© Р.З.Исмагилов, А.С.Юсумбаева, 1998
УДК 616.155.194-08:616.61-008.64-089.163

Р.З.Исмагилов, А.С.Юсумбаева

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ[1]

R.Z.Ismagilov, A.S.Yusumbaeva

TREATMENT OF ANEMIAS IN PATIENTS WITH TERMINAL RENAL FAILURE IN PREPARING THEM TO KIDNEY TRANSPLANTATION

Отдел трансплантологии Научного центра хирургий им. А.Н.Сызганова, г. Алматы, Казахстан

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, анемия, лечение, трансплантация почки.
Key words: chronic renal failure, anemia, treatment, kidney transplantation.

В последние годы период реабилитации больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) удлиняется благодаря совершенствованию методов экстракорпоральной детоксикации и трансплантации почек. Несмотря на улучшение методов гемодиализной терапии, тяжесть состояния больного может быть обусловлена развитием многочисленных осложнений, в том числе нефрогенной анемии. Развитие анемии у больных с ТХПН ведет к возникновению хронической гипоксии, которая усугубляет действие уремической интоксикации. Одним из проявлений такого воздействия может быть левожелудочковая гипертрофия и дилатация левых отделов сердца [62]. Проблема лечения анемии для оптимальной реабилитации больных и подготовки их к трансплантации почки остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Анемия — один из самых ранних признаков почечной недостаточности. При хронических формах гломерулонефрита и пиелонефрита изменения эритропоэза имеют место уже на ранних стадиях заболевния, что в ряде случаев ведет к анемизации больных. При развитии почечной недостаточности, т. е. при снижении массы действующих нефронов, изменения в эритроне и степень анемии значительно нарастают [20, 23]. При снижении клубочковой фильтрации ниже 25% анемия обнаруживается у 100% больных [27].

Для разработки методов лечения анемии у больных с ТХПН и для более эффективной подготовки больных к трансплантации почки необходимо знать причины ее возникновения и факторы, влияющие на ее развитие.

Анемия при почечной недостаточности чаще всего гипопролиферативная, нормохромная, нормоцитарная с низким ретикулоцитозом [12]. В редких случаях может быть микро- или макроцитарной, гипохромной. Так, анемия у больных с уремией, находящихся на лечении гемодиализом, может иметь характер микроцитарной, гипохромной вследствие интоксикации аллюминием [36].

Причины развития и патогенез анемии у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) довольно сложны и в настоящее время находятся в поле зрения многих исследователей. В патогенезе почечной анемии принимают участие различные факторы, такие как недостаточность содержания эритропоэтина (ЭРП), действие уремических токсинов, увеличение «неэффективного» эритропоэза, повышенное разрушение эритроцитов вследствие изменения морфофункциональных свойств клеток красной крови и прогрессирования аутоиммунных процессов, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону метаболического ацидоза [10], гипопротеинемия, повышенные кровопотери в связи с увеличением геморрагического синдрома и ятрогенными вмешательствами. Действие этих факторов в той или иной степени выражено у больных с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом, и направлено на одну из главных систем кроветворной ткани —

[1] В журнале «Нефрология» (1997, т. 1, № 4, с. 12—18) был опубликован подробный обзор проф. Г.Д.Шостки, посвященный аналогичным проблемам. Несмотря на это, редколлегия сочла возможным опубликовать данную статью, поскольку в ней затронуты отдельные вопросы, представляющие интерес для нефрологов-трансплантологов.

эритрон. Процессы дифференциации и пролиферации в системе крови регулируются эритропоэтином, интерлейкином-3, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором.

Чувствительность к эритропоэтину возрастает по мере дифференциации эритроидных клеток. Его действие проявляется на ранних, а также на более поздних стадиях формирования эритроцитов, вплоть до ретикулоцитов [59].

Основными стимуляторами увеличения выработки эритропоэтина в норме являются уменьшение содержания в крови доступного для утилизации кислорода [3], снижение напряжения кислорода (pO_2) в ткани почки.

Основным источником ЭРП в организме являются почки [49]. А.М.Волжская и соавт. [3] подтвердили теорию о синтезе ЭРП в корковом веществе почек. J. Caro и соавт. [43] «помещают» образование эритропоэтина в трубчатые клетки проксимальных канальцев. Другие авторы считают, что эритропоэтинпродуцирующие клетки находятся в интерстициальной области, вблизи базолатеральной мембраны канальцев [66].

Известно, что недостаточность эритропоэтина является наиболее важным фактором возникновения почечной анемии [14]. Многие авторы, тем не менее, отмечают, что в отдельных случаях при самых тяжелых нарушениях функции почек содержание эритропоэтина в крови при уремии может быть даже повышенным [33]. Это объясняется тем, что пораженные почки все-таки вырабатывают гормон. То, что у анефричных больных обнаруживается ЭРП, свидетельствует о наличии внепочечных источников, продуцирующих гормон. Экстраренальным источником ЭРП является печень [45]. Однако синтез внеренального ЭРП не может компенсировать потребность в ЭРП при уремии.

При успешной трансплантации отмечается повышение уровня ЭРП с последующей его нормализацией [60]. Подъем уровня ЭРП в плазме крови больных происходит также во время криза отторжения почечного трансплантата [17], что доказывает роль почки в поддержании нормального эритропоэза.

Связь между ренин—ангиотензиновой системой и эритропоэзом до настоящего времени остается не совсем ясной. Применение ингибиторов ангиотензин-конвертируемого фермента усугубляет анемию у больных с ТХПН. Возможно, процесс ингибиции ангиотензин-конвертируемого фермента сопровождается вазодилатацией почечных сосудов и увеличением почечного кровотока, что, в свою очередь, подавляет продукцию эритропоэтина. Было отмечено, что у больных с ТХПН при применении ингибиторов ангиотензин-конвертируемого фермента значительно снижается ответ на экзогенный эритропоэтин [67].

В последние годы многие авторы отмечают влияние средних молекул (СМ) на регуляцию эритропоэза. Средним молекулам, накапливающимся у больных с уремией, отводится роль тормоза эритропоэза. В группу СМ входят простые и сложные пептиды с молекулярной массой от 300 до 5000 дальтон [4]. Они оказывают ингибирующее действие на целый ряд метаболических процессов: синтез гемоглобина, эритропоэз, угнетают синтез ферментов лактатдегидрогеназы, гексокиназы. Наиболее токсичной для эритропоэза является фракция с молекулярной массой 500—2500 дальтон, угнетающая синтез гема, глобина и протеина. В плазме крови больных с ТХПН содержание СМ на 1,5—2,0 порядка больше, чем у здоровых людей [5]. Такое содержание СМ в организме вполне определяет многообразие клинической картины уремического синдрома: гипертензия, олигоурия, остеопатия, анемия, диарея, неврологическая симптоматика.

Регулярный гемодиализ приводит лишь к умеренному снижению уровня СМ в сыворотке. В настоящее время существуют более эффективные пути удаления СМ из кровотока: гемодиафильтрация, гемоперфузия [22].

Ингибирующим действием на эритропоэз также обладают эндотоксины с высокой молекулярной массой, которые, вероятно, наряду со среднемолекулярными токсинами, изменяют пролиферативный потенциал эритробластов и блокируют рецепторы для эритропоэтина на клетках-мишенях, создавая тем самым количественные и качественные нарушения в эритропоэзе у больных с ТХПН [7].

Выявляемый в повышенном количестве в крови у больных с ТХПН паратгормон также считается универсальным уремическим токсином [50, 53]. Субтотальная паратиреоидэктомия у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, сопровождалась улучшением гематологических показателей [38]. У пациентов с гиперпаратиреоидизмом, проявляющимся тяжелыми нарушениями со стороны костной ткани, при лечении рекомбинантным человеческим эритропоэтином выявилась резистентность костного мозга к нему [61]. Паратиреоидный гормон может не оказывать непосредственного действия на эритропоэз, а стимулируя фиброзирование ткани костного мозга, затормаживать эритропоэтическую активность.

В костном мозге при нормальных и физиологических условиях до полноценных эритроцитов, выходящих в кровяное русло, доживают 90% клеток. До 10% эритроидных клеток разрушаются в костном мозге или выходят в крово-

ток, не достигнув полного созревания. Этот феномен обеспечивает равновесие в системе эритрона и называется «неэффективным» эритропоэзом. По мнению многих авторов, основной причиной нефрогенной анемии является увеличение доли «неэффективного эритропоэза». Последнее характеризуется тем, что часть эритробластов не заканчивает свой цикл дифференцировки до зрелых эритроцитов и разрушается в костном мозге, т. е. происходит внутрикостномозговой гемолиз [18]. При этом отмечается низкая пролиферативная активность костного мозга.

Наибольшей нагрузке в эритроне при применении различных методов экстракорпорального очищения крови подвергается эритроцит. В условиях уремии форма эритроцита значительно меняется, так как выявлена несостоятельность эритроцитов вследствие потери мембранами части липидного слоя, а также недостаточности энергосинтезирующих систем. Последнее, в свою очередь, ведет к уменьшению способности эритроцитов противостоять давлению в микроциркуляторном русле и способствует разрушению этих клеток [32]. Нарушения белкового состава мембраны эритроцита приводят к изменению антигенных свойств мембраны, что лежит в основе развития аутоиммунных процессов, приводящих также к разрушению клеток красной крови [25]. На «деформабильность» эритроцитов большое влияние оказывает такой метод экстракорпорального очищения, как гемодиализ. Показатель «деформабильности» эритроцитов у больных с ТХПН до гемодиализа снижен и повышается после сеанса гемодиализа.

Немаловажная роль в изменении эластических свойств принадлежит отрицательному заряду мембраны эритроцита. Постоянный отрицательный заряд поверхности эритроцитов необходим для биологических и химических процессов внутри клетки, для поддержания ее гомеостаза. Явления ацидоза влияют на заряд клетки, уменьшая его, что ведет к гибели клеток [26].

Особый интерес представляет проблема продолжительности жизни эритроцитов, особенно в условиях искусственного кровообращения, когда эритроциты подвергаются серьезной травматизации. В условиях уремии продолжительность жизни эритроцитов снижается. Причинами снижения продолжительности жизни эритроцитов служат уремические токсины, гемолиз, нарушение механической и осмотической резистентности данных клеток. Некоторые авторы указывают, что определенную роль в разрушении эритроцитов могут играть микроангиопатические нарушения. Подключение экстракорпорального контура еще больше усугубляет имеющиеся сдвиги. По данным М.И.Неймарка [13], у больных с ХПН при проведении гемодиализа развивается ДВС-синдром и микроэмболизация сосудов малого круга кровообращения. Увеличение содержания на поверхности мембран эритроцитов фибриногена способствует образованию внутрисосудистых агрегатов, что, в свою очередь, ведет к разрушению эритроцитов и их ускоренному фагоцитозу в ретикулоэндотелиальной системе [32].

Продолжительность жизни эритроцитов может уменьшаться вследствие активизации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). У больных с ТХПН уменьшение продолжительности жизни эритроцитов происходит под воздействием накапливающихся в крови продуктов ПОЛ [1]. Кроме того, проведение гемодиализа создает условия для стимуляции процессов ПОЛ в клетках крови [2]. Наряду с этим, в эритроцитах у больных с ТХПН ослаблена система антиоксидантной защиты (АОЗ), уменьшена активность одного из ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) [58].

Нарушение метаболизма глюкозы в эритроцитах выявляется во всех стадиях заболевания почек и ведет к нарушению целостности мембран. Это способствует ускоренному старению и более быстрому разрушению эритроцитов в сосудистом русле.

Железо является пластическим материалом для нормализации эритропоэза, дефицит которого у части больных с ТХПН служит важным патогенетическим фактором в формировании анемии. Содержание ионов железа в крови зависит от скорости поступления его из кишечника, из депо и интенсивности утилизации. Сведения о всасывании железа у больных с ТХПН в литературе весьма противоречивы. При анемии на фоне ТХПН, как указывается в работах некоторых авторов, содержание железа в крови может быть сниженным в результате нарушения абсорбции железа в кишечнике [19]. По данным Г.Д.Шостки [28], при ТХПН с клубочковой фильтрацией ниже 30 мл/мин удаление негемовых ферропротеинов почками уменьшается по сравнению с нормой более чем в 10 раз, а их экскреция печенью, несмотря на повышение запасов железа, не увеличивается. При этом повышается способность клеток костного мозга сохранять запасное железо в виде ферритина. Таким образом, у больных с ТХПН происходит накопление железа в тканях, и содержание железа в сыворотке крови не может отражать истинного состояния его запасов. Причем, абсорбция пищевого и медикаментозного железа при ТХПН достоверно связана с состоянием его запасов в организме [31].

Самый высокий уровень ферритина сыворотки отмечен у больных, находящихся на гемодиализе, что обусловлено значительным поступлением в организм железа, вследствие проведения многочисленных гемотрансфузий. Доказана ведущая роль гемотрансфузий в повышении уровня ферритина сыворотки и одновременном возрастании запасов железа в организме. С увеличением кровопотерь умеренно снижаются уровни железа и ферритина сыворотки, а также запасы железа [31].

Одним из факторов, угнетающих эритропоэз, является интоксикация аллюминием. Метаболизм аллюминия в организме тесно связан с обменом железа. Было отмечено, что высокий уровень аллюминия у больных с ТХПН выявляется при дефиците железа в организме [34], возникающего в случае увеличения кровопотерь или же при усилении процессов эритропоэза, например, при лечении рекомбинантным эритропоэтином. Повреждающй эффект аллюминия на клетку проявляется в комплексном воздействии на сигнальный механизм, ферментативную активность (дегидроптеридинредуктазу) [35], на ген транскрипции и ген трансляции, что уменьшает синтез гема.

Помимо этих факторов, многие авторы указывают в генезе развития анемии на гипопротеинемию, снижение концентрации витаминов B_{12}, B_6 [24], фолиевой кислоты, дефицит которых возникает в результате недостаточного их поступления в организм, а также не исключено их повышенное удаление при проведении хронического гемодиализа [9].

Важное значение в генезе анемии при ТХПН имеют патологические кровопотери. Наличие геморрагического синдрома, проявляющегося желудочно-кишечными, носовыми кровотечениями, а также потерями крови из сосудистых доступов, способствует прогрессированию анемии. В генезе кровопотерь у больных с ТХПН определенная роль может отводиться снижению аггрегации тромбоцитов. Причиной уменьшения аггрегации тромбоцитов является увеличение концентрации серотонина, а также снижение числа рецепторов для фибриногена на поверхности тромбоцитов и уменьшение способности к генерации тромбоксана A_2.

Лечение анемии при ТХПН. До недавнего времени не было достаточно удовлетворительных методов лечения ренальной анемии. Самым распространенным методом коррекции служили гемотрансфузии, которые имели кратковременный эффект, а также приводили к нежелательным побочным эффектам, таким как угнетение эритропоэза, увеличение риска заражения вирусным гепатитом, СПИДом. Кроме того, донорская кровь даже при небольших сроках хранения подвергается значительным биохимическим сдвигам. С разрушением лейкоцитов выделяются протеолитические ферменты, приводящие к протеолизу форменных элементов с образованием токсических альбуминов и высвобождению полипептидов и аминокислот. Это проявляется в росте остаточного азота, молочной и пировиноградной кислот, количества калия. Если учесть, что больные с ТХПН уже находятся в состоянии биохимических сдвигов в крови (ацидоз, гиперкалиемия, гиперкапния), то возникает сомнение в эффективности переливания ацидотической крови с повышенным количеством калия. По мнению некоторых авторов, заместительная терапия гемотрансфузиями на всех этапах развития ХПН дает полный эффект не более, чем у 15—30% больных, и по мере прогрессирования азотемии эффект гемотрансфузий понижается [30]. Вопрос о важности гемотрансфузий для больных, готовящихся к трансплантации почки, остается дискутабельным. С одной стороны, имеется большое количество информации о положительном влиянии этого метода лечения на выживание трупного почечного трансплантата, в связи с накоплением в крови реципиента блокирующих антител [11]. С другой стороны, отмена гемотрансфузий способствует уменьшению опасности сенсибилизации у больного [47] и последующего отторжения трансплантата. Более оптимальным видом коррекции анемии, с точки зрения минимального воздействия на иммунную систему в период подготовки больных к трансплантации трупной почки, является переливание эритроцитарной массы, так как эритроциты донора являются слабыми клетками в антигенном отношении, что не сказывается на сроках приживления трансплантата [15].

В настоящее время в литературе встречаются данные по применению витамина Е в лечении анемии у больных с ТХПН. В организме токоферолы выполняют роль инактиваторов свободных радикалов, препятствуя развитию свободнорадикальных процессов ПОЛ. Эта функция токоферолов имеет большое значение в поддержании структурной целостности и функциональной активности мембран клеток и субклеточных фракций [21]. При применении витамина Е у больных с ТХПН, находящихся на лечении программным гемодиализом, уменьшаются ПОЛ мембран эритроцитов [69], количество аггрегационных осложнений.

Применение андрогенных гормонов активирует синтез эритропоэтина [28], но имеет ряд побочных эффектов. К ним относятся гирсутизм, нарушение функции печени, гипертриглицеридемия, приапизм, гематомы.

Не потеряло своей актуальности лечение почечной анемии витамином B_{12}, фолиевой кислотой, хотя некоторые авторы указывают на

отсутствие дефицита фолиевой кислоты у больных, находящихся на лечении гемодиализом [52].

Для уменьшения кровопотерь, связанных с гемодиализом в настоящее время, идет поиск новых методов и программ проведения гемодиализа, а также совершенствования аппаратуры и диализных мембран. Одним из конструктивных методов коррекции анемии является применение бикарбонатного диализа, который повышает pH плазмы и тем самым увеличивает осмотическую стойкость эритроцитов, снижает гипертензию, уменьшает разрушение красных кровяных телец. Перспективным патогенетическим методом является специфическая иммуносорбция, позволяющая уменьшить количество антиэритроцитарных антител у больных с ТХПН и повысить показатели красной крови [25].

Рядом авторов подтверждается существенное влияние лазерного излучения на кроветворную систему. При воздействии монохроматического красного света гелий-неонового лазера на костный мозг происходит увеличение количества молодых элементов эритроидного ряда, несколько повышается митотическая активность по сравнению с нормой]8]. При воздействии на костный мозг малыми дозами излучения данного вида увеличивается резистентность эритроцитов за счет появления новых эритроцитов. Мало изучен вопрос по применению лазера в коррекции анемии у больных, находящихся на лечении гемодиализом. А.И.Гончаров и соавт. [6] изучили влияние монохроматического красного цвета лазерного излучения на биологически активные точки костного мозга у больных с хронической почечной недостаточностью. Клиническое исследование показало значительную активацию ретикулоцитоза и стабилизацию эритропоэза, без изменения количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Новую эру в лечении анемии у больных с ТХПН открыл разработанный в 1980 г. рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭРП). Первое клиническое испытание рчЭРП провели Winearls и соавт. [68]. Исследования показали, что у большинства пациентов, получавших рекормон, увеличивалось количество эритроцитов периферической крови и значение гемоглобина, улучшалось общее самочувствие, значительно уменьшалось количество гемотрансфузий. Последующие исследования подтвердили положительное влияние рекормона в лечении анемии у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

В процессе лечения больных гемодиализом и препаратами рчЭРП, в связи с повышением количества эритроцитов, гемоглобина, отпадает необходимость в гемотрансфузиях ко 2-му месяцу после начала терапии рчЭРП [39, 44], что влечет за собой уменьшение всех нежелательных посттрансфузионных побочных эффектов.

Наиболее впечатляющим эффектом от применения препаратов рчЭРП («Рекормон» — фирма «Берингер—Манхайм», «Эпрекс»—фирма «Дилаг АГ Интернейшенл») является значительное улучшение общего самочувствия, аппетита и физической активности, потенции [37, 57]. У больных, находящихся на лечении гемодиализом, наблюдалось улучшение сердечно-сосудистых параметров: уменьшение левожелудочковой гипертрофии, сердечного выброса, частоты пульса [64].

Лечение препаратами рчЭРП оказывает позитивное действие на иммунную систему. Исследованиями Sperschneider и соавт. [65] было выявлено увеличение фагоцитарной активности после терапии рчЭРП, которая подавлена у больных с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом.

Благотворное влияние на уменьшение липидной пероксидации при применении рчЭРП в связи с повышением уровня гемоглобина, гематокрита отмечено в работах Boran и соавт. [40].

Применение рчЭРП у больных с нефрогенной анемией в 90—95% случаев имеет положительный эффект. Остальная группа, составляющая 5—10%, имела рефрактерность к эритропоэтину.

Замедленный ответ или отсутствие ответа на рчЭРП у больных с ТХПН обуславливается многими факторами, которые в той или иной степени связаны с патогенезом анемии при ХПН. I.C.Macdougall [54] выделяет несколько причин. Первостепенные причины резистентности ответа костного мозга на воздействие рчЭРП включают дефицит железа (абсолютный или функциональный), потери крови, инфекции или воспалительные заболевания. Ко второстепенным относятся гиперпаратиреодизм, интоксикация аллюминием, дефицит витамина B_{12}, фолиевой кислоты, гемолиз, дефект ферментов эритроцитов, гемоглобинопатии.

Выявлено, что дефицит железа, возрастающий у больных, которые получают рчЭРП, увеличивается в процессе коррекции нефрогенной анемии. Для больных, находящихся на лечении гемодиализом и получающих рчЭРП, имеет место как абсолютный, так и относительный дефицит железа. При применении рчЭРП у больных с ТХПН наблюдается низкая концентрация ферритина — показателя дефицита железа в результате истощения внутриклеточного лабильного пула, а затем и плазменного синтеза ферритина [48].

Таким образом, больные, находящиеся на лечении гемодиализом и получающие рчЭРП,

нуждаются в дополнительном введении препаратов железа.

Осложнения терапии с применением рекомбинантного человеческого эритропоэтина. У диализных больных, получающих рчЭРП и содержащие аллюминий препараты, одновременно с развитием дефицита железа происходит значительное увеличение сывороточного аллюминия [48]. Используя методы выведения аллюминия из организма, можно повысить показатели красной крови.

Спорным остается вопрос о воздействии рчЭРП на систему гемокоагуляции. Несомненно важным результатом применения рчЭРП является уменьшение времени кровотечения вследствие восстановления адгезивных свойств тромбоцитов, увеличения числа тромбоцитов [51], повышения аггрегационной способности тромбоцитов [16]. В то же время, этот же фактор усложняет терапию препаратами рчЭРП вследствие появления тромботических осложнений, ведущих к возникновению тромбозов сосудистых доступов, цереброваскулярных нарушений.

Останавливаясь на побочных эффектах применения рчЭРП, многие авторы считают, что наиболее серьезным из них является возникновение или же усугубление гипертонии [46, 55]. Повышение артериального давления происходит у половины больных, получавших рчЭРП. Повышение артериального давления происходит в силу уменьшения гипоксической дилатации сосудов, а также увеличения вязкости крови вследствие увеличения массы эритроцитов без увеличения объема плазмы, активации нейрогуморальных механизмов (катехоламинов, ренин-ангиотензиновой системы), прямого вазодилататорного эффекта [46]. Существуют также работы, указывающие на роль повышения эндотелина-1 в возникновении гипертонии при применении рчЭРП [42]. Последний стимулирует сосудистые эндотелиальные клетки в культуре и увеличивает освобождение эндотелина-1, повышая его синтез. Вероятно, рчЭРП может оказывать мутагенный эффект на эндотелиальные клетки. Как на одну из возможных причин гипертонии, обусловленной применением рчЭРП, указывается на повышение агрегации тромбоцитов [41]. Индуцированная рчЭРП гипертония устраняется с помощью проведения медикаментозной антигипертензивной и антитромботической терапии.

В литературе указывается на возникновение таких метаболических сдвигов при применении рчЭРП, как гиперкалиемия, повышение в крови креатинина, мочевины, фосфатов, возникновение которых объясняется улучшением аппетита, снижением эффективности гемодиализа, в связи с увеличением вязкости крови и снижением кровотока в диализаторе. Устранение этих осложнений требует увеличения времени и эффективности гемодиализа, а также ограничений в диете.

Среди побочных эффектов в начале применения рчЭРП отмечаются в редких случаях возникновения гриппоподобных состояний, лихорадки, анафилактических реакций. В последние годы стали появляться публикации о влиянии рчЭРП на ухудшение функции почек, т. е. его нефротоксичность. Эта проблема становится актуальной, особенно при назначении препаратов ЭРП в преддиализный период.

У больных, получавших непосредственно перед трансплантацией рчЭРП, по данным некоторых авторов, отмечается замедление восстановления функции трансплантата, а также развитие тромбоза артерии трансплантата. Увеличение вязкости крови, вследствие повышения количества эритроцитов у больного, может быть причиной возникновения ишемических повреждений трансплантата, что требует выполнения гемодилюции во время трансплантации [56]. В то же время, R.Rosental и соавт. [63] показали в своем исследовании, что больные, которым была произведена пересадка почки, получавшие до операции рчЭРП, не имели таких частых послеоперационных осложнений, как кровотечение и формирование гематом, ведущих к удалению трансплантата.

Проблема лечения анемии у больных с ТХПН является довольно обширной и актуальной. В подходе подбора метода лечения должны учитываться индивидуальный исходный физиологический фон больного, а также клинические и гематологические показатели в процессе лечения. Необходимы более углубленные исследования клинического характера для изучения сочетанных методов коррекции анемии с целью улучшения эффективности и уменьшения стоимости лечения. Дальнейшего изучения требуют вопросы влияния новых методов лечения анемии на успешное приживление и выживаемость трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акалаев Р.Н., Абидов А.А., Левицкий Э.Р. Активность эндогенных фосфолипаз эритроцитов и уровень перекисного окисления липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1992.—№ 11.—С. 57—58.

2. Балашов Т.С., Рудько И.А. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных с ХПН в условиях гемодиализа // Тер. арх.—1992.—№ 6.

3. Волжская А.М., Клемина И.К., Леви Э.Б., Мосляннико-ва Л.С. Влияние обмена кислорода в почечной ткани на формирование эритропоэтических свойств плазмы // Физиол. журн.—1978.—№ 8.—С. 1112—1116.

4. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. реком.—М., 1985.—18 с.

5. Галактионов С.Г., Цейтин В.М., Леонова В.И. и др. Пептиды группы «средних молекул» // Биоорганич. химия.—1984.—Т. 8, № 1.—С. 5—13.

6. Гончаров А.И., Коляда Е.М., Дембицкая Л.И. и др. Влияние монохроматического света на эритропоэз у больных с хронической почечной недостаточностью: Тезисы докладов областного совещания по лазерной терапии.—Тюмень, 1984.—С. 34—35.

7. Гудим В.И., Сукиясова Т.Г., Иванова И.С. и др. Высокомолекулярные соединения в нарушении эритропоэза у больных в терминальной стадии ХПН // Пат. физиол. и экспер. тер.—1985.—№ 6.—С. 66—71.

8. Инюшин В.М., Чекуров П.Р. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма.—Алматы, 1975.

9. Лопаткин Н.А., Чудновская М.В., Данилков А.П. и др. Нарушение обмена аминокислот у больных хронической почечной недостаточностью, возникновение при лечении гемодиализом и способность их устранения // Урол. и нефрол.—1972.—№ 5.—С. 24—29.

10. Мамиконян Р.С., Баргесян Б.А., Мелик-Исраелян С.С. Изменение кислотно-щелочного равновесия у больных с хронической почечной недостаточностью // Журн. экспер. и клин. мед.—1977.—Т. 17, № 4.—С. 64—69.

11. Мольков Г.Д., Голикова С.Д., Балакирев Э.М., Болотина Г.Д., Захарова Е.В. Трансплантация почек и множественные трансфузии крови. Трансплантация органов и тканей // Тезисы докладов VIII Всес. конф. по пересадке органов и тканей.—Баку, 1979.—С. 53.

12. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей.—Л.: Медицина, 1991.—С. 117—189.

13. Неймарк М.И. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза у больных с ХПН в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 48—53.

14. Новиков Н.М., Никитин А.И., Ромендик Л.М. Метаболизм эритропоэтина у крыс с экспериментальным нефрозонефритом // Пат. физиол. и экспер. тер. —1978.—№ 5.—С. 16—19.

15. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Гавало В.И., Ярмолинский И.С., Крылов В.С. Пересадка почки.—М., 1969.—237 с.

16. Рудько И.А., Покровский Ю.А., Ермоленко В.М., Кубатиев А.А. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина на агрегационную способность тромбоцитов и уровень некоторых простагландинов в крови больных с ХПН, находящихся на гемодиализе // Тер. арх.—1991.—С. 128—131.

17. Семеня И.Н., Петрова А.М. Клиническое значение вторичных эритроцитов // Тер. арх.—1990.—№ 7.—С. 140—142.

18. Сукиясова Т.Г., Бывшева Е.В., Соболева С.С. и др. Исследования пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга при хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 54—55.

19. Теленкова Н.А. Уровень негемоглобинового железа и белковой фракции сыворотки крови у больных с заболеваниями почек // Труды Куйбышевск. ин-та.—Куйбышев, 1961.—С. 23—24.

20. Томилина Н.А., Корецкая Т.И., Гудим В.И. и др. Гемопоэз и эритропоэтическая активность крови у больных с хронической почечной недостаточностью // Пат. физиол. и экспер. тер.—1978.—№ 1.—С. 54—58.

21. Утешев А.В. Патохимия витаминов // Клиницист.—1996.—№ 1.—С. 52—65.

22. Филипцев П.Я., Кирхман В.В., Тимохов В.С. Пути интенсификации гемодиализного лечения // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 44—47.

23. Хакбердыев Н.Б. Малокровие и особенности эритропоэза у больных гломерулонефритом и пиелонефритом // Тер. арх.—1980.—№ 4.—С. 76—80.

24. Хакбердыев Н.Б., Филев Л.В. Влияние пиридоксина на синтез гемоглобина эритроидными клетками костного мозга больных с хронической почечной недостаточностью // Здравоохр. Туркменистана.—1984.—№ 3.—С. 35—36.

25. Цой Г.М. Иммунные реакции в возникновении анемии у больных хроническим гломерулонефритом при гемодиализной терапии: Дис. ... канд. мед. наук.—Алма-Ата, 1988.

26. Шеметов В.Г., Ландарь В.А., Гудим Т.В. Состояние поверхностных зарядов эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью при систематическом гемодиализе // Урол. и нефрол.—1988.—№ 6.—С. 58—60.

27. Шостка Г.Д., Хакбердыев Н.Б., Виноградова Т.В. и др. Эритроидная продукция и внутрикостномозговой гемолиз у больных с хронической почечной недостаточностью // Пробл. гематол. и переливания крови.—1976.—№ 6.—С. 19—24.

28. Шостка Г.Д. Взаимосвязь анемии у больных, находящихся на гемодиализе, с кровопотерей и проводимой терапией // Тер. арх.—1981.—№ 6.—С. 52—56.

29. Шостка Г.Д. Метаболизм железа и эритропоэз в терминальной стадии заболевания почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Л., 1981.

30. Шостка Г.Д. Опыт лечения малокровия у больных с хронической почечной недостаточностью // Клин. мед.—1984.—№ 6.—С. 60—66.

31. Шостка Г.Д. Запасы железа у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 97—102.

32. Юданова А.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б. и др. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с ТПН // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 63—66.

33. Ярошевский А.Я. Роль почек в регуляции эритропоэза // Тезисы Второй научной конференции по водно-солевому обмену функции почек.—Новосибирск, 1966.—С. 55—57.

34. Abreo K., Glass. Cellular, biochemical and molecular mechanism of aluminium toxicity // Nephr. dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—Suppl. 1.—P. 5—11.

35. Almann E. Serum aluminium levels and erythrocyte dehydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis // New Engl. J. Med.—1987.—Vol. 327.—P. 80—83.

36. Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patients: no evidence for a threshold serum aluminium concentration // Nephr. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—Suppl. 1.—P. 25—31.

37. Barany P., Petterson E., Konarski-Svensson J.K. Long-term effect on quality of life in haemodialysis patients of correction of anaemia with erythropoietin // Nephr. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—№ 5.—P. 426—432.

38. Barbour G.L. Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure // Arch. Intern. Med.—1979.—Vol. 139.—P. 889—891.

39. Bommer J., Huber W., Jewes G. et al. Treatment of polytrasfused hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin // Contrib. Nephrol.—1988.—Vol. 66.—P. 131—138.

40. Boran M., Dalva, Kucukaksu C. et al. Red cell lipid peroxidation system in hemodialysed patients. Influence of rh-EPO treatment // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass., Eur. Dial. and Transp. Ass.—Vienna.—1994.—P. 269.

41. Caravaca F., Lopez-Minguezetal I.R. Antiplatelet therapy and development of hypertension induced by rh-EPO // Nephr. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 956.

42. Carlini R., Dusso A.S., Obialo C.I. et al. Recombinant human erythropoietin increases endothelin-1 release by endothelial cells // Kidney Int.—1993.—Vol. 43.—P. 1010—1014.

43. Caro J., Schuster S., Besarab A. et al. Renal biogenesis of erythropoietin // Proc. NATO Adv. Res. Workshop.—1987.—P. 329—336.

44. Eschbach J., Abdulhadi M., Brownc J. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia with end stage renal disease // Ann. Intern. Med.—1989.—Vol. 111.—P. 992—1000.

45. Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin // Blood.—1972.—Vol. 40, № 5.—P. 671—677.

46. Gill M.L., Anderton I.L. Erythropoietin-induced hypertension without raising haematocrit // Nephr. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8, № 11.—P. 1264—1265.

47. Grimm P.C., Sinai-Trilman L., Sekiya N.M. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity // Kidney Int.—1990.—Vol. 38.—P. 12—18.

48. Horl W.H. How to get the best out of rh-EPO // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10.—Suppl. 2.—P. 92—95.

49. Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W. et al. Role of the kidney in erythropoiesis //Nature.—1957.—Vol. 179.—P. 633—634.

50. Jovanovic D., Djukanovic L., Dimkovic N. et al. Second hyperparathyroidism, anaemia and 1,25-dihydrocholecalciferol // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transp. Ass.—Vienna, 1994.—P. 314.

51. Krzeslowska J., Rysz J., Crerniewski C. et al. Expression of fibrinogen receptors and GP11b molecules on uraemic platelets: effect of recombinant human erythropoietin therapy // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10, № 5.—P. 653—656.

52. Klemm A., Sperschneider H., Lauterbach H. et al. Is folate and vitamin B_{12} supplementation necessary in chronic hemodialysis patients with EPO treatment? //Clin. Nephrol.—1994.—Vol. 42.—P. 343—345.

53. Kokot F., Nieszporek T., Wiecek A. Elevated plasma erythropoietin (EPO) levels in patients with primary hyperparathyroidism (PHP) effect of parathyroidectomy (PTX) // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.—Vienna, 1994.—P. 314.

54. Macdougall J.C. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1995.—Vol. 10, № 5.—P. 607—613.

55. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10.—Suppl. 2.—P. 74—77.

56. Moor R. Towards long-term graft survival in renal transplantation: the role of erythropoietin // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10.—Suppl. 1.—P. 20—22.

57. Moreno F., Valderrabano F., Aracil F. et al. Influence of hematocrit on quality of life of hemodialysis patients // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.—Vienna, 1994.—P. 277.

58. Nagase S., Aoyagi K., Kikuchi H. et al. Decreased serum antioxidant activity in haemodialysis patients directly proved by favourable effect of haemodialysis // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10, № 6.—P. 987.

59. Nijhof W., Wierenga P., Sahr K. et al. Induction of globin mRNA transcription by erytropoietin in differentiating erythroid precursor cells // Exp. hematol.—1987.—№ 7.—P. 779—784.

60. Oymak O., Demirogln H., Erdem Y., Yasavul U. et al. Exaggerated feedback erythropoietin regulation in erythrocytosic renal transplant patients // Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Trans. Ass.—Vienna, 1994.—P. 314.

61. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia // New Engl. J. Med.—1993.—Vol. 328.—P. 171—175.

62. Robert N.F. The cardiovascular effects of r-HuEPO in end stage renal disease // Erythropoiesis.—1994.—Vol. 6.—Is. 1.—P. 3—5.

63. Rosental R., Zezina L., Bitcans J. et al. Erythropoietin decreases risk of haematomas after kidney trasplantation // Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.—Vienna, 1994.—P. 317.

64. Satoh K., Masuda T., Ikeda Y. et al. Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients // Hypertension.—1990.—Vol. 15.—P. 262—266.

65. Sperschneider H., Neumann U., Stauch M. et al. R-Hu EPO therapy influences phagocytic activity of PMN in the skin of dialysis patients // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.—Vienna, 1994.—P. 281.

66. Van Der Biest I., Helbert M.J.F., Nouwen E.J. et al. In vitro studies of erythropoietin (EPO) in human kidney cells // Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Trans. Ass.—Vienna, 1994.—P. 283.

67. Walter J. Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? Nephr. Dial. Transpl.—1994.—Vol. 8.—P. 1428.

68. Winearls G.G., Oliver D.O., Pippard M.G. et al. Effect of human erytropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis // Lancet.—1986.—Vol. 2.—P. 1175—1178.

69. Yukawa S., Hibino A., Maeda T. et al. Effect of α-tocopherol on in vitro and vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients // Nephr. Dial. Transpl.—1995.—Vol. 10.—Suppl. 3.—P. 1—3.

Поступила в редакцию 10.02.98 г.