Бөөрний архаг өвчний үеийн цус багадалтын эмнэлзүйн асуудалд

Э.Байгалмаа[1], Ц.Одгэрэл[1], Г.Солонго[1], Г.Сосорбурам[1], А.Төмөртогтох[1], Б.Батчимэг[1], Э.Чоймаа[1], Д.Мөнхбаатар[1],Т.Ариунаа[1]

[1]АШУҮИС

Түлхүүр үг:
Бөөрний архаг өвчин
Бөөрний дутагдал
Цус багадалт
Эритропоэтин

Товч утга: Сүүлийн 20-д жилийн байдлаар бөөр шээсний замын өвчин эмгэг нь нийт хүн амын өвчлийн тэргүүлэх 5 шалтгаанд орсоор ирсэн ба залуу хүмүүсийн өвчлөл нас баралтын шалтгаан дотор дэд байр эзэлдэг[1]. Бөөрний архаг өвчин (БАӨ) бөгөөд түүний эцсийн шат болох бөөрний архаг дутагдлын (БАД) тохиолдлын тоо жил ирэх тусам өссөөр байна. БАД-ын эцсийн үе шатанд хийгдэх гемодиализ эмчилгээ нь Монгол улсад 1975 оноос, бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ 2006, хэвлийн диализ 2014 оноос хийгдэж эхэлсэн. БАД-ын эцсийн шатны эмчилгээний дийлэнх хувийг гемодиализ эзэлж байна. Манай улсад жилд БАД-ын эцсийн шатны 100–140 тохиолдол бүртгэгддэг байна[2]. БАД даамжрал болон орлуулах эмчилгээний үр дүн, амьдралын чанарт сөргөөр нөлөөлөх хүчин зүйлийн нэг нь цус багадалт бөгөөд эмчлээгүй тохиолдолд гематокритийн хэмжээ 18-24% хүртэл буурах нь нийтлэг байдаг.[3-6] БАӨ-тэй хүмүүст ЭПО-ы дутагдал, улаан эсийн амьдрах хугацаа богиносох, төмрийн солилцооны алдагдал зэрэг олон шалтгааны улмаас цус багадах ба цусны шинжилгээнд илрэх өөрчлөлт, тохиолдол болон илрэх шинж нь бөөрний үйл ажиллагааны дутагдлын зэрэг, БАӨ-ний үе шатаас хамаарч харилцан адилгүй байна.

Эритропоэтины дутагдлаас үүсэх цус багадалт: Эритропоэтины дутагдал, улаан эсийн үүсэл болон амьдрах хугацаа багасах нь бөөрний дутагдалтай өвчтний цус багадалтын үндсэн шалтгаан болж байна[10]. Бөөрний паренхим бүтцийн алдагдал болон гемоглобины хүчилтөрөгчийн ханалтын бууралт нь хоёрдогчоор эритропоэтины үүсэлт багасдаг.[11,12] Үр дүнд нь улаан эсийн үүсэл ч мөн буурдаг.[13]

Улаан эс задрах: Уреми нь цус төлжилтийг дарангуйлж, улаан эсийн амьдрах хугацаа богиносгосноос цус багадалт үүснэ. БАД, иммун-васкулит болон холбогч эдийн эмгэгийн үед болон цус задрал-уремийн хам шинж, бүлэнт ялтас цөөрөх эмгэгийн үед сонгомлоор микроангиопатийн цус задралын шинжүүд гарна.

Цус алдалтаас үүдэх цус багадалт: Уремийн үед ялтсын үйл ажиллагаа дарангуйлагдснаас цус алдаж, улмаар төмөр дутагдалд хүргэнэ. Гемодиализ хийлгэж байгаа өвчтнүүдэд диализийн гуурсанд бага хэмжээтэй ч цус заавал үлддэг нь төмөр дутагдалд хүргэх бас нэг шалтгаан болдог. Диализ хийлгэсний дараа төмрийн исэлдэлт удаашран төмөр дутагдахад гемоглобины нийлэгжилт буурч цус багадана.[15] Дээрх шалтгаануудын улмаас БАӨ-тэй хүмүүс жилд 1-3 гр төмөр алддаг нь цаашлаад төмрийн нөөц нь шавхагдаж төмөр дутагдлын цус багадалт үүсэх нөхцөл болдог[24]. Бөөр-шээсний замын эмгэгийн улмаас макро-, микрогематури үүсэх нь аажимдаа төмөр дутагдлын цус багадалтанд хүргэдэг. БАӨ-ний үед хепсидин ихэсдэг нь төмрийн шимэгдэлтийг бууруулж төмөр дутагдалт хүргэхээс гадна ретикул-эндотельд төмрийг түгжсэнээс төмрийн хувиарлалт алдагддаг.

Цус үүсэл дарангуйлагдаж цус багадах: Бөөрний эмгэгийн үед Витамин D3-ийн дутагдах, органик биш фосфатын түвшин нэмэгдэх нь хоёрдогчоор гиперпаратироидизм үүсгэдэг. Үр дүнд нь яс сийрэгжиж, ясны хэм сорвижиж, эцэст нь цус үүсэл дарангуйлагдаж цус багаддаг. Ийм хэлбэрийн цус багадалт эритропоэтин эмчилгээнд үр дүнгүй.

Эмийн нөлөөгөөр үүсэх цус багадалт: Бөөрний өвчтэй хүмүүст ангиотен-зин хувиргагч ферментийг саатуулагч/рецепторыг хориглогчийг хэрэглэх нь цус багадалтанд хүргэдэг. Ангиотензин хувиргагч ферментийг саатуулагч/рецеп-торыг хориглогч нь шавиа чөмөгний үйл ажиллагааг дарангуйлагч N - ацетил - серил - аспертил - лизил - пролайны түвшинг ихэсгэснээр төлжилтгүй цус багадалт үүсдэг.

Цус үүсэлтэнд оролцдог факторуудын дутагдлаас үүсэх цус багадалт: Улаан эсийн эрчимжүүлэгчдийг байнга хэрэглэснээр улаан эсийн үүсэл эрчимжих ч сийвэн дэх төмрийн нөөцийг багасгаснаар төмөр дутагдлын цус багадалт үүсдэг. БАД-ын үед төмөр дутагдал үүсэхэд 25-аминхүчлээс тогтсон, элэгнээс ялгарч бөөрөөр дамждаг медиатор болох хепсидин чухал үүрэгтэй.

Хепсидиний хэмжээ ихэссэнээр нарийн гэдэсний ханаар төмөр шимэгдэх нь буурч, ретикулэндотелиал системээс төмөр хуралдаж, гепатоцит эсэд нөөцлөгдсөнөөр гемийн нийлэгжилт буурч гипохромын цус багадалт үүсдэг.[14]

Диализийн үеийн цус багадалт: Энэ нь БАӨ-тэй хүмүүст байнга тохиолдох хүндрэл бөгөөд цус багадалттай холбоотой бусад эмнэлзүйн үр дагавар, өвчлөл, нас баралтыг ихэсгэж 19,20 амьдралын чанарын буурахад ихээхэн нөлөөлдөг.[21]

Шинжилгээнд гарах өөрчлөлт: Захын цусны шинжилгээнд гемоглобин 50-100 г/л хүртэл буурна, MCV хэвийн, захын цусны түрхэц дээр нормохромын улаан эсүүд, шистоцит, акантоцит харагдана. Цагаан эс, ялтсын хэлбэр хэмжээ өөрчлөгдөхгүй. АНУ-д хийгдсэн Үндэсний эрүүл мэнд, хоол тэжээлийн нэгдсэн судалгаагаар (NHANES) бөөрний түүдгэнцрийн шүүлтийн хурд (тТШХ) эрэгтэйчүүдэд 75 мл/мин-аас бага, эмэгтэйчүүдэд 45 мл/мин-аас буурахад гемоглобины түвшин буурч эхэлж байгааг тогтоосон[22]. БАӨ-тэй нийт эмчлүүлэгчдийн дунд цус багадалтын тархалт их байсан ба гемоглобиний дундаж хэмжээ БАӨ-ний 1 ба 2-р үед 12.8 ± 1.5 г/дл , БАӨ-ний 3-р үед 12.4 ± 1.6 г/дл, БАӨ-ний 4-р үед 12.0 ± 1.6 г/дл , БАӨ-ний 5-р үед 10.9 ± 1.6 г/дл байх нь[23] гүнзгийрүүлэх хүчин зүйл болдог.[27-31]

БАӨ-ний цус багадалт нь ихэвчлэн нормохром, нормоцит шинжтэй байдаг ч цус багадалтанд хүргэсэн шалтгаан, эмгэг жамын үйлчлэлээс хамаарч макроцитын эсвэл микроцитийн цус багадалт үүсгэдэг[32]. Лейкопени буюу тромбоцитопени хавсарсан макроцитын цус багадалт нь хорт бодис, хоол тэжээлийн дутагдал болон миелодисплазийн үүдэлтэй цус үүсэлт дарангуйлагдсныг илтгэнэ. Гипохром цус багадалт нь төмрийн дутагдлыг илэрхийлнэ. Харин төмрийн нөөц ханалттай эсэхийг сийвэн дахь ферритины хэмжээ, трансферрины ханалт, MCH, MCV, MCHC зэрэг үзүүлэлтээр тодорхойлно.[33]

Эмчилгээ, хяналтын асуудалд:

- Бөөрний эмгэгтэй хүмүүст гемоглобины түвшинг 115 г/л-ээс аль болох багасгахгүй байлгахаар чармайх нь зүйтэй. Гемоглобиноос биш, шинж тэмдгээс хамаарч богино хугацаанд улаан эсийг сэлбэнэ. Бөөрний эмгэгийн төгсгөлийн шатанд бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний асуудал тавигддаг тул цус сэлбэх шаардлага гарсан тохиолдолд цагаан эсгүйжүүлсэн улаан эсийг хэрэглэх нь зүйтэй. Цус багадалтанд хүргэсэн шалтгааныг илрүүлж, тохирсон арга хэмжээг авсанаар цус сэлбэлтийн тоог бодитой бууруулах боломжтой.
- Шинжилгээний үндсэн дээр төмөр эсвэл фолийн хүчлийн дутагдлыг нөхөх. Диализ хийгддэг өвчтөнүүдэд 3 сар тутам төмрийн үзүүлэлтийг хянаж, ферритины түвшин 100 нг/дл-ээс доош байгаа тохиолдолд төмрийг нөхөх шаардлагатай. Байнгын диализ нь фолийн дутагдалд хүргэдэг тул сэргийлэх зорилгоор фолийн хүчлийг нэмж өгөх нь өвчтөнд тустай.
- Бөөрний шалтгаант цус багадалтын эмчилгээнд эритропоэтиныг хэрэглэх нь үр дүн сайтай. БАД-ын цус багадалтын эмчилгээнд Эритропоэтинийг 1980-д онд хэрэглэж эхэлснээр эмчилгээний үр дүн сайжирч хүндрэх байдал буурсан гэж судлаачид үздэг[7]. 50-100 нэгж/кг-аар долоо хоногт 3 удаа арьсан доор тарьж хэрэглэнэ. 10 долоо хоногоос бага хугацаанд үр дүн илрэх ба тунг бууруулж барих тунд шилжүүлнэ. Олон улсын бөөрний нийгэмлэгээс эритропоэтиныг хэрэглэх, хянах зааварчилгаа гаргасан байдаг. Эритропоэтин эмчилгээ нь өртөг өндөр хэдий ч өвчтөний амьдралын чанарыг сайжруулах, цус сэлбэлтийг багасгах, биед төмөр хуримтлагдах шинж үүсгэдэггүй зэрэг давуу талтай ч артерийн даралт ихсэх, улаан эсийн үүсэл дарангуйлагдаж аплази үүсэх, тромбоз үүсгэх хандлага ажиглагддаг.

KDIGO-ийн удирдамжийн дагуу БАӨ бүхий өвчтөнүүдэд гемоглобины үе шатаас хамааран тодорхой давтамжтай тодорхойлж байх шаардлагатай[43].

а) Мэдэгдэхүйц цус багадалтгүй өвчтөнд гемоглобиний түвшинг эмнэлзүйн шинж тэмдгээр (хэм алдагдал, астени, амьсгаадалт, тахикарди гэх мэт) тодорхойлно.

- БАӨ-ний 3-р үед (тТШХ 60–30 мл/мин/1.73м2) жилд дор хаяж нэг удаа
- Диализ эмчилгээнд хамрагдаагүй БАӨ-ний 4-5 үед (тТШХ <30 мл/мин/1.73 м2) жилд дор хаяж 2 удаа
- Гемодиализ (ГД) эсвэл хэвлийн диализ хийлгэж буй (ХД) 5-р үе шатны өвчтөнд дор хаяж 3 сар тутамд

б) Цус багадалттай, эритропоэтин эмчилгээ хийлгэдэггүй өвчтөнд гемоглобиний түвшинг эмнэлзүйн хувьд дараах байдлаар хэмжих шаардлагатай

- Хэвлийн диализ хийлгэж байгаа БАӨ-ний 5-р үе шатны эсвэл БАӨ–тэй диализ хийлгээгүй , БАӨ-ний 3-5-р түвшний өвчтөнд дор хаяж 3 сар тутамд.
- Гемодиализ хийлгэж буй БАӨ-ний 5-р үе шатанд байгаа өвчтөнүүдэд сар тутамд

в) Эритропоэтин эмчилгээ хийлгэж байгаа цус багадалт бүхий өвчтөнүүдэд дараах байдлаар үнэлэх

- Засралын үед сар бүр үзэх
- Засралын үед диализ хийлгээгүй БАӨ-тэй өвчтөнүүдэд 3 сар тутамд, гемодиализ хийлгэсэн БАӨ-ний 5-р үед байгаа өвчтөнүүдэд сар бүр үзэх, хэвлийн диализ хийлгэж буй БАӨ-ний 2-р үед байгаа өвчтөнүүдэд 2 сар тутамд тус тус үзнэ.

Гемодиализ хийлгэж буй БАӨ-ний 5-р үе шатанд диализ эхлэхээс өмнө болон долоо хоногийн дотор цусны шинжилгээг авахыг зөвлөдөг.

Ном зүй:

1. *Health Indicators. In: Development CfH, ed. Ulaanbaatar, Mongolia: Bit Press LLC; 2017:73-75.*
2. *Hyodo T, Fukagawa M, Hirawa N, et al. Present status of renal replacement therapy in Asian countries as of 2016: Cambodia, Laos, Mongolia, Bhutan, and Indonesia. Renal Replacement Therapy. March 20 2019;5(1):12.*
3. *Schmid H, Schiffl H, Lederer SR. Pharmacotherapy of end-stage renal disease. Expert opinion on pharmacotherapy. Mar 2010;11(4):597-613.*
4. *Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. Current medical research and opinion. Oct 2006;22(10):1929-1937.*
5. *Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. Kidney international. Jan 2009;75(1):15-24.*
6. *KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. Sep 2007;50(3):471-530.*
7. *Hayat A, Haria D, Salifu MO. Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease. Patient Prefer Adherence. 2008;2:195-200.*
8. *Caro J EA. Biologic and immunologic erythropoietin in extracts from hypoxic whole rat kidneys and in their glomerular and tubular fractions. J Lab C/in Med. 1984;103:922-931.*
9. *Schuster SJ CJ, Erslev AJ Erythropoietin: current concepts and future prospects . Hematol Pathol. 1987;1:193-201.*
10. *Anagnostu A, Fried, W, Kurtsman, NA. . Hematological consequences of renal failure. BM Brenner, FC Rector (Eds.) The Kidney. WB Saunders, Philadelphia. 1981:2184-2196.*
11. *Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2018;19(2):389.*
12. *Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Renal Hypoxia in CKD; Pathophysiology and Detecting Methods. Frontiers in Physiology. 2017-February-21 2017;8(99).*
13. *Freedman M, Saunders, EF, Cattran, DC et al,. Ribonuclease inhibition of erythropoiesis in anemia of uremia. Am J Kidney Dis. 1983;2:530-533.*
14. *T: G. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;1:29-35.*
15. *Schafer Al CR, Dluhy T, Cooper B, Gleason RE,, Soeldner IS BH, 1981. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults.. N Engi J Med. 1981;304:319—324,.*
16. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organization technical report series. 1968;405:5-37.*
17. *Robinson BE. Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. Journal of the American Medical Directors Association. Nov 2006;7(9 Suppl):S3-6; quiz S17-21.*
18. *Floege Jr, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010.*
19. *Obrador GT, Pereira BJ. Anaemia of chronic kidney disease: an under-recognized and under-treated problem. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2002;17 Suppl 11:44-46.*
20. *Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Jan 2004;19(1):121-132.*
21. *Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Sep 2001;38(3):443-464.*
22. *Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Archives of internal medicine. Jun 24 2002;162(12):1401-1408.*
23. *McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Current medical research and opinion. Sep 2004;20(9):1501-1510.*
24. *Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. May 2004;19 Suppl 2:ii1-47.*
25. *New JP, Aung T, Baker PG, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. May 2008;25(5):564-569.*
26. *Eckardt KU. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. Nephron. 1994;67(1):7-23.*
27. *Onoyama K, Sanai T, Motomura K, Fujishima M. Worsening of anemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid in chronic hemodialysis patients. Journal of cardiovascular pharmacology. 1989;13 Suppl 3:S27-30.*
28. *Hirakata H, Onoyama K, Hori K, Fujishima M. Participation of the renin-angiotensin system in the captopril-induced worsening of anemia in chronic hemodialysis patients. Clinical nephrology. Jul 1986;26(1):27-32.*
29. *Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. American journal of nephrology. 1984;4(6):355-360.*
30. *Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Oct 1990;50(6):611-618.*
31. *Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Lyle PA, Toto RD. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes. Kidney international. Mar 2008;73(5):630-636.*
32. *Nissenson AR. Erythropoietin and peritoneal dialysis: the efficacy of intraperitoneal dosing. Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 1992;12(4):350-352.*
33. *Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Nov 2003;18 Suppl 8:viii29-35.*
34. *Auer J, Oliver DO, Winearls CG. The quality of life of dialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum. 1990;131:61-65.*
35. *Barany P, Pettersson E, Bergstrom J. Erythropoietin treatment improves quality of life in hemodialysis patients. Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum. 1990;131:55-60.*
36. *Barany P, Pettersson E, Konarski-Svensson JK. Long-term effects on quality of life in haemodialysis patients of correction of anaemia with erythropoietin. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1993;8(5):426-432.*
37. *Levin NW. Quality of life and hematocrit level. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Jul 1992;20(1 Suppl 1):16-20.*
38. *Nissenson AR. Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. Seminars in nephrology. Mar 1989;9(1 Suppl 2):25-31.*
39. *Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. Jul 2005;16(7):2180-2189.*
40. *Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. Arzneimittel-Forschung. 2010;60(6a):345-353.*

41. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med. Jan 8 1987;316(2):73-78.
42. Fishbane S, Lynn RI. The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. Clinical nephrology. Oct 1995;44(4):238-240.
43. Group KDIGOKAW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney international., Supplement 2012;2(4):279-335.