Морфофункциональные свойства эритроцитов у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, получающих заместительное лечение программным гемодиализом и эритропоэтином

Л.С. Бирюкова, Н.В. Пурло, Г.И. Козинец
Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Functional properties of red blood cells in hemodialysis patients with chronic renal failure (CRF) corrected by EPO

L.S. Birjukova, N.V. Purlo, G.I. Kosinets

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, анемия, эритропоэтин, электрофоретическая подвижность эритроцитов, анемия.

В данном исследовании изучались качественные характеристики эритроцитов, прежде всего электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФП), у больных с терминальной стадией ХПН на фоне лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина. Обследовано 33 пациента. Отмечено повышение числа ретикулоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, снизилась потребность в гемотрансфузиях. Однако выявлено снижение электрофоретической подвижности эритроцитов, что указывает на их функциональную неполноценность.

The purpose of the this work was to study the electrophoretic mobility (EM) of red blood cells in (RBS) 33 patients with chronic renal failure (CRF) as a parameter allowing to estimate an superficial electrical charge of RBS. All 33 patients with CRF are surveyed. Control group was made of 8 practically healthy donors.

The anemia of hemodialysis patients was corrected by EPO resulting in the elimination of haemotransfusions, increasing in reticulocytes, Hb and Ht. The increase in reticulocytes became evident after the second or third dose, and Hb started to rise one week later. In spite of the decline of endogenous EPO, the reticulocyte count remains high, which would indicate improved conditions for stimulation of red cell progenitors, but the decrease of EM of RBC indicates a change in properties of RBC membranes.

Уремия – это синдром аутоинтоксикации, развивающийся при почечной недостаточности в результате задержки в организме азотистых метаболитов и других токсических веществ, расстройства водно-солевого, кислотно-щелочного и осмотического гомеостаза, сопровождающийся вторичными обменными и гормональными нарушениями, общей дистрофией тканей и дисфункцией всех органов и систем [25].

Одним из осложнений уремии, значительно ухудшающих функцию органов и систем организма, является анемия. Основную причину анемии при почечной недостаточности связывают со снижением активности костного мозга, которая обусловлена относительным дефицитом гормона эритропоэтина (ЭПО). Этот гормон в основном синтезируется фибробластоподобными клетками, расположенными в перитубулярной области почки, около 15% его общего количества образуется купферовскими клетками [46, 58]. Наиболее важным регулятором продукции ЭПО служит концентрация кислорода в нефроцитах. Дефицит кислорода приводит вначале к высвобождению ряда простагландинов и простациклина, активации аденилатциклазы, увеличению содержания в почке циклического аденозинмонофосфата, стимуляции биосинтеза ЭПО в почке [40, 54, 55]. Эритропоэтин, образованный ЭПО-продуцирующими клетками в ответ на гипоксию, переносится кровью к органу-мишени – костному мозгу. Действие гормона проявляется на уровне эритроидных коммитированных предшественников БОЕ-э (бурстобразующих) и КОЕ-э (колониеобразующих) единиц. Пролиферация и дифференциация КОЕ-э полностью контролируется эритропоэтином, который связывается со специфическими рецепторами. В дальнейшем происходит дифференциация КОЕ-э в проэритробласты, выход ретикулоцитов костного мозга в кровь и превращение их в зрелые клетки [23, 25, 45, 48, 52, 61].

В норме 1% эритроцитов в организме ежедневно заменяется молодыми клетками – ретикулоцитами, содержащими полирибосомальную РНК, у взрослого человека в периферической крови содержится от 2 до 10 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов. Время созревания ретикулоцитов составляет 4,5 дня, из них в течение 3 дней они созревают в периферической крови. Мета-

Адрес для переписки: *г. Москва, Новозыковский проезд, д. 4а, Гематологический научный центр РАМН*
Телефон: *213-24-68. Бирюкова Людмила Семеновна*

болизм в этих клетках остается активным, несмотря на отсутствие ядра. В них обнаруживают внутриклеточные структуры, связанные с синтезом белков (митохондрии, аппарат Гольджи, РНК), а многие ферменты (пируваткиназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, каталаза и др.) присутствуют в ретикулоцитах в большей концентрации, чем в зрелых эритроцитах. Они содержат те же поверхностные антигенные структуры, что и эритроциты (гликофорин А, групповые антигены и прочие), а также обладают способностью адсорбировать молекулы железа посредством рецепторов к трансферрину, плотность которых снижается по мере созревания клеток [12, 36, 53, 59]. Большая группа веществ, накапливаемых в крови при уремии, включая среднемолекулярные пептиды, обладает способностью ингибировать гемопоэз и провоцировать гемолиз. Такими веществами являются, в частности, спермин, спермидин, утресцин, кадаверин. Угнетающее воздействие на эритропоэз оказывает группа цитокинов: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма и пр. [47, 49]. Важную роль в генезе анемии играет укорочение периода жизни клеток эритроидного ряда. Это обусловливается, по-видимому, присутствием внеклеточного гемолитического фактора, а не патологией самих клеток эритроидного ряда. Гуанидинсукциновая кислота тормозит синтез гемоглобина, а гуанидинпропионовая кислота, которая ингибирует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, усиливает спонтанный гемолиз [27]. Причиной гемолиза, наблюдаемого при хронической уремии, может быть метилгуанидин, который диализируется совсем иначе, чем мочевина и креатинин, и это вещество определяет укорочение жизни клеток красного ряда при уремии [27, 49].

Дополнительное значение имеют скрытые и явные кровопотери, малобелковая диета, дефицит железа, фолиевой кислоты, прочих водорастворимых витаминов, снижение анаболической функции стероидов, синдром нарушенного всасывания в желудочно-кишечном тракте, гиперпаратиреоз с миелофиброзом. Выявлено, что на фоне лечения рекомбинантным эритропоэтином мобилизуются запасы железа, необходимые для синтеза гема, поэтому снижение биодоступности железа, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, свойственные уремии, приводит к образованию как макроцитов, так и микроцитов. Различие в размерах клеток отражается на реологических свойствах эритроцитов [30, 32, 60, 63].

При исследовании изменения реологических свойств эритроцитов у больных, получающих заместительное лечение гемодиализом, на фоне введения препаратов рекомбинантного эритропоэтина было выявлено значительное снижение эластических свойств мембраны, но не обнаружено изменения индекса агрегации эритроцитов [4, 8, 30, 37, 41, 42, 50, 56].

Показано, что у всех больных с уремией имеются изменения эритрона на уровне эритроцита. Это проявляется в уменьшении электрического заряда поверхностной мембраны эритроцитов периферической крови, снижении содержания гемоглобина в эритроците, нарушении деформабельности эритроцитов, что и вызывает развитие неэффективного эритропоэза [7, 11, 24, 29].

Коррекция анемии у больных с терминальной стадией почечной недостаточности проводится рекомбинантным эритропоэтином (рЭПО). Показан положительный эффект от применения рЭПО при лечении анемии у больных с ХПН, но вопрос о том, насколько полноценной является продукция эритроцитов, в литературе не освещен [5, 6, 22]. При этом многие авторы отмечают усугубление окислительного стресса эритроцитов [42, 43]. Окислительный стресс, то есть нарушение баланса между продукцией реактивных кислородных метаболитов (РКМ) и защитным антиоксидантным механизмом эритроцитов, вносит вклад в сокращение срока жизни эритроцитов. Большинство защитных антиоксидантных механизмов эритроцитов угнетено. Понижена активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионовой пероксидазы [3, 34, 50]. Имеются данные о том, что гемодиализ оказывает отрицательное влияние на кислородно-транспортную функцию крови, уменьшая содержание 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) в эритроцитах и увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к снижению содержания кислорода в крови и увеличению клинических проявлений тканевой гипоксии [1, 28, 35]. 2,3-ДФГ представляет собой органический фосфат весьма своеобразного действия, в значительной степени влияющий на функциональные способности гемоглобина. S. Rapporort (1937) установил, что на 1 моль гемоглобина в эритроците приходится почти 1 моль 2,3-ДФГ и степень сродства гемоглобина к кислороду находится в обратной зависимости от изменений содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах: снижение 2,3-ДФГ вызывает увеличение сродства гемоглобина к кислороду, а следовательно – снижение отдачи кислорода тканям. Кроме того, содержание 2,3-ДФГ снижается при ацидозе [10, 28, 33, 35].

Показано, что даже высокие дозы рекомбинантного эритропоэтина не устраняют угнетающее действие уремии на окислительные процессы, происходящие в клетках, особенно эритроцитах [44, 57].

Большое значение в оценке эффективности эритропоэза придается функциональному состоянию поверхностной мембраны эритроцитов. Электрофоретические свойства эритроцитов, определяющие такие важные показатели, как их агрегантная устойчивость, деформабельность клеток, реология крови и микроциркуляция в капиллярах, давно привлекают внимание исследователей. Сводной характеристикой электроподвижных свойств эритроцитов служит скорость их передвижения в электрическом поле – электрофоретическая подвижность (ЭФП), представляющая физико-химическую особенность поверхностной мембраны эритроцитов и отражающая функциональную полноценность клеток гемопоэза. ЭФП эритроцитов имеет прямую связь с реологическими свойствами крови и стабильностью мембраны. На величину отрицательного заряда клеток влияют многие факторы: адсорбируемость на их поверхности различных токсических соединений, pH среды, микроокружение и др. Степень выраженности данных изменений зависит от адекватности диализной программы и продолжительности лечения ГД [2, 9, 15–21].

K. Koopensteiner и соавторы указывают на увеличение агрегации эритроцитов и снижение деформируемости эритроцитов у больных, получавших рекомбинантный эритропоэтин, что связано с возрастанием

числа эритроцитов. Кроме того, у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) отмечаются нарушения белкового и липидного биослоя эритроцитарных мембран, уменьшение устойчивости клетки к окислительному повреждению [13, 14].

Исследователи отмечают достоверное увеличение диаметра, периметра и высоты фазовых образов эритроцитов, стимулированных препаратом эпрекс. Так как высота «фазового портрета» отражает не столько геометрию поверхностной архитектоники, сколько оптические свойства эритроцита, свидетельствующие о его биохимическом потенциале, можно утверждать, что возросшие значения фазовых высот пропорциональны содержанию дыхательного пигмента и интенсивности метаболических превращений в клетке. После 6 месяцев лечения высокие значения диаметра, периметра и высоты клеток практически не изменялись, количественно подтверждая реальный клинический эффект препарата эпрекс. В то же время наблюдалось снижение площади и объема фазовых образов эритроцитов, что авторы связывали с изменениями формы (пойкилоцитоз) циркулирующих клеток. Отмечено, что через 1 месяц после начала лечения около 10% клеток имеют диаметр, превышающий 8 мкм, что отражает омоложение клеточной популяции с увеличением количества ретикулоцитов. Это свидетельствует о появлении клеток с большим содержанием гемоглобина и устойчиво интенсивным метаболизмом, обеспечивающим полноценное функционирование эритроцитов [14, 26, 62].

Вопрос о функциональной полноценности эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН на фоне лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина остается открытым. Поэтому представляет интерес морфометрические и морфофункциональные свойства эритроцитов, стимулированных применением рЭПО.

Целью данного исследования была оценка качественных характеристик эритроцитов, прежде всего ЭФП, стимулированных применением рЭПО, у больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительное лечение гемодиализом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 33 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), 10 женщин и 23 мужчины в возрасте от 26 до 74 лет (средний возраст – 46 ± 2,3 года).

У 18 больных (I группа) ХПН возникла в результате хронического диффузного заболевания почек (хронический гломерулонефрит – 13, хронический пиелонефрит – 3, поликистоз почек – 2). У 15 больных (II группа) нефросклероз возник как осложнение онкогематологического заболевания или его терапии (миеломная болезнь – 6, лимфогранулематоз – 1, СКВ – 1, В-зрелоклеточная лимфома – 1, моноклональная гаммапатия – 1, хронический миелолейкоз – 1, хронический лимфолейкоз – 1).

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) осуществлялась проведением программного гемодиализа (аппараты «искусственная почка» фирмы «Fresenius» – 2008 A, 2008 C, 4008 B, 4008 E; «Gambro» – AK 90; Bellco) с использованием биосовместимых мембран (полисульфон, полиакрилонитрил), в качестве буфера диализирующего раствора применяли ацетат и бикарбонат. Индекс Готча в неделю составлял более 3,6. Пищевой рацион больных включал не менее 1 г/кг/сут белка и 30–40 ккал/сут энергоносителей. Все больные получали препараты железа, кальция и водорастворимые витамины. С целью коррекции анемии больным проводилось лечение препаратами рЭПО (рекормоном, эпрексом и эритростимом). Индуцирующая доза препарата составляла 4000 МЕ 3 раза в неделю в/в и подкожно, поддерживающая доза – 2000 МЕ 3 раза в неделю в обеих группах. Целевым уровнем гемоглобина считали 130 г/л. Материалом для изучения служила периферическая кровь, взятая из вены больного на стабилизаторе (3,8% цитрат) в соотношении растворов 1:4 (1 мл консерванта: 4 мл крови). ЭФП эритроцитов определяли на цитоферометре фирмы «Opton» в стандартных условиях: сила тока – 1–5 мА, напряжение – 100 Вт, температура суспензионной среды – 25 °С, pH суспензионной среды – 7,25–7,3. Нормальным показателем ЭФП считали величину, равную 1,128 ± 0,018 мкм/см/$В^{-1}/с^{-1}$.

Результаты и обсуждение

Была проведена оценка функционального состояния мембран эритроцитов с помощью электрофоретической подвижности эритроцитов, а также показателей азотемии, электролитного состава плазмы крови и железа у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на протяжении 6 месяцев. Средние данные перед очередным гемодиализом представлены в табл. 1. Адекватное диализное и медикаментозное лечение позволяло поддерживать показатели азотистого и электролитного состава на субнормальном уровне.

Нами не выявлено корреляционной зависимости между ЭФП и показателями азотистого обмена, а также уровнем сывороточного железа. Имеется снижение ЭФП эритроцитов с незначительным разбросом цифр от 0,69 ± 0,04 до 0,97 ± 0,009 ($p < 0,01$) при норме 1,128 ± 0,018 мкм/см/$В^{-1}/с^{-1}$. Следует указать, что у больных с более высоким уровнем натрия имеется статистически недостоверное увеличение ЭФП эритроцитов (табл. 2).

Нами также отмечено снижение ЭФП эритроцитов с незначительным разбросом цифр от 0,71 ± 0,07 до 0,98 ± 0,05 ($p < 0,01$) при норме 1,128 ± 0,018 мкм/см/$В^{-1}/с^{-1}$.

В табл. 3 представлена динамика средних показателей азотистого и электролитного обмена, ЭФП в плазме крови в периоде 6 месяцев при лечении рЭПО. Показатели азотемии, электролитного баланса у наших больных адекватно корригировались программным гемодиализом. Из представленных данных видно, что имеется достоверное снижение ЭФП эритроцитов, однако на фоне терапии рЭПО отмечено статистически недостоверное увеличение ЭФП эритроцитов у гематологических больных.

Нами также исследована динамика влияния препаратов рЭПО на показатели гемограммы. Данные представлены в табл. 4.

Через 2–3 недели наблюдался выраженный ретикулоцитоз (от 14 до 56%), что свидетельствует об эффективности терапии рЭПО. Повышения уровня гемоглобина удалось достигнуть к 3-му месяцу лечения препаратами рЭПО. Нами отмечено положительное

Таблица 1

Показатели электрофоретической подвижности эритроцитов, креатинина, мочевины и показателей обмена железа в плазме крови у больных I группы, получающих заместительное лечение программным гемодиализом и рЭПО

№ п/п	Больной, возраст	ЭФП (норма 1,128 мкм/см/В$^{-1}$/с$^{-1}$)	Креатинин (норма 0,04–0,18 ммоль/л)	Мочевина (норма 2,7–8,8 ммоль/л)	Калий (норма 3,5–5,5 ммоль/л)	Натрий (норма 130–159 ммоль/л)	Кальций (норма 2,15–2,6 ммоль/л)	Железо (норма 13,1–30,2 мкмоль/л)
1	А., 29 лет	0,83 ± 0,08*	0,69 ± 0,05**	20,7 ± 1,2**	4,8 ± 0,33	144,2 ± 1,96	2,3 ± 0,09	17 ± 2,5
2	А., 37 лет	0,87 ± 0,06*	0,59 ± 0,06**	21,8 ± 2,3**	5,8 ± 0,3**	145 ± 1,24	2,31 ± 0,05	25 ± 2,4
3	Б., 27 лет	0,75 ± 0,08*	0,8 ± 0,065**	19 ± 3,0**	6,3 ± 0,32**	144,8 ± 1,2	2,4 ± 0,05	28 ± 2,2
4	Б., 63 года	0,77 ± 0,02*	0,75 ± 0,03**	20,4 ± 1,2**	5,2 ± 0,21	139 ± 0,98	2,12 ± 0,02	17 ± 2,3
5	Г., 30 лет	0,75 ± 0,08*	0,7 ± 0,045**	23,3 ± 2,6**	5,8 ± 0,2**	140,6 ± 0,99	2,5 ± 0,05	14 ± 2,5
6	Д., 43 года	0,80 ± 0,08*	0,7 ± 0,03**	18,7 ± 1,8**	6,4 ± 0,26**	141 ± 1,24	2,5 ± 0,04	18 ± 2,4
7	Д., 45 лет	0,79 ± 0,02*	0,63 ± 0,05**	17,6 ± 1,4**	5,3 ± 0,2	144 ± 1,2	2,39 ± 0,07	24 ± 2,1
8	Д., 47 лет	0,78 ± 0,03*	0,61 ± 0,33**	15,4 ± 2,5**	6,07 ± 0,3**	141,6 ± 1,24	2,3 ± 0,09	16 ± 2,3
9	Е., 30 лет	0,78 ± 0,05*	0,64 ± 0,03**	22,5 ± 2,4**	5,8 ± 0,34**	143 ± 1,23	2,41 ± 0,05	20 ± 2,2
10	К., 34 года	0,81 ± 0,04*	0,6 ± 0,03**	24,7 ± 2,5**	6,0 ± 0,32*	142,2 ± 1,22	2,34 ± 0,03	17 ± 2,6
11	К., 45 лет	0,81 ± 0,05*	0,6 ± 0,05**	23,9 ± 3,0**	5,6 ± 0,3	145,1 ± 1,24	2,4 ± 0,05	24 ± 2,2
12	А., 30 лет	0,76 ± 0,02*	0,6 ± 0,05**	21,8 ± 2,3**	6,6 ± 0,34**	145,9 ± 1,3	2,5 ± 0,04	15 ± 2,8
13	М., 68 лет	0,69 ± 0,04*	0,77 ± 0,05**	21,7 ± 3,0**	6,0 ± 0,29**	142 ± 0,9	2,3 ± 0,09	13 ± 2,6
14	Н., 35 лет	0,71 ± 0,05*	0,66 ± 0,08**	22,8 ± 2,4**	6,2 ± 0,27**	141 ± 0,96	2,4 ± 0,03	18 ± 2,3
15	О., 38 лет	0,97 ± 0,09*	0,5 ± 0,06**	20,2 ± 1,6**	5,1 ± 0,3	139,1 ± 1,01	2,31 ± 0,07	16 ± 2,6
16	Р., 74 года	0,73 ± 0,03*	0,72 ± 0,02**	23,6 ± 2,5**	6,1 ± 0,23**	142 ± 1,22	2,20 ± 0,05	21 ± 2,2
17	С., 39 лет	0,76 ± 0,1*	0,7 ± 0,05**	22,5 ± 2,8**	6,1 ± 0,22**	143 ± 1,0	2,36 ± 0,03	24 ± 2,1
18	Ч., 32 года	0,78 ± 0,06*	0,59 ± 0,05**	22,3 ± 2,8**	6,1 ± 0,3**	144 ± 1,24	2,20 ± 0,01	15 ± 2,6

* – *Достоверное различие по сравнению с нормой.*

** – *Достоверное различие между показателями азотистого обмена, электролитного состава и уровня сывороточного железа.*

Таблица 2

Показатели электрофоретической подвижности эритроцитов, креатинина, мочевины и показателей обмена железа в плазме крови у больных II группы, получающих заместительное лечение программным гемодиализом и рЭПО

№ п/п	Больной, возраст	ЭФП (норма 1,128 мкм/см/В$^{-1}$/с$^{-1}$)	Креатинин (норма 0,04–0,18 ммоль/л)	Мочевина (норма 2,7–8,8 ммоль/л)	Калий (норма 3,5–5,5 ммоль/л)	Натрий (норма 130–159 ммоль/л)	Кальций (норма 2,15–2,6 ммоль/л)	Железо (норма 13,1–30,2 мкмоль/л)
1	А., 43 года	0,76 ± 0,03*	0,72 ± 0,06**	23 ± 2,2**	4,7 ± 0,43	143,2 ± 2,00	2,6 ± 0,04	15 ± 2,8
2	А., 59 лет	0,79 ± 0,02*	0,7 ± 0,07**	24 ± 1,4**	6,0 ± 0,4**	146 ± 1,4	2,21 ± 0,04	15 ± 2,0
3	Б., 63 года	0,77 ± 0,09*	0,81 ± 0,06**	20 ± 2,0**	6,2 ± 0,22**	143,6 ± 1,5	2,5 ± 0,08	28 ± 2,3
4	В., 56 лет	0,74 ± 0,04*	0,8 ± 0,09**	21 ± 1,8**	6,2 ± 0,3**	140 ± 1,568	2,3 ± 0,02	18 ± 2,7
5	З., 63 года	0,77 ± 0,06*	0,8 ± 0,05**	28 ± 2,4**	5,8 ± 0,2**	141 ± 1,9	2,5 ± 0,06	17 ± 2,4
6	Ж., 49 лет	0,74 ± 0,03*	0,8 ± 0,02**	19 ± 1,2**	6,8 ± 0,4**	143 ± 1,2	2,41 ± 0,09	14 ± 2,5
7	К., 49 лет	0,76 ± 0,07*	0,7 ± 0,09**	20 ± 2,4**	6,3 ± 0,3**	146 ± 1,7	2,6 ± 0,07	20 ± 2,2
8	Л., 74 года	0,98 ± 0,05*	0,6 ± 0,23**	18 ± 1,5**	6,1 ± 0,43**	141 ± 2,2	2,2 ± 0,06	17 ± 2,0
9	М., 58 лет	0,73 ± 0,03*	0,6 ± 0,05**	22 ± 2,0**	6,8 ± 0,4**	144 ± 1,4	2,41 ± 0,05	20 ± 1,2
10	П., 42 года	0,8 ± 0,05*	0,5 ± 0,08**	26 ± 2,6**	6,0 ± 0,36**	145 ± 1,21	2,5 ± 0,06	14 ± 2,4
11	П., 67 лет	0,81 ± 0,04*	0,5 ± 0,04**	24 ± 2,6**	6,2 ± 0,23**	146 ± 1,44	2,4 ± 0,05	21 ± 2,5
12	П., 70 лет	0,76 ± 0,03*	0,76 ± 0,07**	22 ± 1,3**	6,6 ± 0,34**	145 ± 1,3	2,5 ± 0,03	14 ± 2,4
13	С., 49 лет	0,75 ± 0,06*	0,7 ± 0,06**	20 ± 2,0**	6,2 ± 0,3**	143 ± 1,5	2,2 ± 0,08	13 ± 2,06
14	Л., 45 лет	0,71 ± 0,07*	0,7 ± 0,05**	25 ± 2,4**	6,4 ± 0,2**	144 ± 1,6	2,4 ± 0,09	18 ± 2,1
15	Х., 45 лет	0,78 ± 0,06*	0,6 ± 0,02**	21 ± 1,2**	6,1 ± 0,3**	145 ± 1,7	2,3 ± 0,05	15 ± 2,4

* – *Достоверное различие по сравнению с нормой и больными I группы.*

** – *Достоверное различие между показателями азотистого обмена, электролитного состава и уровня сывороточного железа и больными I группы.*

влияние эритропоэтина на показатели гемограммы, однако постоянно наблюдается снижение ЭФП эритроцитов.

Вопрос о функциональной полноценности эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН на фоне лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина остается открытым и требует дальнейших исследований.

Вывод

Выявленные изменения электрофоретической подвижности эритроцитов могут быть использованы в качестве прогностических тестов оценки тяжести состояния больных при лечении программным гемодиализом. ЭФП эритроцитов является интегральным показателем, отражающим состояние эритропоэза, который определяет качество заместительной почеч-

Таблица 3

Средние показатели азотистого обмена и электролитного состава в плазме крови, ЭФП эритроцитов у больных терминальной стадией ХПН

Показатель	Через 3 месяца от начала терапии рЭПО		Через 6 месяцев от начала терапии рЭПО	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Мочевина, ммоль/л	18,9 ± 3,0	21,6 ± 4,1	16 ± 2,8	24,2 ± 4,6
Креатинин, ммоль/л	0,5 ± 0,06	0,67 ± 0,05	0,4 ± 2,060	0,8 ± 0,09
Натрий, ммоль/л	142 ± 2,2	143 ± 1,4	145 ± 1,24	143,6 ± 1,22
Калий, ммоль/л	5,6 ± 0,3	6,06 ± 0,42	6,15 ± 0,33	6,8 ± 0,41
Альбумин, г/л	41,8 ± 1,22	39,8 ± 1,34	44,2 ± 1,25	42 ± 1,52
ЭФП, мкм/см/В$^{-1}$/с$^{-1}$	0,78 ± 0,02	0,72 ± 0,08	0,78 ± 0,06	0,86 ± 0,03

Таблица 4

Средние показатели крови на фоне лечения рекормоном у больных I и II групп

Показатель	I группа (18 чел)	II группа (15 чел.)
Гемоглобин, г/л	105 ± 0,95	80 ± 0,3
Гематокрит, %	0,317 ± 0,0003	0,279 ± 0,01
Железо сыворотки, мкмоль/л	17 ± 0,07	13 ± 0,3
Ретикулоциты, %	12 ± 0,2	18 ± 0,2
ЭФП (M ± m), мкм/см/В$^{-1}$/с$^{-1}$	0,87 ± 0,024	0,70 ± 0,021

ной терапии у больных с терминальной стадией ХПН.

Литература

1. *Багрянцева С.Ю.* Кислородно-транспортная функция эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью. М.: 1980.
2. *Балабуткин В.А.* и др. Установка для определения электрофоретической подвижности эритроцитов. Клин. лаб. диагностика, 1997; 5: 85.
3. *Балашова Т.С., Рудько И.А., Ермоленко В.М.* и др. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных ХПН в условиях гемодиализа. Тер. архив, 1991; 6: 63.
4. *Березина Т.Л.* Нарушение реологических свойств крови, поверхностной архитектоники и электрофоретической подвижности эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1989: 23.
5. *Ганкин В.И., Мосин В.А., Зеленин М.Г.* и др. Патогенетическая терапия анемии у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе. Современная нефрология. II Междунар. нефролог. семинар. 1997: 301–306.
6. *Горбунов В.В., Ландарь В.А., Корсаков В.Б.* Влияние эритропоэтина на общее состояние больных и выживаемость почечного трансплантата у больных, перенесших операцию трансплантации почки. Recormon symposium. Moscow, 1991.
7. *Гринштейн Ю.М.* Морфофункциональное состояние эритроцитарных клеток у больных с анемией при острой почечной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1985: 24.
8. *Гудим Т.В., Ландарь В.А., Левицкий Э.Р.* Влияние хронического гемодиализа на функциональные свойства эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью. В кн.: Современные вопросы детоксикации. Андижан, 1988: 15–16.
9. *Гуцаева Д.Р.* Связь функционального состояния эритроцитов крови с их электрофоретической подвижностью. С-Петербургский гос. университет. СПб.: 1998: 16.
10. *Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б.* Секреты нефрологии. Пер. с англ. М.–СПб.: БИНОМ – Невский Диалект, 2001: 303.
11. *Козинец Г.И., Быкова И.А.* Эритрон, структура и функция. В кн.: Наследственные анемии и гемоглобинопатии. Под ред. Токарева Ю.Н. и др. М.: 1983: 23–44.
12. *Козинец Г.И.* и др. Электрофорез клеток гемопоэтической ткани. Тбилиси: Сабачота, Сакартвело, 1986; 148.
13. *Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазем Г.М.* и др. Физиологическая (запрограммированная) гибель клеток при гемопоэзе. Клиническая лаб. диагностика, 1996; 1: 35–38.
14. *Кубатиев А.А.* и др. Влияние рекомбинантного человеч. эритропоэтина на скорость Na,H-обмена в эритроцитах у больных хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом. Биол. эксп. биол. и мед., 1997; 124; 12: 613.
15. *Ландарь В.А.* Состояние эритрона у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении системным гемодиализом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992.
16. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Механизмы контроля электрофоретической подвижности эритроцитов крови при нейроциркуляторной дистонии. Физиология человека, 1996; 22; 4: 104–107.
17. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., Ахунова А.Р.* Соотнесенность электрофоретической подвижности эритроцитов крови человека с уровнем гемоглобина в норме и при почечной патологии. 1997; 23; 4: 110–112.
18. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Электрофоретическая подвижность эритроцитов крови, обогащенной гаммаглобулинами. Физиология крови. 1998; 24; 4: 123–125.
19. *Матюшичев В.Б.* Картина электрофоретической подвижности эритроцитов крови при больших физических нагрузках и психоэмоциональном стрессе. 1995; 21; 4: 123–127.
20. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Механизмы изменения электрофоретической подвижности эритроцитов крови при нефропатологии. Цитология, 1996; 38; 1: 85–88.
21. *Матюшичев В.Б.* Половые и возрастные особенности распределения эритроцитов крови по их электрофоретической подвижности. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 2000; 36; 3: 273–275.
22. *Николаев А.Ю., Козловская Л.В.* ЭПО: применение на ранних и диализной стадиях ХПН. Нефрология, 2001; 7: 3.
23. *Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф.* Регуляция эритропоэза: физиологические и клинические аспекты. М.: Медицина, 1987; 272.
24. *Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф.* Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию. Гематол. и трансфузиол., 1999; 44: 30–32.
25. *Данна Дж.* Почечная эндокринология. М., 1987.
26. Применение эпрекса в лечении анемии у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности. М., 1999.
27. *Русаев В.Ф., Савушкин А.В.* Влияние биологически активных веществ на электрокинетические свойства эритроцитов. Бюл. эксперим. биолог. и мед. 1974; 8: 23–25.
28. *Рудько И.А., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М.* Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности. Под ред. Рябова С.И. СПб., Медицинское Информац. Агенство, 1995.
29. *Сарычева Т.Г.* Морфофункциональная характеристика эритрона при гематологических заболеваниях и ХПН. М., 2000: 40.
30. *Степанова И.И.* Влияние терапии программным гемодиализом на деформируемость эритроцитов больных нефрогенной анемией. Дисс. ... канд. мед наук. М., 1999.
31. *Фишер Дж.* Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции. Гематол. и трансфузиол. 1997; 42: 19–22.
32. *Шостка Г.Д.* Анемия при почечной недостаточности. Нефрология 4, 1997; 1: 12–18.
33. *Шостка Г.Д.* Патогенез нефрогенной анемии. В кн.: Эритропоэтин в лечении ХПН III. Под ред. Рябова С.И. СПб.: Медицин. Информац. Агенство, 1995; 1: 10–38.

34. *Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернева И.И.* Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью. Тер. Архив, 1992; 6; 64: 63–65.

35. *Acker H.* Cellular oxygen sensor Ann. N.Y. Acad Sci 1994; 718: 3–12.

36. *Cline M.J., Berlin N.I.* The reticulocyte count as an indicator of erythropoiesis. American Journal of Clinical Pathology 1963; 39: 121–128.

37. *Goldwasser E.* Structure-function relationship of erythropoietin. Erythropoietin – Molecular, Cellular and Clinical Biology. Eds A.J. Erslev et al. Baltimore 1991; 41–52.

38. *Goodnough L.T.* Recombinant human erythropoietin therapy in patients for whom blood is contraindicated. In: Belghiti J., Castot M., Conseiller C., et editors. Bloodless surgery: surgical and anaestetic aspects; legal and ethical issues. Paris, Arnette Blackwell 1997; 163.

39. *Erslev A.J.* Erythropoietin. N Engl J Med 1991; 324: 1339–1344.

40. *Erslev A.J.* Clinical erythrokinetics: a critical review. Blood Rev 1997; 11: 160–167.

41. *Eschbach J., Abdulhabi M., Browne J., Delago B., Downing M., Egrie J., Evans K., Friedman E., Graber S.* Recombinant Human Erythropoietin in Anemic Patients with End-Stage Renal Disease. Results of a phase III Multicenter Clinical Trial Ann Intern Med 1989; 111; 12: 992–1000.

42. *Eschbach J.W.* The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 1998; 35: 134–148.

43. *Fishbane S., Frei G.L., Maesaca J.* Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. Am J Kidney Dis 1995; 26: 41–46.

44. *Foley R.N., Parfey P.S., Harnett J.D.* et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1996; 28: 53–61.

45. *Imagawa S., Goldberg M.A., Doweiko J., Bunn H.F.* Regulatory elements of the erythropoietin gene. Blood 1991; 77: 278–285.

46. *Jones S.S., D'Andrea A.D., Haines L.L.* et al. Human erythropoietin receptor: cloning, expression and biologic characterization. Blood 1990; 76, 31–35.

47. *Keintsch-Engel R., Hallermayer K., Dessauer A., Wieczorek L.* New enzyme-linked immunosorbent assay method for measurement of serum erythropoietin levels and erythropoietin antibodies. Blood Purif 1990; 8: 255–259.

48. *Koury M.J., Bondurant M.C.* The molecular mechanism of erythropoietin action. Eur J Biochem 1992; 210: 649–663.

49. *Kubanek B.* Introduction: the role of the microenvironement and cytokines on the modulation of erythropoiesis. Ann N Y Acad Sci 1994; 718: 257–258.

50. *Lerche D., Dchmidt R., Zoellner K.* et al. Rheology in whole blood and in blood cells under recombinant human erythropoietin therapy. Contrib. Nephrol 1989; 76: 299–305.

51. *MacDougall I.C., Cavill I., Davies M.E., Hutton R.D., Coles G.A., Williams J.D.* Subcutaneous recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia in CAPD patients. Contributions to Nephrology 1990; 76: 219–226.

52. *Major A., Bauer C., Breymann C., Huch A., Huch R.* Rh-erythropoietin simulates immature reticulocyte release in man. British Journal of Haematology 1994; 87: 605–608.

53. *Kendall R.G., Jeffries R., Cavill I., Norfolk D.R.* Relationship between endogenous erythropoietin levels, reticulocyte count and reticulocyte RNA distribution. A study of anemic patients with and without renal failure. Annals of the New York Academy of Sciences 1994; 718: 353–355.

54. *Sawyer S.T., Penta K.* Erythropoietin cell biology; Hematol. Oncol Clin North Am 1994; 8: 895–911.

55. *Semenza G.L.* Regulation of erythropoietin production; Hematol. Oncol Clin North Am 1994; 8: 863–884.

56. *Sundal E., Businger J., Bougton K.* Recombinant human erythropoietin (r-huEPO). A comprehensive clinical review. Drugs of Today 1989; 25; 12: 799–816.

57. *Subota J.T.* Erythropoietin treatment of end stage renal disease: North American and Japanese experience. In Garnic (ed): Erytropoietin in clinical applications 1990; 183–219.

58. *Tan C.C., Eckardt K.-U., Fisher J., Ratcliffe P.J.* Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin messenger RNA in response to graded anemia and hypoxia. Am J Physiol 1992;263: 474–481.

59. *Tanke H.J., van Vianen P.H., Emiliani F.M.F.* Changes in erythropoiesis due to radiation or chemotherapy as studied by flow cytometric determination of peripheral blood reticulocytes. Histochemistry 1986; 84: 544–548.

60. *Taylor J.E., Belch J.J.F., Fleming L.W.* et al. Erythropoietin response and route of administration. Clin Nephrol 1994; 41: 297–302.

61. *Wilson J.G., Tavassli M.* Microenvironmental factors involved in the establishment of erythrpoiesis in bone marrow. Ann N Y Acad Sci 1994; 718: 271–284.

62. *Wingard R.L., Parker R.A., Ismail N., Hakim R.M.* Efficacy of iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; 25: 433–439.

63. *Winearls C.G., Oliver D., Pippard M.J.* et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialis. Lancet 1986; 8517: 1175–1178.