их устранения на фоне существующей ХПН остаются безуспешными либо недопустимы. Так у больных, получающих гемодиализ, невозможно нормализовать убыль эритроцитов из циркуляции и концентрацию алюминия сыворотки. Нормальные значения паратиреоидного гормона расцениваются как признак, указывающий на развитие неблагоприятного варианта уремической остеопатии (адинамической). Нормальные значения ферритина сыворотки свидетельствуют об абсолютном тяжелом дефиците железа. Высокое содержание эритропоэтина у больных встречается при активных формах гепатита, выраженном гемолизе, гормонпродуцирующих опухолях, что неизбежно дестабилизирует благоприятно протекающую ХПН.

Инфекция, высокая концентрация уремических или других токсических веществ, дефицит водорастворимых витаминов и белков у больных с ХПН, которые находятся на диализе, ведут к выраженному угнетению эритроидной продукции. Именно с их устранением при адекватном диализе наступает устойчивая стабилизация показателей красной крови и ХПН. При этом в пределах костного мозга выявляются характерные изменения, благодаря которым достигается равновесное состояние эритрона [7]. Особенности функционирования эритрона в условиях стабильного течения ХПН отражены ниже.

Показатели эритрокинетики при стабильном течении ХПН

Плацдарм эритропоэза (трепанобиопсия костей и общая клеточность костного мозга в организме)	Всегда расширен
Скорость пролиферации нормобластов (в условиях in vitro)	Нормальная. Повышается при активации эритропоэтином и угнетается гемотрансфузиями
Показатели феррокинетики и эритрокинетики	Умеренно снижены. Резко подавляются гемотрансфузиями. При нормальных запасах железа улучшаются после введения эритропоэтина
Внутрикостномозговой гемолиз (неэффективный эритропоэз)	Всегда значительно повышен

С учетом сведений о факторах, влияющих на эритропоэз при ХПН, сделаем несколько практических выводов. Во-первых, возникновение и прогрессирование малокровия при нарастании азотемии является закономерной реакцией эритропоэза на уменьшение массы действующих нефронов, и только снижение гемоглобина ниже 90 г/л требует диагностики и лечения. Во-вторых, факторы прогрессирования анемии у больных с ХПН на диализе, из-за особенностей функционирования эритрона, маскируются, что ведет к ошибкам в их диагностике.

Принципы диагностики причин прогрессирования анемии у больных при диализной терапии, которые подлежат адекватной коррекции, суммированы в табл. 2.

На фоне постоянных факторов, моделирующих функционирование эритрона при ХПН, у больных на диализе, как правило, выявляются ряд причин, вызывающих прогрессирование малокровия, среди которых ведущее место занимают несбалансированный диализ, кровопотери, гемолиз, алюминиевая интоксикация и тяжелая инфекция.

Современный бикарбонатный гемодиализ решает проблему опасной интоксикации тяжелыми металлами, но риск алюминиевой и микробной контаминации диализата пока остается высоким. Поскольку растворы для перитонеального диализа готовятся в особых условиях, риск их загрязнения сведен к минимуму.

Истинную величину кровопотерь определить крайне трудно. Только систематический учет потерь крови во время диализа и на исследования дает желаемый результат. В терминальной фазе ХПН и при гемодиализах клинические признаки геморрагического диатеза встречаются у 25% больных, у 7% — имеют место массивные кровопотери, требующие гемотрансфузий [4, 8]. В отделениях гемодиализа Северо-Запада России кровотечения, как причина гибели больных, регистрируются в 1—4% случаев, что совпадает с официальными данными мировой статистики. При перитонеальном диализе, из-за отсутствия сосудистого доступа и гепаринизации, кровопотери гораздо меньше. Дефицит железа у больных с ХПН чаще всего обусловлен кровопотерями, но может развиться при бесконтрольном лечении десфералом и эритропоэтином. Его диагностика затруднена, что связано с нарушениями обмена внутриклеточных пулов железа при уремии [4, 6].

Значимость гемолиза в прогрессировании анемии доказана многими авторами [6, 12, 17]. Частота и выраженность гемолитических ситуаций находятся в тесной взаимосвязи с адекватностью и биосовместимостью диализа. Но даже современный сбалансированный бикарбонатный диализ не в состоянии ликвидировать повышенный гемолиз эритроцитов у больных.

Таблица 2

Тактика обследования больных при прогрессирующей нефрогенной анемии

Факторы прогрессирования анемии	Основные причины их развития	Принципы диагностики
Несбалансированный диализ	Нарушения чистоты и компонентного состава диализата Неадекватный диализ Несбалансированное питание	Еженедельный химический и бактериологический контроль системы очистки воды и диализата Ежемесячные расчеты показателей адекватности диализа Ежеквартальные расчеты катаболизма и потребления белков, нутриционных показателей
Кровопотери	Острые массивные	Анамнез и другие данные об объеме и длительности кровопотерь. Мелена. Гиповолемия. Активное снижение гемоглобина. Ретикулоцитоз (3—5%) через 5—7 сут
	Хронические	Кровопотери через диализаторы. Их тромбирование, разрывы. Разгерметизация систем по крови. Отсутствие контроля свертывания, коррекции доз введения гепарина. Лабораторные исследования. Признаки геморрагического диатеза. Менструальные потери. Операции. Экстракции зубов. Микротравмы
Дефицит железа	Кровопотери	Во время и вне диализа, суммарно превышающие 10—12 мл/сут. Гипохромные эритроциты (более 10%), микроцитоз. Насыщение трансферрина железом ниже 20%. Ферритин сыворотки ниже 200 мкг/л. Отсутствие сидеробластов. Клинические стигмы сидеропения
Интоксикация алюминием	Содержание алюминия в диализате более 10 мкг/л. Прием цитрусовых, алюмогелей	Микроцитоз. Нормохромные эритроциты. Алюминий сыворотки выше 50 мкг/л. Положительный десфераловый тест (алюминий после введения десферала выше 150 мкг/л)
Инфекция	Подавление иммунитета. Контаминация диализата, расходного материала, доступа к сосудам	Ознобы, лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Положительный высев культуры из крови, диализата, поверхности расходных материалов, мест доступа. Тромбирование и воспаление мест доступа. Клиника сепсиса
Гемолиз эритроцитов	Уремия. Токсические примеси, перегрев и гипоосмолярность диализата. Микроангиопатия. Травматизация в диализаторе и кровопроводящей системе. Лекарства. Дезинфицирующие растворы. Иммунный конфликт. Гиперспленизм	Не связанное с кровопотерями существенное снижение гемоглобина. Острый гемолиз — лихорадка, розовая сыворотка, синдром нарушения равновесия, гипотензия. Пойкило-, анизоцитоз. Ретикулоцитоз (выше 5%). Высокие значения калия, свободного гемоглобина, железа и ферритина плазмы. Находка токсических веществ в диализате, крови. Подтверждение иммунного конфликта, микроангиопатии. Фосфаты сыворотки ниже 0,3 ммоль/л. Хронический гемолиз — отсутствие четких клинических признаков. Лабораторные признаки могут сочетаться со спленомегалией
Дефицит витаминов	Удаление водорастворимых витаминов через диализатор. Отсутствие добавок к пище. Гемолиз эритроцитов. Прием цитостатиков. Резекция желудка	При дефиците фолиевой кислоты — макро-, мегалоцитоз, тельца Жолли, кольца Кебота. Мегалобласты в пунктате костного мозга. Спленомегалия. Гипербилирубинемия и лабораторные признаки гемолиза. Слабость, полинейропатия. Отчетливый эффект лечения, ретикулоцитоз на 5—7-е сутки. Дефицит других витаминов встречается крайне редко
Гипо-, аплазия костного мозга	Длительная глубокая интоксикация алюминием, тяжелыми металлами. Гиперпаратиреоз. Фиброз и опухолевая инфильтрация костного мозга. Миелотоксические яды, препараты	Выраженная панцитопения при отсутствии гиперспленизма. Контаминация диализата алюминием и высокая его концентрация в сыворотке (более 100 мкг/л). Контаминация ацетатного диализата солями тяжелых металлов (превышение допустимых норм в несколько раз). Уровень паратиреоидного гормона сыворотки выше 250 нг/л. Миелофиброз и опухолевая инфильтрация в трепанатах костей. Полная рефрактерность к лечению большими дозами эритропоэтина

Роль инфекции, дефицита витаминов и белков, гипо- и аплазии костного мозга в поддержании анемии при своевременной диагностике и правильной коррекции нарушений ведения больных сводится к минимуму. В конечном итоге, данные табл. 2 убеждают, что между предполагаемыми и практически существующими факторами, которые в реальной ситуации влияют на эритропоэз у больных с ХПН, возможны существенные различия.

Тактика последовательного устранения причин, способствующих прогрессированию нефрогенной анемии, представлена в табл. 3.

Современный бикарбонатный гемодиализ, как и перитонеальный диализ, успешно решают проблему корректного удаления уремических токсинов. В центрах, где контролируются важнейшие параметры диализа, осложнения диализной терапии к прогрессированию анемии приводят редко. Однако пока невозможно изба-

Таблица 3

Тактика лечения нефрогенной анемии

Причины прогрессирования анемии	Способы устранения
Несбалансированный диализ	Использование стерильного без посторонних примесей диализата, содержащего не более 10 мкг/л алюминия. Применение 3-разового диализа продолжительностью более 12 ч/нед при Kt/V=1,2—1,4 и выше и снижении постдиализной мочевины на 65—70% от исходного уровня. Потребление белков 1,0—1,2 г/кг/сут при такой же скорости их катаболизма
Кровопотери	Тестирование разрывов диализаторов. Дозированная гепаринизация с увеличением исходных значений времени свертывания крови на 40% и частичной активации тромбопластина на 80%. Тщательный гемостаз после диализа, операций. Назначение антацидов при антибиотикотерапии. Снижение кровопотерь после диализа и при лабораторных исследованиях. Введение (в/в, п/кожно) десмопрессина 0,3 мкг/кг при выраженной кровоточивости. Гемотрансфузии после массивных кровопотерь (снижение гемоглобина ниже 60 г/л) показаны 5—10% больных
Дефицит железа	Внутривенно — железо декстран 200—250 мг в 200 мл физиологического раствора вводить после диализа капельно (суммарная доза до 1000 мг/мес). Перорально — таблетки (капсулы) железа (сульфата, фумарата) из расчета 100—150 мг элементарного железа/сут, принимать до еды в течение 4—6 нед. При нормальных запасах железа — постоянный прием 15—20 мг элементарного железа/сут
Интоксикация алюминием	Использование диализата с содержанием алюминия менее 10 мкг/л. Лечение десфералом (5–30 мкг/кг). Препарат вводят после каждого диализа в 200 мл физиологического раствора капельно 2—3 мес
Инфекция	Активная антибиотикотерапия с учетом высева флоры из мест доступа, брюшной полости, мокроты, крови и т. д. Использование общепринятых хорошо проверенных схем терапии антибиотиками сепсиса, перитонита, пневмонии и т. д. Введение иммуноглобулинов, специфических сывороток, стимуляторов лейкопоэза (рекомбинантный колониестимулирующий фактор). Раннее радикальное хирургическое устранение первичного очага инфекции
Гемолиз эритроцитов	Устранение погрешностей в приготовлении диализата. Устранение из диализаторов и приводящих систем токсических примесей. При остром гемолизе — немедленное прекращение диализа до выяснения и устранения причины его развития. При аутоиммунном конфликте — преднизолон 40—120 мг/сут. Лечение микроангиопатии и злокачественной гипертензии. Спленэктомия при синдроме гиперспленизма
Дефицит витаминов	Пероральные добавки витаминов: тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота — 3 мг; пиридоксин — 10 мг; цианокобаламин — 3 мкг; аскорбиновая кислота — 100 мкг ежедневно
Гипо-, аплазия костного мозга	Устранение миелотоксических ядов, препаратов, тяжелой алюминиевой интоксикации. Медикаментозное и хирургическое лечение гиперпаратиреоза. Трансплантация костного мозга

виться от повышенного содержания алюминия в диализирующем растворе, вызывающего тяжелые поражения костей, головного мозга и эритропоэза [6, 11]. Лечению алюминиевой интоксикации десфералом сопутствуют осложнения, среди которых — развитие дефицита железа. Для профилактики сидеропении больным вводят внутривенно 400 мг/мес элементарного железа в виде одной или нескольких инъекций [6].

Коррекцию дефицита железа ведут внутривенными препаратами, а пероральные средства используют для поддержания его нормальных запасов. Не рекомендуется назначать препараты железа в сочетании с гемотрансфузиями, ибо это ведет к развития гемосидероза [4].

Мероприятия, направленные на ликвидацию кровопотерь и гемолиза, уменьшают их выраженность, но полностью не устраняют. Перитонеальный диализ также не избавляет пациентов от этих осложнений, что заставляет прибегать к гемотрансфузиям либо стимуляции эритропоэза андрогенами или эритропоэтином. Но лечение андрогенами оказывается нестойким, и при низком анаболическом действии препаратов отмечены частые побочные реакции. Эритропоэтин лишен многих недостатков, свойственных андрогенам. Кроме того, отмечено улучшение функции миокарда и показателей качества жизни больных, получающих эритропоэтин [3, 12, 21].

Выделяют несколько показаний к назначению эритропоэтина:

— существенное снижение частоты и объема гемотрансфузий, что снижает риск нефротрансплантации;

— улучшение качества жизни больных, получающих диализ.

На наш взгляд, последнее показание не будет реализовано при отсутствии современной диализной аппаратуры и индивидуальных программ медицинской и социальной реабилитации больных.

Назначают эритропоэтин при гемоглобине менее 70—80 г/л и гематокрите — ниже 0,20.

Противопоказаниями к его введению являются плохо контролируемая артериальная гипертензия, наклонность к тромбозам, острые воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные опухоли и индивидуальная непереносимость препарата [12, 17]. Из-за риска побочных реакций терапия мало оправдана при неадекватном гемодиализе с низкой биосовместимостью и при гиперкатаболизме (выраженные кровопотери, гемолиз, интоксикация). В повседневной практике руководствуются простым правилом: введение препарата допустимо при диастолическом артериальном давлении ниже 90 мм рт. ст., уровне ферритина сыворотки выше 200 мкг/л и насыщении трансферрина железом выше 20% [17].

Фармакокинетика альфа- и бета-рЭПО идентична и зависит от способа введения (внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно). При подкожном и внутрибрюшинном введении биодоступность рЭПО снижается, но более стабильная концентрация препарата в организме позволяет снизить его лечебную дозу на 30%, с чем не все согласны [21].

Выраженность стимулирующего эффекта рЭПО строго зависит от дозы введения, начиная с 15 ЕД/кг, вплоть до 1500 ЕД/кг. У $^1/_4$ больных планируемый эффект лечения (преддиализный гематокрит 0,28—0,30 и гемоглобин 100—110 г/л) достигается при введении 25 ЕД/кг рЭПО в/в 3 раза в неделю. У большинства больных начальные дозы введения рЭПО составляют 50—100 ЕД/кг в/в 3 раза в неделю. Если дозы препарата превышают 150 ЕД/кг 3 раза в неделю, следует устранить дополнительные факторы прогрессирования анемии (см. табл. 3). Истинная резистентность эритропоэза к рЭПО, связанная с аплазией костного мозга, встречается крайне редко.

Об эффекте терапии свидетельствует ретикулоцитоз, который регистрируется через 1—2 нед от ее начала. Еженедельный прирост гематокрита на 0,02 считается надежным критерием правильно подобранной дозы. При более медленном повышении гематокрита дозу рЭПО через 3—4 нед увеличивают на 25 ЕД/кг. Наоборот, быстрое повышение гематокрита и артериального давления требуют снижения дозы препарата наполовину либо его отмены.

Планируемые величины гематокрита (0,30—0,35) и гемоглобина (95—105 г/л) [21] достигаются через 8—12 нед от начала лечения. Затем переходят на поддерживающие дозы введения, составляющие $^1/_2$ начальной дозы. Часто поддерживающая доза рЭПО снижается до 15 ЕД/кг, вводимого 1—2 раза в неделю. Дальнейшее повышение гематокрита и/или присоединение осложнений влечет отмену препарата.

Клинические наблюдения показали, что на фоне лечения рЭПО и повышения гемоглобина резко снижается объем гемотрансфузий, уменьшаются или исчезают признаки сердечной недостаточности и полинейропатии, возрастают работоспособность, физическая выносливость и показатели качества жизни больных, снижается частота и длительность госпитализаций [21]. Благотворный эффект рЭПО связан с повышением уровня гемоглобина с последующим снижением гипоксии головного мозга [3] и нагрузки на миокард [12]. Но даже высокие дозы рЭПО не устраняют угнетающее действие уремии на окислительные процессы в митохондриях скелетных мышц [20], и реабилитационный потенциал больных во всех без исключения случаях снижается.

У 30% больных в первые 2—3 мес лечения возрастает артериальная гипертензия, которая может быть плохо контролируемой [1, 9, 13]. Появляются эпизоды кратковременной потери сознания [12, 18], сочетающиеся с гипертензионными или гипотоническими кризами, что заставляет резко снижать дозы введения или отменять препарат. У ряда больных тромбируется сосудистый доступ [17], что требует постоянного контроля времени свертывания крови и увеличения доз гепарина. Повышение гематокрита более 0,30 ведет к ухудшению показателей адекватности диализа, и уровень креатинина, фосфатов и калия возрастает на 8—16%. С увеличением исходного показателя Kt/V на 20—25% признаки неадекватного диализа исчезают [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе анемии при стабильной ХПН прослеживается два обособленных звена: низкий уровень продукции эритропоэтина и высокий эритроидный апоптоз, взаимосвязь между которыми не всегда однозначна и до конца не раскрыта. Реализация механизмов развития нефрогенной анемии происходит на фоне постоянно действующих факторов (укорочение длительности жизни эритроцитов, повышенные кровопотери, высокий уровень паратиреоидного гормона, алюминия и ферритина сыворотки), устранение которых в современных условиях невозможно или нежелательно. Переменные факторы в моделировании нефрогенного малокровия (несбалансированный диализ, инфекция, токсические воздействия и т.д.) также могут быть значимыми, в силу чего их необходимо диагностировать и устранять. Лечение анемии рЭПО резко снижает частоту и объем гемотрансфузий, а также повышает качество жизни больных, что достижимо только при наличии долгосрочных программ реабилитации.

Лечение рЭПО ведется под контролем запасов железа, гипертензии, свертывания крови и адекватности диализа. Планируемого прироста гемоглобина (95—105 г/л) и гематокрита (0,30—0,35) следует достигнуть через 8—12 нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинкманн Х., Вечорек Л., Шигалла П. Побочные эффекты терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином при его подкожном введении // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.— С. 162—172.

2. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазем Г.М. и др. Физиологическая (запрограммированная) гибель клеток при гемопоэзе // Клин. лаб. диагностика.— 1996.— № 1.— С. 35—38.

3. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психическое состояние больных, находящихся на лечении гемодиализом, в процессе терапии эритропоэтином // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.— С. 173—186.

4. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка. — Л.: Наука, 1985.— 222 с.

5. Шостка Г.Д. Патогенез нефрогенной анемии // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. —СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.—С. 10—37.

6. Шостка Г.Д. Интоксикация алюминием у больных на гемодиализе // Проблемы ХПН: Материалы 4-й конференции нефрологов Северо-Запада России... (27—29 апреля 1995 г.).—Иматра, 1995.—С. 37—46.

7. Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 242—274.

8. Anagnostou A., Kurtzman N.A. Hematological consequences of renal failure // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector — Philadelphia, Tokyo: Ardmore Med. books, 1986.—Vol. 2.—P. 1631—1656.

9. Anastassiades E., Howarth D., Howarth J. et al. Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 7.—P. 621—625.

10. Cassidy M.J.D., De Jager C.D., Ebrahim O. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic renal failure release factors which suppress erythropoietin secretion in vitro // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 7.—P. 775—779.

11. Coburn J.W., Alrey A.C. Aluminium toxicity // Textbook of nephrology / Ed. S. J. Massry, R.J.Glassock.—Baltimore-Tokio: Williams & Wilkins, 1995.—P. 1303—1317.

12. Eschbach J.W. Haematological problems of renal failure // Replacement of renal function by dialysis / Ed. C.Jacobson, C.M.Kjellstrand, K.M.Koch.—Dordrecht et al. : Kluwer Acad. Publ., 1996.—P. 1059—1076.

13. Friedman E. Renal replacement therapy in Japan: better outcome than in the USA // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 11.—P. 2154.

14. Geerlings W., Morris R.W., Brunner F.P. et al. Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8.—P. 588—589.

15. Gutmann F.D., Schwartz J.C. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure // Erythropoietin in clinical application / Ed. M.B.Garnick — N.Y., Basel: Macrel Dekker Inc., 1990.—P. 105—140.

16. Haller H., Christel C., Dannenberg L. et al. Signal transduction of erythropoietin in endothelial cells // Kidney Int.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 481—488.

17. Paganini E.P. Hematologic abnormalities // Handbook of dialysis / Eds. J.T.Daugirdas, T.S.Ing — Boston, London: Little, Brown a. Co., 1994.—P. 445—468.

18. Roger S.D., Piper J., Tucker B. et al. Enhanced platelet reactivity with erytropoietin but not following transfusion in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 3.—P. 213—217.

19. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of supply for erythropoietin therapy // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 2070—2076.

20. Thompson C.H., Kamp G.J., Taylor D.J. et al. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 3.—P. 218—222.

21. Valderrabano F. Recombinant erythropoietin: 10 years of clinical experience // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 12.—P. 2—9.

22. van Zoo A., Vanholder R., Berhaert P. et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 9.—P. 1815—1821.