

Лобанова Н.А.

Государственное учреждение здравоохранения Нижегородская областная клиническая
больница им Н.А.Семашко

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аннотация

Целью настоящей работы явилось исследование влияния эндогенной интоксикации и свободно-радикальных процессов (СРП) на развитие анемии при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Полученные результаты позволяют предполагать, что в группе пациентов с терминальной ХПН до начала лечения гемодиализом тяжесть анемии связана с уровнем эндогенной интоксикации и окислительным стрессом. Целесообразно, на наш взгляд, в комплексном лечении анемии этих пациентов включать препараты с антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: терминальная хроническая почечная недостаточность, анемия, свободно-радикальное окисление, уремическая интоксикация

Keywords: end-stage renal disease, anaemia, free-radical oxidation, uremic intoxication

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, количество лиц с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) ежегодно увеличивается в среднем на 11,7%. [1,148]

Одним из факторов, отягощающих течение ХПН в терминальной стадии, является развитие у больных анемии, влияющей практически на состояние каждого органа. Анемия приводит к ослаблению иммунного ответа [2,225], гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) [3,127;4,244], снижению переносимости физических нагрузок [5,392], нарушению когнитивных функций [6,22], и в целом снижению качества жизни больных [7,550]. У пациентов с конечной стадией болезни почек (КСБП) тяжелая анемия также ассоциируется с увеличением сроков госпитализации [8,1315], стоимости лечения [9,282] и смертностью [4,245;8,1310].

Развитие анемии у больных с терминальной стадией ХПН связывают с относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина. [10,405;11,13]. Многочисленные попытки увязать тяжесть анемии с накоплением в организме конкретных уремических токсинов не увенчались успехом [11,17], также нет однозначного мнения относительно воздействия процессов свободно-радикального окисления (СРО) на развитие анемии у этих больных.

Материалы и методы.

Работа выполнена на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови (ГХК) ГУЗ НОКБ им. Н.А.Семашко.

Проведено обследование 108 больных, средний возраст $51 \pm 11,5$ год, с терминальной стадией ХПН. Тяжесть ХПН оценивалась согласно классификации K\DOQI (2002г.). Последнюю (V) стадию ХБП, при которой скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15 мл\мин. в нашей стране обозначают понятием «терминальная ХПН». [4]

Больные были разделены на 2 группы: *первая*- 50 пациентов без заместительной почечной терапии (ЗПТ) Среди больных было 20 мужчин и 30 женщин, средний возраст составлял 50,9(27;74) лет, средняя продолжительность заболевания почек, приведшего к ХПН, составляла 12 лет(1;42). *Вторая* группа- 58 пациентов, получающих ЗПТ методом программного гемодиализа. Среди них было 32 мужчин и 26 женщин, средний возраст составлял 51,8(27;71) лет Продолжительность заболевания, приведшего к терминальной

ХПН составляла 19(5;54) лет. Таким образом, обе группы больных были сопоставимые по возрастно-половому составу, характеру патологии.

Пациентам первой группы не проводилось лечение анемии в додиализной стадии ХПН и предполагалось начать ЗПТ после настоящего обследования. Больным второй группы проводилась гемодиализная терапия по стандартной методике (три раза в неделю сеансами по 4 часа на аппаратах Fresenius "4008В" (Германия). Все эти больные на момент включения в исследование получали лечение анемии при ХПН согласно существующим стандартам. Применялись средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ), препараты железа. Контрольной группой служили 20 пациентов с заболеванием почек, без почечной недостаточности и анемии, сопоставимые с больными по возрастно-половому составу, характеру патологии.

Обследование больных включало: исследование показателей периферической крови и определение уровня азотемии на биохимическом анализаторе. Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли методом И.А. Волчегорского и др.(1989). Анализ СРО и активности антиоксидантной системы (АС) в сыворотке крови проводился биохемилюминесцентным методом. Оценка выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ) у больных и у группы контроля проводилась методом определения уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) (по М.Я.Малаховой).

СКФ рассчитывалась по формуле MDRD (2002г). О степени анемии судили на основании критериев ВОЗ(1992г).

Для оценки результатов исследований были применены методы статистической обработки, принятые в медико-биологических исследованиях. Для анализа использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. Для нормально распределенных данных для описания данных приведены средним (M) и средне квадратичным отклонением (σ): $M \pm \sigma$. Для прочих количественных показателей описание приведено с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха: $Me (25p;75p)$. В случае отличия распределения от нормального использовались методы непараметрической статистики. В качестве уровня статистической значимости нами принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

При оценке свободно-радикальной активности (CPA) определялись следующие индексы биохемилюминесценции:

1. I max, показывающий потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению липидов;
2. S- светосумма хемилюминесценции, которая обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы крови и зависящая от соотношения свободных радикалов и антиоксидантов в биологическом образце.
3. $tg2\alpha$, характеризующий скорость снижения процессов свободнорадикального окисления в плазме

По полученным нами данным, для больных с терминальной стадией ХПН характерно достоверное увеличение ($p < 0,05$) всех трех изучаемых показателей БХЛ. Четко представлено, что свободно-радикальная активность плазмы крови пациентов с терминальной ХПН, не получающих диализную терапию достоверно увеличивается в 1,7 раза, а у пациентов на диализе в 2,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом достоверно пропорционально увеличивается и величина обратная антиоксидантной активности пробы в 1,4 и в 2 раза соответственно в этих группах ($p < 0,05$). Полученные данные представлены на рисунке 1.

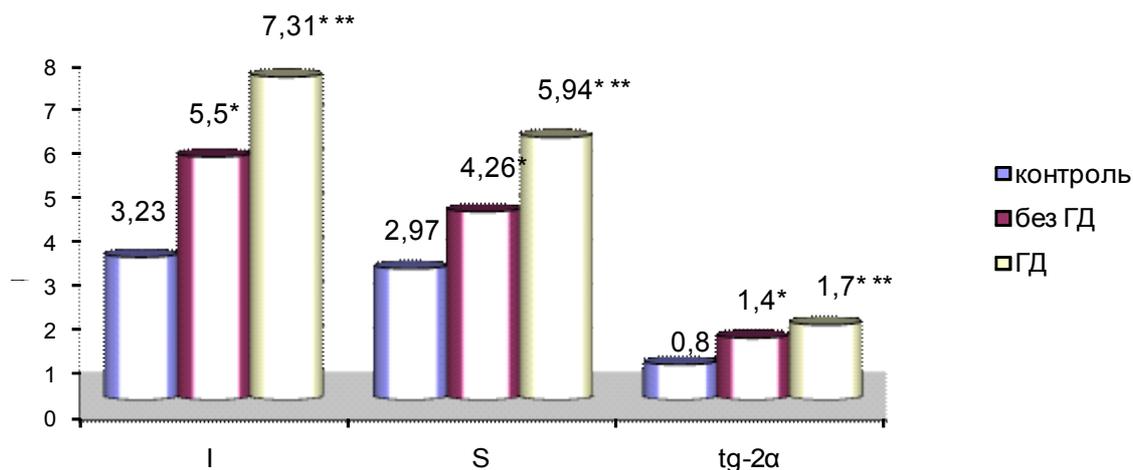


Рис. 1. Показатели биохемилюминесценции в группах пациентов с терминальной ХПН без гемодиализа (без ГД) и при лечении программным гемодиализом (показатель S представлен 1:10)

*- $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля (критерий Манн-Уитни)

** - $p < 0,001$ по сравнению с додиализной группой (критерий Манн-Уитни)

При исследовании перекисного окисления липидов (ПОЛ) наиболее диагностически значимыми, на наш взгляд, являются первичные молекулярные продукты ПОЛ- диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК) и конечные продукты - основания Шиффа (ОШ)

Нами выявлено, что уровень первичных продуктов пероксидации (ДК и ТК) в плазме больных без гемодиализа достоверно не отличались от группы контроля. У пациентов на ГД количество ТК по отношению к показателям группы без гемодиализа и контроля были даже достоверно ниже ($p < 0,05$). У пациентов с терминальной ХПН, не получающих ЗПТ было установлено значительное достоверное ($p < 0,05$) увеличение конечных продуктов пероксидации (ОШ) в плазме по сравнению с группой контроля и группой пациентов на гемодиализе. Уровень ДК достоверно в наблюдаемых группах не отличался. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что, реакции ПОЛ у пациентов с ХПН, не получающих диализную терапию идут до образования большого количества наиболее токсичных конечных продуктов (ОШ). У диализных больных реакции пероксидации, возможно идут не до конца. (рисунок 2).

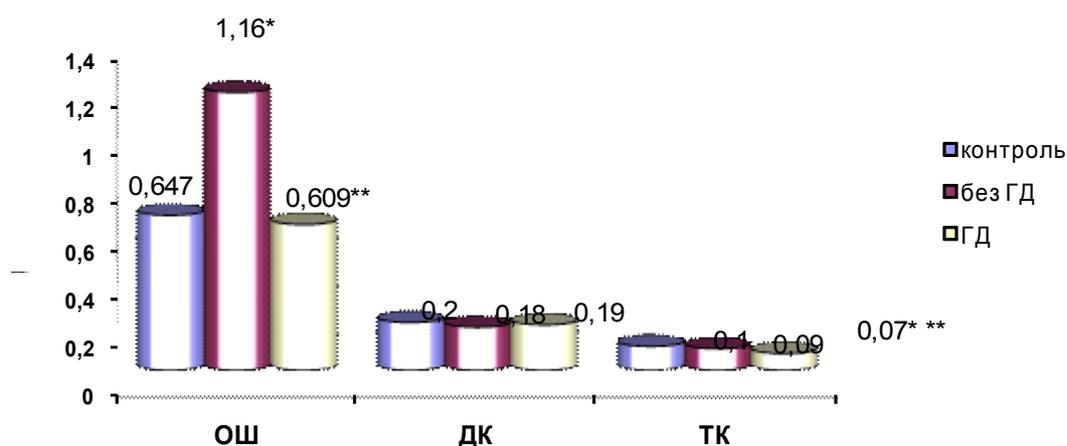


Рис. 2 Уровень продуктов пероксидации у больных с терминальной ХПН и в группе контроля (показатель ОШ представлен в масштабе 1:10).

*- $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля (критерий Манн-Уитни)

** - $p < 0,005$ по сравнению с додиализной группой (критерий Манн-Уитни)

При оценке взаимосвязи анемии и параметров свободно-радикальной активности в группе пациентов с терминальной ХПН без диализа следует указать на умеренную обратную корреляционную связь по критерию Спирмена Hb с I max ($r = -0,4; p = 0,02$), tg2α ($r = -0,44; p = 0,01$). У пациентов, получающих диализную терапию данных корреляционных взаимодействий не обнаружено. Таким образом, в крови пациентов с терминальной ХПН зарегистрирована интенсификация свободно-радикальных процессов и снижение антиоксидантной активности.

На втором этапе нашей работы оценивался уровень эндогенной интоксикации по количеству веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и эритроцитах, содержанию азотистых метаболитов в крови.

Мочевина и креатинин крови у больных с ХПН в обеих группах были значительно повышены. Показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1

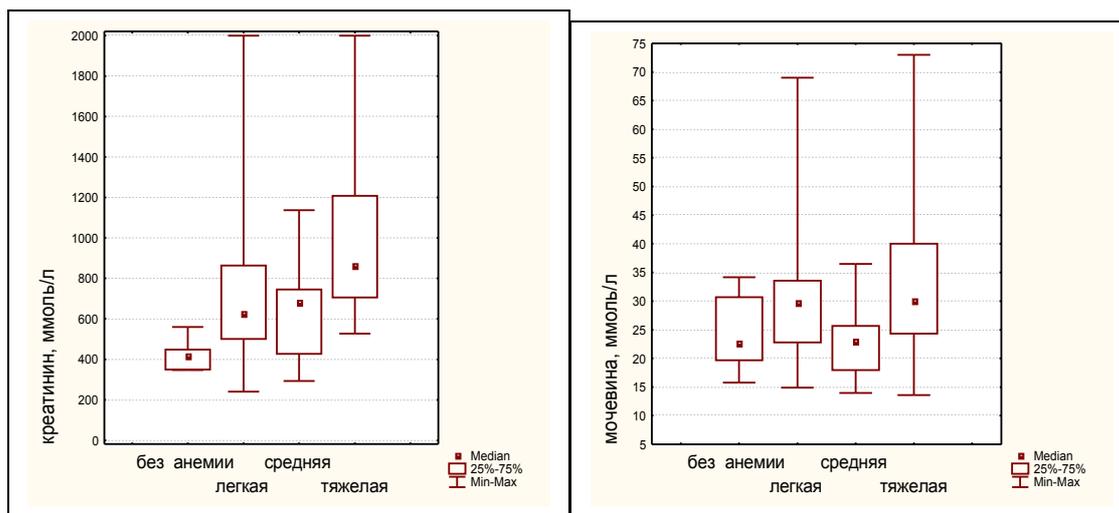
Показатели мочевины и креатинина крови у больных с терминальной стадией ХПН не получающих ЗПТ, находящихся на гемодиализе в группе контроля (Me(25%;75%))

Показатель	Контрольная группа	Группа больных	
		Без ГД	ГД
мочевина, ммоль/л	4,3 (2,9;5,8)	26 (21,1;34,8) *	22,45(18,1;25,7)* **
креатинин, мкмоль/л	75 (63;87)	722 (527;880) *	794,5 (726;952)* **

*- $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля (критерий Манн-Уитни)

** - $p < 0,05$ по сравнению с додиализной группой (критерий Манн-Уитни)

При разделении группы пациентов, не получающих диализную терапию по степени тяжести анемии отмечалась достоверная ($p = 0,0007$) связь ее тяжести с увеличением креатинина (рисунок 3).



р=0,0007 по Краскела - Уоллиса

1

р=0,0752 по Краскела - Уоллиса

2

Рисунок 3 Показатель креатинина(1)и мочевины(2) у пациентов с терминальной ХПН без ГД при анемии различной степени тяжести.

Однако, в группе больных, получающих ЗПТ методом программного гемодиализа при разной степени тяжести анемии, мы не выявили достоверных отличий в уровне мочевины и креатинина.

Остальные показатели эндогенной интоксикации у больных с терминальной стадией ХПН значимо были выше в группе пациентов, находящихся на диализе, несмотря на проводимую ЗПТ (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели эндогенной интоксикации у больных с терминальной стадией ХПН не получающих ЗПТ; больных; находящихся на гемодиализе; в группе контроля (M±δ)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных	
		До ГД	ГД
ВНСММ пл, усл ед	23,83±2,18	35,5±15,2 *	43,24±6,75 * **
ВНСММ эр, усл.ед.	33,43±3,37	37,22±10,0	42,36±6,79 * **
Катаболический пул, усл.ед.	13,69±1,69	16,8±6,48 *	21,7±2,96 * **

*- p<0,05 по сравнению с группой контроля (критерий Манн-Уитни)

** - p<0,05 по сравнению с додиализной группой (критерий Манн-Уитни)

Связь анемии и эндогенной интоксикацией обнаружилась только в группе пациентов, не получающих диализную терапию. На наш взгляд это может быть связано со своеобразием физиологического состояния больного, получающего заместительную почечную терапию(ЗПТ). Терминальная стадия ХПН является очень тяжелым патофизиологическим состоянием, характеризующимся срывом детоксикационных систем организма и необратимыми изменениями гомеостаза, однако состояние биохимических показателей и организма в целом при данном состоянии закономерно согласованно с патофизиологическим статусом. Применение ЗПТ выводит организм из данного

состояния. Закономерности, работающие в такой измененной системе, носят совершенно иной характер, и во многом зависят от искусственной регуляции.

В группе пациентов без гемодиализа обнаружена достоверная обратная корреляционная связь по критерию Спирмена Hb с уровнем креатинина ($r=-0,6$; $p=0,00001$), с ВНСММ в плазме ($r=-0,5$; $p=0,002$). А также существует достоверная обратная корреляционная связь по критерию Спирмена Hb с ВНСММ в эритроцитах ($r=-0,44$; $p<0,05$), мочевиной ($r=-0,3$; $p<0,05$), с веществами катаболического пула ($r=-0,4$; $p=0,005$). В этой же группе пациентов без ГД отмечалась достоверная обратная связь количества эритроцитов (RBC) по критерию Спирмена с креатинином ($r=-0,5$; $p=0,0006$) и мочевиной крови ($r=-0,3$; $p=0,04$).

При проверке гипотезы о том, что накопление молекул средней массы в крови, как основного субстрата эндогенной интоксикации у больных с ХПН, связано с активацией процессов перекисного окисления липидов, нами обнаружены взаимосвязи показателей СРО и ВНСММ в группе пациентов с терминальной ХПН без диализа. Отмечалась достоверная корреляционная зависимость по критерию Спирмена между I max ($r=0,82$; $p=0,001$), S ($r=0,6$; $p=0,002$), tg 2 α ($r=0,8$; $p=0,001$) и ВНСММ в плазме.

Выводы.

При развитии ХПН эндогенная интоксикация в организме, в том числе и за счет накопления продуктов ПОЛ, участвует в генезе анемии. Накопление при ХПН избыточного количества токсических продуктов приводит к изменениям, связанным с функциональным состоянием эритроцитов, вероятно за счет мембранотоксического действия накапливающихся токсических веществ. На наш взгляд, в комплексном лечении этих пациентов обоснованно включать препараты с антиоксидантной активностью.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007гг.// Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, № 3. – С. 144-233.
2. Gafter U., Kalechman Y., Orlin J.B. Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion.// Kidney Int. – 1994. – № 45. – С. 224-230.
3. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. //Am j Kidney Dis. – 1999. – № 34. – С.125-134.
4. Foley R.N., Parfrey P.S et al. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. //Nephrol. – 1998. – № 11. – С. 239-245.
5. Clyne N, Jogstrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients.// Nephrol. – 1992. – № 60. – С. 390-396.
6. Nissenson A.R. Epoetin and cognitive function. //Am j Kidney Dis. – 1992. – № 20. – С. 21-24.
7. Revicki D.A., Brown R.E., Feeny D.H. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. //Am j Kidney Dis. – 1995. – № 25. – С. 548-554.
8. Xia H.,Ebben J., Ma J.Z. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. //J Am Soc Nephrol. – 1999. – № 10. – С. 1309-1316.
9. Collins A.J., Li S., Ebben J., et al. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures.// Am J Kidney Dis. – 2000. – № 36. – С. 282-293.
10. Нефрология: национальное руководство/под ред. Н.А. Мухина.-М., 2009. – 720 с.
11. Шостка Г.Д. Анемия при почечной недостаточности. //Нефрология. – 1997. – № 1. – С. 12-18.