

## Уремический синдром и уремиические токсины (Обзор литературы)

**В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ**

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва**

### Uremic syndrome and uremic toxins

Review

**V.M. Ermolenko, N.A. Mikhailova, S. Baterdene**

*Ключевые слова: уремиический синдром, уремиические токсины, гуанидины, диметиларгинины, средние молекулы.*

Термин «уремия», предложенный в 1840 г. P. Piorry и D. L'Heritier [121], произошел в результате слияния двух древнегреческих слов – ougon (моча) и haima (кровь) и буквально означает «моча в крови». Каким образом кровь становится похожей на мочу и последствия этой трансформации стали предметом изучения на протяжении нескольких веков.

Гиппократ не высказывался о точном месте образования мочи в организме, хотя описал 4 болезни, вызванные заболеванием почек. Две из этих болезней связаны с обструкцией камнями мочевых путей, одна четко не идентифицирована, а четвертая, возможно, является кистозным заболеванием почек.

Аристотель считал, что моча образуется в мочевом пузыре, и только С. Gallen, живший во II–III веке н. э., считающийся первым нефрофизиологом, в эксперименте на собаках установил, что моча образуется из крови в почках и по мочеточникам поступает в мочевой пузырь.

Прошло почти 500 лет, прежде чем было установлено, что утрата функции почек, и прежде всего прекращение мочеотделения, приводит к развитию уремии. Так, Н. Voerhaave, патолог, проживавший в Нидерландах (1668–1738 г.), у адвоката, умершего от обструкции мочевых путей, обнаружил жидкость, напоминающую мочу, в желудочках мозга [25]. Еще раньше А. Vesalius (1514–1564 г.), а в последующем Albrecht von Haller [93], стремясь уточнить функцию почек в организме, производили у животных бинифрэктомии или перевязывали мочеточники и отмечали (А. Haller) появление «уринозной рвоты». Считали [50], что токсической субстанцией, отравляющей организм, является выделенная из мочевых камней мочевины, однако позднее Segalas и N. Vanquelin [140] в эксперименте показали, что введение мочевины не вызывает токсического эффекта, кроме увеличения диуреза. В то же время у животных с удаленными почками концентрация мочевины в крови постоянно увеличивалась вплоть до самой смерти [123]. Аналогичные данные вскоре были зарегистрированы у больных, в то время

как у здоровых людей содержание мочевины в крови оставалось невысоким.

Поскольку не было выявлено соответствия между степенью нарушения функции почек и уровнем мочевины в крови, R. Christenson [32] предположил, что развитие уремиического синдрома, клинически имитирующего картину отравления нейротоксическими ядами, связано не только с ретенцией в крови мочевины, но и других субстанций, в частности аммония карбоната, способного вызывать нарушения со стороны ЦНС [52]. Это послужило подтверждением выдвинутой еще в 1839 г. T. Addison [3] гипотезы, что уремия представляет собой состояние, индуцируемое нейротоксинами, которые элиминируются здоровыми почками, но накапливаются в крови при уремии. Примерно в это же время впервые было обращено внимание на тот факт, что уремиическому состоянию сопутствует низкий гемоглобин, называемый в то время гематозином [30], а P. Rayer [126] установил, что при уремии в крови уменьшено число эритроцитов.

P. Piorry [122], ученик Корвизара и создатель плессиметра, пытался реанимировать концепцию уремии как присутствие мочи в крови, однако позднее он подчеркивал различия между понятиями «уремиический» и «уринемический».

Интерес к мочеvine как уремиическому токсину возродился во второй половине XIX века, когда был разработан микрометод ее определения (ранее для одного определения требовалось 50 мл крови) и стало возможным производить повторные венопункции [155] у одного и того же больного. Уже много позднее, в конце прошлого века, высокотехнологичными исследованиями было показано, что мочевина, синтез которой при острой и хронической уремии повышен [4], не является совершенно безобидным соединением, а ингибирует активность  $\text{NaK}_2\text{Cl}$ -переносчика, поддерживающего постоянным объем клеток [89], уменьшает сродство кислорода к гемоглобину [104], снижает синтез NO на посттрансляционном уровне, а ее низкий уровень в крови коррелирует с неблагоприят-

ным исходом у больных на гемодиализе [114, 165]. В то же время острая индукция высоких значений мочевины в крови больных не вызывает заметных расстройств [73]. Ученик С.П. Боткина, а в последующем академик медицины М.В. Яновский писал в 1886 г.: «Единственным надежным критерием при оценке функции почек можно считать определение мочевых продуктов в крови, но назвать яд, вызвавший уремию, к сожалению, пока невозможно» [1].

Не являясь истинным уремическим токсином, мочевина служит маркером элиминации других токсинов во время процедур диализа, а определение содержания мочевины в крови и диализирующем растворе (исследование клиренса) в настоящее время используют практически исключительно для вычисления показателя  $Kt/V$ , характеризующего адекватность заместительной почечной терапии. Следует, однако, иметь в виду, что кинетика элиминации мочевины отличается от таковой других гуанидиновых соединений. Вследствие различного объема распределения за 4-часовую процедуру стандартного гемодиализа с использованием низкопроницаемых (low-flux) диализных полисульфоновых мембран уровень мочевины в крови снижается на 67%, креатинина – на 58%, креатина – на 42%, гуанидиносукциниловой кислоты – на 76%, гуанидиоацетоуксусной кислоты – на 37%, гуанидина – на 43% и метилгуанидина – на 42% [46].

Поскольку данные о токсичности аммония карбоната, как и раньше мочевины, не получили подтверждения при непосредственном введении животным, развитие уремического синдрома стали связывать [138] с его метаболитами, а в дальнейшем с промежуточными продуктами метаболизма, молекулярная масса которых была больше таковой мочевины, но меньше молекулярной массы альбумина [129], что являлось, по существу, первой гипотезой «средних молекул» (СМ), ставшей популярной только через 120 лет.

Во второй половине прошлого века стало приоритетным наряду с креатинином изучение других гуанидиновых соединений (структурные метаболиты мочевины и аргинина) как возможных уремических токсинов. Гуанидиновые соединения (метилгуанидин – МГ, гуанидиносукциниловая кислота – ГСК, гуанидиоацетоуксусная кислота – ГАК, гуанидинопропионовая кислота – ГПК, гуанидинобензойная кислота – ГБК и гуанидинобутиламин), общий пул которых уступает лишь пулу мочевины, являются промежуточными продуктами метаболизма белков; креатин и аргинин также относятся к гуанидинам.

Креатинин – продукт мышечного метаболизма, накапливается в организме при ХПН, однако его токсичность выражена слабо. В модельных опытах (культура тканей) он блокировал  $Cl$ -каналы и снижал контрактильность кардиомиоцитов [42, 170]. Во время процедур гемодиализа креатинин диффундирует из эритроцитов в плазму, увеличивая суммарную элиминацию [41].

Интерес к гуанидинам был индуцирован их способностью вызывать при введении животным уремию-подобный синдром [54], ингибировать активацию аденозиндифосфатом тромбоцитарного фактора III [67], угнетать трансформацию лимфоцитов в лимфобласты (1971) и активность транскетолазы, с участием ко-

торой образуется миелиновая оболочка периферических нервов [169], влиять на состояние ЦНС [81, 85].

Из всех гуанидиновых соединений наибольшей концентрации в крови и СМЖ достигает ГСК, уровень которой может в 6–36 раз превышать норму ( $<1,5$  мкг/л). А. Такака и соавт. [159] обнаружили у больных с преддиализной ХПН и на гемодиализе повышение в плазме тауроциаминина, ГСК, ГВК, МГ, креатинина, гуанидина и  $\alpha$ -N-ацетил-L-аргинина (предшественника ГСК), в то время как уровень ГАК был значимо снижен. В эритроцитах также было повышено содержание гуанидиновых соединений, которое, однако, не коррелировало с креатинином плазмы. Во время процедуры гемодиализа уровень гуанидиновых соединений в плазме значимо снижался, а в эритроцитах уменьшался незначительно или не изменялся, указывая на различную степень связи гуанидинов с белками плазмы.

Большинство гуанидиновых соединений экскретируется почками, и у больных с ХПН их выведение снижается, в то время как экскреция МГ при уремии, как и ГСК, существенно повышена, свидетельствуя о секреции МГ и ГСК в канальцах, что в известной степени объясняет различия в токсичности гуанидинов. Имеются также данные об увеличении продукции МГ и ГСК при уремии [34, 55, 82, 154]. Введение МГ крысам с почечной недостаточностью, вызванной аденином, дозозависимо снижало выживаемость животных, в то время как ГСК и креатинин обладали незначительной токсичностью [178]. В культуре клеток гуанидин и МГ стимулировали пролиферацию недифференцированных HL-60 клеток и устраняли антипролиферативный эффект кальцитриола, а МГ, ГАК и ГСК подавляли продукцию свободных радикалов кислорода гранулоцитами и моноцитами, стимулированных микробным липополисахаридом [56]. Пролиферативные эффекты гуанидинов способствуют развитию атеросклероза, а подавление продукции свободных радикалов кислорода – развитию инфекционных осложнений.

Аргинин повышает продукцию NO, в то время как его аналоги представляют конкурентные ингибиторы NO-синтазы [91]. Угнетение синтеза NO сопровождается венозной и артериальной вазоконстрикцией [173], повышением системного АД [127], ишемическим повреждением клубочков [20], иммунной дисфункцией [88], неврологическими нарушениями [72].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) – натуральная аминокислота, является потентным эндогенным ингибитором синтеза NO. ADMA (метиларгинин) образуется в результате метилирования с участием N-метилтрансферазы фрагментов аргинина внутриклеточных белков и высвобождается во внеклеточную жидкость и кровь после гидролиза белков. ADMA экскретируется почками, однако основной путь элиминации – ферментная деградация, осуществляемая диметиларгинин-диметиламиногидролазами (DDAH1 и DDAH2). Оба фермента обнаружены в адипоцитах жировой ткани человека [149]. ADMA присутствует в клетках сердечной, легочной и печеночной ткани.

Повышение концентрации ADMA в крови наблюдается при гиперхолестеринемии, резистентности к инсулину, диабете, гипертонии [36, 79]. Введение ADMA человеку индуцирует повышение сосудистого

сопротивления [77], уменьшение церебрального кровотока [80], увеличение реабсорбции натрия и снижение сердечного выброса. По данным V. Valkonen и соавт. [164], повышение ADMA в сыворотке ассоциировано с 4-кратным повышением риска развития острого коронарного синдрома у клинически здоровых некурящих мужчин. Согласно R. Schnabel и соавт. [136], у больных со стабильной стенокардией повышенный уровень ADMA в крови перед оперативным вмешательством на коронарных сосудах является предиктором развития рестеноза или острого коронарного синдрома. Пороговыми считаются значения ADMA = 1,75 мкМ, при которых риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 6–7 раз [139]. Анализ недавно опубликованных результатов Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health проспективного исследования продолжительностью 5,45 года, охватывающего 2543 больных ИБС и 695 участников, у которых при коронарографии изменений не обнаружено, показал, что у коронарных больных высокий уровень ADMA ассоциирован с общей и сердечнососудистой смертностью [99]. Как в общей популяции [58], так и у больных на гемодиализе [182] ADMA играет важную патогенетическую роль в развитии гипертрофии левого желудочка, являющейся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Уровень ADMA в крови диализных больных коррелирует с утолщением интимы сонных артерий [103]. Концентрация ADMA в сыворотке у больных с уреимией повышена [92], диализанс низкий [78] вследствие связи ADMA с белками плазмы (уровень в плазме во время процедуры гемодиализа практически не изменяется), эта аминокислота является одной из причин развития гипертензии при ХПН [8, 57, 97], а накопление ADMA в плазме больных способствует прогрессированию нефропатий и развитию сердечно-сосудистых осложнений [125, 181].

Ингибирующее влияние метилгуанидина на синтез NO составляет всего 5% от таковой синтетического соединения-N-монометил-L-аргинина [148].

У 90% больных на хроническом гемодиализе исходная концентрация в плазме ADMA и С-реактивного белка (СРБ) коррелировала с толщиной интимы/медиа (ТИМ) сонных артерий. Прогрессирование интимальных изменений в течение 15-месячного периода наблюдения даже при первоначально нормальной ТИМ сочеталось с увеличением содержания ADMA и СРБ в плазме, причем между этими показателями отмечалась тесная зависимость. Таким образом, аккумуляция при уремии эндогенных ингибиторов NO-синтазы представляет фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [183].

Концентрация ADMA в плазме больных с преддиализной ХПН снижается на фоне лечения симвастатином [115]. Таким образом, статины, наряду с положительным влиянием на липидный профиль больных с нарушенной функцией почек, могут снижать уровень уремических токсинов.

Симметричный диметиларгинин (SDMA) представляет структурный изомер ADMA, однако внутриклеточный синтез этого соединения осуществляется протеин-аргинин-метилтрансферазой-5 (PRMT-5) и PRMT-7, а выведение SDMA из организма осуществля-

ется исключительно почками. Поскольку клиренс SDMA близок к клиренсу креатинина, по его величине можно судить о скорости клубочковой фильтрации [24], однако SDMA является не только маркером почечной функции. У животных уровень SDMA в сыворотке повышается при содержании на высокохолестериновом рационе [23] вне зависимости от функции почек [180]. SDMA прямо не угнетает активность NO-синтазы, но делает это опосредованно, ингибируя реабсорбцию L-аргинина в перфузируемой петле Генле [162]. Добавление к среде, содержащей L-аргинин, в которой инкубировали эндотелиальные клетки человека, SDMA дозозависимо ингибировало синтез NO за счет увеличения продукции свободных радикалов кислорода, не влияя на экспрессию белков NOS [24].

К конечным продуктам метаболизма белка принадлежит р-крезол, который образуется в кишечнике из тирозина при участии кишечной флоры (*Enterobacteria, Clostridium perfringens*). Тирозин первоначально превращается или в 4-гидроксифенилуксусную, или гидроксибензойную кислоту и в последующем после декарбоксилирования в р-крезол или фенол [37]. У здоровых людей продукция и экскреция с мочой р-крезола возрастают при белковой нагрузке [53], а у больных с додиализной ХПН снижаются после перевода на диету с ограничением белка [172]. Такой же эффект оказывает и назначение антибиотиков, воздействующих на интестинальную флору [177], которая у больных с уреимией склонна к усиленной продукции р-крезола [64], и лечение омепразолом, нарушающим ферментацию и всасывание белка [48]. Курение и некоторые соединения (толуен, ментофураны), содержащиеся в травяных сборах, а также психометрики повышают содержание р-крезола в крови [7].

В сыворотке больных на гемодиализе общая концентрация р-крезола составляет в среднем 89 мкМ (наивысшие значения 177 мкМ) [38], а свободной биологически активной фракции, отсутствующей у здоровых, соответственно 11,0 и 25 мкМ. Несколько меньшие значения обнаружены у больных на перитонеальном диализе (средняя концентрация 62 мкМ, максимальная – 84 мкМ) [166]. Р-крезол уменьшает потребление кислорода срезами коры головного мозга крыс [85], увеличивает проницаемость клеточных мембран, вызывая утечку ЛДГ из гепатоцитов крыс [160], блокирует K<sup>+</sup>-каналы [45], повышает в крови больных активность варфарина и диазепамы [76]. *In vitro* р-крезол и индоксилсульфат ингибировали пролиферацию эндотелиальных клеток и заживление дефектов эндотелия [43], а основной метаболит р-крезола – р-крезолсульфат – активировал продукцию свободных радикалов кислорода лейкоцитами здоровых людей [137].

У больных на гемодиализе высокий уровень р-крезола в сыворотке являлся предиктором не только сердечно-сосудистой, но общей летальности [19]. Токсичность р-крезола в значительной степени зависит от альбумина сыворотки, так как при гипоальбуминемии увеличивается (с 5,9 до 8,2 мкМ) свободная фракция р-крезола в сыворотке [39]. Клиренс р-крезолсульфата, индикана и мочевины во время процедуры гемодиализа равнялся 20; 25 и 260 мл/мин, а уровень этих веществ в крови снижался на 20, 30 и 69% [94]. Во время процедуры гемодиализа даже с использованием

высокопроницаемых мембран элиминируется не более 30% *p*-крезола от исходного уровня. Большие количества *p*-крезола можно элиминировать во время альбуминового диализа или ежедневного диализа.

Токсические эффекты *p*-крезола описаны в середине прошлого века, однако несколько лет назад выяснилось, что у больных с уремией концентрация *p*-крезола в сыворотке не повышена, поскольку основная часть этого соединения, генерируемого кишечной флорой, конвертируется в *p*-крезолсульфат в кишечной стенке или в *p*-крезолглюкоронид в печени [90, 94], причем оба конъюгата интенсивно связываются с белками плазмы. Прежние методы определения *p*-крезола были основаны на депротеинизации посредством ацидификации, что вызывало гидролиз конъюгатов. Исключение ацидификации позволило идентифицировать *p*-крезолсульфат, который, как оказалось, активирует лейкоциты, а в последующем эта активность подавляется *p*-крезолом [137]. Поскольку существует прямая зависимость между продукцией *p*-крезола и образованием его конъюгатов, считается, что нет принципиальной разницы, связан ли токсический эффект с материнской субстанцией или метаболитами [18, 19, 39].

Ниже приведены данные еще о некоторых классах веществ, считающихся уремическими токсинами.

Результатом деятельности избыточного числа и площади расселения микробов в желудочно-кишечном тракте больных с уремией является усиленное образование из холина алифатических аминов – диметиламина (ДМА) и триметиламина (ТМА). Холин при уремии частично прямо трансформируется в ТМА или после абсорбции окисляется триметилдегидрогеназой в печени в DMA [142].

У экспериментальных животных DMA и TMA легко проникают через гематоэнцефалический барьер и аккумулируются в сером веществе головного мозга, вызывая нарушения поведения [143]. В культуре фибробластов эти соединения влияют на функцию клеток [98], а, присутствуя в повышенной концентрации в цитоплазме, препятствуют интернализации  $\alpha_2$ -микроглобулина, инсулина и эпидермального фактора роста. Хотя кишечная элиминация алифатических аминов при уремии повышена [13], у больных на гемодиализе амины накапливаются в мышечной ткани и сером веществе головного мозга, а общее содержание этих веществ в организме оказалось значимо выше расчетного, установленного на основании их уровня в сыворотке и значений общей воды тела. Присутствие DMA и TMA в выдыхаемом больными воздухе сообщает ему «рыбий запах» [143]. Через полгода после успешной трансплантации почки образование DMA и TMA уменьшается в 3–5 раз [68].

Кристаллы спермина Antony van Leewenhoek обнаружил в семенной жидкости еще в 1678 г. [87]. Другими представителями семейства полиаминов являются спермидин и путресцин, молекулярная масса которых составляет 150–350 Да. Концентрация этих веществ в биологических жидкостях у здоровых людей повышена в периоды физиологического роста, а также у больных псориазом, злокачественными новообразованиями, уремией [151].

Полиамины вовлечены в сохранение структуры ДНК [28, 109], процессы экспрессии генов [16], диф-

ференциацию клеток [150], синтез внеклеточного матрикса [153] и в ряд других важнейших биологических реакций. При уремии доказанным эффектом полиаминов является угнетение миграции полиморфноядерных лейкоцитов, продукции ими свободных радикалов кислорода, роста эритроидных колоний [83], поступление ионов кальция в клетки головного мозга [110], активности NO-синтазы [158].

D. Stabellini и соавт. [153] выделили полиамины из диализирующего раствора гемодиализных больных и хроматографически разделили по подвижности на 4 пика, 2 из которых содержали спермин, спермидин и путресцин. Молекулярная масса полиаминов колебалась от 1000 до 5000 Да, свидетельствуя о том, что они конъюгируются с различными белковыми носителями. Выделенные полиамины и диализирующий раствор влияли на синтез белка и внеклеточного матрикса в культуре клеток. В то же время путресцин при введении бинифрэктомизированным крысам, как и некоторые другие соединения (ацетонин, крезол, метилгуанидин), не влиял на поглощение кислорода срезами диафрагмы животных или их концентрацию необходимо было увеличить в 10 раз [65].

При определенной степени нарушения функции почек, как у животных, так и у человека, безвариантно развивается терминальная почечная недостаточность вне зависимости от исходного заболевания почек, что предполагает существование общего механизма прогрессирования, одним из звеньев которого признаются уремические токсины. Таким токсином считается, в частности, индоксилсульфат, который образуется в кишечнике из триптофана в результате деятельности кишечной флоры [40, 47, 107] и после всасывания доставляется переносчиком органических катионов из крови в эпителий проксимальных канальцев и в почечный интерстиций, усугубляя их повреждение свободными радикалами кислорода. Аналогичное воздействие оказывает индолацетоуксусная кислота, активирующая, как и индоксилсульфат, NF- $\kappa$ B, способный через цитокины индуцировать фиброз интерстиция [105].

Наряду с активацией NF- $\kappa$ B индоксилсульфат повышает экспрессию гена PAI-1, ингибитора активатора плазминогена, ускоряющего прогрессирование почечной недостаточности [128].

Антиоксиданты, ингибиторы NF- $\kappa$ B, и снижение в сыворотке больных и экспериментальных животных концентрации индоксилсульфата сорбентами замедляют прогрессирование ХПН [106, 110, 112, 132, 135]. Замедленное развитие почечной недостаточности наблюдается у PAI-1-дефицитных мышей (-/-) с односторонней обструкцией мочеточника [113].

Одновременно с индоксилсульфатом в сыворотке больных накапливается индоксил- $\beta$ -D-глюкуронид, скорость продукции которого пропорциональна сывороточной концентрации индоксилсульфата. Содержание индоксилсульфата и индоксил- $\beta$ -D-глюкуронида снижалось у больных с додиализной ХПН при пероральном назначении сорбента AST-120 и у больных во время процедур гемодиализа, несмотря на 50% связывание с белками плазмы [111].

Биоптерины (биоптерин и неоптерин) образуются из гуанозинтрифосфата макрофагов, участвуют в

синтезе нейротрансмиттеров – тирозина, ДОПА, норадреналина и 5-гидрокситриптофана и в норме экскретируются почками. При ХПН содержание птеринов и их дериватов в сыворотке повышено, коррелируя с концентрацией креатинина, а в моче снижено [17, 86]. Одновременно у больных в сыворотке и в СМЖ выявлено повышение триптофана и фенилаланина [125, 157]. По данным Р. Altmann и соавт. [5], уровень биоптерина и неоптерина (13,6 и 66,2 мкг/л) был у больных на гемодиализе в несколько раз выше, чем у здоровых испытуемых (92,4 и 2,8 мкг/л). У реципиентов почечного трансплантата секреция птеринов активированными лимфоцитами повышается перед появлением клинических симптомов отторжения трансплантата. При циклоспориновой нефротоксичности уровень неоптерина в сыворотке и неоптериновый индекс (отношение неоптерин/креатинин в крови) остаются неповышенными [75].

Нарушение метаболизма птеринов при уремии сказывается не только на продукции нейротрансмиттеров, но и различных цитокинов. Концентрация фенилуксусной кислоты, ингибирующей синтез iNOS в плазме больных уремией, равняется в среднем 3,5 мМ, в то время как у здоровых составляет менее 5 мкМ [70]. В культуре остеобластов фенилуксусная кислота дозозависимо уменьшала пролиферацию клеток, снижала уровень в надосадочной жидкости остеокальцина и щелочной фосфатазы, свидетельствуя о возможной роли вещества в патогенезе развития адинамического заболевания скелета [176].

Глюкоза и другие редуцированные сахара неэнзиматически взаимодействуют со свободными NH<sub>2</sub>-группами аминокислот, формируя основания Шиффа, сохраняющие стабильность в течение нескольких дней и трансформирующиеся в продукты Амадори, которые, подвергаясь дегидратации (реакция Maillard), конвертируются в конечные продукты гликирования (КПГ). Последние представляют пептиды с присоединенными модифицированными сахарами, имеющими молекулярную массу от 2000 до 6000 Да [116]. Представителями КПГ являются имидазолы, пирролы, альдегиды, пентозидин, N-(карбоксиметил)-лизин. Основания Шиффа нарушают взаимодействие рецептора витамина D с восприимчивым элементом ДНК [117], индуцируют продукцию моноцитами интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  [69], модифицируют  $\beta_2$ -микроглобулин, из которого формируются фибриллы ассоциированного с диализом амилоидоза [102], инактивируют NO [29], усугубляют оксидативный стресс [175]. КПГ могут абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте из пищевых продуктов [102] и накапливаться в организме не только при ХПН, но и у больных диабетом, у которых они модифицируют почечные белки, и у пожилых людей, однако экспрессия специфических рецепторов КПГ повышена в основном при уремии [2]. Максимальная концентрация КПГ в сыворотке отмечена у больных сахарным диабетом и почечной недостаточностью, но их уровень в крови пациентов на перитонеальном диализе не выше, чем гемодиализных больных, несмотря на постоянный контакт с глюкозой [84]. M. Suliman и соавт. [156] обнаружили у больных на хроническом гемодиализе зависимость между содержа-

ем в плазме пентозидина и толщиной интима/медиа общей сонной артерии.

В 1990 г. M. Wills [174] опубликовал достаточно скромный список органических соединений, которые аккумулируются в крови больных с почечной недостаточностью и могут быть ассоциированы с различными проявлениями уремии. Этот список включал конечные продукты белкового метаболизма (мочевина, креатинин, гуанидины, некоторые аминокислоты, полипептиды), полиамины, фенолы, производные индола, органические кислоты, карнитин, миоинозитол, «средние молекулы», сульфаты, фосфаты (всего 23 названия). За прошедшие 18 лет этот список существенно пополнился как новыми классами соединений (конечные продукты гликирования), так и новыми номинантами внутри некоторых классов (белок, ингибирующий гранулоциты – GIP I и GIP II, среди веществ со средней молекулярной массой, лептин с молекулярной массой 16 кДа и т. д.). Каждое новое вещество, классифицируемое как уремический токсин или, как его именуют в настоящее время, «уремическое ретенционное соединение» (uremic retention solutes), должно отвечать классическим критериям уремических токсинов, сформулированных J. Bergström [22], но одновременно следует учитывать, что на его концентрацию в крови и биологические эффекты могут оказывать влияние экзогенные факторы (лекарства, сборы трав и т. д.), состояние кишечной флоры, возможность взаимодействия «токсических» веществ с другими соединениями, связывание этих веществ с белками плазмы и т. д. Поэтому по расчетам M. Hohenegger и соавт. [65], чтобы скоррелировать 10 основных симптомов уремии с воздействием 10–20 уремических токсинов, необходимо провести не менее 200 экспериментов. Следует принимать во внимание и остаточную функцию почек, вклад которой в поддержание адекватности ЗПТ и элиминации различных токсических веществ трудно переоценить.

В 1999 г. Европейское Общество Искусственных Органов (ESAO) учредило Европейскую группу по уре-мическим токсинам (EUTox), которая на основании кропотливой литературной проработки идентифицировала 90 уре-мических токсинов. Первоначально было выбрано 857 публикаций, посвященных уре-мическим токсинам, в дальнейшем из общего количества было отобрано 55 работ, в которых была указана в одних и тех же единицах концентрация токсинов в крови больных в сравнении со здоровыми людьми (в отдельных случаях приходилось производить перерасчет), и в конечном итоге была создана «энциклопедия», в которой содержались сведения об упомянутых 90 токсинах [167]. Все идентифицированные токсины были разделены на 3 группы: 45 водорастворимых низкомолекулярных (<500 Да) веществ, 25 токсинов в большинстве случаев с низкой молекулярной массой, связанных с белками, и так называемые CM (n = 22) с молекулярной массой от 500 до 2000 Да и более. В дальнейшем эта группа была разделена на 2 подгруппы: уре-мические токсины с молекулярной массой от 500 до <12 000 (n = 10) и  $\geq 12 000$  (n = 12). В перечень не вошли соединения с молекулярной массой >60 000 Да и неорганические вещества даже с известными токсическими свойствами

(фосфаты, алюминий, калий,  $H_2O_2$  и т. д.). По отношению  $C_u/C_N$ , где  $C_u$  – концентрация веществ в крови больных и  $C_N$  – у здоровых, судили о токсических концентрациях перечисленных в «энциклопедии» веществ. В последующих публикациях EUTH [35, 168] были рассмотрены специальные вопросы варибельности приведенных концентраций токсинов и стандартизации процедуры изучения их токсических эффектов.

Согласно «энциклопедическому» списку, в группу низкомолекулярных соединений входят гуанидины, аминокислоты, оксалаты, тиамин, мочевиная кислота, уридин, симметричный диметиларгинин, ксантин и т. д. Группа токсинов, связанных с белками, включает гиппуровую кислоту, гомоцистеин, производные индола, лептин, мелатонин, пентозидин, р-крезол, фенол, путресцин, ретинол-связывающий белок, спермин, спермидин и т. д. Особую группу представляют СМ.

СМ – класс соединений в большинстве случаев не уточненной структуры с молекулярной массой от 500 до 2000 Да и более, которые присутствуют в сыворотке больных с уремией в низкой концентрации, но способные, как считают, оказывать различные токсические эффекты [14, 15]. СМ гораздо эффективнее удаляются через более проницаемую перитонеальную мембрану у больных на перитонеальном диализе, чем через целлюлозную мембрану во время процедуры гемодиализа. К СМ с молекулярной массой до 12 000 Да относят глюкоронидные конъюгаты, небольшие пептиды, дериваты углеводов, КПП, пептидные гормоны (ПТГ и натрий-уретический пептид), метаболиты. Эти вещества или сами токсичны, или индуцируют синтез субстанций с токсическими свойствами. Группа СМ с молекулярной массой >12 000 Да включает цитокины и хемокины, роль которых приобретает важное значение в связи с тем, что уремия в настоящее время рассматривается как состояние «хронического воспаления». В токсических концентрациях СМ начинают накапливаться в сыворотке при клиренсе эндогенного креатинина менее 11 мл/мин [14].

При хроматографической идентификации из плазмы, мочи и эритроцитов (гемолизат) больных выделено до 10 пиков СМ, и если в плазме больных содержание СМ повышено, то в эритроцитах их уровень часто был таким, как у здоровых [10]. Это обстоятельство заставило G. Charman и соавт. [31] сомневаться в токсических свойствах СМ, а особенности их распределения в организме затрудняли создание математической модели оптимальной элиминации. У более ослабленных гемодиализных больных уровень СМ в крови был выше, чем у сохранных, хотя не удалось выявить зависимости между фракциями СМ и какими-либо симптомами уремии [11, 21]. В то же время при использовании другой техники идентификации P. Faguer и соавт. [49] выявили корреляцию между отдельными пиками СМ и развитием полинейропатии. После успешной трансплантации почки содержание СМ в сыворотке нормализовалось быстрее, чем клиренс креатинина [9].

J. Menyhart и J. Grof [100] предположили, что СМ представляют собой группу неизвестных пептидов со сниженной способностью к диффузии через диализную мембрану. Из сыворотки больных они посредством катионообменной хроматографии выделили

пептиды с молекулярной массой от 500 до 5000 Да и разделили их на 3 фракции, каждая из которых содержала не менее 7 подфракций. Аминокислотный состав подфракций оказался неодинаковым и отличался от известных пептидов. Часть этих пептидов полностью элиминировалась во время процедуры гемодиализа, некоторые частично, а уровень остальных практически не изменился. Авторы предположили, что пептиды представляют собой продукты почечной деградациии различных гормонов. Некоторые из них могут оказывать токсическое действие, но, пока не стандартизованы методы выделения и не уточнено строение СМ, их роль как уремиических токсинов целесообразно считать гипотетической [174].

Другие исследователи менее категоричны в этом отношении. Целый ряд соединений, перечисленных в «энциклопедии» токсинов, при превышении физиологической концентрации способны оказывать различные токсические эффекты. Например, повышение уровня в сыворотке паратгормона нарушает минерализацию скелета, эритропоэз, функцию сердца и печени, снижает иммунитет [6, 95, 124, 147]. Протеин I, ингибирующий гранулоциты (GIP1), структурно схожий с легкими цепями каппа иммуноглобулинов, нарушает фагоцитарную функцию полиморфно-ядерных лейкоцитов [66], а GIP2, частично гомологичный  $\beta_2$ -микроглобулину, снижает поглощение глюкозы гранулоцитами и респираторный взрыв [59].

Кинетика элиминации СМ >12 кДа при ЗПТ аналогична кинетике веществ с более низкомолекулярной массой. Уровень цистатина С (ММ 13,3 кДа), Clara клеточного протеина (СС16, ММ 15,8 кДа), ретинол-связывающего белка повышен в крови больных с уремией [74]. Цистатин С является ингибитором цистеин-протеиназы, а СС16 супрессирует иммунологическую защиту легких [120].

Лептин (ММ 16 кДа), угнетая аппетит [118], вызывает потерю массы тела у экспериментальных животных [60] и, накапливаясь в сыворотке (не связанная с белком фракция) больных с ХПН [141], индуцирует уменьшение тощей массы тела [179]. У больных с ХПН выявлена обратная зависимость между концентрацией лептина и показателями нутритивного статуса (альбумин сыворотки, тощая масса тела) и прямая зависимость между лептином и С-реактивным белком [63, 71]. Уровень гомоцистеина (содержащей серу аминокислоты, образующейся при деметилировании метионина) повышен в сыворотке больных с ХПН в 2–4 раза и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений как при уремии [26, 130], так и в общей популяции [27, 33]. У больных с почечной недостаточностью гомоцистеин не только индуцирует развитие атеросклероза, усиливая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [163], но и провоцирует тромботические осложнения [62]. Примеры токсического влияния гуанидинов, полиаминов, р-крезола, биоптеринов и т. д. были приведены выше.

В то же время роль других «uremic retention solutes» не столь однозначна. E. Weissinger и соавт. [171] применяли протеомный подход к выделению и изучению уремиических токсинов. Метод представляет собой комбинацию капиллярного электрофореза плазмы больных на гемодиализе и ультрафильтрации для разде-

ления полипептидов с молекулярной массой от 800 до 10 000 Да по подвижности и последующего их анализа посредством масс-спектрометрии. Ультрафильтрат плазмы содержал 1394 полипептида при проведении процедуры с использованием высокопроницаемых мембран и 1046 полипептидов при применении мембран с низкой проницаемостью. В ультрафильтрате нормальной плазмы обнаружено соответственно 544 и 490 полипептидов. Фрагмент с молекулярной массой 950,6 Да был идентифицирован с белком, обогащенным пролином, содержащимся в слюне, а пептид с молекулярной массой 1291,8 оказался фрагментом  $\alpha$ -фибриногена. Структура остальных полипептидов и их токсический потенциал остались неуточненными.

В ряде случаев уремические токсины могут оказывать протективный эффект. Например, производные никотинамида – N-метил-2-пиридон-5-карбоксамид (Met2PY) и N-метил-4-пиридон-5-карбоксамид, обнаруживаемые в ткани печени и почек крыс с уремией и в биологических жидкостях больных с ХПН (в сыворотке их концентрация в 10–15 и 4–5 раз выше, чем у здоровых), способны ингибировать активность (АДФ-рибоза) полимеразы и оказывать цитотоксический эффект [133, 146], однако в культуре клеток проксимальных канальцев (LLC-PK1) они предупреждали повреждение ДНК, индуцируемое ангиотензином II [134].

Наряду с уточнением роли уремических токсинов в патогенезе уремического синдрома постоянно улучшаются методы их элиминации из организма больных. Золотым стандартом ЗПТ признается в настоящее время on-line гемодиализация, требующая, однако, специального оборудования. В то же время конвективно контролируемая двойная высокопоточная гемодиализация, легко осуществляемая в любом отделении гемодиализа, не менее эффективна в удалении уремических токсинов [161]. Во время процедур гемодиализа с использованием сверхпроницаемых мембран (пропускают вещества с молекулярной массой 50–60 кДа, в то время как проницаемость high-flux мембран ограничивается соединениями с молекулярной массой 15–20 кДа) клиренс  $\beta_2$ -МГ составлял соответственно 71,8 и 5,1 мл/мин [61].

У больных на перитонеальном диализе основную роль в элиминации уремических токсинов играет остаточная функция почек, а не перитонеальный клиренс. Так, по данным В. Vammens и соавт. [18], общий клиренс азота мочевины, креатинина, фосфатов,  $\beta_2$ -МГ и p-крезола у 30 больных на ПАПД был значимо снижен, в то время как почечный клиренс заметно повышен. Выявлена тесная зависимость между концентрацией p-крезола в сыворотке и наличием у больных желудочно-кишечных симптомов, кожного зуда и полинейропатии. У остальных исследованных веществ такого соответствия не обнаружено.

Неопределенная ситуация с уремическими токсинами усугубляется отсутствием зависимости между различной степенью элиминации токсинов и исходами лечения больных гемодиализом. В мультицентровом рандомизированном исследовании, охватывающем 1846 больных, относительный риск смерти и вторичных исходов (частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений,

снижение на 15% альбумина сыворотки и т. д.) не различались у пациентов, получающих стандартное лечение (степень снижения мочевины – 66,3%, Kt/V – 1,16), и тех, у которых перечисленные показатели вследствие использования высокопроницаемых мембран равнялись 72,5; 1,71 и 1,53% [44].

Таким образом, в крови больных с нарушенной функцией почек накапливаются вещества с доказанными токсическими свойствами и соединения, роль которых в патофизиологии уремического синдрома требует дальнейшего уточнения. Будущие исследования должны внести большую определенность в учение об уремических токсинах.

## Литература

1. Яновский М.В. Об аналогии между некоторыми формами уремии и хроническими отравлениями вообще. Еженед. клин. газета 1886; 24.
2. Abel M, Ritbaler U, Zhang Y. et al. Expression of receptors for advanced glycosylated end-products in renal disease. NDT 1995; 10: 1662–1667.
3. Addison T. On the disorders of the brain connected with diseased kidneys. Guy's Hosp Rep 1839; 4: 1–9.
4. Almdal T, Egjford M, Hansen B, Vilstrup H. Increased hepatic capacity of urea synthesis in acute and chronic uraemia in rats. Clin Nutr 1991; 10: 206–212.
5. Altmann P, Sawyer N, Cunningham J, Marsb F. Pterin metabolism in hemodialysis patients. Pteridines 1989; 1: 111–117.
6. Amann K, Wiest G, Mall G. et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1814–1819.
7. Anderson I, Mullen W, Meeker J. et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of literature. Ann Intern Med 1996; 124: 726–734.
8. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of N-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1437–1442.
9. Asaba H, Bergström J, Furst P. et al. The effect of renal transplantation on middle molecules in plasma and urine. Clin Nephrol 1977; 8: 329–334.
10. Asaba H, Alvestrand A, Bergström J. et al. Uremic middle molecules in non-dialyzed azotemic patients: relation to symptom and clinical biochemistries. Clin Nephrol 1982; 17: 90–95.
11. Asaba H. Accumulation and excretion of middle molecules. Clin Nephrol 1983; 19: 116–123.
12. Asaba H, Alvestrand A, Furst P. et al. Clinical implications of uremic middle molecules in regular hemodialysis patients. Clin Nephrol 1983; 19: 179–187.
13. Baba S, Watanabe Y. Fecal methylamine and dimethylamine in chronic renal failure. Analyt Biochem 1988; 175: 252–257.
14. Babb A, Popovich R, Christopher T. et al. The genesis of the square-metre-hour hypotesis. Trans Am Soc Artif Int Organs 1971; 17: 81–91.
15. Babb A, Farrell P, Uvelli D. et al. Hemodialyser evaluation by examination of solute molecular spectra. Trans Am Soc Artif Int Organs 1972; 18: 98–105.
16. Bachrach U, Wand Y, Tabib A. Polyamines: new cues in cell signal transduction. News Physiol Sci 2001; 16: 106–109.
17. Baker H, Frank J, Bacchi C. et al. Biopterin content of human and rat fluids and tissues determined protozoologically. Am J Clin Nutr 1974; 27: 1247–1253.
18. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K. et al. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relative with uremic symptoms. Kidney Int 2003; 64: 2238–2243.
19. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H. et al. Free serum concentration of the protein-bound retention solute p-cresol predicts mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 69: 1081–1087.
20. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produced systemic hypertension and glomerular damage. J Clin Invest 1992; 90: 278–281.
21. Bergström J, Furst P, Zimmerman L. Uremic middle molecules exist and are biologically active. Clin Nephrol 1979; 11: 229–238.

22. Bergström J. Uremia is an intoxication. *Kidney Int* 1985; 28 (Suppl. 17): S2–S4.
23. Bode-Böger S, Boger R, Kienke S. et al. Elevated L-arginine dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 598–603.
24. Bode-Böger S, Scalera F, Kielstein J. et al. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1128–1134.
25. Boerhaave H. In: Van Swieten G. *Commentaria in Hermanii Boerhaave aphorismos*. Paris: 1773; 4: 1229: 168.
26. Bostom A, Shemin D, Lapane K. et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis* 1995; 114: 93–103.
27. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049–1057.
28. Brune B, Hartzell P, Nicotera P, Orrenius S. Spermene prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes. *Exp Cell Res* 1991; 195: 323–329.
29. Bucala R, Tracey K, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432–438.
30. Cameron J. Towards the millennium: the history of renal anemia and the rational use of epoetin. *NDT* 1999; 44 (Suppl. 2): 10–21.
31. Chapman G, Ward R, Farrell P. Separation and quantification of the «middle molecules» in uremia. *Kidney Int* 1980; 17: 82–88.
32. Christenson R. On granular degeneration of the kidney and their connection with albuminuria etc. Ed. Adamand Black. Edinburgh, 1839.
33. Clarke R, Robinson K, Naughten E. et al. Hyperhomocysteinemia an independent risk factors for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149–1155.
34. Coben B. Guanidinosuccinic acid in uremia. *Arch Intern Med* 1970; 126: 846–850.
35. Coben G, Glorieux G, Thornalley P. et al. Review on uraemic toxins III. Recommendation for handling uraemic retention solutes *in vitro*-towards a standardized approach for research on uraemia. *NDT* 2007; 22: 3381–3390.
36. Cooke J. Asymmetric dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813–1818.
37. Curtis H, Mettler M, Ettliger L. Study of intestinal tyrosine metabolism using stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1976; 126: 569–580.
38. De Smet R, David F, Sandra P. et al. A sensitive HPLC method for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 1998; 278: 1–21.
39. De Smet R, Kaer J. van, Vlem B. van et al. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chemistry* 2003; 49: 470–478.
40. Deguchi T, Obtsuki S, Otagiri M. et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney Int* 2002; 61: 1760–1768.
41. Descombes E, Perriard F, Fellay G. Diffusion kinetics of urea, creatinine and uric acid in blood during hemodialysis: clinical implications. *Clin Nephrol* 1993; 40: 286–295.
42. D'Hooge R, Rei Y, Marescan B, De Deyn P. Convulsive action and toxicity of uremic guanidine compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci* 1992; 112: 96–105.
43. Don L, Bertrand E, Cereni C. et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* 2004; 65: 442–451.
44. Eknoyan G, Beck G, Chenng A. et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019.
45. Elliott A, Elliott J. Voltage-dependent inhibition of RCK1 K<sup>+</sup> channels by phenol, p-cresol and benzyl alcohol. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 475–483.
46. Eloit S, Torremans A, De Smet R. et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: the case of the compounds. *Kidney Int* 2005; 67: 1566–1575.
47. Enomoto A, Takeda M, Tojo A. et al. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1711–1720.
48. Evenepoel P, Claus D, Geypens B. et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1011–1019.
49. Fagner P, Man N, Cueille G. et al. Improved separation and quantification of the «middle molecules» G4-2 in uremia. *Clin Chem* 1983; 29: 703–707.
50. Fourcroy A, Vanquelin N. Premoie pour service a' l'histoire naturelle, chimique et medicale de l'urine humaine contenant quelques traits nouveaux sur son analyse et son alterations spontanee. *Ann Chemie* 1779; 31: 48–71.
51. Fourcroy A, Vanquelin N. Nouvelles experiences sur l'uree. *Ann Mus Histoire Naturelle* 1808; 11: 226.
52. Frerichs T. Die Brightsche Nierenkrankheit und deren Behandlung. Vieweg und Sohn, Braunschweig, 1851.
53. Geypens B, Clans D, Evenepoel P. et al. Influence of dietary protein supplementations on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut* 1977; 41: 70–76.
54. Giovannetti S, Biagini M, Balestri P. Uremia-like syndrome in dogs chronically intoxicated with methylguanidine and creatinine. *Clin Sci* 1969; 36: 445–452.
55. Giovanetti S, Balestri P, Barsotti G. Methylguanidine in uremia. *Arch Int Med* 1973; 131: 709–713.
56. Glorieux G, Dbondt A, Jacobs P. et al. *In vitro* study of the potential role of guanidines in leucocyte function related atherogenesis and infection. *Kidney Int* 2004; 65: 2184–2192.
57. Goonasekera C., Rees D, Woolard P. et al. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 1997; 15: 901–909.
58. Gradman A, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 326–341.
59. Haag-Weber M, Mai B, Hörl W. Isolation of granulocyte inhibitory protein from uremic patients with homology of  $\beta_2$ -microglobulin. *NDT* 1994; 9: 382–388.
60. Haalal J, Gajiwala K, Maffei M. et al. Weight-reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–546.
61. Haase M, Bellomo R, Baldwin L. et al.  $\beta_2$ -microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off hemodialysis. *IJAO* 2007; 30: 385–392.
62. Harpel P, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126: 1285S–1289S.
63. Heimberger O, Lonnqvist F, Danielsson A. et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1423–1430.
64. Hida M, Aiba Y, Samamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the foods after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation in uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 74: 349–355.
65. Hobeneger M, Vermes M, Esposito R, Giordano C. Effect of some uremic toxins on oxygen consumption of rats *in vivo* and *in vitro*. *Nephron* 1988; 48: 154–158.
66. Hörl W, Haag-Weber M, Georgopoulos A, Block L. Physicochemical characterization of polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6353–6357.
67. Horowitz H. Uremic toxins and platelet function. *Arch Intern Med* 1970; 7: 823.
68. Ible B, Cox R, Dunn S, Simenhoff M. Determination of body burden of uremic toxins. *Clin Nephrol* 1984; 22: 82–89.
69. Imani F, Horii Y, Subanthiran M. et al. Advanced glycosylation end-product specific receptor on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *J Exp Med* 1993; 178: 2165–2172.
70. Jankowski J, Giet M, Jankowski V. et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J Clin Invest* 2003; 112: 254–256.
71. Jobansen K, Mulligan K, Tai V, Sbambelan M. Leptin body composition and induces of malnutrition in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 195A.
72. Jobnes R, Moscicki J, Difazio C. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia: a role for nitric oxide in mediating consciousness. *Anesthesiology* 1992; 77: 779–784.



73. Johnson W, Hagge W, Wagoner R et al. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 21–29.
74. Kabanda A, Jadoni M, Pochet J et al. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1689–1696.
75. Kameda Y, Suga A. Usefulness of serum neopterin in renal transplantation considering the neopterin/creatinine ratio. *Nephron* 1988; 49: 259–260.
76. Keveloh H, Dieffenbach R, Rehm H. Increase of phenol tolerance of *Escherichia coli* by alteration of the fatty acid composition of the membrane lipid. *Arch Microbiol* 1991; 157: 49–53.
77. Kielstein J, Böger R, Bode-Böger S et al. Low dialysance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) *in vivo* and *in vitro* evidence of significant protein binding. *Clin Nephrol* 2004; 62: 295–300.
78. Kielstein J, Impraime B, Simmel S et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004; 109: 172–177.
79. Kielstein J, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186–202.
80. Kielstein J, Dommerstag F, Gasper S et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006; 37: 2024–2029.
81. Kishore B. Some observations on the *in vivo* and *in vitro* effects of guanidinosuccinic acid on the nervous system of laboratory animals. *Acta Med Bio* 1983; 31: 79–85.
82. Kopple J, Gordon S, Wang M, Swendseid M. Factors affecting serum and urinary guanidinosuccinic acid level in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 303–311.
83. Kusber D, Beckman B, Nguyen L et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 725–732.
84. Lamb E, Cattell W, Dawney A. *In vitro* formation of advanced glycation products in peritoneal dialysis fluid. *Kidney Int* 1995; 47: 1768–1774.
85. Lascelles P, Taylor W. The effect upon tissue respiration *in vitro* metabolites which accumulate in uremic coma. *Clin Sci* 1966; 31: 403–413.
86. Leeming R, Blair J, Melikian V, O’Gorman D. Biopterin derivatives in human body fluids and tissues. *J Clin Pathol* 1976; 29: 444–451.
87. Leuwenboek A van, Observations D. Anthonii Leuwenhoek de natis e semine genitali animalcules. *Phil Trans* 1678; 12: 1040–1043.
88. Liew F, Millott S, Parkinson C et al. Macrophage killing of Leishmania parasite *in vivo* is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J Immunol* 1990; 144: 4794–4797.
89. Lim J, Gasson C, Kaji D. Urea inhibits Na<sub>2</sub>Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2126–2132.
90. Loo H de, Bammens B, Evenepoel P et al. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic serum and normal serum. *Clin Chem* 2005; 51: 1535–1538.
91. MacAllister R, Whitley G, Vallance P. Effects of guanidine and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int* 1994; 45: 737–742.
92. MacAllister R, Rambašek M, Vallance P et al. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *NDT* 1997; 11: 2449–2452.
93. Mani N. La découverte de l’urémie expérimentale par Jean-Louis Prevost et Jean-Baptiste Dumas. *Geneve: Med Hyg* 1821; 1963, 21: 408–409.
94. Martinez A, Reicht N, Hostetter T, Meyer T. Removal of p-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3430–3436.
95. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediated its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219–231.
96. Massry S, Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and the liver. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 62): S5–S7.
97. Matsuoka H, Itob S, Kimoto M et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 242–247.
98. Maxfield F, Willingham M, Davies P, Pastan I. Amines inhibit the clustering of  $\alpha_2$ -macroglobulin and EGF on the fibroblast cell surface. *Nature* 1979; 277: 661.
99. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem* 2007; 53: 273–283.
100. Menybart J, Grof J. Many hitherto unknown peptides are principal constituents of «uremic» middle molecules. *Clin Chem* 1981; 27: 1712–1716.
101. Miyata T, Inagi R, Iida Y et al. Involvement of  $\beta_2$ -microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 521–528.
102. Miyata T, Ueda T, Shimzato T et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implication in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1198–1206.
103. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke J et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
104. Monti J, Brunet P, Berland Y et al. Opposite effects of urea on hemoglobin-oxygen affinity in anemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 827–831.
105. Morrissey J, Klabr S. Enalapril decreases nuclear factor  $\kappa$ B activation in the kidney with urethral obstruction. *Kidney Int* 1997; 52: 926–933.
106. Motojima M, Nisbuima F, Ikoma M et al. Role for «uremic toxin» in progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 461–469.
107. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H et al. Uraemic toxins induced proximal tubular injury via organic anion transporter 1-mediated uptake. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 555–563.
108. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H et al. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- $\kappa$ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63: 1671–1680.
109. Nitta T, Igarashi K, Yamasbita A et al. Involvement of polyamines in B cell receptor-mediated apoptosis: spermine function as negative modulators. *Exp Cell Res* 2001; 265: 174–183.
110. Niwa T, Miyazaki T, Hashimoto N et al. Suppressed serum and urine levels of indoxyl sulfate by oral sorbent in experimental uremic rats. *Am J Nephrol* 1992; 12: 201–206.
111. Niwa T, Miyazaki T, Tsukushi S et al. Accumulation of indoxyl-beta-D-glucuronide in uremic serum: suppression of its production by oral sorbent and efficient removal by hemodialysis. *Nephron* 1996; 74: 72–78.
112. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S et al. The protein metabolism hypothesis a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 62): S23–S28.
113. Oda T, Yung Y, Kim H et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to urethral obstruction. *Kidney Int* 2001; 60: 587–596.
114. Owen W, Lew N, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006.
115. Panichi V, Mantuano E, Paoletti S et al. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21: 38–44.
116. Papanastasion P, Grass L, Rodela H et al. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 216–222.
117. Patel S, Koenig R, Hsu C. Effect of Schiff base formation on the function of the calcitriol receptor. *Kidney Int* 1996; 50: 1539–1545.
118. Pellemounter M, Cullen M, Baker M et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540–543.
119. Peri A, Cordella-Mielle E, Mielle E, Mukberjee A. Tissue specific expression of gene coding for human Clara cell 10-kD protein, a phospholipase A<sub>2</sub>-inhibitor protein. *J Clin Invest* 1993; 92: 2099–2109.
120. Perry T, Young V, Kish S et al. Neurochemical abnormalities in brains of renal failure patients treated by repeated hemodialysis. *J Neurochem* 1985; 45: 1043–1048.
121. Piorry P, L’Heritier D. *Traite des Alterations du Sang*. Bailliere. Paris, 1840.
122. Piorry P. *Traite de Medicine pratique*. Paris, 1847; III, Chapitre XII: 4430–4440.
123. Prevost J, Dumas J. Examin du sang et de son action dans les divers phenomenes de la vie. *Ann Chimie Physique*. Paris, 1823; 23: 90–104.

124. Rao D, Shib M, Mobini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171–175.
125. Ravani P, Tripepi G, Malberti F. et al. Asymmetric dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competitive risk modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2254–2256.
126. Rayer P. Traite des maladies des reins et les alterations de l'urine. Paris, 1839–1841. Three volumes and atlas.
127. Rees D, Palmer R, Moncada S. Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375–3378.
128. Rerolle J, Hertig A, Nguen G. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrosis. *Kidney Int* 2000; 58: 1841–1850.
129. Roberts W. Practical treatise on renal and urinary diseases. London, 1865.
130. Robinson K, Gupta A, Dennis V. et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743–2748.
131. Rock D, MacDonald R. Spermine and related polyamines produce a voltage-dependent reduction of N-methyl-D-aspartate receptor single-channel conductance. *Mol Pharmacol* 1992; 42: 157–164.
132. Rottenbourg J. Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl. 40): S106–S110.
133. Rutkowski B, Slominska E, Szolkewicz M. et al. N-methyl-2-pyridon-5-carboxamide: a novel uremic toxin? *Kidney Int* 2003; 84: S19–S21.
134. Rutkowski B. Are so-called uremic toxins always toxic? *J Renal Nutrition* 2008; 18: 7–11.
135. Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K. Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 97–103.
136. Schabel R, Blankenberg S, Lubos E. et al. Asymmetric dimethylarginine and risk cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from AtheroGene Study. *Circ Res* 2005; 97: e53–e59.
137. Schepers E, Meert N, Glorieux G. et al. p-Cresylsulfate, the main *in vivo* metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *NDT* 2007; 22: 592–596.
138. Scbottin E. Beiträge zur Charakteristik der Urämie. *Arch Physiol Heilk* 1853; 12: 170–192.
139. Schultre F, Lenzen H, Hanefeld C. et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary artery heart disease: results from the multicentre Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA Concentration (CARDIAC) Study. *Am Heart J* 2006; 152: 493–498.
140. Segalas d'Etcbebare, Vanquelin N. Sur de nouvelles experiences relatives aux proprietes medicamentences de l'uree. *J Physiol* 1821–1822; 2: 254.
141. Sharma K, Considine R, Michael B. et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and its elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980–1985.
142. Simenboff M. Metabolism and toxicity of aliphatic amines. *Kidney Int* 1975; 7: Suppl. 314.
143. Simenboff M, Burke J, Saukkonen J. et al. Biochemical profile of uremic breath. *N Engl J Med* 1977; 297: 132–135.
144. Simenboff M, Saukkonen J, Burke J. et al. Importance of aliphatic amines in uremia. *Kidney Int* 1978; 13: S16–S19.
145. Slavin R, Fitch C. Inhibition of lymphocyte transformation by guanidinosuccinic acid, a surplus metabolite in uremia. *Experimentia* 1971; 27: 1340–1345.
146. Slominska E, Kowalik K, Smolenski R. et al. Accumulation of poly (ADP-ribose) polymerase inhibition in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 800–806.
147. Smogorzewski M, Massry S. Uremic cardiomyopathy: role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 62): S12–S14.
148. Sorrentino R, Pinto A. Effect of methylguanidine on rat blood pressure: role of endothelial nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 510–514.
149. Spoto B, Pariongo R, Pariongo G. et al. The enzymatic machinery for ADMA synthesis and degradation is fully expressed in human adipocytes. *J Nephrology* 2007; 20: 554–559.
150. Stabellini G, Creati B, Di Primo R, Trubiani O. Intracellular distribution of polyamines in human lymphoblastoid cell line during phorbol-ester-induced differentiation. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 39: 843–851.
151. Stabellini G, Bosi G, Valeno V. et al. Relation between the osmolality trend and ornithine decarboxylase activity in red blood cells of uremic patients during hemodialysis treatment. *Biomed Pharmacother* 1998; 52: 166–168.
152. Stabellini G, Locci P, Calivitti M. et al. Epithelial-mesenchymal interactions lung branching morphogenesis. Role polyamines and transforming growth factor  $\beta$ . *Eur J Histochem* 2001; 45: 151–162.
153. Stabellini G, Calastrini C, Scapoli L. et al. The effect of polyamines and dialysate fluid on extracellular matrix synthesis in VERO cell cultures. *J Nephrol* 2002; 15: 539–546.
154. Stein I, Perez G, Johnson R, Cumming N. Serum levels and urinary excretion of methylguanidine in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1971; 77: 1020–1021.
155. Strauss H. Die chronische Nierenentzündungen. Berlin: 1902.
156. Suliman M, Stenwinkel P, Jogestrand T. et al. Plasma pentosidine and total homocysteine levels in relation to change in common carotid intima-media area in the first year of dialysis therapy. *Clin Nephrol* 2006; 66: 418–425.
157. Sullivan P, Mumaghan D, Callaghan N. et al. Cerebral transmitter precursors and metabolites in advanced renal disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1978; 41: 581–588.
158. Szabo C, Southan G, Wood E. et al. Inhibition by spermine of the induction of the nitric oxide synthase in J774,2 macrophages. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 355–356.
159. Tanaka A, Takahashi Y, Mizokuchi M. et al. Plasma, urinary and erythrocyte concentrations of guanidine compounds in patients with chronic renal failure. *Renal Fail* 1999; 21: 499–514.
160. Thompson D, Perera K, Fisher R, Brendel K. Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 194; 125: 51–58.
161. Tiranathanagul K, Yossundharakul C, Techwathanawanana N. et al. Comparison of the middle-molecule clearance between convective control double high-flux hemodiafiltration and on-line hemodiafiltration. *IJAO* 2007; 30: 1090–1097.
162. Tojo A, Welch W, Bremer V. et al. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int* 1997; 52: 1593–1601.
163. Tsai C, Perrella M, Yoshizumi M. et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 91: 10 193–10 197.
164. Valkonen V, Paiva H, Salonen J. et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127–2128.
165. Vanholder R, Ringoir S. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int* 1992; 42: 540–558.
166. Vanholder R, De Smet R, Lesaffer G. p-Cresol: a toxin revealing many neglected but relevant aspects of uremic toxicity. *NDT* 1999; 14: 2813–2815.
167. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G. et al. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934–1943.
168. Vanholder R, Meert N, Schepers E. et al. Review on uraemic solutes II—Variability in reported concentrations: causes and consequences. *NDT* 2007; 22: 3115–3121.
169. Wardener de H. The Kidney. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973.
170. Weisensee D, Löw-Fridrich I, Rieble M. et al. *In vitro* approach to «uremic cardiomyopathy». *Nephron* 1993; 65: 392–400.
171. Weissinger E, Kaiser T, Meert N. et al. Proteomics: a novel tool to unravel the patho-physiology of uraemia. *NDT* 2004; 19: 3068–3077.
172. Wengle B, Hellstrom K. Volatile phenols in serum of uraemic patients. *Clin Sci* 1972; 43: 493–498.
173. White R, Barenfield D, Ram S, Work J. Peritoneal dialysis solutions reverse the hemodynamic effects of nitric oxide synthesis inhibitors. *Kidney Int* 1995; 48: 1986–1993.
174. Wills M. Uremic toxins and their effect on intermediary metabolism. *Clin Chem* 1985; 31: 5–13.
175. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304–1313.
176. Yano S, Yamaguchi T, Kanazawa I. et al. The uraemic toxin phenylacetic acid inhibits osteoblastic proliferation and differentiation: an implication for the pathogenesis of low turnover bone in chronic renal failure. *NDT* 2007; 22: 3160–3165.

177. Yokoyama M, Tabori C, Miller E, Hogberg M. The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1417–1424.

178. Yokozawa T, Mo ZL, Oura H. Comparison of toxic effects of methylguanidin, guanidinosuccinic acid and creatinine in rats with adenin-induced chronic renal failure. *Nephron* 1989; 51: 388–392.

179. Young G, Woodrow G, Kendall S. et al. Increased plasma lepton/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *NDT* 1997; 12: 2318–2323.

180. Yu X, Li Y, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci* 1994; 54: 753–758.

181. Zoccali C, Bode-Beger S, Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.

182. Zoccali C, Benedetto F, Maas R. et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490–496.

183. Zoccali C, Mallamaci F, Mass R. et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339–345.

184. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186–202.

## Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии

(Обзор литературы)

**В.Ю. Шило**

**Центр диализа при ГКБ № 20, кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ,  
Рабочая группа по анемии, г. Москва**

## Mircera – new era in the management of EPO-deficiency anemia

Review

**V.Yu. Shilo**

*Ключевые слова: ХБП, терминальная ХПН, эпоэтин бета, нефрогенная анемия, CERA (continuous erythropoietin receptor activator).*

### Введение

Анемия почечного генеза, или нефрогенная анемия, наблюдается у подавляющего большинства пациентов на диализе и имеет многофакторный генез, характеризующийся главным образом сочетанием дефицита продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), источника доступного для эритропоэза пула железа и резистентности костного мозга к действию ЭПО. Еще пару десятилетий назад единственным методом лечения анемии у больных на гемодиализе были повторные многократные гемотрансфузии. Переливая ежемесячно от одной до нескольких доз эритроцитарной массы гемодиализному больному, временно удавалось поднять уровень гемоглобина до 7–9 г/дл, однако при частых задержках с переливанием очередной порции крови его значение быстро снижалось до исходного (6–7 г/дл и даже меньше). Наряду с риском аллергических, анафилактических и посттрансфузионных реакций переливание крови приводило к перегрузке больных железом, распространению переносимой с кровью парентеральной вирусной инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ и др.) и НЛА-иммунизации больных, что ухудшало результаты последующей трансплантации почки.

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом изменило стратегию лечения нефрогенной анемии и позволило практически отказаться от гемотрансфузий в лечении стабильных пациентов на хроническом диализе [8]. Препараты рчЭПО оказались высокоэффективными средствами коррекции почечной анемии у большинства пациентов, а наиболее частой причиной резистентности к ним оказался функциональный (реже абсолютный) дефицит железа, преодолеваемый совместным назначением рчЭПО и внутривенных препаратов железа [1]. Первые результаты применения рчЭПО продемонстрировали, что их назначение позволяет не только устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях, но и снизить заболеваемость и смертность больных за счет профилактики сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Наряду с этим коррекция анемии препаратами рчЭПО повышает качество жизни, улучшает когнитивные функции, сексуальную активность и способствует сохранению трудоспособности как у пациентов на диализе, так и в преддиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП), что, несомненно, имеет важное медико-социальное значение [1].

*E-mail: nephrolog@mail.ru*