

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕМОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Даминов Б.Т., Убайдуллаева. Б.Н.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме

Цель исследования: информативность гемограммы у больных с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе с определением частоты встречаемости различных патогенетических вариантов анемии.

Материал и методы: В исследование были включены 120 больных ХБП V стадии, получающих программный гемодиализ (ГХБП). Все больные в плановом порядке с антианемической целью принимали пероральный препарат железа 1 таблетка в сутки однократно и ЭПС (рекомбинантный эритропоэтин-бета) 50 МЕд/кг в/в с каждой процедурой гемодиализа. Проводили общий анализ крови, в плазме крови определяли концентрацию железа сыворотки, ферритина и трансферина. В качестве референтных значений использованы данные лаборатории, полученные в когорте здоровых добровольцев в пределах 95% доверительного интервала.

Результаты. У 72,5% больных ГХБП на фоне терапии пероральными препаратами железа и рекомбинантным эритропоэтином отмечалась персистенция анемии. Патогенетическими механизмами резистентности к ЭПС были: дефицит кофакторов (57,47%); дефицит железа (24,14%), при этом у 11,49% больных - функциональный; анаболический дефицит (18,39%); гемолитическая анемия (14,94%); хроническая активация системного воспаления (14,94%); апластическая анемия (3,45%).

Выводы: Учитывая увеличение сердечно-сосудистого и онкологического риска у больных ГХБП на фоне применения высоких доз ЭПС, необходим индивидуальный анализ гемограммы с целью выявления механизмов резистентности к ЭПС и их компенсации, что позволит улучшить терапию анемии в этой группе больных.

Ключевые слова: программный гемодиализ, ренальная анемия, резистентность к эритропоэтину, дефицит кофакторов, дефицит железа, гемолитическая анемия, анаболический дефицит, анемия на фоне хронического воспаления, апластическая анемия.

ДАСТУРИЙ ГЕМОДИАЛИЗ ОЛУВЧИ БЕМОРЛАРДА ГЕМОГРАММА МАЪЛУМОТЛИЛИГИ

Даминов Б.Т., Убайдуллаева. Б.Н.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Тадқиқотнинг мақсади: сурункали буйрак касаллигининг (СБК) терминал босқичидаги дастурий гемодиализ қабул қилувчи беморларда анемиянинг ҳар хил патогенетик турларини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот учун 120 та СБК V-босқичидаги дастурий гемодиализдаги (ДГСБК) беморларда ўтказилди. Барча беморлар антианемик мақсадда режали равишда оғиз орқали суткада 1 мартаба темир препаратини ва 50 МЕд /кг эритропоэтин (рекомбинант эритропоэтин бета)ни вена ичига ҳар гемодиализ муолажасида қабул қилишди. Беморларда умумий қон таҳлили, плазмадаги темир, ферритин ва трансферрин концентрациялари аниқланди. Референт миқдорлар сифатида соғлом шахслар когортасида 95 фоизли ишончли интервал миқёсида лаборатор маълумотлардан фойдаланилди.

Натижалар. ДГСБК беморларнинг 72,5 фоизида оғиз орқали темир препарати ва рекомбинант эритропоэтин терапияси фонида анемия персистенцияси аниқланди. Эритропоэтин резистентлиги патогенетик механизмига кўра: кофакторлар етишмовчилиги (57,47%); темир етишмовчилиги (24,14%), шундан 11,49% беморларда - функционал; анаболик етишмовчилик (18,39%); гемолитик анемия (14,94%); сурункали системали яллиғланишнинг активацияси (14,94%); апластик анемия (3,45%) аниқланди.

Хулоса: ДГСБК беморларда юқори дозаларда эритропоэтинни қўллаш фонида юрак-қон томир ва онкологик хавфнинг ошишини ҳисобга олган ҳолда, эритропоэтинга резистентлик механизмларини ва уларнинг компенсациясини аниқлаш мақсадида гемограмманинг индивидуал таҳлилини ўтказиш зарурдир. Бу эса беморларда анемиянинг патогенетик асосланган коррекция қилиш имкон беради.

Калит сўзлар: дастурий гемодиализ, ренал анемия, эритропоэтинга резистентлик, кофакторларнинг етишмовчилиги, темир танқислиги, гемолитик анемия, анаболик етишмовчилик, сурункали яллиғланиш фонидаги анемия, апластик анемия.

INFORMATIVITY OF THE HEMOGRAM IN PATIENTS RECEIVING PROGRAM HEMODIALYSIS

Daminov B.T., Ubaydullaeva B.N.

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

The aim of the study was to anemia in patients with terminal chronic kidney disease on program hemodialysis to determine the frequency of occurrence of various pathogenetic variants.

The study included 120 patients with CKD V receiving program hemodialysis. All patients routinely with anti-anemic goal was orally administered iron preparation 1 tablet once a day and EPPS (recombinant erythropoietin-beta) 50 IU/kg in with each hemodialysis.

Patients were examined for the presence of anemia. Sampling of venous blood with definition of common analysis evaluated the concentration of serum iron, ferritin, and transfer in a reference values laboratory use data obtained in a cohort of healthy volunteers with in a 95% confidence interval.

The study demonstrated that 72.5% of patients with HCBP during the therapy with oral iron preparations and recombinant erythropoietin observed persistence of anemia. Pathogenetic mechanisms of resistance to EPS were: cofactor deficiency (57.47%); iron deficiency (24.14%), while in 11.49% of patients - functional; anabolic deficiency (18.39%); hemolytic anemia (14.94%); chronic activation of systemic inflammation (14.94%); aplastic anemia (3.45%).

Given the increase in cardiovascular and cancer risk in patients with HCBP on the background of high doses of EPS, an individual hemogram analysis is needed to identify mechanisms of resistance to EPS and their compensation, which will improve the therapy of anemia in this group of patients.

Keywords: program hemodialysis, renal anemia, erythropoietin resistance, cofactor deficiency, iron deficiency, hemolytic anemia, anabolic deficiency, anemia against chronic inflammation, aplastic anemia.

Актуальность

Хроническая болезнь почек (ХБП) является значимой медицинской и социальной проблемой во всем мире [22,14,23]. Необратимо прогрессирующий характер патологии, связанный с потерей значительной доли функциональных единиц почек неизбежно приводит к возникновению потребности в заместительной терапии - гемодиализу или трансплантации донорской почки [20]. Количество больных, нуждающихся в гемодиализе, неуклонно растет, увеличиваясь на 55-60% каждые 3 года [18].

Анемия - это частое осложнение ХБП [6]. Развитие анемии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом основного заболевания, увеличением смертности у больных с терминальной стадией ХБП, как диализ-зависимых, так и не находящихся на программном гемодиализе. Основная причина ренальной анемии - это дефицит эндогенного эритропоэтина, как следствие нарушения почечной функции [24]. Однако и другие причины могут быть причастны к развитию этого осложнения, особенно в случае, если выраженность анемии не соответствует степени нарушения функционального состояния почек, присутствуют признаки дефицита железа, лейкопении и тромбоцитопении [16,25].

Анемия на фоне ХБП обычно является нормоцитарной и нормохромной. Такие гематологические параметры, как средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах позволяют уточнить этиологию анемии [17]. Кроме того, дополнительную информацию дают показатели цитометрии, включая количество и доля ретикулоцитов, в том числе ретикулоцитов с высокой и низкой флуоресценцией и незрелых ретикулоцитов, концентрация сывороточного железа, ферритина, трансферина и его сатурации, витамина B12, фолиевой кислоты, а также обнаружение скрытой крови в стуле [28,7,1,26].

Биохимические маркеры дефицита железа (сывороточная концентрация железа, ферритина, трансферина, его сатурация и концентрация растворимых рецепторов к трансферину) имеют ограниченное значение в случае функционального дефицита железа, поскольку они могут изменяться при различных клинических состояниях также, как и на фоне терапии ЭПС [2]. Чувствительным в этом аспекте является содержание гемоглобина в ретикулоцитах, которое отражает состояние гемопоэза [15]. Измерение этого параметра в периферической крови позволяет определить количество железа, доступного для эритропоэза в течение предшествующих 3-4х дней [13]. Еще выше значение этого показателя для диагностики функционального дефицита железа у больных на фоне ЭПС

терапии [4], а также как индикатора эффективности заместительной терапии препаратами железа [3].

В исследовании Томас [21] показан новый подход к диагностике функционального дефицита железа с использованием концентрации гемоглобина в ретикулоцитах и доли гипохромных эритроцитов. Факторы риска резистентности к ЭПС: абсолютный или относительный дефицит железа, желудочно-кишечные кровотечения, гемолиз, воспаление, инфекция, онкологическая патология, нарушения питания, дефицит фолиевой кислоты и витамина B12, неадекватный диализ, гипепаратиреозидизм, терапия ингибиторами ангиотензин превращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину, антитела к эритропоэтину, генетический полиморфизм.

Проблема увеличения сердечно-сосудистого и онкологического риска ассоциируется с высокими дозами эритропоэтина (эритропоэз стимулирующие средства - ЭПС). В свою очередь, применение высоких доз эритропоэтина является критерием недостаточной чувствительности к молекуле. Наиболее частой причиной резистентности к ЭПС является дефицит железа или снижение его биодоступности [12,27]. В целом дефицит железа отмечается у 50% больных ХБП [5,28], при этом, несмотря на применение внутривенных инфузий препаратов железа, частота анемий у больных ХБП достигает 37% [19], что свидетельствует о наличии других факторов, ответственных за резистентность к ЭПС.

За последние несколько лет определение анемии у больных ХБП изменилось. Так в 2004г в Европейском руководстве (EBPG) анемия определялась как снижение гемоглобина менее 11,5г/дл у женщин и менее 13,5г/дл у мужчин. У больных ХБП целевой уровень гемоглобина был определен как 12г/дл (гематокрит 33,%), при этом не рекомендовалось увеличение уровня гемоглобина выше 12г/дл у больных ХБП с фоновой кардиоваскулярной патологией [9]. В руководстве 2006 и 2007г (NKF/KDOQI) анемия определялась как снижение уровня гемоглобина ниже 13,5г/дл у мужчин и ниже 12г/дл у женщин, целевой уровень гемоглобина у больных ХБП - 11-12г/дл, в то время как повышение выше 13г/дл не рекомендуется в связи увеличением риска неблагоприятных эффектов [16,8]. KDOQI модифицировал это определение, добавив положение о закономерности снижения уровня гемоглобина у мужчин старше 60 лет [10]. В 2012г. группа по улучшению глобальных последствий почечных заболеваний (KDIGO) определила критерии анемии у лиц старше 15 лет ниже 13г/дл у мужчин и ниже 12г/дл у женщин [7].

В случае необходимости повышения дозы ЭПС на 25% и более, или 300 и более МЕд/кг/нед подкожно или 450МЕд/кг/нед внутривенно, или снижение кон-

центрации гемоглобина на 1г/дл и более, или персистирующая анемия с уровнем гемоглобина менее 10г/дл на фоне 2-4 недель лечения диагностируют резистентность к ЭПС (11). Эритропоэтин альфа должен вводиться в начальной дозе 50-100МЕд/кг подкожно 1-3 раза в неделю. В течение недели увеличение уровня гемоглобина должно составить не менее 0,3г/дл. Если через 1 месяц лечения динамика гемоглобина не соответствует описанной или концентрация его остается ниже 11г/дл, доза ЭПС увеличивается на 25%. Однако через 4 недели если уровень гемоглобина превышает 13г/дл, препарата временно останавливают, во избежание увеличения сердечно-сосудистого риска. Целевые параметры коррекции - поддержание гемоглобина 11-12г/дл или уровень гематокрита 33-36% [16].

Цель исследования - изучение информативности гемограммы у больных терминальной хронической болезнью почек на программном гемодиализе с определением частоты встречаемости различных патогенетических вариантов анемии.

Материал и методы

В исследование были включены 120 больных ХБП V, получающих программный гемодиализ (ГХБП). Средний возраст составил $54,52 \pm 12,99$ лет, средний стаж программного гемодиализа составил $25,63 \pm 21,01$ месяца, уровень креатинина крови $675,61 \pm 223,17$ мкг/л, мочевины - $25,60 \pm 15,38$ ммоль/л, общего белка крови - $50,25 \pm 4,98$ г/л. Все больные в плановом порядке с антианемической целью принимали пероральный препарат железа 1 таблетка в сутки однократно и ЭПС (рекомбинантный эритропоэтин-бета) 50МЕд/кг в/в с каждой процедурой гемодиализа.

Больные были обследованы на предмет наличия и характера анемии. Проводился забор венозной крови с определением общего анализа. Использовался прибор проточной цитометрии SYSMEX (Япония). Оценивалось количество и характеристика клеточного состава крови, включая ретикулоциты различной степени зрелости, ядросодержащие эритроциты, незрелые тромбоциты. Кроме того, оценивалось содержание железа сыворотки, ферритина и трансферина. Процедуры гемодиализа проводились каждые 3 дня. Забор крови проводился перед началом процедуры гемодиализа. В качестве референтных значений использованы данные лаборатории, полученные в когорте здоровых добровольцев в пределах 95% доверительного интервала.

Все данные заносились в сводные таблицы Excel с последующим расчетом средних арифметических величин, их стандартных отклонений и межгрупповых различий (использовался непарный критерий Стьюдента для двух групп).

Результат и обсуждение

Все больные, включенные в исследование, были распределены в зависимости от уровня гемоглобина крови. Больных с анемией было 87 человек (72,5%, больные с резистентностью к ЭПС в стандартных дозах), у остальных (33 больных - 27,5), уровень гемоглобина крови составлял 120г/л и более. В ходе исследования проводилось сравнение параметров гемограммы и обмена железа между группами больных с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина (табл. 1).

В целом больные ГХБП отличались (по сравнению с референтными значениями) сниженным уровнем гемоглобина и гематокрита, а также увеличением доли ретикулоцитов, в том числе и ретикулоцитов с высокой флуоресценцией. Кроме того, у больных ГХБП встречались ядросодержащие эритроциты и было увеличено количество незрелых гранулоцитов, что в купе с изменениями эритроидного ряда свидетельствует об ускоренном несовершенном гемопоэзе. СОЭ была увеличена у больных ГХБП, что отражает как воспалительный генез многих заболеваний, приведших к ГХБП, так и диспротеинемии в связи с нарушением фильтрационно-реабсорбционной функции почек. У больных ГХБП по сравнению с референтными значениями отмечалось снижение концентрации трансферина и увеличение концентрации ферритина, что может быть связано с хроническим воспалением и избыточным уровнем железа в организме, а в аспекте трансферина - с анаболическим дефицитом и кахексией, характерной для ГХБП, усугубляющейся гепаторенальной недостаточностью.

Сравнение больных ГХБП с анемией и с нормальным содержанием гемоглобина обнаружило, что анемия на фоне стандартной схемы ЭПС ассоциируется с длительным гемодиализным анамнезом ($30,05 \pm 21,82$ мес, против $16,28 \pm 15,08$, $p < 0,05$). Поскольку анемия являлась критерием формирования групп, уровень гемоглобина и гематокрита был достоверно ниже в группе анемии (в 1,52 раза оба показателя, $p < 0,001$). В среднем по группе анемия носила нормохромный характер, о чем свидетельствует сниженное число эритроцитов (в 1,54 раза, $p < 0,001$) и сопоставимые показатели содержания гемоглобина в эритроцитах и ретикулоцитах, концентрации гемоглобина в эритроцитах. Нормоцитарный характер анемии отражался в сопоставимых значениях абсолютного и относительного отклонения объемов эритроцитов. Абсолютное число ретикулоцитов было выше у больных без анемии, однако индексация к общему количеству эритроцитов не выявила существенного различия, то есть активность эритропоэза была сопоставимой в обеих группах.

Концентрация железа, ферритина и трансферина сыворотки не отличалась в зависимости от наличия анемии.

Выделение больных с признаками железодефицитной анемии на фоне ЭПС (табл.3) выявило, что эти больные отличались меньшим возрастом ($p < 0,001$), более выраженным снижением гемоглобина ($p < 0,05$) и большей активностью эритроидного ростка, что проявилось увеличением количества незрелых ретикулоцитов, преимущественно за счет клеток, богатых ядерным материалом (с высокой флуоресценцией), при сопоставимом общем количестве и доле ретикулоцитов ($p < 0,05$ для всех достоверных изменений в числе незрелых ретикулоцитов). Кроме того у этих больных отмечалось меньшее по сравнению с больными с другими формами анемии, количество незрелых тромбоцитов ($p < 0,05$). У больных железодефицитной анемией отмечается более низкий уровень железа сыворотки ($p < 0,01$) и ферритина ($p < 0,05$) и более высокий уровень трансферина ($p < 0,05$), что объясняется патогенезом анемии. Лейкоцитарная составляющая гемограммы не различалась в зависимости от характера анемии.

Эритроидная составляющая гемограммы и показатели обмена железа у больных ГХБП на фоне стандартной терапии ЭПС и пероральным препаратом железа в зависимости от уровня гемоглобина крови

Показатели	Референтные значения	Все больные ГХБП (n=120)	Гемоглобин ниже 120г/л (n=87)	Гемоглобин 120г/л и выше (n=33)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	3,5-5,2	3,59 $\pm$ 0,97	3,12 $\pm$ 0,50	4,81 $\pm$ 0,79***
Гемоглобин, г/л	11,7-16	<u>10,71$\pm$2,83</u>	9,34 $\pm$ 1,67	14,23 $\pm$ 2,08***
Гематокрит, %	35-47	<u>31,72$\pm$8,20</u>	27,72 $\pm$ 4,71	42,00 $\pm$ 5,99***
средний объем эритроцитов, fl	81-101	88,58 $\pm$ 6,06	88,94 $\pm$ 6,50	87,67 $\pm$ 4,77
ср содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	27-31	29,89 $\pm$ 2,32	29,96 $\pm$ 2,50	29,71 $\pm$ 1,82
ср концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	30-38	33,73 $\pm$ 1,24	33,67 $\pm$ 1,26	33,89 $\pm$ 1,20
разница между минимальным и максимальным объемом эритроцитов, пг	37-54	44,97 $\pm$ 5,40	45,02 $\pm$ 4,78	44,86 $\pm$ 6,87
относительное отклонение объемов эритроцитов, %	11,5-14,5	14,10 $\pm$ 1,97	14,07 $\pm$ 1,71	14,18 $\pm$ 2,59
абс количество ядросодержащих эритроцитов, $\cdot 10^{12}/л$	0	<u>0,00$\pm$0,01</u>	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00
ядросодержащие эритроциты, %	0	<u>0,03$\pm$0,08</u>	0,03 $\pm$ 0,09	0,01 $\pm$ 0,04
абс количество ретикулоцитов	17,5-88,4	72,76 $\pm$ 50,35	60,08 $\pm$ 28,39	105,37 $\pm$ 75,47*
ретикулоциты, %	0,5-1,7	<u>1,98$\pm$1,04</u>	1,92 $\pm$ 0,84	2,15 $\pm$ 1,44
незрелые ретикулоциты, %	3-15,9	12,89 $\pm$ 8,82	12,79 $\pm$ 8,81	13,14 $\pm$ 9,04
ретикулоциты с низкой флуоресценцией, %	83-97	86,03 $\pm$ 12,56	85,71 $\pm$ 13,75	86,86 $\pm$ 9,04
ретикулоциты с умеренной флуоресценцией, %	2,9-15,9	9,57 $\pm$ 4,21	9,62 $\pm$ 4,08	9,44 $\pm$ 4,62
ретикулоциты с высокой флуоресценцией, %	0-1,7	<u>3,35$\pm$5,29</u>	3,21 $\pm$ 5,46	3,70 $\pm$ 4,92
эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах, пг	28-35	34,18 $\pm$ 3,58	33,86 $\pm$ 3,88	35,01 $\pm$ 2,55
железо, мкмоль/л	6,6-26	16,11 $\pm$ 10,37	15,60 $\pm$ 9,73	17,42 $\pm$ 12,01
ферритин, нг/мл	5-148	<u>961,60$\pm$557,20</u>	932,64 $\pm$ 561,89	1027,81 $\pm$ 554,12
трансферин, г/л	2,02-3,64	<u>1,86$\pm$0,72</u>	1,86 $\pm$ 0,75	1,94 $\pm$ 0,42

Примечание: подчеркнутые значения - выходящие за границы референтных значений данные, полученные во всей когорте больных ГХБП, включенных в исследование. * - достоверность различия показателей между группами с нормальным и низким гемоглобином. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

У 13 больных обнаружено (14,94%) гиперрегенераторная активность эритроидного ростка - увеличение числа ретикулоцитов, что может свидетельствовать о гемолитическом характере анемии. Кроме избытка ретикулоцитов в этой группе больных обнаружено уменьшение незрелых форм тромбоцитов (1,78 $\pm$ 0,58 против 2,99 $\pm$ 1,93, $p < 0,01$) и увеличенная концентрация ферритина крови (1401,63 $\pm$ 136,54 против 1044 $\pm$ 474,97, $p < 0,001$), при сопоставимых показателях концентрации железа и трансферрина крови. Механизмом гемолиза может, является повреждение мембраны эритроцитов на мембране диализатора.

У 50 больных (57,47%) отмечалось увеличение концентрации гемоглобина в ретикулоцитах, что может свидетельствовать о дефиците кофакторов - витамина В12 и фолиевой кислоты. Причем такие гиперхромные ретикулоциты отмечались и у больных с гиперрегенераторной анемией (10 больных, 76,92%) и без повышения числа ретикулоцитов (40 больных, 54,05%, хи квадрат=2,56, $p > 0,05$).

Больные с увеличенным количеством гемоглобина в ретикулоцитах отличались большим возрастом (61,69 $\pm$ 11,13 против 50,82 $\pm$ 13,92лет, $p < 0,5$) и стажем программного гемодиализа (31,59 $\pm$ 19,34 против 18,00 $\pm$ 15,46мес, $p < 0,05$). Гематологически их показате-

ли отличались относительно увеличенным средним объемом эритроцитов (91,64 $\pm$ 4,43 против 87,91 $\pm$ 4,15, $p < 0,05$) и ср содержанием гемоглобина в эритроцитах (31,23 $\pm$ 1,11 против 29,72 $\pm$ 1,09, $p < 0,001$), но не концентрации гемоглобина в цельной крови в эритроцитах. То есть эритроцитарный ряд был макроцитарным, но не гиперхромным.

У 13 больных (14,94%) обнаружено увеличение общего количества лейкоцитов (12,72 $\pm$ 1,99 $\cdot 10^9/л$), преимущественно за счет нейтрофилов (увеличение их абсолютного количества (7,23 $\pm$ 0,97 $\cdot 10^9/л$) и относительной доли (84,13 $\pm$ 3,72%) на фоне снижения доли лимфоцитов и базофилов). У этих больных вероятным патогенетическим механизмом анемии является хроническое воспаление.

У 3-х больных (3,45%) отмечалась апластическая анемия, которая характеризовалась снижением всех клеток крови - не только эритроцитов, но и тромбоцитов (152 $\cdot 10^9/л$, 172 $\cdot 10^9/л$ и 179 $\cdot 10^9/л$) и лейкоцитов (2,6 $\cdot 10^9/л$, 3,1 $\cdot 10^9/л$, и 2,1 $\cdot 10^9/л$), при сохранении нормального соотношения субпопуляций лейкоцитов.

У 16 больных (18,39%) нормохромная нормоцитарная анемия не сопровождалась сдвигами лейкоцитарного и тромбоцитарного ростка. Вероятным меха-

Гематологические особенности больных анемией на фоне ГХБП и стандартной терапии ЭПС и пероральным препаратом железа в зависимости от наличия дефицита железа.

	Железодефицитная анемия (n=21)	Не железодефицитная анемия (n=66)
Возраст, лет	42,27±9,73	57,40±13,28***
Гемоглобин, г/л	8,12±2,05	9,66±1,42*
Гематокрит, %	24,97±5,83	28,42±4,17
средний объем эритроцитов, фл	84,09±10,05	90,17±4,65
ср содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	27,34±4,03	30,63±1,32*
ср концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	32,44±1,51	33,99±0,98*
разница между минимальным и максимальным объемом эритроцитов, пг	50,00±6,36	43,74±3,32*
относительное отклонение объемов эритроцитов, %	16,66±1,97	13,41±0,73***
абс количество ядросодержащих эритроцитов, *10 ¹² /л	0,01±0,01	0,00±0,00
ядросодержащие эритроциты, %	0,07±0,16	0,02±0,06
абс количество ретикулоцитов	54,75±25,88	61,44±29,12
ретикулоциты, %	1,86±0,83	1,93±0,85
незрелые ретикулоциты, %	23,02±13,03	10,18±4,81*
ретикулоциты с низкой флуоресценцией, %	76,98±13,03	87,94±13,16*
ретикулоциты с умеренной флуоресценцией, %	13,41±5,12	8,62±3,15*
ретикулоциты с высокой флуоресценцией, %	9,61±9,14	1,58±2,08*
эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах, пг	29,46±6,00	34,99±2,01*
общее количество лейкоцитов, *10 ⁹ /л	8,00±2,80	6,77±2,68
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	261,00±96,09	227,49±75,96
ширина распределения тромбоцитов, фл	10,37±0,77	11,60±1,90**
ср объем тромбоцитов, фл	10,01±0,48	10,56±0,92**
Доля крупных тромбоцитов, %	24,15±3,74	28,83±7,70**
Тромбокрит, %	0,25±0,09	0,22±0,08
незрелые тромбоциты, %	1,95±0,46	2,77±1,82*
СОЭ, мм/ч	22,18±20,82	27,08±21,01
железо, мкмоль/л	8,57±5,89	17,40±9,75**
ферритин, нг/мл	546,57±716,65	1110,56±453,39*
трансферин, г/л	2,87±1,25	1,63±0,32*

Примечание: * - достоверность различия показателей между группами. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

низмом анемии может быть анаболический (белковый) дефицит, что косвенно подтверждается низким уровнем трансферрина крови у этих больных ($1,66 \pm 0,37$ г/л).

Заключение

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у 72,5% больных ГХБП на фоне терапии пероральными препаратами железа и рекомбинантным эритропоэтином в стандартной дозе (50 МЕ/кг) каждые 3 дня отмечается персистенция анемии, отражая резистентность заболевания к ЭПС. Патогенетическими механизмами резистентности к ЭПС были (соответственно частоте встречаемости в обследованной когорте больных):

дефицит кофакторов (57,47%);
дефицит железа (24,14%), при этом у 11,49% больных - функциональный;
анаболический дефицит (18,39%);

гемолитическая анемия (14,94%);
хроническая активация системного воспаления (14,94%);
апластическая анемия (3,45%).

Учитывая увеличение сердечно-сосудистого и онкологического риска у больных ГХБП на фоне применения высоких доз ЭПС, необходим индивидуальный анализ гемограммы с целью выявления механизмов резистентности к ЭПС и их компенсации, что позволит улучшить терапию анемии в этой группе больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Abensur H. Anemia da doen? a renal cr?nica. // J Bras Nefrol. 2004; 26(3): 26-28.
2. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. // Clin Chem. 2003; 49(10):1573-1578.
3. Brugnara C., Laufer M.R., Friedman A.J., Bridges K., Plat O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. // Blood. 1994; 83(10): 3100-3101.

4. Fishbane S., Shapiro W., Dutka P., Valenzuela O.F., Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2001; 60(6): 2406-2411.
5. Hutchinson F.N., Jones W.J. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with endstage renal disease. // *Am J Kidney Dis.* 1997; 29(5): 651-657.
6. Kazmi W.H., Kausz A.T., Khan S., Abichandani R., Ruthazer R., Obrador G.T. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. // *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4): 803-812.
7. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. // *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 279-335
8. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. // *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(3): 471-530.
9. Locatelli F., Aljama P., Barany P., Canaud B., Carrera F., Eckardt K.U. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. // *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(Suppl. 2):ii1-ii47.
10. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U., Wiecek A., Vanholder R., ERA-EDTA ERBP Advisory Board Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). // *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(2): 348-354.
11. Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C., Bommer J., Andreucci V.E., Piera L. Anaemia in hemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). // *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(1): 121-132.
12. Macdougall I.C., Hutton R.D., Coles G.A., William J.D. The use of erythropoietin in renal failure. // *Postgrad Med J.* 1991; 67(783): 9-15.
13. Mast A.E., Blinder M.A., Dietzen D.J. Reticulocyte hemoglobin content. // *Am J Hematol.* 2008; 83(4): 307-310.
14. McClellan, W., Aronoff, S.L., Bolton, W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. // *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501-1510.
15. Mittman N., Sreedhara R., Mushnick R., Chattopadhyay J., Zelmanovic D., Vaseghi M. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. // *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(6): 912-922.
16. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. // *Am J Kidney Dis.* 2006; 26(Suppl. 3):1-145.
17. Ribeiro-Alves M.A., Gordan P.A. Diagnóstico de Anemia em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica. // *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1 Suppl. 1): 9-12.
18. Saran, R., Li, Y., Robinson, B. et al. US Renal Data System 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. // (Svii, S1-Svii, 305) *Am J Kidney Dis.* 2016; 67
19. Sesso R.C., Lopes A.A., Thome F.S., Lugon J.R., Watanabe Y., Santos D.R. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise 2012. // *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1): 48-53.
20. Stauffer, M.E. and Fan, T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. // *PLoS One.* 2014; 9: e84943
21. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. // *Clin Chem.* 2002; 48(7): 1066-1076.
22. Даминов Б.Т. Состояния и перспективы развития службы нефрологии и гемодиализа в Республике Узбекистан. // *Организация и управление здравоохранением.* - Ташкент, 2018; 11: 42-48.
23. Даминов Б.Т., Мирзаева Б.М. Сосудистая кальцификация у больных терминальной почечной недостаточностью // *Тиббиётда янги кун.* 2019; 26(2): 218-221.
24. Жуманазаров С. Б. Жаббаров А.А., Ходжанова Ш.И. Влияние эритропоэтина на эритропоэз у больных с хронической болезнью почек диабетической этиологии на преддиализных стадиях // *Вестник Ташкентской Медицинской Академии.* - Ташкент, 2017; 2: 5-8.
25. Айтбаев К.А. и др. Нефронная анемия: прогресс в понимании патофизиологии и потенциал новых подходов к безопасной терапии // *Клиническая лабораторная диагностика.* - М., 2017; 61(2): 735-741.
26. Лапина Е. С. Структура причин железодефицитного состояния у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Е.С.Лапина, М.М.Батюшин // *Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике: материалы межрегиональной конференции терапевтов Юга России.* - Ростов-на-Дону, 2014.-с.87-88.
27. Милованов Ю.С. и д. Факторы риска развития анемии на ранних стадиях хронической болезни почек. // *Терапевтический архив.* - М., 2017; 89(6): 41-47.
28. Эгамбердиева Д. А., Султанова С.М. Коррекция ренальной анемии в диализных стадиях хронической болезни почек с учетом метаболизма железа. // *Терапевтический вестник Узбекистана.* - Ташкент, 2018; 4: 107-109.
1. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. // *J Bras Nefrol.* 2004; 26(3): 26-28.
2. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. // *Clin Chem.* 2003; 49(10):1573-1578.
3. Brugnara C., Laufer M.R., Friedman A.J., Bridges K., Plat O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. // *Blood.* 1994; 83(10): 3100-3101.
4. Fishbane S., Shapiro W., Dutka P., Valenzuela O.F., Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2001; 60(6): 2406-2411.
5. Hutchinson F.N., Jones W.J. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with endstage renal disease. // *Am J Kidney Dis.* 1997; 29(5): 651-657.
6. Kazmi W.H., Kausz A.T., Khan S., Abichandani R., Ruthazer R., Obrador G.T. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. // *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4): 803-812.
7. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. // *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 279-335
8. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. // *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(3): 471-530.
9. Locatelli F., Aljama P., Barany P., Canaud B., Carrera F., Eckardt K.U. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. // *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(Suppl. 2):ii1-ii47.
10. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U., Wiecek A., Vanholder R., ERA-EDTA ERBP Advisory Board Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). // *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(2): 348-354.
11. Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C., Bommer J., Andreucci V.E., Piera L. Anaemia in hemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). // *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(1): 121-132.
12. Macdougall I.C., Hutton R.D., Coles G.A., William J.D. The use of erythropoietin in renal failure. // *Postgrad Med J.* 1991; 67(783): 9-15.
13. Mast A.E., Blinder M.A., Dietzen D.J. Reticulocyte hemoglobin content. // *Am J Hematol.* 2008; 83(4): 307-310.
14. McClellan, W., Aronoff, S.L., Bolton, W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. // *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501-1510.
15. Mittman N., Sreedhara R., Mushnick R., Chattopadhyay J., Zelmanovic D., Vaseghi M. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. // *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(6): 912-922.
16. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. // *Am J Kidney Dis.* 2006; 26(Suppl. 3):1-145.
17. Ribeiro-Alves M.A., Gordan P.A. Diagnóstico de Anemia em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica. // *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1 Suppl. 1): 9-12.
18. Saran, R., Li, Y., Robinson, B. et al. US Renal Data System 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. // (Svii, S1-Svii, 305) *Am J Kidney Dis.* 2016; 67
19. Sesso R.C., Lopes A.A., Thome F.S., Lugon J.R., Watanabe Y., Santos D.R. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise 2012. // *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1): 48-53.
20. Stauffer, M.E. and Fan, T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. // *PLoS One.* 2014; 9: e84943
21. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. // *Clin Chem.* 2002; 48(7): 1066-1076.
22. Daminov B.T. Sostoyaniya i perspektivi razvitiya sluzhbi nefrologii i gemodializa v Respublike Uzbekistan. // *Organizatsiya i upravlenie zdorovooxraneniem.* - Tashkent, 2018; 11: 42-48.
23. Daminov B.T., Mirzaeva B.M. Sosudistaya kalsifikatsiya u bolnix terminalnoy pochechnoy nedostatochnostyu // *Tibbiyotda yangi kun.* 2019; 26(2): 218-221.

24. Jumanazarov S. B. Jabbarov A.A., Xodjanova SH.I. Vliyaniye eritropoetina na eritropoez u bolnix s xronicheskoy boleznuyu pochek diabeticheskoy etiologii na preddializnix stadiyax // Vestnik Tashkentskoy Meditsinskoy Akademii. - Tashkent, 2017; 2: 5-8.
25. Aytbaev K.A. i dr. Nefrogennaya anemiya: progress v ponimaniy patofiziologii i potencial novix podxodov k bezopasnoy terapii // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. - M., 2017; 61(2): 735-741.
26. Lapina E. S. Struktura prichin jelezodefitsitnogo sostoyaniya u patsientov s terminalnoy stadiyey xronicheskoy boleznii pochek / E.S.Lapina, M.M.Batyushin // Innovatsionnie texnologii v terapii: ot klinicheskix issledovaniy k praktike: materialy mejregionalnoy konferensii terapevtov YUga Rossi.- Rostov-na-Donu, 2014.-s.87-88.
27. Milovanov YU.S. i d. Faktori riska razvitiya anemii na rannix stadiyax xronicheskoy boleznii pochek. // Terapevticheskiy arxiv. - M., 2017; 89(6): 41-47.
28. Egamberdieva D. A., Sultanova S.M. Korrektsiya renalnoy anemii v dodializnix stadiyax xronicheskoy boleznii pochek s ucheto metabolizma jeleza. //Terapevticheskiy vestnik Uzbekistana. - Tashkent, 2018; 4: 107-109.

Поступила 03.06. 2019

УДК:616-005+616-019

ҲОМИЛАДОРЛИК, ТУҒРУҚ ВА ТУҒРУҚДАН КЕЙИНГИ ДАВРЛАРДА ВИЛЛЕБРАНД КАСАЛЛИГИ ВА ДВС-СИНДРОМИ БИЛАН БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ

Жумаев М.Ф., Мамасалиев Н.С., Ибрагимова С.Р.

Андижон давлат тиббиёт институти ва РШТЁИМ АФ, Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Кенг тарқалган ва тавсия этилган клиник тавсиялар таҳлил қилинади. Виллебранд касаллиги ва ДВС синдроми бўлган ҳомиладор аёлларни ҳомиладорлик даврида, туғруқ давомида ва туғруқдан кейинги даврда олиб бориш масалалари ёритилган.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, туғруқ, туғруқдан кейинги давр, Виллебранд касаллиги, ДВС-синдром.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА И ДВС-СИНДРОМОМ

Жумаев М.Ф., Мамасалиев Н.С., Ибрагимова С.Р.

Андижанский государственный медицинский институт и АФ РНЦЭМП, Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

Обсуждаются широко рекомендованные клинические рекомендации. Освещены практические аспекты ведения родов и послеродового периода у беременных с болезнью Виллебранда и ДВС-синдромом.

Ключевые слова: беременность, роды, послеродовой период, болезнь Виллебранда, ДВС-синдром.

TACTICS OF THE MANAGEMENT OF PREGNANCY, GENERA AND THE OTHER LOCAL PERIOD IN PATIENTS WITH VILLEBRAND DISEASE AND ICE SYNDROME

Jumaev M.F., Mamasaliev N.S., Ibragimova S.R.

Andijan State Medical Institute and AF RSCMP, Bukhara State Medical institute named after Abu Ali Ibn Sina.

✓ Resume,

Widely recommended clinical guidelines are discussed. The practical aspects of the management of labor and the postpartum period in pregnant women with von Willebrand disease and DIC are described.

Key words: pregnancy, childbirth, the postpartum period, Willebrand disease, DIC.

Долзарблиги

Ушбу касалликнинг 3-типи ва турли оғирлик даражалари ҳомиладорлик даврида учрайди. Касалликнинг моҳияти-патологик ўзгаришга учраган Виллебранд омили билан келтирилиб чиқариладиган ауто-сомли наслий геморрагик диатез бўлиб ҳисобланади. Виллебранд омили (ВО) эндотелиал ҳужайралар ва мегакариоцитлар томонидан синтезланадиган оқсил, у тромбоцитлар қопқоқларни ҳосил бўлишида иштирок этади ва зардобда VII-чи омилини парчаланишдан ҳимоялайди. Касаллик гени 12-чи хромосомада жойлашган. Аниқ сабаби ноаниқ, умумий популяцияда учраб туриши ҳар 100 000 аҳолига 2 та га тўғри келади

ёки аҳоли орасида орфан касаллик сифатида учрайди. ВО VIII омилини ажралишида бевосита иштирок этади [3,9].

Унинг учун хос белги умрбод қон оқишига мойилликни сақланиб туриши ва унга қўшилиб қуйидаги аломатлар аниқланади: Қон кетиш енгил даражасида ўзгармайди ва оғир даражасида узаяди, тромбоцитлар сони нормада қолади (2В типиди пасаяди), АЧТВ оғир даражаларида узаяди ва енгил даражасида ўзгармай қолади, протромбин вақти меъёрида қолади, VIII омили камаяди ВО антигени камаяди (латексли иммунли таҳлил билан ёки ELISA усули ёрдамида аниқланади), ристоцетин-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси (ВОни ристоцетинга юқори сезгирлиги-2В