

*Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р.*

**РОЛЬ БАРОКАМЕРНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЭРИТРОПОЭЗ И НА ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

*I.T. Murkamilov, R.R. Kaliev*

**ROLE OF HYPOXIC INFLUENCE OF PRESSURE CHAMBER ON ERYTHROPOIETIN AND SOME INDICATORS IN BLOOD ANALYSIS AT PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

УДК: 616.1:616.12:616.

*В статье рассматривается хроническая болезнь почек, а именно хронический гломерулонефрит и роль баро-камерных гипоксических воздействий на эритропоэз и на показатели красной крови у этих больных.*

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, анемия, эритропоэтин, гипоксия.

*The article deals with chronic kidney disease, namely chronic glomerulonephritis and the role of barokamernyh hypoxic effects on erythropoiesis and red blood parameters in these patients.*

**Key words:** chronic glomerulonephritis, anemia, erythropoietin, hypoxia.

Во всем евро-азиатском регионе отмечается высокая распространенность хронических болезней почек (ХБП), среди которых лидирующие позиции занимает хронический гломерулонефрит (ХГН) [1]. При этом известно что, у каждого второго больного ХГН со временем развивается анемия, которая утяжеляет прогноз [2]. Проводимые в течение последних лет исследования в области экспериментальной и клинической нефрологии, показали, что основу анемии при ХБП составляет дефицит эритро-поэтина (ЭПО) [3], который в 93% случаев синтезируется в почках интерстициальными фибробластами. Таким образом, главной причиной недостаточной продукции ЭПО при ХГН является такое состояние, как перитубулярный фиброз. Однако, повреждение перитубулярных фибробластов на ранних стадиях нефропатии не приводит к полной потере их функции, и в ответ на экзогенные гипоксические стимулы уровень ЭПО может повышаться [4].

Общепризнанным фактом является то, что уровень ЭПО в ответ на экзогенную гипоксию повышается, в особенности на ранних стадиях ХБП, при этом, ключевую роль в усилении эритропоэза играет железосодержащий белок, так называемый *Hypoxia inducible factor* (HIF-1). Он был признан значимым маркером почечной ишемии. В исследованиях М.Ю. Швецова и соавт (2009 г) было показано, что HIF-1 альфа сохраняет свою активность в условиях анемии [5]. Предполагается, что после долговременной экзогенной гипоксии у больных с ХГН повышается продукция HIF-I альфа, что сопровождается уменьшением выраженности анемии. По-видимому, этот эффект связан с усилением синтеза ЭПО в перитубулярных клетках канальцев. Кроме того, гипоксия почечной паренхимы активирует фермент фосфолипазу А2, который несет ответственность за синтез простагландинов типа E1, E2, а также катехоламинов, направленных на ускорение синтеза ЭПО в перитубулярных клетках почек [6]. Отсюда вытекает, что

уровень ЭПО в плазме может служить в качестве маркера кислородного обеспечения целого организма, том числе и почек. В условиях кислородной недостаточности, через активацию HIF-1 фактора, индуцируется выработка ЭПО, что приводит к возрастанию количества циркулирующего в плазме ЭПО более чем в 1000 раз.

До конца 80-х годов прошлого века единственными и доступными методами лечения анемии у больных ХГН были гемотрансфузия и стимуляция эритропоэза андрогенами [7]. Однако, последнее десятилетие ознаменовано постоянным ростом количества биофармацевтических лекарственных средств, и в 1989 г. на фармацевтическом рынке появился первый препарат ЭПО для лечения ренальной анемии [8]. Появление стимуляторов эритропоэза бесспорно позволило улучшить результаты лечения почечной анемии, что было подтверждено в многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях (MAXIMA [9], PROTOS [10], STRIATA [11], DOPPS [12], AMICUS [13], CHOIR [14], CREATE [15], ACORD [16] и др.). На сегодняшний день стимуляторы эритропоэза применяются на додиализных стадиях ХБП достаточно редко в связи с высокой стоимостью препаратов ЭПО. Так, затраты на лечение анемии препаратами ЭПО в США возросли на 1 миллиард долларов [17-19,20].

Таким образом, современные препараты для коррекции анемии создают определенное экономическое бремя на систему здравоохранения и пациентов ХГН. В тоже время, коррекции анемии у пациентов с ХГН на ранних стадиях позволяет улучшить прогноз и продлить додиализный период у этих больных. Исходя из вышеизложенного существует высокая вероятность того, что оптимизация лечения анемии может привести к положительным клиническим и экономическим результатам, включая снижение риска развития осложнений, смерти и/или госпитализаций, снижение общих затрат на лечение [21, 22]. В связи с этим представляет интерес возможность использования высокогорной климатотерапии в коррекции почечной анемии. Предпосылками к этому могут служить исследования отечественных учёных [23 - 26, 38, 40], в которых описано положительное влияние климатотерапии на течение активности ХГН, в том числе на показатели красной крови в период адаптации к высокогорной и барокамерной тренировкам. В частности, у лиц, находившихся на лечении в условиях высокогорья или получавших барокамерные тренировки, наряду с нормализацией липидного и белкового обмена, снижением степени протеинурии,

также наблюдалось увеличение числа эритроцитов и гемоглобина, что объясняется стимуляцией выработки ЭПО почками под воздействием гипоксии [27].

Таким образом, проведенные исследования имели высокую результативность, в частности, была выявлена достоверная положительная динамика показателей красной крови на фоне гипобарической гипоксии в условиях высокогорья. Первое лечебное применение пониженного давления воздуха в герметически замкнутых помещениях было осуществлено в 19 веке Stoerk (1875 г), а основы экспериментального изучения действия пониженного барометрического давления на живой организм были заложены известным французским физиологом Р. Bert (1879 г). В соответствии классификацией, принятой в 1992 г. на Международном рабочем совещании ведущих специалистов в области гипоксии, выделяют три способа создания гипоксемии: в горах, с помощью барокамер и в нормобарических условиях с использованием гипоксикаторов или баллонов с гипоксическими газовыми смесями [28]. Преимущества использования барокамерной гипоксии по сравнению с горноклиматической терапией связаны с экономичностью и доступностью применения в клинике, отсутствием негативных эффектов, возможностью строгой дозировки лечебного фактора и адекватного непосредственного контроля функционального состояния пациента. Лечение в барокамере приводит к стойкой нормализации скорости кровотока в магистральных артериях, капиллярах и восстановлению ауторегуляции кровотока [29, 34], что особенно важно для поддержания физиологического состояния почек. С.А. Ельчанинова и соавт. (2004) также показали, что умеренная гипоксия стимулирует ангиогенез и может снизить степень оксидативного стресса, который оказывает мощное повреждающее действие в условиях анемии на сердечно-сосудистую систему [30]. Так как эритроциты обладают высокой антиоксидантной активностью, полная коррекция анемии приводит к усилению репаративных возможностей организма и, вследствие этого, к снижению риска возникновения кардиальных осложнений у пациентов с ХБП. Также, у лиц, проходивших гипоксические тренировки, наблюдалось повышение содержания в эритроците 2,3-дифосфоглицерата, способствующего освобождению кислорода из комплекса с гемоглобином в тканях [31, 34, 36]. Благодаря увеличению активности ряда ферментов, молодые эритроциты обладают более высоким уровнем энергообмена, повышенной устойчивостью, а также низкой осмотической резистентностью.

Известно, что существуют три варианта адаптационных сдвигов в показателях крови при воздействии гипоксии [32, 33]. Первый вариант наблюдается у аборигенов высокогорья, при котором наряду с увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина отмечается, повышение гематокритного числа. Ко второму варианту относят повышение концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) при относительно низком объеме эритроцита (МСV). Ценность данного явления заключается в преду-

ждении адгезивных свойств эритроцитов, что приводит к тому, что гемоглобин легко насыщается кислородом при снижении напряжения последнего в альвеолярном воздухе. Третий вариант адаптации к гипоксии выявлен у горных сусликов. В исследованиях было отмечено, что по сравнению с равнинными сусликами у горной разновидности оказались увеличенными МСV и МСНС в красной крови. Таким образом, во всех трех представленных вариантах адаптации к воздействию гипоксических стимулов, сущность наблюдаемых изменений со стороны красной крови сводится к борьбе за обеспеченность кислородом, только способы осуществления этого процесса бывают различные [34,38].

Существенным фактором, оказывающим влияние на эритропоэз, индуцированный экзогенной гипоксией является обеспечение организма железом, так называемая феррокинетика. В. Д. Савве (1954г.) на основании изучения скорости обновления железа в гемоглобине методом радиоактивных изотопов обнаружил, что при гипоксии наблюдалось увеличение железа в костном мозгу и периферической крови примерно в восемь раз по сравнению с нормой. Наибольшее усиление скорости включения радиоактивного железа в гемоглобин отмечалось в ранние периоды пребывания экспериментальных кроликов в барокамере. П.В. Белошицкий и соавт. (1980, 1981 г) на основании изучения феррокинетики у женщин-жителей высокогорья [35], страдающих анемией, выявили, что гипоксия способствует мобилизации железа из депо. Т.е при гипоксии увеличивается интенсивность обмена железа, повышается его всасывание и активируется эритропоэз.

Так, S. Elliott и соавт наблюдали, что даже небольшая гипоксическая стимуляция (30 минутная гипоксия) приводит к усилению выброса ЭПО в почках с периодом полувыведения равным 5 часам [36].

Из вышеизложенного следует что, адаптация к гипоксии методом барокамерной гипоксической тренировки у больных с ХГН, осложненной анемией, усиливает эритропоэз, мобилизует выработку железа из депо организма, что важно для поддержания костномозгового кроветворения и существенно влияет на физиологическое функционирование почек на ранних стадиях заболевания.

#### Литература:

1. Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей. М: 2000; 688.
2. Томила Н.А., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. и соавт. Почечная недостаточность как фактор "старения" сосудов. Тер. Арх. 2007; №6: 49-52.
3. Eschbach J.W. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney. Int. 1989; 35:134-148.
4. MacDougall I.C, Hutton R.D, Cavill I. et al. Poo r response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. Br.Med. J. 1989; 299:157-158.
5. Швецов М.Ю., Иванов А.А., Попова О.П. и соавт. Взаимосвязи почечной экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией, с выраженностью нефросклероза и анемии при хроническом гломерулонефрите. Клиническая нефрология 2009;2:66-70.
6. Fisher, J.W. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. Experim. Biology and Medicine. 2003; 228: 1 - 14.

7. Watson A.J. Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Semin. Nephrol.* 1989; 9: (Suppl 1): 30-34.
8. Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C. et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19:121-132.
9. Levin N.W., Fishbane S., Zeig S. et al. Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks or once monthly maintains haemoglobin (Hb) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21(Suppl 4): 11 (abstractO023).
10. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. et al; on behalf of the PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2:637-646.
11. Canaud B., Mingardi G., Braun J. et al. On behalf of the STRIATA Study Investigators. Intravenous C. E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; Aug 26. [Epub ahead of print] PMID: 18586762.
12. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Young E.W. et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 94-111.
13. Chanu P., Gieschke R., Reigner B. et al. Pharmacokinetic parameters of C.E.R.A. are not affected by age in patients with chronic kidney disease on dialysis. *Nephrol Dial. Transplant.* 2007; 22(Suppl 6):v;351 (abstract SaP351).
14. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (20):2085-98.
15. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (20): 2071-8.
16. Laville M. Anaemia CORrection in Diabetes trial. New strategies in anaemia management: ACORD (Anaemia correction in Diabetes) trial. *Acta Diabetol.* 2004; 41 (Suppl.1):S18-22.
17. U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2006.
18. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003; 41: 1-12.
19. USRDS 2001. Annual Data Report. Bethesda, MD: 2001.
20. Auerbach M., Winchester J., Wahab A et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 1998;31: 81-86.
21. Macdougall I.C. How to optimise anaemia therapy in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2006; 150: 202-213.
22. Ross S.D., Fahrback K., Frame D., Scheye . et al. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-Hfe domains: a systematic review. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1786-1805.
23. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. *Л. Медицина.* 1977; 208 с.
24. Раимжанов А. Р. Апластическая анемия и горный климат. Бишкек; 2005.
25. Калиев Р.Р. Хронический гломерулонефрит в горных условиях. Бишкек. 2004; 148с.
26. Калиев Р.Р., Сыдысова А.Т. Влияние экзогенной гипоксии, ловастатина и их комбинированного применения на нефротическую гиперлипидемию. III съезд кардиолог. Кыргызской Республики, Междунар. Симп. по горной мед. 6-8 июня 2001 г. Центральное-Азиатский мед. Журнал 2001; 7. прилож: 122.
27. Tan C.C., Eckardt K.U., Firth J.D., et al. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am. J. Physiol* 1992. 263.475-481.
28. Peronnet F., Massicotte D., Folch N. et al. Substrate utilization during prolonged exercise with ingestion of (13) C-glucose in acute hypobaric hypoxia (4300 m) *Eur. J. Appl. Physiol* 2006; 97, № 5: 527.
29. Жеребкер Е.М., Чижов А. Я. Прерывистая нормо-барическая гипокситерапия в лечении артериальной гипертонии. *Клиническая геронтология* 2008; 3: 44-47.
30. Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Павловская Л.И. и соавт. Вазкулярный эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов в периферической крови: влияние интервальной гипоксической гипоксии. *Физиология человека* 2004; Т30: №6: 93-95.
31. Вылегжанин Н.И. Динамика изменений рети-кулоцитов на горных высотах. *Арх. патологии, анатомии и патол. физиологии* 1937; 1: 65: 76-81.
32. Hurtado A. Animals in high altitudes; resident man. In: *Handbook of Physiology. Sect.4. Washington.* 1964; 843.
33. Казначеев В.П. В кн. *Современные аспекты адаптации.* Новосибирск: Наука, 1980; 192.
34. Барбашова З.И. Новые аспекты изучения дыхательной функции крови при адаптации к гипоксии. *Успехи физиолог, наук* 1977; 1: 3-9.
35. Белошицкий П.В., Колчинская А.З., Андреева А.П. и соавт. Лечение больных железодефицитными анемиями жителей аридной зоны в условиях горных высот. *Адаптация и резистентность организма в условиях гор.* Сб. науч. тр. Киев. Наука, думка. 1986; 105-124.
36. Elliott S., Chang D., Delorme E., et.al. Isolation and characterization of conformation sensitive anti-erythropoietin monoclonal antibodies: effect of disulfide bonds and carbohydrate on recombinant human erythropoietin structure. *Blood.* 1996; 87:27: 214-22.
37. Кондрыкинская И.И., Эренбург И.В., Редчиц Е.Г., и соавт. Влияние интервальной гипоксической тренировки на клеточный состав и фильтруемость крови. *Нур. Мед. J.* 1993; 1:2:28-29.
38. Соколов Е.И., Давыдов А.Л., Старкова Н.Т., и соавт. Влияние интервальной гипоксической тренировки на некоторые показатели кислород - транспортной функции крови у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Нур. Мед. J.* 1997; 5: 2: 17-19.
39. Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Применение прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении гипертензивного синдрома у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2007; 11: №1: 87-91.
40. Исмаилова А.З., Макешова А.Б., Эралиева М.О. и соавт. Регуляция эритропоэза у больных с депрессиями кровотока в процессе горно - климатического лечения. *Тер. Арх.* 2010; 1:39-42.

Рецензент: д.м.н., профессор Мураталиев Т.М.