

© В.А.Жмуров, Т.В.Решетникова, Д.Е.Ковальчук, А.Б.Фролова, Г.Ю.Сыпачева, 2004
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-08.857.061.3

*В.А. Жмуров, Т.В. Решетникова, Д.Е. Ковальчук,
А.Б. Фролова, Г.Ю. Сыпачева*

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

*V.A. Zhmurov, T.V. Reshetnikova, D.E. Kovalchuk, A.B. Frolova,
G.Yu. Syracheva*

CLINICAL BIOCHEMICAL EFFECTIVENESS OF ALPHA-TOCOPHEROL IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH END STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Тюменской государственной медицинской академии, Тюменская областная клиническая больница, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Дать характеристику мембранопатологическим процессам и оценить влияние альфа-токоферола на клинико-лабораторные показатели у больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Всего было обследовано 102 пациента с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ. Всем пациентам было произведено исследование уровня альфа-токоферола, продуктов перекисного окисления липидов, основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов. У части больных, в количестве 55 человек исследовалось влияние альфа-токоферола в разных терапевтических дозах на процессы ПОЛ, липидный спектр мембран эритроцитов и клинические проявления ХПН. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех обследованных пациентов были обнаружены мембранодестабилизирующие нарушения. В работе выявлено позитивное влияние альфа-токоферола на структурно-функциональное состояние клеточных мембран и клинико-лабораторные показатели. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные в ходе исследования данные расширяют представление о роли мембранопатологических процессов в механизмах развития и прогрессирования ХПН, в формировании клинических проявлений уремии, а также доказана целесообразность использования антиоксидантных препаратов в комплексной терапии данной категории больных.

Ключевые слова: антиоксиданты, альфа-токоферол, липиды, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to characterize membrane-pathological processes and to estimate the effects of alpha-tocopherol on clinical-laboratory indices in CRF patients on programmed hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed in 102 patients with the end-stage CRF on programmed hemodialysis. The levels of alpha-tocopherol, lipid peroxidation products, major fractions of phospholipids and cholesterol were investigated in all the patients. In 55 patients effects of different doses of alpha-tocopherol on lipid peroxidation processes, lipid spectrum of erythrocyte membranes and clinical manifestations of CRF were investigated. **RESULTS.** All the patients examined had the membrane destabilizing disorders. Positive effects of alpha-tocopherol were revealed on the structural-functional state of cell membrane and clinical-laboratory indices. **CONCLUSION.** The data obtained widen our understanding the role of the membrane-pathological processes in mechanisms of the development and progressing of CRF, in the formation of clinical manifestations of uremia. They also prove expedience of using antioxidant preparations in complex therapy of this category of patients.

Key words: antioxidant, alpha-tocopherol, lipids, chronic renal failure, hemolysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что одним из неспецифических патогенетических механизмов развития целого ряда заболеваний является стимуляция реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающихся истощением факторов антиоксидантной защиты (АОЗ), вследствие чего

развивается тотальное поражение клеточных мембран, дезинтеграция мембранных структур [1].

Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек при нарастании хронической почечной недостаточности (ХПН) приводит к тяжелым нарушениям состава внутренней среды организма, что вызывает изменение функции клеток разных

типов, включая эритроциты. Исследования структурно-функционального состояния эритроцитов у больных с ХПН, леченных гемодиализом, позволили выявить нарушения структуры мембран эритроцитов [2–5], уменьшение продолжительности их жизни и усиление гемолиза. Одной из причин повышенной склонности к разрушению эритроцитов больных с ХПН может являться активация процессов ПОЛ в эритроцитарной мембране [6–10].

Развитие ХПН и дальнейшее ее прогрессирование вызывает повышенное окислительное повреждение эритроцитов и усиление гемолиза вследствие увеличения в плазме крови содержания прооксидантных факторов – малонового диальдегида (МДА), липоперекисей – и снижения АОЗ эритроцитов. В свою очередь истощение АОЗ эритроцита наступает в результате усиленного и длительного прооксидантного воздействия, что подтверждается выявленной корреляцией между уровнем МДА и активностью супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах больных [11–13].

Вероятно, у больных с ХПН такие проявления, как анемия, нарушение проницаемости сосудистой стенки, дистрофия, расстройство функции желудочно-кишечного тракта, замедление репарации тканей, являются следствием «мембранной патологии». Полученные результаты создают предпосылки для включения в комплексную терапию больных с ХПН препаратов антиоксидантного действия [14, 15].

Витамин Е, один из основных природных антиоксидантов, широко используется в нефрологической практике [16, 17]. Вопросы его применения, касающиеся коррекции мембранопатологических изменений у больных ХПН, получающих гемодиализ, остаются до настоящего времени актуальными [18–20]. Поэтому исследования взаимосвязи реакций ПОЛ с конкретными нарушениями липидного обмена у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) и подбор схемы антиоксидантной терапии являются перспективными в медицинской реабилитации больных, получающих заместительную терапию ТПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 102 пациента с терминальной стадией ХПН, в соответствии с классификацией Н.А. Лопаткина, 1979 г., получающих заместительную терапию программным гемодиализом. У всех больных ХПН развивалась на фоне смешанной формы хронического гломерулонефрита. Среди обследованных 63 (61,76%) мужчины и 39 (38,23%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст $40,4 \pm 6,3$ года. Все пациенты на-

ходились на заместительном лечении в отделении гемодиализа Тюменской областной клинической больницы. Все пациенты получали заместительную терапию бикарбонатным гемодиализом на артериовенозной фистуле по 12 часов в неделю на аппарате фирмы «Fresenius» 4008S, диализатор F6 – F8, скорость кровотока 250 – 300 мм/мин. В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц.

Часть больных, в количестве 55 человек на фоне программного гемодиализа в составе консервативной терапии получали альфа-токоферол («Эвитол» KRKA). Антиоксидант альфа-токоферол назначался в разных терапевтических дозах 200 мг/сутки и 300 мг/сутки 28 и 27 пациентам соответственно, в течение 4 недель.

Для выполнения поставленных задач были проведены следующие специальные методы исследования.

1. Определение содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов: первичных – диеновых конъюгатов (ДК) по методу [21], промежуточных – малонового диальдегида по методу [21].

2. Исследование уровня основного жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов [22].

3. Определение содержания основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина (ЛФХ) фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидных кислот (ФК) в мембранах эритроцитов и холестерина (ХЛ) (свободного ХЛ и эфиров ХЛ) [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали проведенные исследования процессов ПОЛ мембран эритроцитов у больных с ТПН, получающих программный гемодиализ, отмечается статистически достоверное снижение уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов и повышение содержания МДА в 1,5 раза и ДК в 2 раза по сравнению с группой здоровых лиц (см. табл. 1).

При динамическом наблюдении (через 1 месяц и через 6 месяцев) уровень альфа-токоферола и продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов у наблюдаемых больных существенно не изменился, статистически достоверные различия с показателями контрольной группы здоровых лиц сохранялись.

У больных с ТПН в мембранах эритроцитов значительно повышается уровень агрессивной фракции фосфолипидов (ФЛ) – ЛФХ на фоне снижения содержания ФС, СМ, ФХ и ФЭА, что приводит к снижению содержания суммарных ФЛ по

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ, альфа-токоферола, некоторых фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН до и после приема антиоксиданта альфа-токоферола («Эвитол») в разных терапевтических дозах ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	До назначения альфа-токоферола «Эвитол»	В динамике через 1 мес.	После лечения альфа-токоферолом «Эвитол» через 1 мес. в дозе 200 мг/с	После лечения альфа-токоферолом «Эвитол» через 1 мес. в дозе 300 мг/с	Отдаленные результаты через 6 мес.	
						200 мг/с	300 мг/с
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,99±0,45	3,49±0,64*	3,24±0,83*	5,58±1,67	6,61±1,26 ##	2,07±0,80	2,87±0,2
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	35,96±1,71	46,50±4,27*	42,8±5,86*	39,06±4,28	29,15±4,63 #	44,66±4,33	36,13±4,38
Диеновый конъюгат, мкмоль/л	15,03±0,08	50,18±6,8 ***	48,35±6,21 ****	19,39±6,18 ###	17,46±6,15 ###	69,02±5,12	70,32±6,12
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,45±0,03	0,56±0,03 **	0,58±0,02 **	0,24±0,07 ###	0,27±0,056 ###	0,35±0,12 ###	0,2±0,08 ###
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,53±0,05	0,28±0,032 ***	0,31±0,035 ***	0,38±0,05 #	0,41±0,04 ##	0,28±0,12	0,26±0,087
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,46±0,09	0,36±0,02	0,35±0,027	0,26±0,05 #	0,27±0,04 ##	0,32±0,09	0,29±0,094
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	2,92±0,06	2,01±0,03 ***	2,06±0,03 ***	1,65±0,067 ###	1,74±0,05 ###	1,83±0,12	8,6±0,09 ###
Свободный холестерин, ммоль/л	1,80±0,08	0,84±0,13 ***	0,87±0,12 **	0,89±0,20	0,84±0,08	0,40±0,10 ## ++	0,34±0,06 ## ++
Эфиры холестерина, ммоль/л	1,39±0,14	0,82±0,17 ***	0,91±0,14	0,63±0,16	0,68±0,06 #	0,34±0,10 ## +	0,31±0,05 ## ++
Общий холестерин, ммоль/л	3,19±0,11	1,68±0,15 ***	1,78±0,13 **	1,51±0,18	1,52±0,07 #	0,74±0,10 ### +++	0,65±0,05 ### +++
Отношение холестерина/фосфолипиды	1,09	0,83	0,86	0,91	0,87	0,4	0,41

Примечание: *** - $p_1 \leq 0,001$; ** - $p_1 \leq 0,01$; * - $p_1 \leq 0,05$; ## - $p_2 \leq 0,001$; # - $p_2 \leq 0,01$; # - $p_2 \leq 0,05$; +++ - $p_3 \leq 0,001$; ++ - $p_3 \leq 0,01$; + - $p_3 \leq 0,05$; p_1 – достоверность между показателями здоровых лиц и показателями до назначения альфа-токоферола. p_2 – достоверность между показателями до и после лечения альфа-токоферолом. p_3 – достоверность между показателями через 1 месяц и через 6 месяцев от начала лечения альфа-токоферолом.

сравнению с показателями здоровых лиц. В конечном итоге это приводит к достоверному снижению суммарного содержания всех липидных компонентов.

Кроме того, у наблюдаемых пациентов отмечается значительное снижение как свободного, так и эфирсвязанного ХЛ, что приводит к уменьшению содержания общего ХЛ.

Как показали проведенные исследования, после завершения месячного курса применения альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки у больных появилась тенденция к увеличению уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов, достоверно снизился уровень МДА и особенно существенно уменьшилось содержание ДК в мембранах эритроцитов.

Через 6 месяцев после окончания лечения альфа-токоферолом, его уровень в мембранах эритроцитов у обследуемых пациентов значительно снизился, а уровень продуктов ПОЛ увеличился и практически не отличался от показателей до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

У исследуемых больных после окончания приема альфа-токоферола в дозе 200 мг/сутки в мембранах эритроцитов значительно уменьшилось содержание ЛФХ и ФК, увеличился уровень ФХ по сравнению с показателями до лечения. При этом

содержание суммарных ФЛ в мембранах эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН уменьшилось, что привело к увеличению соотношения ХЛ/ФЛ.

При исследовании липидной фазы мембран эритроцитов через 6 месяцев от начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки обнаружено, что у больных сохранялся низкий уровень ЛФХ и суммарных ФЛ, в то время как содержание остальных фракций ФЛ практически вернулось на уровень до начала лечения альфа-токоферолом. Содержание фракций ХЛ значительно уменьшилось, что привело к значительному снижению содержания общего ХЛ и коэффициента ХЛ/ФЛ.

Далее, как показали проведенные нами исследования, после окончания лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки существенно повысился уровень витамина Е в мембранах эритроцитов, снизился уровень промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и особенно первичных продуктов ПОЛ – ДК по сравнению с показателями до начала приема антиоксиданта.

При исследовании отдаленных результатов через 6 месяцев после приема антиоксиданта в дозе 300 мг/сутки уровень альфа-токоферола и содержание продуктов ПОЛ вернулись на исходный уро-

Таблица 2

Клинико-лабораторная эффективность альфа-токоферола («Эвитол») в разных терапевтических дозах у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ

Анализируемые показатели	Частота признака до приема альфа-токоферола («Эвитол»)	Частота признака после приема альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки	Частота признака после приема альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки
Слабость	0,80	0,67	0,64
Мышечная слабость	0,68	0,54	0,55
Головная боль	0,67	0,56	0,52
Тошнота	0,51	0,48	0,41
Носовые кровотечения	0,38	0,33	0,32
Десневые кровотечения	0,28	0,21	0,24
Снижение уровня гемоглобина до 100 г/л	0,29	0,32	0,31
до 99 – 70 г/л	0,56	0,53	0,54
69 и менее г/л	0,14	0,14	0,15
Гипопротеинемия менее 65 г/л	0,45	0,43	0,41
Гипоальбуминемия от 55 до 40 г/л	0,34	0,28	0,30
Повышение уровня билирубина выше 20 мкмоль/л	0,20	0,17	0,18
Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)	0,23	0,17	0,16

Примечание: частота признака – отношение больных, имеющих данный показатель, к общему числу больных.

вень до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

После окончания приема препарата альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки также была исследована липидная фаза мембран эритроцитов. Как показали проведенные исследования, у больных значительно уменьшается содержание ЛФХ, увеличивается уровень ФХ по сравнению с показателями до лечения. При этом содержание суммарных ФЛ в мембранах эритроцитов у больных уменьшается по сравнению с показателями до лечения.

Уровень ХЛ в мембранах эритроцитов у больных, получавших альфа-токоферол («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки, существенно не меняется, что приводит к некоторому увеличению соотношения ХЛ/ФЛ.

При исследовании липидной фазы мембран эритроцитов через 6 месяцев от начала лечения обнаружено, что у больных сохранялся низкий уровень ЛФХ и суммарных ФЛ, в то время как содержание остальных фракций ФЛ практически вернулось на исходный уровень (до начала лечения антиоксидантом «Эвитол»). Содержание ХЛ, как свободного, так и эфирсвязанного, значительно уменьшилось, что привело к значительному снижению содержания и общего ХЛ. При этом коэффициент ХЛ/ФЛ у больных также значительно уменьшился.

При сравнительном анализе эффективности альфа-токоферола («Эвитол») можно отметить, что через 1 месяц от начала лечения препарат в дозе

300 мг/сутки оказывал более выраженный антиоксидантный эффект, чем в дозе 200 мг/сутки (более низкий уровень продуктов ПОЛ и более высокий уровень альфа-токоферола). В то же время влияние альфа-токоферола в дозе 200 мг/сутки и 300 мг/сутки на показатели липидной фазы мембран эритроцитов было однотипным (уменьшение содержания продуктов деградации ФЛ, уменьшение уровня суммарных ФЛ и общего ХЛ). Через 6 месяцев от начала лечения препаратом в дозах 200 и 300 мг/сутки также не было выявлено различий как в показателях процессов ПОЛ, уровня альфа-токоферола, так и в состоянии липидной фазы мембран эритроцитов.

При анализе клинической эффективности альфа-токоферола («Эвитол») установлено (табл. 2), что у больных, которые получали препарат, отмечалось уменьшение проявлений астено-вегетативного синдрома (общая слабость, мышечная слабость, утомляемость); диспепсического синдрома (тошнота, рвота), геморрагического синдрома (носовые, десневые кровотечения), улучшилась переносимость гемодиализа.

Как показали наши исследования, у гемодиализных пациентов после месячного курса лечения альфа-токоферолом («Эвитол») отмечается снижение частоты анемии средней степени тяжести и увеличение числа случаев легкой анемии.

Кроме того позитивный эффект влияния препарата «Эвитол» в дозах 200 мг/сутки и 300 мг/сутки характеризуется тенденцией к повышению

уровня общего белка крови и альбуминов; снижением уровня билирубина и активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных получающих гемодиализ отметили в своих исследованиях D. Nenov [24], S. Badion [25].

У больных с терминальной стадией ХПН происходит активация процессов ПОЛ с накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов продуктов ПОЛ, на фоне стойкого снижения содержания альфа-токоферола. Этот факт является неблагоприятным для клетки и организма в целом, поскольку первичные продукты ПОЛ являются наиболее токсичными и инициируют каскад окислительных реакций [26, 27]. Для эритроцитов крови больных на гемодиализе характерно снижение скорости реакций пентозофосфатного шунта, что создает благоприятные условия для образования радикалов и их отрицательного влияния на мембраны эритроцитов [8, 18].

Повышение содержания ЛФХ на фоне снижения уровня основных фракций ФЛ и суммарных ФЛ свидетельствует о деструктивных изменениях в мембранах, как внутреннего слоя (ФС и ФЭА), так и наружного (ФХ и СМ) и отражает резко возросшую потребность клеток в антиоксидантном потенциале для их нормального функционирования в патологических условиях [28–31]. Уменьшение уровня суммарных ФЛ свидетельствует об окончательном срыве компенсаторно-приспособительных механизмов в эритроцитах [32].

Пониженный уровень свободного ХЛ, эфирсвязанного ХЛ и общего ХЛ можно объяснить длительным соблюдением диеты (с низким содержанием ХЛ) гемодиализными больными, а также потерей карнитина (бета-гидрокси-гамма-триметиламиномасляная кислота), который регулирует уровень ХЛ, в диализирующий раствор. Карнитин, являясь кофактором I-окисления жирных кислот, занимает центральное место в утилизации жирных кислот. При проведении бикарбонатного диализа потеря карнитина уменьшается, следовательно, и уменьшается уровень ХЛ крови [33].

Что касается снижения коэффициента ХЛ/ФЛ, то данное обстоятельство может приводить к изменению физических характеристик мембран, то есть клеточная мембрана становится более жидкостной и доступной для воздействия процессов свободнорадикального окисления [34].

Таким образом, у больных ТПН имеют место количественные и качественные изменения липидного состава мембран эритроцитов, которые про-

исходят за счет внутренней перестройки, обусловленной изменениями внутриклеточных структур в условиях уремии. Выявленные изменения могут служить дополнительными показателями для оценки тяжести состояния больного и быть одним из звеньев в цепи развития уремической интоксикации.

У больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на заместительной терапии программным гемодиализом, на фоне лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки происходит отчетливое снижение интенсивности процессов ПОЛ и нормализация антиоксидантной защитной функции, а также частичное восстановление липидной структуры мембран эритроцитов.

Приведенные результаты свидетельствуют о положительном влиянии альфа-токоферола на антиоксидантную систему мембран эритроцитов и о торможении процессов свободнорадикального окисления.

Под влиянием альфа-токоферола («Эвитол») отмечалось значительное угнетение активности процессов ПОЛ и нормализация антиоксидантной защитной функции у больных с терминальной стадией ХПН.

При исследовании отдаленных результатов через 6 месяцев после приема антиоксиданта в дозе 300 мг/сутки уровень альфа-токоферола и содержание продуктов ПОЛ вернулись на исходный уровень до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

Препарат «Эвитол» в дозе 300 мг/сутки наряду с выраженным антиоксидантным эффектом оказывает существенное влияние на показатели липидной фазы мембран эритроцитов, что сопровождается уменьшением содержания продуктов деградации ФЛ, увеличением содержания фосфатидилхолина и соотношения ХЛ/ФЛ.

Таким образом на фоне лечения альфа-токоферолом в дозе 300 мг/сутки у больных с терминальной стадией ХПН происходит отчетливое снижение интенсивности процессов ПОЛ, улучшение антиоксидантной защитной функции, более полное восстановление структуры липидной фазы мембран эритроцитов.

Одной из причин анемии у больных с ХПН является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов под воздействием факторов плазмы, накапливающихся при уремии. Таким веществом является продукт ПОЛ – МДА, который рассматривается как возможный уремический токсин [35]. Нарушение механизмов защиты эритроцитов от окислительного повреждения у больных с ХПН способствует повышенному разрушению эритроцитов и может быть одной из причин развития ане-

мии при уремии [11]. Этим фактом можно объяснить положительное влияние антиоксидантного препарата альфа-токоферола на клинические проявления и уровень анемии у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе.

Выявленные изменения в биохимических показателях больных, находящихся на программном гемодиализе, дополняют ранее полученные данные о том, что при уремии в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма [18, 36].

Таким образом, обобщая вышеизложенный материал, можно сделать вывод о том, что альфа-токоферол («Эвитол») оказывает благоприятное влияние на клинико-биохимические показатели у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ТПН, получающих заместительную терапию гемодиализом, обнаружена активация процессов ПОЛ с накоплением первичных и промежуточных продуктов липопероксидации, снижение уровня альфа-токоферола и изменение содержания основных классов липидов в мембранах эритроцитов.

Применение антиоксиданта альфа-токоферола («Эвитол») в составе комплексной терапии сопровождалось уменьшением выраженности основных клинических синдромов: астено-вегетативного, диспепсического, геморрагического и улучшением переносимости процедур гемодиализа у наблюдаемых больных.

Включение альфа-токоферола («Эвитол») в состав комплексной терапии у больных с ТПН, получающих программный гемодиализ приводило к уменьшению активности процессов ПОЛ, восстановлению уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов, уменьшению содержания продуктов деградации фосфолипидов. Указанные позитивные сдвиги в липидной фазе мембран эритроцитов исчезают к шестому месяцу динамического наблюдения. Альфа-токоферол в дозе 300 мг/сутки оказывал более выраженный антиоксидантный эффект.

При динамическом наблюдении через 6 месяцев активность процессов ПОЛ, уровень альфа-токоферола и состояние липидной фазы мембран эритроцитов возвращаются на исходный уровень (до назначения альфа-токоферола). Следовательно, больным находящимся на программном гемодиализе, необходимо проводить повторные курсы антиоксидантной терапии не реже одного раза в 5 – 6 месяцев.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Куликова АИ, Тугужева ФА, Митрофанова ОВ и др. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов и фосфолипиды крови больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2000; 1: 28-33
- Пыриг ЛА, Мельман НЯ, Шинкоренко НР и др. Липидный метаболизм у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях систематического диализа. *Урология и нефрология* 1979; 3: 51-54
- Румянцев АШ, Есаян АМ и др. Катаболизм белков у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2000; 6: 75-79
- Юданова ЛС, Яковлева ЕВ, Захарова НБ. Роль нарушений структурно-функциональных свойств и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1992; 6: 63-66.
- Gallucci MT, Masciale A, Nigro A. Antioxidant therapy in uremic patients. A role for conventional treatment with oral vitamin E. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association* 2002; 48
- Балашова ТС, Рудько ИА и др. Перекисное окисление липидов, как возможный механизм повреждений эритроцитов у больных с ХПН в условиях гемодиализа. *Тер Арх* 1992; 6: 66-69
- Плавинский СЛ, Пигаревский ПВ, Загольская ВН. Роль лейкоцитарного звена в активизации процессов перекисного окисления липидов в организме. *Физиология человека* 1999; 5: 99-104
- Стецюк ЕА, Хохлов АП, Синюхин ВА, Иванов ВЭ. Влияние гемодиализа на перекисное окисление липидов. *Урология и нефрология* 1984; 4: 47-50
- Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; Suppl 78: 108-113
- Grapsa E, Samouilidou E, Lagouranis A. Oxidative stress and antioxidant capacity in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association* 2002; 47
- Рудько ИА, Балашова ТС, Кубатиев АА и др. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцита у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1995; 8: 7-10
- Himmelfard J, McMonagle E. Manifestations of oxidant stress in uremia. *Blood Purif* 2001; 19 (2): 200-205
- Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58 (6): 2571-2578
- Ганеева АТ, Ганеев ТС. Медикаментозная коррекция нарушений антиоксидантной емкости крови у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2003; 3: 291 – 292
- Гринштейн ЮИ, Адрианова ГП. Состояние антиоксидантной системы и свободнорадикальное окисление липидов у больных с ХПН. *Тер Арх* 1988; 6: 54-56
- Жмуров ВА, Крылов ВИ, Кашуба ЭА. *Нефропатии*. Издательство ТГУ, Тюмень, 1993
- Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U. Biological of oxidant stress in hemodialysis: the possible roles of vitamin E. *Blood Purif* 1999; 17 (2-3): 79-94.
- Рябов СИ. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1999; 1: 8-13
- Bonomini M, Siroli V, Settefrati N. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1982-1990
- Mydlyk M, Derzsiova K, Racz O. Vitamin E as an antioxidant agent in capd patients. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association* 2002; 278
- Стальная ИД, Гаришвили ТГ. *Современные методы в биохимии*. Медицина, М, 1977

22. Спиричев ВБ, Матусин НИ, Бронштейн ЛМ. *Экспериментальная витаминология*. Медицина, Л, 1979
23. Шталь Э. *Хроматография в тонких слоях*. Мир, М, 1965
24. Nenov D, Paskalev D, Yankova T, Tchankova P. Lipid peroxidation and vitamin E in red blood cells and plasma in hemodialysis patients under rh EPO treatment. *Artif Organs* 1995; 19: 436-439
25. Badion S, Cristol JP, Bosc JY et al. LDL susceptibility to oxidation in hemodialysis patients: a target for vitamin E supplementation. *Abstract of the XV International Congress of Nephrology*. Buenos Aires; 1999: 209
26. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Наука, М, 1972
27. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2001; 1: 19-25
28. Гринштейн ЮА, Терещенко ВП, Терещенко ЮА. Нарушения обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с ТПН. *Тер Арх* 1990; 6: 84-87
29. Куликова АИ, Митрофанова ОВ, Козлов ВВ. Изменение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; 4: 43-49
30. Куликова АИ, Митрофанова ОВ, Козлов ВВ, Барановская СВ. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; 1: 37-41.
31. Савченко РП, Курашвили ЛВ. Изменение показателей жирового обмена у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. *Лаб Дело* 1986; 7: 717-718
32. Тугушева ФА, Митрофанова ОВ, Куликова АИ. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. *Нефрология* 2000; 2: 34-40
33. Шостка ГД, Румянцев АШ, Козлов ВВ, Смирнов АВ. Влияние ацетатного и бикарбонатного гемодиализа на метаболизм белков и липидов у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1990; 6: 88-92
34. Владимиров ЮА. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного бислоя биологических мембран. *Биофизика* 1987; 5: 830-834
35. Eshbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35 (1): 134
36. Макаренко ЕВ, Козловский ИВ. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени. *Тер Арх* 1989; 9: 115-117

Поступила в редакцию 04.11.2003 г.