

На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВ
Александр Николаевич

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ**

14.00.48 - нефрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2001

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАЕН,
заслуженный деятель науки России,
С.И. Рябов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор,
А. Л. Арьев

доктор медицинских наук,
профессор **А.Н. Шишкин**

Ведущее учреждение – Российская медицинская академия последипломного образования

Защита состоится «__» _____ 2001 г.
в ___ часов, на заседании Диссертационного Совета Д.208.090.01. при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого б/8, в зале заседаний Ученого Совета.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.
Автореферат разослан «__» _____ 2001 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Т.В.Антонова

Актуальность проблемы.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) закономерно сопровождается развитием анемии. В генезе последней важную роль играют такие причины, как уремическая интоксикация, кровопотери, гемолиз эритроцитов, нарушения обмена железа и белков, а также дефицит эндогенного эритропоэтина (Гудим В.И. и др., 1991; Sunder-Plassmann G., 1995; Eschbach J.W., 1996; Druke T.B. et al., 1997; Linde T. et al., 1997; Nazem A.K., Mako J., 1997). Лечение гемодиализом (ГД) способствует очищению организма от конечных продуктов обмена веществ. Вместе с тем появляются новые специфические факторы, усугубляющие анемию. К ним относят в первую очередь несбалансированный диализ, гиперпаратиреозидизм, интоксикацию алюминием, гиповитаминозы (Ермоленко В.М., 1995; Шостка Г.Д., 1997; Paganini E.P., 1994; Bloembergen W.E. et al., 1996; Held Ph. et al. 1996).

Независимо от длительности течения заболевания, а также степени его тяжести, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов оказывает самостоятельное существенное влияние на длительность и качество жизни пациентов, во многом определяя их самочувствие. Следовательно, практически весьма важны исследования, посвященные особенностям патогенеза нефрогенной анемии и методам ее коррекции.

Разработка рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭПО) открывает новые перспективы в лечении анемии. Имеются многочисленные сообщения об эффективности кратковременной терапии (в пределах 6-12 месяцев) РЧЭПО (Николаев А.Ю. и др. 1993; Рябов С.И. и др. 1995; Allegra W. et al., 1996; Polenakovic M., Sikole A., 1996; Swanepoel C.R. et al., 1996; Wiecek A. et al., 1996). Вместе с тем, исследователи отмечают и некоторые побочные эффекты, среди которых особое внимание обращают на себя возможность развития артериальной гипертензии или утяжеления ее течения. Единых рекомендаций для выбора дозы препаратов этой группы не существует. Сведения об эффективности длительного применения РЧЭПО фрагментарны. Неясно, какой способ введения и какие дозировки являются оптимальными, появляются ли новые побочные эффекты, меняется ли частота уже известных, возможны ли какие-либо другие положительные эффекты препарата, кроме связанных с непосредственной коррекцией анемии. Решение этих вопросов может способствовать улучшению качества и длительности жизни больных с терминальной ХПН, получающих лечение ГД.

Цель исследования.

Определение оптимальной начальной дозы, а также изучение эффектов длительной терапии рекомбинантным человеческим эритропо-

этином (РЧЭПО) у больных ХПН, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Задачи исследования.

1. Сравнить эффективность применения различных доз РЧЭПО для достижения целевого гематокрита.
2. Оценить влияние различных доз РЧЭПО на основные клинико-лабораторные показатели в период достижения целевого гематокрита.
3. Обосновать возможность использования малых доз РЧЭПО в качестве постоянной поддерживающей терапии анемии.
4. Определить характер влияния длительного применения малых доз РЧЭПО на основные клинико-лабораторные показатели.
5. Оценить риск развития побочных эффектов при длительном применении малых доз РЧЭПО.

Научная новизна.

Впервые показано, что назначению РЧЭПО должен предшествовать подготовительный период, в течение которого необходимо добиться адекватного ГД, стабилизации пищевого статуса и артериальной гипертензии.

Продемонстрировано, что применение оптимально малых доз препарата не снижает его эффективности ни при коротких, ни при длительных сроках наблюдения.

Впервые доказано, что длительное применение оптимально малых доз РЧЭПО сопровождается снижением частоты его побочных эффектов и способствует улучшению пищевого статуса пациентов.

Обосновано обязательное применение РЧЭПО при наличии трудно корригируемой анемии у больных ХПН, получающих ГД.

Практическая значимость работы.

Обосновано использование определения отношения объема гемотрансфузий к среднему уровню гемоглобина при оценке тяжести анемии.

Выявлен комплекс наиболее информативных клинико-лабораторных показателей, необходимых для отбора пациентов для терапии РЧЭПО.

Определена минимальная эффективная доза РЧЭПО, необходимая и достаточная для достижения целевого гематокрита у диализных больных с рефрактерной анемией.

Доказана целесообразность регулярного мониторинга не только гематологических показателей, но и показателей эндогенной интоксикации, АД, “дозы диализа”, а также оценки пищевого статуса при длительной терапии РЧЭПО.

Положения, выносимые на защиту.

Обосновывается положение о необходимости предварительной коррекции нарушений обмена белка, а также эндогенной интоксикации для эффективного применения РЧЭПО у больных, получающих лечение ГД.

Применение оптимально малых доз РЧЭПО позволяет достичь целевого уровня гемоглобина в течение 3-х месяцев.

Оптимально малые дозы РЧЭПО достаточны для поддерживающей терапии анемии, а также позволяют уменьшить частоту побочных эффектов препарата как при кратковременном, так и при длительном их использовании у ГД пациентов.

Длительное использование оптимально малых доз РЧЭПО в условиях адекватного проведения гемодиализа позволяет добиться улучшения пищевого статуса больных.

Отдаленный прогноз при лечении малыми дозами РЧЭПО ухудшается у пациентов старших возрастных групп, при высокой активности течения основного заболевания почек в додиализный период, раннем развитии артериальной гипертензии, а также высоком индексе тяжести анемии.

Апробация работы.

Результаты работы доложены на заседаниях проблемной комиссии "Нефрология" (1998, 1999, 2000, 2001), совместных заседаниях кафедры пропедевтики внутренних болезней и НИИ нефрологии СПбГМУ имени академика И.П.Павлова, конференциях нефрологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 1997).

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Реализация результатов исследования.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику ведения больных в отделениях ГД СПбГМУ, больницы № 26 г. Санкт-Петербурга.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных результатов, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста. Текст диссертации проиллюстрирован 35 таблицами и 19 рисунками. Библиографический список включает 75 источников на русском и 260 – на иностранных языках.

Материалы и методы исследования.

Исследование условно разделили на два этапа. Первый этап продолжался с июня 1990 по июнь 1992 года. Его целью было изучить эффективность коррекции анемии при использовании различных доз РЧЭПО. Использовали препарат Рекормон (Р) производства фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

В этот период обследовали 34-х больных, которые были распределены на 2-е группы. В 1-ю группу вошли 17 больных с ХПН, из них 8 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18-ти до 68-ти лет. 11 человек страдали хроническим гломерулонефритом, 2 человека - хроническим пиелонефритом и 4 - поликистозом почек. Длительность терапии ГД у них составила 12-55 месяцев.

Во 2-ю группу вошли 17 больных с ХПН, из них 11 мужчин и 6 женщин в возрасте от 22-х до 68-ти лет. 12 человек страдали ХГН, 5 - хроническим пиелонефритом. Длительность терапии ГД составила 6-89 месяцев. Второй этап исследования продолжался с июня 1992 по июнь 1997 года. Цель данного этапа - оценить отдаленные эффекты терапии Р.

В этот период исследования первую и вторую группы объединили в одну, которую условно назвали "ЕРО+". В нее включили больных, получавших Р, со сходной клинико-лабораторной характеристикой, не выбывших из-под наблюдения в результате смерти, либо иных причин (трансплантация почки, переезд в другой город и т.д.). В группу вошли 24 больных, из них 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 18-ти до 68-ми лет. 17 человек страдали ХГН, 4- хроническим пиелонефритом, 3- поликистозом почек.

Контрольная группа условно была названа "ЕРО-". В нее включили 12 больных с ХПН, не получавших Р. Среди них было 9 мужчин и 3 женщины в возрасте от 23-х до 60-ти лет. 8 человек страдали ХГН, 2 - хроническим пиелонефритом, 2- поликистозом почек. Длительность терапии ГД составила 37-94 месяца.

На первом этапе Р вводили больным 1-ой группы подкожно в дозе 40 МЕ/кг 3 раза в неделю. Подбор индивидуальной дозы осуществляли с учетом динамики концентрации гемоглобина и гематокрита и клинического состояния пациентов. Через год начинали лечение Р больных 2-ой группы. Использовалась меньшая доза препарата - 20 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно. На 2-ом этапе исследования Р вводили только пациентам группы "ЕРО+" в дозе от 3-х до 37 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно.

У всех обследуемых для оценки состояния сердечно-сосудистой системы регистрировали артериальное давление, производили съемку ЭКГ, а

также рентгенографию грудной клетки (размеры левого желудочка). Показателями пищевого статуса считали массу тела после процедуры ГД, индекс Кетле (отношение массы тела в кг к величине роста в метрах, возведенного во вторую степень), концентрацию общего белка и альбумина крови.

Активность гемопозеза определяли с учетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, концентрации гемоглобина, уровня гематокрита, а также запасов железа (содержания железа, трансферрина и ферритина в крови). По изменению концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови, а также динамике массы тела, оценивали адекватность процедуры ГД. СМП в крови определяли при помощи микроколоночной гель-хроматографии (Козлов В.В. и соавт., 1987). При этом получали 7 хроматографических пиков. Площадь под кривой со 2-го по 5-й пик дают представление о концентрации СМП в крови в микромолях на литр триптофана - внешнего стандарта, подвергаемого гель-хроматографии в тех же условиях, что и образцы сыворотки крови.

Рассчитывали также “дозу диализа”, отражающую активность диализной терапии, по формуле, предложенной Daugirdas J. T. (1993):

$$KT/V = -[\ln(U_{r10}/U_{r01}) - 0,008 \times t] + (4 - 3,5 \times U_{r10}/U_{r01}) - UF/W_{10}$$

K - клиренс диализатора по мочевины, мл/мин.

T - время сеанса ГД, час.

V - объем распределения мочевины, л

KT/V - “доза диализа”

ln - натуральный логарифм

U_{r01} - концентрация мочевины крови до начала сеанса ГД, ммоль/л

U_{r10} - концентрация мочевины крови после сеанса ГД ммоль/л

UF - ультрафильтрация, л

W_{10} - масса тела после ГД, кг

Для определения биохимических показателей использовали унифицированные методики (Меньшиков В.В., 1987)

Статистическая обработка данных включала применение различных параметрических и непараметрических критериев. Для оценки центральных тенденций и их колеблемости вычисляли средние арифметические и их ошибки. Нормальность распределения проверяли с учетом коэффициентов асимметрии и эксцесса, χ^2 критерия Пирсона, критерия Колмогорова-Смирнова, точного метода Фишера. Для выявления структуры изучаемых показателей их подвергали линейному регрессионному, дисперсионному, корреляционному, дискриминантному, факторному и кластерному анализам. При сравнении относительных величин - χ^2 критерием для точного метода Фишера с поправкой Йейтса. Критический уровень достовер

ности нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных производилась с помощью универсального статистического пакета Statistica v.5 (1995г) фирмы StatSoft, Inc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Характеристика влияния РЧЭПО на первом этапе исследования.

Пациенты 1-й и 2-й групп перед началом исследования имели одинаково выраженную степень азотемии с мало различающимися гематологическими показателями, характерными для анемии средней степени тяжести (результаты многофакторного дисперсионного анализа: λ -критерий Уилкса=0,43; критерий Бартлетта =0,58; $p > 0,1$).

В связи с тем, что основной областью влияния РЧЭПО предполагалось уменьшение выраженности анемического синдрома, вызывали интерес факторы, влияющие на величину гематокрита и концентрацию гемоглобина крови до начала терапии. Как показали результаты множественного пошагового регрессионного анализа, величина гематокрита перед началом обследования зависела от прибавки массы тела в междиализный период, концентрации мочевины в сыворотке крови и относительного количества ретикулоцитов: ($R^2=0,54$, $F=2,94$, $p < 0,03$). Для концентрации гемоглобина крови зависимость была более значимой ($R^2=0,53$, $F=3,97$, $p < 0,01$), но перечень показателей выглядел несколько иначе: среднегодовой объем гемотрансфузий, длительность ГД, прибавка массы тела в междиализный период.

Данные, приведенные в таблице 1 показывают, что несмотря на то, что исходный уровень гематокрита по группам больных не различался, введение меньших доз РЧЭПО сопровождалось достижением целевого гематокрита в те же сроки, что и при введении больших доз препарата. Частота повышения АД в обеих группах была небольшой, не требовала отмены или снижения дозы препарата, легко корригировалась среднетерапевтическими дозами гипотензивных препаратов.

По мере достижения целевого гематокрита внутри каждой группы отмечалось достоверное снижение дозы Р: в 1-ой группе с $37,1 \pm 2,6$ до $23,68 \pm 2,3$ МЕ/кг, (парный критерий Вилкоксона, $Z=2,75$ $p < 0,01$), во 2-ой группе с $19,93 \pm 1,3$ до $14,08 \pm 2,16$ МЕ/кг, (парный критерий Вилкоксона, $Z=2,20$ $p < 0,03$). В дальнейшем междугрупповые различия исчезали ко второму году лечения (критерий Колмогорова-Смирнова, $p > 0,1$).

ТАБЛИЦА 1. Время достижения целевого гематокрита в зависимости от исходных доз Рекормона

ПОКАЗАТЕЛЬ	1 группа n=17	2 группа n=17	P
Начальная доза Р	37±2,6	19,9±1,3	<0,01
Гематокрит, ед			
исходный	0,230±0,009	0,242±0,009	>0,1
целевой	0,290±0,011	0,291±0,010	>0,1
Время достижения эффекта, нед.	12,2±2,1	12,5±1,8	>0,1
Частота повышения АД	5 человек	3 человека	>0,1

В то же время в течение первых двух лет лечения у больных 1-й группы происходило снижение показателей феррокинетики до субнормальных цифр (концентрация железа с $19,9 \pm 1,5$ мкмоль/л до $16,2 \pm 2,6$ мкмоль/л, парный тест Вилкоксона $Z=2,1$, $p<0,05$; концентрация ферритина с 306 ± 16 мкг/л до 131 ± 38 мкг/л, парный тест Вилкоксона $Z=4,5$, $p<0,01$) тогда как у пациентов 2-й группы подобный эффект был выражен существенно меньше (концентрация железа с $27,8 \pm 3,3$ мкмоль/л до $23,3 \pm 2,2$ мкмоль/л, парный тест Вилкоксона $Z=2,1$, $p<0,05$, концентрация ферритина с 284 ± 18 мкг/л до 226 ± 22 мкг/л, парный тест Вилкоксона $Z=2,15$, $p<0,05$). Так как до начала исследования различий между группами не наблюдалось, то подобную динамику можно связать только с тем, что стимуляция гемопоэза более высокими дозами Р требовала и более высоких доз препаратов железа.

В 1-ой группе отмечались колебания как систолического АД в пределах от $141,6 \pm 5,2$ до $152,9 \pm 7,3$ мм рт ст. (внутригрупповых различий не выявлено: парный критерий Вилкоксона $Z=0,73$, $p>0,1$), так и диастолического АД от $85,6 \pm 2,7$ мм рт ст. до $93,3 \pm 4,5$ мм рт ст. (внутригрупповых различий не выявлено: парный критерий Вилкоксона, $Z=0,54$, $p>0,1$).

Во 2-ой группе колебания АД также не носили закономерного характера. Отмечались колебания систолического АД в пределах от $128,9 \pm 6,6$ до $136,8 \pm 12,2$ мм рт ст. (внутригрупповых различий не выявлено: парный критерий Вилкоксона $Z=0,58$, $p>0,1$). Диастолическое АД колебалось в пределах от $79,4 \pm 4,0$ мм рт ст до $87,1 \pm 4,7$ мм рт ст. (внутригрупповых различий не отмечено: парный критерий Вилкоксона $Z=0,64$, $p>0,1$). Таким образом, величина дозы Р не оказывала существенного влияния на величину АД в течение первых двух лет исследования. Имелась лишь тенденция

ция к меньшей выраженности артериальной гипертензии у больных, получавших меньшие дозы Р.

В 1-ой группе отмечено снижение концентрации альбумина в течение первого года лечения с 35,92 до 32,32 г/л (парный критерий Вилкоксона $Z=2,21$, $p<0,03$). По мере стабилизации уровня гемоглобина концентрация альбумина увеличилась до исходных значений с 32,32 до 35,65 г/л (парный критерий Вилкоксона $Z=2,20$, $p<0,03$). Направление хода кривой концентрации гемоглобина и альбумина в течение первого года лечения были прямо противоположны.

Вместе с тем, без терапии РЧЭПО кривая концентрации альбумина совершала лишь сезонные колебания. Более высокие значения отмечались летом, а более низкие - зимой: для 2-й группы $37,17\pm 0,90$ и $33,43\pm 0,92$ (парный критерий Вилкоксона $Z=2,4$ $p<0,01$), для 1-й группы $35,93\pm 0,73$ и $33,55\pm 0,79$ (парный критерий Вилкоксона $Z=2,3$ $p<0,02$). Наличие сезонных колебаний уровня альбумина позволяет думать о том, что они связаны с изменением характера питания в разные периоды года.

Для определения влияния лечения РЧЭПО на пищевой статус проводилось мониторинговое исследование индекса Кетле. Достоверные междугрупповые различия отмечались на протяжении всего 1-го периода исследования (критерий Колмогорова-Смирнова, $p<0,05$ - $0,01$). Внутригрупповые различия в 1-ой группе наблюдались в период достижения целевого гематокрита: индекс Кетле снизился с $20,87\pm 0,58$ до $20,29\pm 0,57$ (парный критерий Вилкоксона $Z=2,15$ $p<0,05$). Во 2-ой группе подобная динамика наметилась лишь к концу 1-го года лечения: $23,83\pm 0,85$ - $22,59\pm 0,97$ (парный критерий Вилкоксона $Z=2,48$, $p<0,01$).

Можно предположить, что аминокислотный пул организма расходовался на усиленный синтез в первую очередь того белка, дефицит которого был наиболее ощущаем, то есть сначала гемоглобина, а потом альбумина. При этом в случае недостаточного поступления белка с пищей, масса тела должна была снижаться, что и происходило более интенсивно в 1-ой группе, в которой исходный пищевой статус был хуже, а доза Р выше.

Изменения уровня креатинина в 1-ой группе носили случайный характер с тенденцией к снижению к концу 2-го года наблюдения. Во 2-ой группе отмечался период стабильной концентрации показателя в течение около 1,5 лет с тенденцией к его снижению с $0,97\pm 0,03$ до $0,91\pm 0,01$ к концу 1-го года лечения (парный критерий Вилкоксона $Z=2,11$, $p<0,05$). Появление междугрупповых различий (критерий Колмогорова-Смирнова $p<0,01$) на 3-ий, 12-й и 15-й месяц наблюдения не носило закономерного характера.

Кривые динамики мочевины имели случайные колебания в течение

1-го периода наблюдения. Междугрупповых различий не отмечалось (критерий Колмогорова-Смирнова $p > 0,1$). Уровень мочевины - показатель менее стабильный, чем концентрация креатинина. Его изменения при клинически стабильном состоянии пациентов скорее всего были связаны с характером диеты, о чем свидетельствовала прямая корреляционная связь с количеством пищевого белка.

Относительная элиминация СМП за сеанс диализа в определенной мере позволяет судить об эффективности диализной терапии. Достоверные междугрупповые различия отмечались до начала исследования: 23 ± 2 и 33 ± 3 % ($\chi^2 = 2,77$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о менее активной исходной тактике ГД у больных 1-ой группы. Очевидно, что после начала лечения РЧЭПО и в 1-ой и во 2-ой группах интенсивность диализной терапии увеличивалась, о чем позволяет думать возрастание степени элиминации СМП в 1-ой группе в 1,65 раза, а во 2-ой в 1,39 раза (парный критерий Вилкоксона $Z = 2,4$, $p < 0,01$).

Характеристика влияния РЧЭПО на 2-ом этапе исследования.

К 24-му месяцу наблюдения 1-я и 2-я группы перестали сколь угодно существенно отличаться друг от друга. Выраженность анемии, степень интоксикации, пищевой статус, доза Р у больных достоверно не различались. Кроме того, из под наблюдения выбыло 12 человек. 7 пациентов умерли, 5-рым была осуществлена удачная трансплантация почки. В связи с указанными обстоятельствами мы объединили оставшихся 22-х больных, получающих Р, в одну группу "ЭПО+", а в качестве сравнения сформировали группу "ЭПО-", куда вошли 12 пациентов, не получающие Р.

В группе ЭПО+ было больше женщин. По возрасту, причинам ХПН, длительности лечения диализом больные не различались. Уровень артериальной гипертензии, холестерина, показателей белкового обмена, потребления белка по пищевым дневникам, адекватность ГД были сходными. Содержание гемоглобина, уровень гематокрита, креатинина, были выше в группе ЭПО-. Достоверных различий по количеству эритроцитов между группами не прослежено, возможно, вследствие большой дисперсии показателя.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа в начале 2-го этапа исследования концентрация гемоглобина крови в группе "ЭПО+" определялась следующими факторами: гемоглобин крови, эритроциты крови, индекс Кетле, систолическое артериальное давление до ГД, диастолическое артериальное давление до ГД, альбумин крови, прибавка веса в междиализный период, креатинин крови, мочевины крови, холестерин крови, гематокрит ($R^2 = 0,98$, $F = 59,5$, $p < 0,0001$).

Учитывая величину весовых коэффициентов каждого показателя, менее всего выраженность анемии была обусловлена тяжестью артериальной гипертензии, уровнями гематокрита и альбумина. Последнее обстоятельство позволяет предполагать, что по мере увеличения длительности терапии Р уменьшалась связь малокровия с пищевым статусом, как это было на 1-ом этапе исследования. Для группы ЭПО- уравнение множественной регрессии выглядело несколько иначе, концентрация гемоглобина зависела от количества эритроцитов, концентрации холестерина, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, стандартного бикарбоната, прибавки веса в междиализный период и индекса Кетле ($R^2 = 0,98$, $F = 321$, $p < 0,0001$). Наиболее высокий весовой коэффициент по-прежнему соответствовал количеству эритроцитов, однако следующим по значимости являлся коэффициент прибавки веса в междиализный период. Последнее обстоятельство подчеркивает влияние гидремии на уровень гемоглобина.

На 2-м этапе исследования отмечалась тенденция к снижению дозы Р с $20,04 \pm 3,42$ до $11,37 \pm 2,57$ ед/кг 3 раза в неделю подкожно. (парный критерий Вилкоксона $Z=2,2$ $p < 0,05$). Достоверность различий меньше критического уровня в связи со значительной дисперсией показателя (коэффициент вариации от 50 до 112%).

Динамика гемоглобина в группе ЭПО+ подчинялась экспоненциальной зависимости. После процедуры сглаживания для группы ЭПО+ начальный тренд составлял от 74,8 до 75,4 г/л (средняя абсолютная ошибка 6,2%). К пятому году лечения сглаженная кривая выходила на плато. В группе ЭПО- динамика гемоглобина подчинялась закону линейного тренда, начальный тренд от 96,6 до 96,4 г/л (средняя абсолютная ошибка 4,5%). Таким образом, в группе ЭПО+, несмотря на снижение дозы Р, гемоглобин имел тенденцию к некоторому росту, а во 2-ой - к постепенно, но неуклонному снижению. В связи с этим параллелизма между ходом кривой уровня гемоглобина между группами не отмечено ($r = +0,23$, $p > 0,1$). Низкий коэффициент корреляции между ходом обеих кривых свидетельствует о том, что механизмы регуляции уровня гемоглобина у пациентов двух групп различны. Кроме того, для группы ЭПО+ выявлена 18-месячная периодичность изменения уровня гемоглобина: период уменьшения значений сменялся периодом их увеличения, коэффициент автокорреляции = $-0,427$, $p < 0,03$

Динамика систолического АД была представлена несистемными колебаниями с тенденцией к более высоким его цифрам в группе ЭПО-, но достоверность междугрупповых различий отмечалась лишь на 18-й и 24-й месяцы 2-го этапа исследования (критерий Колмогорова-Смирнова $p < 0,04$) Внутригрупповые различия появились в группе ЭПО- лишь между

началом и финалом 2-го этапа исследования (парный критерий Вилкоксона $Z=2,11$, $p<0,05$). Признаков тренда показателя не получено в обеих группах.

Также складывалось впечатление о более высоких цифрах диастолического АД в группе ЭПО-, но достоверность междугрупповых различий наметилась лишь на 24-й месяц 2-го этапа (критерий Колмогорова-Смирнова $p<0,02$). Внутригрупповых различий не было в обеих группах (парный критерий Вилкоксона, $p>0,1$). Признаков тренда диастолического АД также не получено в обеих группах.

Важным показателем качества проведения сеанса гемодиализа является “доза диализа” (КТ/V). В обеих группах этот показатель имел тенденцию к росту: в группе ЭПО+ от $0,908\pm 0,102$ до $1,324\pm 0,136$, (парный критерий Вилкоксона, $Z=2,52$, $p<0,01$), во 2-ой группе от $0,741\pm 0,086$ до $1,475\pm 0,084$ (парный критерий Вилкоксона, $Z=2,8$, $p<0,025$). Между ходом обеих кривых имелась прямая связь: $r=+0,78$, $p<0,003$. Однако, форма тренда в группах различалась.

Экспоненциальная форма тренда (средняя абсолютная ошибка 5,4%) в группе ЭПО- свидетельствовала о том, что к третьему году наблюдения показатель КТ/V достигал максимальных значений и далее не менялся. В группе ЭПО+ тренд был линейным (средняя абсолютная ошибка 4,7%), что позволяло надеяться на возможность дальнейшего улучшения показателя КТ/V.

Согласно результатам пищевых дневников, применявшихся в течение последних 3-х лет исследования, у больных группы ЭПО+ потребление пищевого белка к моменту завершения работы увеличилось с $1,14\pm 0,13$ до $1,47\pm 0,21$ г/кг/сут (парный критерий Вилкоксона, $Z=2,12$, $p<0,05$), в группе ЭПО- изменилось мало: с $1,14\pm 0,14$ до $1,28\pm 0,1$ г/кг/сут. (парный критерий Вилкоксона $Z=1,64$, $p>0,1$). На этом фоне в обеих группах отмечен положительный тренд додиализного уровня мочевины. В группе ЭПО+ он был линейным (средняя абсолютная ошибка 4,5%), а в ЭПО- экспоненциальным (средняя абсолютная ошибка 5,8%). Кроме того, отмечен линейный тренд индекса Кетле для 1-ой группы от 20,7 до 21,2 кг/м² (средняя абсолютная ошибка 0,83%), для 2-ой от 22,7 до 21,2 (средняя абсолютная ошибка 1,05%). Таким образом, у больных, получающих Р, на фоне улучшения питания и увеличения дозы диализа отмечалось увеличение индекса Кетле, что свидетельствует о снижении белкового катаболизма. Во 2-ой группе, несмотря на увеличение дозы диализа и стабильное потребление белка с пищей, отмечалось снижение индекса Кетле, что свидетельствует о медленном увеличении катаболизма белка.

На что расходовался этот белок? На этот вопрос дает ответ динамика

общего белка крови. После процедуры сглаживания в группе ЭПО+ отмечался прямой линейный тренд от 67,5 до 68,8 г/л (средняя абсолютная ошибка 1,17%). В группе ЭПО- тренд также был линейным, но обратным: от 67,2 до 66,6 г/л (средняя абсолютная ошибка 0,83%). Имелась зависимость между ходом кривых дозы диализа и общего белка в группе ЭПО+ ($r = +0,72$, $p < 0,006$), для группы ЭПО- такой связи не выявлено. Таким образом в группе ЭПО-, несмотря на усиление катаболизма белка, его концентрация в крови поддерживалась на удовлетворительном уровне за счет экстраваскулярного депо.

Уровень общего белка в группе получавших Р начинал расти в течение последних трех лет исследования параллельно с увеличением индекса Кетле ($r = +0,56$, $p < 0,01$ и $r = +0,63$, $p < 0,003$).

Таким образом, мы сравнивали течение ХПН у больных двух групп, из которых в группу ЭПО- вошли пациенты с более легким течением заболевания, лучшей переносимостью ГД, меньшей тяжестью анемии. Однако, в результате 7-ми лет терапии Р у больных группы ЭПО+ актуаральная выживаемость, с учетом цензурирования данных, не отличалась от группы пациентов, не получавших Р. В группе ЭПО- регулярные гемотрансфузии в сочетании с симптоматической терапией позволяли поддерживать удовлетворительный уровень гемоглобина крови на протяжении всего периода наблюдения. Во многом этому способствовали улучшение питания и увеличение дозы диализа. Однако, очевидно, что на поздних сроках и у этих пациентов отмечалось усиление белкового катаболизма, а в качестве компенсации для поддержания удовлетворительного уровня общего белка крови постепенно началось истощение депо тканевых белков.

После стабилизации анемии Р в оптимально малых дозах не оказывал негативного влияния на артериальную гипертензию. Корректирующее на анемию влияние препарата можно было усилить при соблюдении диетических рекомендаций и увеличении "дозы диализа". Длительное применение Р сопровождалось улучшением аппетита и таким образом опосредованно оказывало дополнительное положительное влияние на состояние пациентов.

Характеристика эффективности применения Эпомакса.

Появление новой генерации рекомбинантных эритропоэтинов – в частности, эритропоэтина-омега – позволило надеяться на возможную эффективность применения еще меньших доз препарата. В связи с этим 10 больным проводилось лечение Эпомаксом (рекомбинантный человеческий эритропоэтин-омега производства фирмы Lek, Словения) подкожно в дозе $10,4 \pm 1,8$ МЕ/кг 3 раза в неделю. Данная доза была достоверно ниже,

чем в группах больных, получавших РЧЭПО: соответственно $37,0 \pm 2,6$ и $19,9 \pm 1,3$ МЕ/кг 3 раза в неделю, $p < 0,01$. Пациентов отбирали по вышеописанной схеме, то есть это также были клинически стабильные больные. Среди них было 3 мужчины и 7 женщин в возрасте от 36 до 64 лет. Основным диагнозом в 8-ми случаях был хронический гломерулонефрит, в одном – хронический пиелонефрит и в одном – вторичный амилоидоз, развившийся вследствие ревматоидного артрита. Все больные получали терапию бикарбонатным ГД в течение $51,3 \pm 15,8$ мес.

Так как к моменту начала лечения Эпомаксом у нас уже накопился определенный опыт работы с Р, особое внимание было обращено на проведение adequate ГД и назначение полноценной диеты у всех наблюдаемых. Таким образом, больных активно готовили к началу лечения в течение не менее 6-ти месяцев. За этот период масса тела пациентов имела тенденцию к увеличению $64,36 \pm 2,8$ и $66,35 \pm 3,5$ кг, ($t=0,45$, $p>0,1$).

Выраженность анемии у больных была умеренной. Показатели обмена белков и адекватности ГД – оптимальными. В группе пациентов, получавших Эпомакс, исходная концентрация мочевины до ГД была достоверно выше, чем у пациентов, получавших Р: соответственно $30,7 \pm 2,0$ и $22,8 \pm 1$ ($p < 0,01$) и $25,5 \pm 1,05$ ($p < 0,01$). Такие показатели пищевого статуса, как индекс Кетле, концентрация общего белка и альбумина крови у больных были хорошими, что говорило об отсутствии белково-энергетической недостаточности и позволило предположить, что относительно высокий уровень мочевины крови был связан с питанием. Данное предположение подтвердилось при проведении множественного пошагового регрессионного анализа ($R^2=0,96$ $F=39,3$ $P<0,0001$).

Величина весовых коэффициентов в уравнении множественной регрессии свидетельствовало о том, что относительно высокая концентрация мочевины крови отмечалась в случае большой дозы пищевого белка, достаточных запасов соматических белков в организме и минимальной активности очагов воспаления. Таким образом, речь шла о достаточном поступлении белков в организм, активном их синтезе и низком катаболизме.

Исходный уровень гемоглобина крови значимо зависел лишь от уровня эритроцитов как до ($R^2 = 0.94$, $F = 127$, $P < 0,0001$), так и после курса ($R^2=0,95$ $F=80,8$ $P<0,0001$).

Таким образом, при условии адекватных ГД и диетотерапии, степень анемии зависела только от массы эритроцитов, как до, так и после терапии Эпомаксом. То есть при условии снижения выраженности основной причины катаболизма белков – уремической интоксикации – при адекватном ГД, а также достаточном поступлении экзогенных аминокислот концентрация гемоглобина крови зависела лишь от активности его синтеза.

7,9±0,6 нед., что было достоверно ниже, чем в группах больных, получавших Рекормон: соответственно 12,2±2,1 (t=2,1, p<0,05) и 12,5±1,8 (t=2,4, p<0,05). Можно сделать вывод о том, что активный диализ и полноценная диета позволяют существенно снизить дозу РЧЭПО, необходимую для достижения целевого гемоглобина.

Длительность периода достижения целевого гемоглобина крови зависела от количества эритроцитов, концентрации общего белка, альбумина и мочевины ($R^2=0,96$ F=24,7 P<0,004). Следовательно, можно сказать, что длительность терапии определялась по сути комбинацией двух процессов – синтетической активностью красного костного мозга и состоянием обмена белка.

Характеристика группы умерших больных.

За время наблюдения из 34-х больных, получавших лечение Р, умерли 12 человек. В группе умерших было 8 мужчин и 3 женщины в возрасте от 18 до 68 лет. Среди умерших были лица в среднем более старшего возраста по сравнению с группой ЭПО+: 46,8±4,7 и 36,3±2,1 года соответственно, t=2,17, p<0,05. Активность течения основного заболевания была умеренной в обеих группах, что и определяло ее длительность. Продолжительность периода ХПН также была умеренной в обеих группах. Вместе с тем, длительность периода артериальной гипертензии в группе умерших была в 1,5 раза выше. Сроки лечения ГД были несколько выше в группе ЭПО+, но различия эти оказались недостоверны, t=1,78, p>0,1. Длительность жизни в группе умерших в среднем не превышала одного года от начала терапии Р. Таким образом, можно сказать, что большинство больных умерли в период подбора поддерживающей дозы Р.

Среди лабораторных показателей хотя и отмечалась тенденция к большей выраженности анемии в группе умерших, однако, достоверных различий по уровню гематокрита, количеству эритроцитов и концентрации гемоглобина крови не было выявлено. Однако, следует отметить, что у умерших для коррекции анемии требовался объем гемотрансфузий на 35 - 45% больший, чем в группе ЭПО+: соответственно 2069±244 и 970±180, t=3,69, p<0,001. В связи с этим считали оправданным вести новый показатель: индекс тяжести анемии. Его рассчитывали как отношение объема гемотрансфузий за год к усредненной за год концентрации гемоглобина. Среди всех параметров, которые мы изучали, только этот достоверно коррелировал с длительностью жизни больных: r=-0,68, t=-3,69, p<0,001. Оказалось, что при величине показателя более 20 условных единиц 7-летняя выживаемость пациентов была ниже 40%.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа

за выявили, что факт риска смерти определялся длительностью артериальной гипертензии, низкой дозой диализа, а также высоким индексом тяжести анемии ($R=0,82$, $R^2=0,67$, $F=7,39$, $p<0,007$).

ВЫВОДЫ.

1. Применение препаратов РЧЭПО независимо от их фармакологических особенностей и начальной дозы позволяет достичь целевого уровня гемоглобина крови у пациентов отделений хронического ГД в течение первых 3-х месяцев лечения.
2. Введение РЧЭПО подкожно в малых дозах (20 МЕ/кг 3 раза в неделю) позволяет адекватно корригировать нефрогенную анемию у диализных больных без развития побочных реакций как на этапе достижения целевого гемоглобина, так и при длительном применении.
3. Исходно тяжелое состояние больных (индекс Кетле < 20 кг/м², уровень альбумина крови < 35 г/л, диастолическое артериальное давление >94 мм рт. ст., индекс тяжести анемии >20 у.е.) повышает риск смерти в 1,5-2 раза в течение первых двух лет лечения РЧЭПО пациентов отделений ГД.
4. Адекватность ГД существенно влияет на эффективность терапии РЧЭПО. При величине показателя "дозы диализа" $KT/V < 1,2$, результативность его применения снижается. При этом отмечается замедление повышения концентрации гемоглобина крови, а также требуется увеличение дозы РЧЭПО.
5. Длительная терапия РЧЭПО приводит к достоверным метаболическим сдвигам, что положительно сказывается на пищевом статусе диализных больных. Улучшается аппетит, стабилизируются, а затем имеют тенденцию к повышению масса тела, а также концентрация альбумина крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

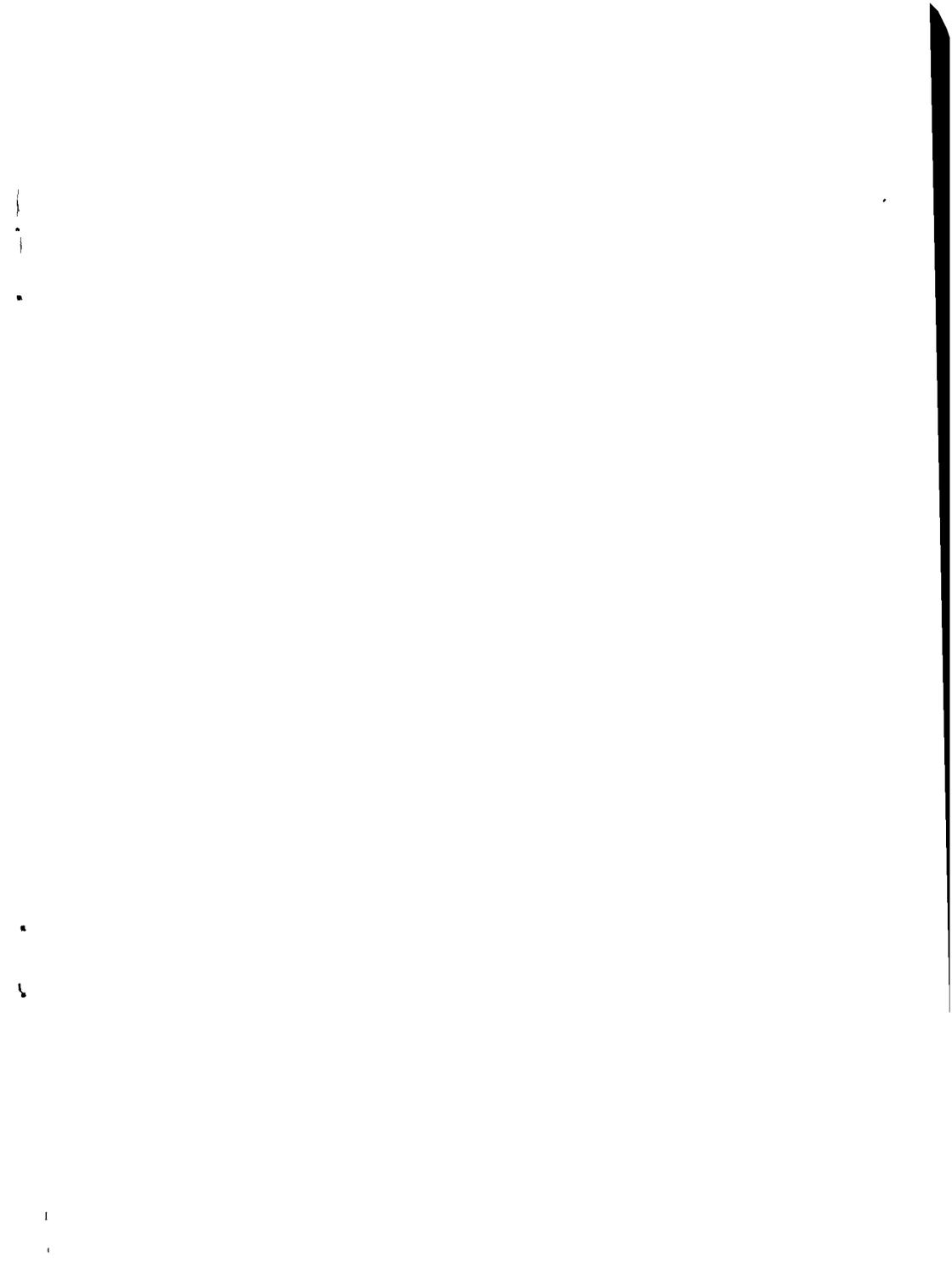
У больных с ХПН, получающих лечение ГД при наличии анемии, не поддающейся коррекции традиционными методами целесообразно применение препаратов РЧЭПО. Перед их назначением следует добиться адекватного диализа, а также нормализовать пищевой статус.

Начинать лечение целесообразно с минимальных эффективных доз препарата, составляющих для Рекормона 20 МЕ/кг массы тела и для Эпомакса 10 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно. После достижения целевого уровня гемоглобина (90 - 110 г/л) возможно постепенное снижение дозы на 20 - 30%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Особенности анемии у больных на гемодиализе // Третья конференция

- нефрологов Северо-Запада РСФСР. Тезисы докладов. - Новгород, 1991. - С. 204-205 (в соавт. с С.И.Рябовым, Г.Д.Шосткой, Т.В.Виноградовой).
2. Малые дозы Рекормона в лечении нефрогенной анемии // Первый съезд нефрологов России: Тезисы докладов. - Москва, 1994. - С. 155-156 (в соавт. с Г.Д.Шосткой, Т.В.Виноградовой).
 3. Использование рекормона для лечения анемии у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ. // Эритропозтин в лечении хронической почечной недостаточности / Под ред. С.И.Рябова. - СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. - С. 51-69 (в соавт. с С.И.Рябовым, Г.Д.Шосткой, Т.В.Виноградовой).
 4. Влияние терапии Рекормоном на пищевой статус диализных больных // Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов. - СПб, 1996. - С. 55 (в соавт. с А.Ш.Румянцевым).
 5. Влияние терапии рекормоном на качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом // Тер. архив. - 1996. - № 8. - С. 43-46 (в соавт. с С.И.Рябовым, И.А.Васильевой).
 6. Отдаленный прогноз у диализных больных, получающих лечение эритропозтином // 5-я конференция нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов. - СПб, 1997. - С. 50 (в соавт. с А.Ш.Румянцевым).
 7. Анализ предикторов риска смерти у больных на гемодиализе при лечении рекомбинантным человеческим эритропозтином // Нефрология. - 1999. - Т. 3, № 1. - С.65 - 69 (в соавт. с А.Ш.Румянцевым).



--3266

2001-A
3266

Подписано в печать 07. 03. 01 Усл. печ. л. 1,1
Формат 60x84 1/16 Печать офсетная
Тираж 100 экз. Заказ 151/01
197022, Санкт-Петербург,
Издательство СПбГМУ, ул. Л. Толстого 6/8