



15. Hossein, S.F. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease - Springer. - 2008. - С. 444.
16. Ханько, Л.В. Психологическая адаптация к болезни женщин с первыми приступами шизофрении / Л.В.Ханько, Т.Н. Кондюхова // Вестник психотерапии. - 2012. - № 44. - С. 41-57.
17. Голимбет, В.Е. Генетика шизофрении / В.Е.Голимбет// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - № 3. - С. 58-67.
18. Голимбет, В.Е. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-1 превращающего фермента у больных эндогенными психозами / В.Е. Голимбет,Т.В. Андреева, Л.И. Абрамова, В.Г.Каледа// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2005. -Т. 105.- № 1. -С. 70-73 .
19. Wahlbeck, K. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia / K. Wahlbeck, M. Cheine, M. Essali // Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD000059.
20. Kishida, T. PCR amplification of D2S44 (YNH24) alleles /T. Kishida, Y. Tamaki, K.Kuroki, M. Fukuda, W. Wang// Department of Forensic Medicine. - 2011. - Vol. 49(5). - P. 299-303.
21. Ивлиева, Н.Ю.Участие мезокортико-лимбической дофаминергической системы в адаптивном поведении / Н.Ю. Ивлиева // Журнал высшей нервной деятельности им.И.П.Павлова.-2010.-N 3.-С.259-278.

ПОСТУПИЛА 08.12.2013

УДК 615.03

**И.В. Кладова<sup>1,2</sup>, В.Н. Кивва<sup>1</sup>, А.В. Хрипун<sup>1,2</sup>, И.В. Черникова<sup>1</sup>, Н.Б. Страхова<sup>3</sup>,  
Н.В. Антипова<sup>3</sup>, Т.П. Белобородова<sup>3</sup>, И.Ю. Воробьев<sup>1</sup>**

## **НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА: ВОЗМОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И РЕАЛЬНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 344022, г. Ростов на Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»  
Россия, 344085, г. Ростов на Дону, ул. Благодатная, 170

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница №2»  
Россия, 344023, г. Ростов на Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33

В обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, посвященных нейропротективным свойствам эритропоэтина. Высказано предположение о возможном участии дефицита эритропоэтина в развитии церебральных расстройств у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Обоснована возможность клинического использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина с целью церебропротекции, представлены основные, известные в настоящее время механизмы реализации его нейропротективного потенциала, не связанные с эритропоэтической активностью. Подчеркнута необходимость раннего преддиализного мониторинга функций центральной нервной системы у нефрологических больных с целью своевременной фармакотерапевтической коррекции выявленных нарушений. Обозначены перспективные терапевтические направления использования эритропоэтина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, в частности, целесообразность раннего назначения субэритропоэтических доз препарата с целью профилактики церебральных нарушений.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, головной мозг, нейропротекция.



I. Kladova<sup>1,2</sup>, V. Kivva<sup>1</sup>, A. Khripoun<sup>1,2</sup>, I. Chernikova<sup>1</sup>, N. Strahova<sup>3</sup>,  
N. Antipova<sup>3</sup>, T. Beloborodova<sup>3</sup>, I. Vorobyov<sup>1</sup>

## NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN: OPPORTUNITIES, PROSPECTS AND REALITY (REVIEW)

<sup>1</sup>Rostov State Medical University

29 Nakhichevan l., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

<sup>2</sup>Rostov regional clinical hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344085, Russia

<sup>3</sup>Regional clinical hospital №2, Russia, Rostov-on-Don

33 1st Cavalry Army str., Rostov-on-Don, 344023, Russia

The review presents an analysis of experimental and clinical studies on the neuroprotective properties of erythropoietin. The suggestion about possible participation of deficiency of erythropoietin in the development of cerebral disorders in patients with chronic renal failure. The possibility of clinical use of drugs recombinant erythropoietin to protect the brain, presents the main currently known mechanisms for the implementation of its neuroprotective potential, not connected with the influence on erythropoiesis. Stressed the need for early преддиализного monitoring functions of the central nervous system in nephrological patients with the purpose of timely correction of the revealed violations. Identified promising therapeutic directions for the use of erythropoietin in patients with chronic renal failure, in particular, the feasibility of early administration of small doses of the drug to prevent brain damage.

*Keywords:* erythropoietin, chronic renal failure, hemodialysis, brain, neuroprotection, cognitive functions.

Головной мозг, без сомнения, является наиболее уязвимой мишенью для любой соматической патологии. И хроническая почечная недостаточность (ХПН), не являясь исключением, закономерно сопровождается поражением структур центральной нервной системы, нарушением её функциональной активности.

Мы знаем, что церебральная патология может формироваться по мере прогрессирования хронических заболеваний почек (ХЗП) задолго до их терминальной стадии. При этом зачастую именно сохранность функций головного мозга определяет клиническую тяжесть, качество жизни и долгосрочный прогноз у этой категории больных [1, 2].

В настоящее время безусловного прогресса в методах диагностики и лечения хронических заболеваний почек, постоянного совершенствования заместительной почечной терапии (ЗПТ), частота неврологических расстройств у пациентов, в частности, на программном гемодиализе, продолжает оставаться высокой и составляет, по разным данным, от 40 до 90%, а летальность от них – от 7 до 25%, причем среди больных с инсультом она достигает 80-90% [3, 4].

Эти цифры отражают лишь малую часть серьезной проблемы. Следует с сожалением признать, что в нашей стране отсутствует система своевременного выявления хронических болезней почек, которые по-прежнему часто распознаются на этапе необратимого ухудшения почечной функции, когда больным уже требуется ЗПТ [3]. Соответственно, отсутствует и должный преддиализный диагностический мониторинг коморбидной патологии, церебральной в том числе. По данным регистра Российского диализного общества (РДО), подавляющее большинство

(87%) сопутствующих заболеваний у больных с ХПН диагностируется за год до начала диализа или еще позже [3]. Даже в благополучных регионах, имеющих регистры преддиализных пациентов (которые, к слову, ведутся исключительно по обращаемости), нефрологам зачастую сложно разобраться в многообразии начальных симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) у своих больных. В большинстве случаев консультация пациент с ХПН попадает к неврологу уже при сформированном стойком неврологическом дефиците или развитии мозговой катастрофы. Очевидно, что возможности реальной помощи в этой ситуации больному крайне ограничены, а зачастую и исчерпаны.

Неврологи, в свою очередь, плохо знают специфику ведения пациентов этого профиля и сам диагноз ХПН (как и термин «уремия») подразумевает для них чаще всего либо полное воздержание от лечебных мероприятий, либо дежурное назначение традиционной терапии, целесообразность, эффективность и безопасность которой у больных со сложными расстройствами гомеостаза не только дискутабельна, но и доказательно не подтверждена [5].

Кроме того, выраженность клинических неврологических проявлений часто не соответствует длительности существования и тяжести как самой почечной недостаточности и уремии, так и степени сопутствующих ей артериальной гипертензии, атеросклероза, анемии. Объяснить это возможно лишь существованием иных, дополнительных патогенетических механизмов, ответственных за формирование поражения ЦНС. Что лежит в их основе, каковы наиболее информативные предикторы развития церебральных расстройств, обратимы ли они при своевре-



менно началом лечения, когда нужно начинать терапию и, наконец, чем эффективно и безопасно лечить таких пациентов? Ответов на эти вопросы сегодня, к сожалению, нет.

Именно поэтому раннее выявление неврологических осложнений, их активная профилактика и рациональная фармакотерапия представляются весьма актуальными задачами.

С тех пор, как были сформулированы современные теоретические концепции функционирования нервной системы и расширено понимание фундаментальных биологических процессов, происходящих в ней, не прекращаются попытки поиска лекарственных препаратов, способных предупредить или уменьшить степень повреждения нейронов в неблагоприятных условиях.

Однако, несмотря на активное изучение механизмов гибели нервных клеток и появление новых фармакологических средств, успехи в лечении неврологических заболеваний пока невелики.

Сегодня известно, что процесс поражения церебральных структур представляет собой гетерогенный клинический синдром, «ключевыми» звеньями патогенеза которого, независимо от этиологического фактора, являются: снижение мозгового кровотока, гипоксия, энергодефицит, глутаматная «эксайтотоксичность», осмотический стресс, интенсификация свободнорадикального окисления, апоптоз, гибель нейронов [6, 7].

В этой связи логично, что фармакотерапевтическое воздействие, направленное на защиту нейронов, должно быть максимально комплексным, а теоретически «идеальный» нейропротектор должен являться антагонистом сразу нескольких повреждающих факторов и иметь широкий профиль активности [6].

В реальной клинической практике необходимость применения «комплексной нейропротекции» приводит, в конечном счете, к полипрагмазии. Из огромного количества препаратов, позиционировавшихся как нейропротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях, абсолютное большинство средств оказались малоэффективны, а их нейропротективные эффекты бездоказательны.

Особенно остро вопрос выбора средств защиты мозга стоит у рассматриваемой нами категории больных с ХПН, имеющих сложную мультиморбидную патологию и нуждающихся в приеме большого количества препаратов. Назначение любых лекарственных средств этим пациентам сопряжено с большой частотой побочных эффектов и трудно предсказуемых результатов лекарственного взаимодействия [8]. Кроме того, клинико-фармакологические исследования априори исключают из протокола больных с терминальной ХПН в связи с высоким риском развития осложнений. В результате, в век доказательной медицины, этой группе больных мы не можем ни уверенно назначить необходимую нейротропную терапию, ни прогнозировать ее последствия.

Выход из сложившейся ситуации возможен в рациональном использовании средств базисной терапии, обладающих мультимодальным действием, в том числе, возможно, и на патогенетические механизмы поражения головного мозга при ХПН.

Какие из используемых препаратов могли бы быть не только полезны в предупреждении и фармакотерапии неврологических расстройств у пациентов с ХПН, но и по-

зволяли бы свести к минимуму медикаментозную нагрузку на пациента? Когда и как их следует назначать?

Наибольший интерес в этом аспекте, на наш взгляд, представляют эритропоэтины (ЭПО). ЭПО являются сегодня не только препаратами базисной терапии при ХПН, но и объектом пристального внимания исследователей в связи с выявленными неэритропоэтическими плейотропными эффектами и, в первую очередь, с предполагаемым нейропротекторным действием [9, 10, 11].

Эритропоэтин представляет собой гемопоэтический фактор роста, гликопротеин со свойствами гормона, основной физиологической функцией которого является регуляция образования эритроцитов в организме человека и животных, контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда, снижение скорости их апоптоза [9, 11, 12].

Именно это его свойство позволило активно применять препараты рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО) для лечения анемии у пациентов ХПН и успешно корректировать её у 80% больных [13, 14], поскольку, как известно, именно снижение продукции эндогенного эритропоэтина играет основную роль в генезе анемического синдрома у больных с нарушением функции почек [13, 14].

За многолетний период клинического использования эритропоэтинов было доказано, что ЭПО не только эффективно устраняют анемический синдром и уменьшают потребность в гемотранфузиях на преддиализной и диализной стадиях ХПН, но и снижают заболеваемость и смертность за счет сокращения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [12]. Кроме того, их назначение приводит к значительному улучшению качества жизни диализируемых пациентов: нормализации аппетита, сна, настроения, сексуальной функции, повышению толерантности к холоду и физическим нагрузкам, уменьшению усталости.

Вместе с тем, все эти благоприятные эффекты эритропоэтина привыкли исторически связывать исключительно с устранением анемического синдрома.

В сравнительно недавних исследованиях головной мозг не только идентифицирован как участок (сайт) ЭПО продукции, в котором экспрессия ЭПО имеет тканевую специфичность [10], но и как орган-мишень для действия рекомбинантного эритропоэтина. Рецепторы к нему наряду с эндотелиальными, мезангиальными, миокардиальными и гладкомышечными клетками, обнаружены и на нейронах [10, 11].

Это открытие позволило начать активное изучение неэритропоэтических функций этого гормона и открыло возможность взглянуть на его терапевтические перспективы значительно шире [11].

Тем не менее, в повседневной врачебной практике потенциальные эффекты препарата до сих пор не используются в полной мере.

Более того, следует с сожалением признать, что в отечественной популяции больных ХПН, даже анемия остается длительно недиагностированной, в частности, у пациентов на ранних преддиализных стадиях ХПН ещё до проявления необратимых клинических изменений. А среди выявленных больных лишь малая часть получает терапию ЭПО [5, 15].

А между тем, результаты возрастающего числа экспериментальных и клинических работ доказывают, что эритропоэтин можно и нужно использовать не только коррекции



анемии, но и с целью защиты мозга и улучшения его функционального состояния. Причем реализоваться это защитное действие может на разных уровнях и разными путями.

Так, положительное воздействие ЭПО-терапии показано на различных экспериментальных моделях инсульта, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [16], нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз, аутоиммунный энцефаломиелит, при спинальной ишемии [17] и диабетической нейропатии [18].

Причем, в эксперименте свою эффективность доказали как гемопоэтические, так и негемопоэтические аналоги ЭПО [19] и результаты цитируемого мета-анализа J. Minnerup et al, как и работы ряда других авторов подчеркивают возможность проявления нейропротекторного действия ЭПО, не связанного собственно с его эритропоэтической активностью [19].

Никто не будет спорить, что оптимизация работы системы транспорта кислорода, направленная на улучшение оксигенации тканей, является одним из основных, но не далеко не единственным механизмом действия ЭПО. Более того, происходить это может еще до увеличения кислородной емкости крови, вызванной активацией эритропоэза [10].

Антиишемические эффекты могут быть опосредованы, в частности, модуляцией сродства гемоглобина к кислороду с участием закиси азота, которая способствует предотвращению, например, церебрального вазоспазма.

Кроме того, эритропоэтин рассматривается сегодня в качестве основного медиатора феномена «фармакологического прекондиционирования» [13], позволяющего клетке стать максимально устойчивой к негативным или даже летальным воздействиям [13].

Ряд авторов высказывают мысль о том, что эритропоэтины, мобилизуя стволовые клетки и клетки предшественники эндотелиоцитов, индуцируют неоваскуляризацию ишемизированной ткани *in vivo* и рассматривают их в качестве наиболее перспективных препаратов для стимуляции неоангиогенеза, в частности, и регенерации сердца у пациентов с инфарктом миокарда [20].

Прямое нейропротекторное действие может заключаться в защите нейронов от интоксикации глутаматом или уменьшением производства повреждающих молекул, таких, как активные формы кислорода [21], что, вероятно, способствует снижению уровня апоптоза [1, 12, 22]. Некоторые исследователи склонны считать, что ЭПО может выполнять функции нейротрансмиттера, обеспечивая синаптическую пластичность в головном мозге.

В дополнение к предотвращению гибели клеток путем апоптоза или некроза, высказываются предположения о наличии у эритропоэтинов способности ингибировать противовоспалительные цитокины, увеличивать экспрессию мозгового нейротрофического фактора (в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*) [23]. Есть мнение, что ЭПО индуцированная цитопротекция может осуществляться посредством таких механизмов, как, например, открытие АТФ-чувствительных калиевых или кальций-активируемых каналов [24].

Таким образом, представленные результаты наглядно свидетельствуют о том, что возможность нейропротективного действия ЭПО очевидна.

Наиболее сложным и актуальным представляется вопрос о тактике назначения ЭПО с целью церебропротекции, выработке четкой методики его применения. Какие

дозы препарата следует использовать, каковы сроки и длительность терапии, какие точки мониторинга эффективности и безопасности препарата выбрать?

Для поиска ответов на эти вопросы, представляет определенный интерес анализ имеющихся клинических данных.

Первые клинические исследования о применении рекомбинантного ЭПО (рчЭПО) в остром периоде ишемического инсульта были опубликованы в 2002 году. Было показано, что внутривенное введение рчЭПО в высоких дозах в течение 3-х дней оказалось эффективным и безопасным. Однако результаты многоцентрового исследования инсультов в Германии того же автора спустя 7 лет оказались отрицательными: группа пациентов, получающих рчЭПО не имела преимуществ по данным методов нейровизуализации и по клиническим исходам с контрольной группой, смертность в ней оказалась выше (16,4% и 9% соответственно) [16]. Препарат вводился внутривенно в дозе 40000 ед через 6, 24 и 48 часов после появления симптомов инсульта. Следует отметить, что в этой работе 50% больных получали тканевый активатор плазминогена, и, возможно, именно лекарственное взаимодействие стало источником риска и подобного результата.

Кроме того, мы знаем, что применению ЭПО как, к сожалению, и применению любого другого лекарственного препарата, сопутствует и ряд побочных эффектов. Наиболее серьезными из них признаны индуцируемая ЭПО гипертензия *de novo* или ухудшение существующей гипертензии, стимуляция тромбоцитарно-зависимых реакций и увеличение риска тромбоэмболий, митогенные эффекты в виде повышения пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, способствующей сердечно-сосудистому ремоделированию [25]. В то же время, большинство исследователей склоняются к мнению, что выраженность потенциально неблагоприятных эффектов увеличивается при использовании высоких доз препаратов [26]. А в некоторых работах было показано, что очень высокие дозы ЭПО в сочетании с гипоксией были ассоциированы с парадоксальным нейротоксическим действием [27, 28].

В отечественной литературе опубликован опыт использования ЭПО в комплексной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Применение ЭПО позволяло снизить летальность на 10-14% [29], способствовало более раннему выходу пациентов из комы, способствовало снижению частоты возникновения гнойно-септических и нейротрофических осложнений [30]. Отметим, что лечение этим препаратом осуществлялось, начиная с 1-х суток от момента травмы, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ на курс (по 10000 МЕ в течение 5 суток) внутривенно струйно [30].

Интересно отметить, что дозы, используемые в исследованиях по нейропротекции были выше по сравнению с теми, которые обычно используются (100-1000 ед/кг) в лечении анемии [31]. Возможно, применение высоких доз в исследованиях по нейропротекции было индуцировано в свое время предположением о сложности или невозможности проникновения ЭПО через ГЭБ [32]. В частности, Juul et al не нашли корреляции между уровнем ЭПО в плазме и спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, а Springborg et al - у взрослых с субарахноидальным кровоизлиянием [33].

Однако этому противоречат результаты исследования, в котором обнаружены высокие уровни капиллярных ЭПО рецепторов в области гематоэнцефалического барьера



ра свидетельствуют о прямом транспорте эпоэтина-б, введенного мышам внутривентрикулярно (5000 ед/кг) в ЦНС. Более того, спустя 5 часов после инъекции эпоэтин-б обнаруживался пероксидазным методом в окружающих капилляры срезах мозга и распространялся в паренхиме. Через 17 часов меченый эпоэтин-б не определялся в капиллярах, но обнаруживался в рассеянных вокруг них нейронах. Следовательно, данные указывают на возможность активного перемещения введенного эпоэтина-б из циркуляции крови в мозг, где нейроны являются мишенью для воздействия [11] и, по мнению авторов, являются доказательством возможности прямого нейропротекторного влияния ЭПО на нейроны.

В более поздних исследованиях, в частности, в работе А. Xenocostas et al по уточнению фармакокинетики эритропоэтина в ликворе после его парентерального введения, авторы также делают вывод о проницаемости ГЭБ человека для рчЭПО и необходимости дальнейшего изучения потенциальных терапевтических эффектов ЭПО при поражениях ЦНС [34].

В этой связи, возвращаясь к вопросу поиска наиболее оптимальной схемы реализации нейропротективного потенциала ЭПО, хотелось бы привести результаты ещё нескольких экспериментальных исследований.

Целью работы В. Kellert et al было сравнение эффективности различных схем применения рчЭПО на неонатальной модели гипоксически-ишемического повреждения мозга крыс. Препарат вводился подкожно сразу после повреждения в количестве 1, 3 или 7 ежедневных инъекций по 2500, 5000, или 30000 ед/кг. Результатом стало заключение о том, что рчЭПО оказывает дозозависимый нейропротективный эффект, причем кривая носила U-образный характер. Оптимальным, по мнению авторов в этом исследовании, признано 3-х кратное введение 5000 ед/кг, а дальнейшее увеличение дозы или продолжительности лечения, не представляли преимуществ, что позволило предположить наличие возможного верхнего предела безопасности высоких доз рчЭПО [27].

Ещё одной иллюстрацией отсутствия четкого представления о дозах ЭПО, необходимых для проявления его антиишемического и нейропротекторного действия служат результаты И.М. Колесника с соавт. В работе обоснована возможность применения субэритропоэтических доз рекомбинантного эритропоэтина для фармакологического preconditionирования. Авторы показали, что в результате preconditionирования не только снижается объем некротической зоны, но и стимулируются процессы восстановления ишемизированных тканей, важную роль в которых играет неоангиогенез [35].

Таким образом, перспективность клинического исследования эффективности и безопасности именно субэритропоэтических доз ЭПО с целью церебропротекции, причем на том этапе заболевания, когда поражение ЦНС только начинает формироваться, пожалуй, очевидна.

В этом контексте хотелось бы коснуться вообще темы рационального назначения препаратов эритропоэтинового ряда на практике.

Если обратиться к инструкции любого из представленных на рынке эритропоэтинов, то там сказано, что доза препарата рассчитывается на килограмм массы тела пациента. Проведенный нами ранее опрос среди специалистов отделений нефрологии и диализа Южного федерального округа показал, что 79,1±5,0% врачей назначают препарат

без учета массы тела, как правило, 1 флакон/шприц 3 раза в неделю. Лишь 25,4±5,3% специалистов следует рекомендовать в инструкции по использованию эритропоэтинов правило титрования дозы на этапе коррекции анемии и при переводе на поддерживающую терапию эритропоэтинами. И если пациенты, получающие диализную терапию, находятся под постоянным наблюдением врача с возможностью коррекции терапии при значительном отклонении уровня гемоглобина от целевых значений, то ситуация с пациентами преддиализного пула значительно сложнее, и оценить, а тем более исправить ее без должным образом организованной диспансеризации данной категории больных невозможно [15]. С другой стороны, в целом ряде территорий сохраняется очень тревожная ситуация с обеспечением пациентов ЭПО, когда лишь единицы в преддиализном сегменте больных могут проводить терапию препаратами этой группы.

Следовательно, очевидна не только необходимость проведения дополнительных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности различных схем применения ЭПО с учетом новых точек приложения препарата, но и создание системы реальной диспансеризации пациентов, в первую очередь, преддиализных, активно внедрять индивидуальный подход к терапии эритропоэтинами нефрологических больных.

Хотелось бы также подчеркнуть, что, как мы видим, большинство публикаций, посвященных оценке нейропротективных свойств ЭПО, касается острых или критических неврологических заболеваний и состояний, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, острое гипоксическое повреждение.

Не меньший интерес, на наш взгляд, представляет изучение влияния ЭПО на течение хронических прогрессирующих сосудистых или дегенеративных заболеваний головного мозга, одним из ключевых проявлений которых является когнитивная дисфункция. Значимость сохранения полноценного когнитивного статуса вообще и у пациентов с ХПН в частности, являющегося залогом не только социальной адаптации и адекватного качества жизни, но и оказывающего существенное влияние на её продолжительность, очевидна.

Вместе с тем, имеются лишь единичные зарубежные (и достаточно давние) работы, анализирующие когнитивные функции на фоне применения ЭПО. В частности в исследовании А. Tzamaloukas, назначение эритропоэтинов у больных с диабетической нефропатией, получающих гемодиализ, приводило к повышению концентрации внимания и улучшало кратковременную память. Подобные результаты получены G. Grimm et al с соавт. с использованием электрофизиологических и нейрофизиологических методик.

Следует отметить, что перенести результаты, полученные зарубежными исследователями на отечественную популяцию пациентов не совсем корректно в силу наличия известных значимых различий в характере и структуре больных.

Среди современных отечественных работ можно лишь сослаться на серию публикаций М.В. Осикова с соавт., оценивавших влияние ЭПО на показатели преимущественно аффективного и психофизиологического статуса у больных ХПН, находящихся на программном гемодиализе [36]. Восстановление на фоне применения ЭПО большинства психофизиологических показателей авторы объясняли лишь его антианемическим и дезинтоксикационным эффектами [36].



Более интересны результаты опубликованного двойного слепого исследования К. Miskowiak et al, свидетельствующие о способности ЭПО модулировать когнитивные функции у здоровых добровольцев. Причем, благотворное влияние введенного внутривенно ЭПО в суммарной дозе 40000 МЕ на память, речевую активность и эмоциональный статус происходило независимо от изменения гематокрита [37].

Кроме того, в ряде работ, высказываются мнения о возможности применения ЭПО при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз [38] и даже при шизофрении.

Так, в ходе рандомизированного клинического исследования назначения ЭПО у больных с шизофренией, в котором пациенты получали внутривенно ЭПО в дозе 40000 ед в неделю или плацебо в течение 3 месяцев, ЭПО терапия была связана со значительным улучшением когнитивной производительности по сравнению с группой плацебо-контроля, без негативного влияния на психопатологическую симптоматику или параметры социального функционирования [39]. Однако, из-за одновременного увеличения массы эритроцитов в группе пациентов, получавших ЭПО осталось неясным, был ли этот эффект опосредован прямым нейропротекторным действием или всё же связан с увеличением доставки кислорода к мозгу [39].

Таким образом, представленный анализ экспериментальных и клинических исследований позволяет совершенно однозначно утверждать, что система ЭПО – рецептор ЭПО может рассматриваться сегодня как мультимодальный механизм, способный защищать клетки мозга различными путями. Очевидно, что перечисленные механизмы действия ЭПО, сам факт наличия рецепторов к нему в головном мозге, закономерно заставляют задуматься о том, что низкий уровень его в крови у пациентов с ХБП, особенно на ранних стадиях, может приобретать совершенно иное звучание, внося, возможно, существенный вклад в формирование и коморбидных расстройств, в первую очередь, церебральных.

Как мы знаем, успех борьбы с мозговой патологией в значительной мере зависит от выявления самых ранних признаков развития заболевания, когда еще имеется возможность существенно повлиять на динамику патологического процесса.

Тем не менее, даже за рубежом, диагностика поражений ЦНС у больных с терминальной ХПН является неадекватно заниженной в обычной клинической практике в сравнении с высокой выявляемостью при проведении целенаправленных исследований. Так, по данным А. Murray [40], при обследовании 374 больных, находящихся на заместительной терапии диализом выявлены умеренные когнитивные нарушения в 13,9%, выраженные – в 36,1%, тяжелые – 37,3%, и только в 12,7% случаев не отмечено когнитивных нарушений [40]. При этом всего в 2,9% случаев когнитивный дефицит был описан в медицинских документах у пациентов с ХПН. Как повысить выявляемость нарушений со стороны нервной системы, снизив тем самым риск неблагоприятного прогноза у нефрологических больных. Какие критерии, знакомые и понятные нефрологу найти, чтобы он мог вовремя обратить внимание на церебральный статус своих пациентов?

В свете современных представлений о механизмах эндогенного регулирования функций нейронов и их регене-

рации, актуальной проблемой как медико-биологических, так и клинических исследований, является поиск эндогенных регуляторов гомеостаза мультитропного действия, не только как предикторов, но и как потенциальных фармакологических агентов при различной патологии.

Эритропоэтин как объект для изучения именно в этом контексте представляется нам наиболее интересным.

Как известно, у здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме низкий, но стабильный, как же, как и число, например, эритроцитов и составляет в среднем 4,3-32,9 мЕ/мл. Выработка ЭПО зависит от содержания кислорода и контролируется по механизму обратной связи. Для поддержания нормальной продукции эритроцитов достаточно концентрации ЭПО в пределах около 10–15 мМЕ/мл, и его уровень в плазме отражает синтез этого гормона в организме. Считается, что продукция ЭПО генетически детерминирована, а основным источником его образования у взрослых людей (90% эндогенного ЭПО) являются почки [2]. В физиологических условиях в ответ на уменьшение оксигенации тканей повышается синтез эритропоэтина перитубулярными интерстициальными фибробластами коркового слоя почек.

Принято считать, что с потерей массы функционирующих нефронов происходит прогрессирующая утрата почечных функций, в том числе и уменьшение выработки эритропоэтина. Вместе с тем, в последнее время появились работы, результаты которых указывают на то, что нарушение инкреторной функции почек в виде дефицита продукции ЭПО происходит уже на ранних стадиях ХПН и является не только причиной развития анемии, но и отражает степень тяжести собственно почечной недостаточности, является её ранним диагностическим признаком. По мнению отечественных и ряда зарубежных авторов лечение эритропоэтином на преддиализном этапе ХПН достоверно замедляет темп прогрессирования ХПН. В какой степени раннее назначение ЭПО способно повлиять на формирование церебральной патологии? Вполне возможно, что в головном мозге, который является самой энерго- и кислородоемкой системой нашего организма и, соответственно, наиболее чувствителен к минимальным изменениям гомеостаза, и дефициту ЭПО в том числе, патологические изменения запускаются даже раньше, чем развивается собственно ЭПО-дефицитная анемия и гипоксия, с ней связанная.

В таком случае у больных преддиализных стадий ХПН, необходимость применения ЭПО не только для коррекции анемии, но и с целью церебропротекции очевидна и является, на наш взгляд, наиболее перспективным направлением фармакотерапии у этой категории пациентов.

Кроме того, оценка уровня эндогенного ЭПО у больных с ХПН в разных стадиях заболевания и анализ прогностической значимости данного показателя представляются, безусловно, интересной научной и клинической задачей.

Подводя итог, можно констатировать, что интерес ученых к проблеме влияния эритропоэтинов на центральную нервную систему человека не вызывает сомнения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что нейропротективный потенциал ЭПО, независимо от числа эритроцитов и количества гемоглобина, теоретически может быть реализован на разных уровнях и в рамках практически любого из ключевых патогенетических звеньев поражения церебральных структур.



Каким образом клиницисту использовать этот потенциал, на каком этапе заболевания их назначение может быть максимально эффективным, какая доза и форма применения препарата будут не только действенными, но и безопасны? Каковы преимущества такого подхода к нейропротекции по сравнению с обычной терапевтической тактикой? Для ответов на эти вопросы необходимо проведение масштабных клинических исследований среди пациентов получающих ЭПО с целью детализации оценки их как гемопозитических, так и гемодинамических и протективных эффектов, в первую очередь в отношении тканей, имею-

щих соответствующие специфические рецепторы.

Более того, необходимо подчеркнуть значимость именно мультидисциплинарного подхода к индивидуализации терапии ЭПО у пациентов с ХПН. Обсуждение этой проблемы заслуживает привлечения внимания не только нефрологов и диализных специалистов, но и неврологов, кардиологов, клинических фармакологов для поиска единых общеприемлимых подходов к ведению столь сложных пациентов.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. №6. С. 87-91.
2. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // Consilium medicum. 2006. №9. С. 39-43.
3. Бикбов, Б.Т., Томилина, Н.А. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. №3. С. 144-233.
4. Статинова Е.А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом (обзор литературы) // Международный неврологический журнал. 2008. Т.18. №2. С. 144-148.
5. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Кивва В.Н. и др. Хроническая почечная недостаточность – неврологические и фармакоэпидемиологические аспекты // Астраханский медицинский журнал. 2008. Т.3. №4. С.19-26.
6. Бурчинский С.Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т.108. №8. С. 70-75.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
8. Мухин Н.А. «Трудный больной в нефрологии // Тер. архив. 2006. Т. 78. №5. С. 5-9.
9. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18. №1. С. 10 - 16.
10. Захаров, Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 16-21.
11. Павлов А.Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематологических тканях // Вопросы гематологии, онкологии, иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т. 3. №1. С. 56-63.
12. Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (пер. с англ.). / Анемия. 2005. №3. С. 1-60.
13. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В. и др. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010. Т.4. №3. С. 29-35.
14. Marsden J. T. Erythropoietin - measurement and clinical applications // Ann. Clin. Biochem. 2006. Vol. 43. № 2. P. 97-104.
15. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Кивва В.Н. и др. Фармакоэпидемиологический анализ качества лекарственной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью // Вестник Российской Военно-Медицинской академии (приложение). 2009. Т. 25. №1. С. 580.
16. Ehrenreich, H., Weissenborn, K., Prange, H. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke // Stroke 2009. V. 40. P. e647-e656.
17. Simon F., Scheurle A., Gröger M. et al. Comparison of carbamylated erythropoietin-FC fusion protein and recombinant human erythropoietin during porcine aortic balloon occlusion-induced spinal cord ischemia reperfusion injury // Intensive Care Med. 2011. V. 37. P. 1525-1533.
18. Bommer J., Alexiou C., Muller-Buhl U. et al Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients dose determination and clinical experience // Nephrol Dial Transplant. 1987. V. 2. P. 238-42.
19. Minnerup J., Heidrich J., Rogalewski A. et al. Эффективность эритропоэтина и его аналогов в экспериментальных моделях инсульта на животных. // Stroke. 2010. №1. P. 70-79.
20. Маслов Л.Н., Сазонова С.И. Использование цитокинов для стимуляции неоангиогенеза и регенерации сердца // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006. Т. 69. № 5. С.70-76.
21. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K. et al. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia // J Biol Chem. 2001. V. 276. P 39469-75.
22. Шилов В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек // Лечащий врач. 2008. № 1. С. 25-31.
23. Viviani B., Bartesaghi S., Corsini E. et al. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor // J Neurochem. 2005. V. 93, №2. P. 412-421.
24. Joyeux-Faure M. Cellular Protection by Erythropoietin: New Therapeutic Implications? // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2007. Vol. 323 (3). P. 759-762.
25. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease // Nephrol Dial Transplant. 2009. V. 24. P. 1082-1088.
26. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Коробицин Л.П. Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии // Нефрология. 2010. Т. 14. №3. С. 32-36.
27. Kellert B.A., McPherson R.J. et al. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats // Research In The Field Of Pediatrics. 2007. V. 61(4). P. 451-455.
28. Weber A., Dzierko M., Berns M., Felderhoff-Mueser U., Heinemann U., Maier R.F., Obladen M., Ikonomidou C., Buhner C. Neuronal damage after moderate hypoxia and erythropoietin // Neurobiology of Disease. 2005. V.20. P. 594-600.
29. Говенько Ф.С., Смутьский М.В. Применение рекомбинантного эритропоэтина в терапии тяжелых черепно-мозговых травм / XIII Национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Актуальные вопросы ди-



- агностики и лечения в клинике внутренних болезней. 2006. Т.2. 396 с.
30. Белоусова М.Е. Оптимизация терапии тяжелой черепно-мозговой травмы при использовании рекомбинантного эритропоэтина человека. Автореферат дисс....канд. мед. наук. Ростов на Дону: РостГМУ, 2011. 25 с.
  31. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection // Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 63. № 2. P. 208-216.
  32. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. et al. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor / Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004. V. 101. P. 14907-14912.
  33. Juul S.E., McPherson R.J., Farrell F.X. et al. Erythropoietin concentrations in cerebrospinal fluid of nonhuman primates and fetal sheep following high-dose recombinant erythropoietin // Biology of the Neonate. 2004. V. 85. P. 138 - 144.
  34. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F. et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005. V. 61. P. 189- 95.
  35. Колесник И.М., Покровский М.В. Покровская Т.Г. и др. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности // Биомедицина. 2011. № 4. С. 90-92.
  36. Осиков М.В., Ахматов К.В., Кривожижина Л.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2010. №19 (195). Вып. 23. С. 92–96.
  37. Miskowiak K., O'Sullivan U., Harmer C.J. Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans // Journal of Neuroscience. 2007 с. V. 27. P. 2788 - 2792.
  38. Janik P., Kwiecinski H., Sokolowska B. et al. Erythropoietin concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis // Journal of Neural Transmission. 2010. V. 117 (3). P. 343.
  39. Ehrenreich H., Hinze-Selch D., Stawicki S. et al. Improvement of cognitive function in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin // Mol Psychiatry. 2007. V. 12. P. 206-220.
  40. Murray A.M. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common // J Neurology. 2006. Jul. V. 67(2). P. 216-23.

ПОСТУПИЛА 25.02.2014

УДК 615.37:613.287

Т.С. Колмакова<sup>1</sup>, С.Н. Белик<sup>1</sup>, В.А. Чистяков<sup>2</sup>, Е.В. Моргуль<sup>1</sup>, И.Б. Чистякова<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЕФИРА КАК ЦЕННОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

<sup>1</sup>*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра медицинской биологии и генетики,  
Россия 344022, г. Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, 29.*

<sup>2</sup>*НИИ биологии Южного федерального университета  
Россия 344022, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1.*

В обзоре представлены современные сведения по изучению микробного состава кефирных грибков и пробиотических свойств кисломолочного напитка - кефира, а именно его антиканцерогенных, радиопротекторных, антигенотоксических и антимуtagenных, антиоксидантных, гипотензивных, гипогликемических, противовоспалительных и ранозаживляющих, антимикробных, иммуногенных и противоаллергических биологических эффектов.

*Ключевые слова:* пробиотики, кефирные грибки, кефир, биологические эффекты.