

И. Т. МИАНСАРЯН, Р. М. МАНУКЯН, Ц. А. МАНУЧАРОВА, Н. А. МУСЕЛИМЯН

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проведено исследование эритропоэтической активности сыворотки больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Выявлена корреляция между клиническим состоянием, степенью анемии, эритропоэтической активностью и содержанием азотистых шлаков (остаточного азота, креатинина и мочевины) в сыворотке крови наблюдавшихся больных.

Одной из характерных черт уремического синдрома является анемия. Если в начальной стадии почечного заболевания она может носить умеренный характер, то по мере прогрессирования патологического процесса в почках анемия нарастает и является почти таким же точным диагностическим критерием хронической почечной недостаточности, как и уровень остаточного азота в крови и креатинина, нарушение электролитного гомеостаза и водного баланса организма.

Патогенетические механизмы развития анемии при хронических почечных заболеваниях не могут считаться окончательно выясненными, однако не вызывает сомнения комплексный характер этой анемии. Имеет значение как этиологический фактор заболевания, так и недостаточность экскреторной и эндокринной функции почек. Недостаточная выделительная функция почек приводит к повышению потребности в эритроцитах вследствие укорочения продолжительности их жизни, нарушения утилизации железа, сниженной ответной реакции костного мозга на эритропоэтин и повышенной кровопотери. В исследованиях ряда авторов [2, 15 и др.] было показано, что укорочение продолжительности жизни эритроцитов прямо пропорционально степени почечной недостаточности и уровню остаточного азота. Эти данные подтверждаются работами, показавшими, что интенсивный гемодиализ приводит к нормализации продолжительности жизни эритроцитов у ряда больных [3]. В других исследованиях [6, 11] было отмечено, что эритроциты уремических больных имеют нормальную продолжительность жизни при переливании их здоровым реципиентам, и наоборот, продолжительность жизни нормальных эритроцитов укорачивается в организме уремических реципиентов. Эти данные указывают, что уремическая среда, т. е. сыворотка с повышенным содержанием азотистых шлаков, оказывает токсическое влияние на процессы метаболизма и выживаемость эритроцитов и что гемолиз носит внеклеточный характер,

не связанный с иммунными механизмами. Последнее подтверждается работами О. И. Моисеевой и С. Ю. Шехтер [1], а также других авторов [10, 12], которые констатировали стойко отрицательную пробу Кумбса.

Однако значительно ббльшую роль в патогенезе уремических анемий играет, по-видимому, нарушение эндокринной функции почек. Впервые убедительные доказательства существования гуморального механизма, регулирующего эритропоэз, представлены Рейсман [13] и Эрслев [7]. Позже Якобсон с соавт. [9] показали связь этого эритропоэтина с почками. Повышенный уровень гормона был обнаружен в оттекающей венозной крови из перфузируемой аноксемической почки. Удаление или тяжелое поражение почек приводит к падению уровня эритропоэтина плазмы, снижению клеточности эритроидного ростка костного мозга и ретикулоцитопении. То, что это эритропоэз (подавляющее действие не обусловлено уреимией *per se*), доказывается продолжающимся эритропоэзом и способностью костного мозга животных с двусторонне перевязанным мочеточником реагировать на аноксию и анемию [13]. По мнению Билсел с соавт. [4], система эритропоэтина состоит из почечного фактора, действующего на плазменный субстрат для продукции активного конечного продукта.

Анатомическая локализация почечных эритропоэтин-продуцирующих клеток окончательно не выяснена. В ряде исследований было показано, что и поражение канальцев, и повреждение гломерул отражается на выработке эритропоэтина [5, 14]. Некоторыми авторами продукция почечного фактора связывается с юктагломерулярным аппаратом [8].

Эритропоэтин можно определять в сыворотке крови или моче, что достаточно чувствительно для измерения выброса эритропоэтина у здоровых лиц, однако нецелесообразно у больных с недостаточностью выделительной функции почек. Поэтому в настоящей работе у больных с хронической почечной недостаточностью мы исследовали эритропоэтическую активность сыворотки крови. Был использован метод культуры костного мозга в модификации С. Ю. Шехтер.

Обследовано 55 больных (30 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 15 до 53 лет. В качестве контрольной группы изучена эритропоэтическая активность сыворотки крови 22 здоровых первичных доноров (до дачи крови). У здоровых лиц эритропоэтическая активность не была выявлена в 4 случаях, оказалась несколько повышенной у 9 и незначительно сниженной также у 9. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов у всех доноров были в пределах физиологической нормы, что указывает на способность функционально полноценного костного мозга в нормальных условиях поддерживать эритроцитарное равновесие в организме при незначительных колебаниях эритропоэтической активности сыворотки.

Обследованные больные были в основном в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, обусловленной хроническим

диффузным гломерулонефритом у 35, хроническим пиелонефритом у 13, поликистозом почек у трех и периодической болезнью с исходом в амилоидоз у четырех больных. У подавляющего большинства больных наблюдалась выраженная нормохромная анемия. Содержание гемоглобина колебалось от 3,0 до 18,0 г%, причем более 11 г% было лишь у шести больных из 55, а количество эритроцитов было в пределах от 1,0 до 5,8 млн, превышая 4,0 млн у тех же шести больных. В среднем уровень гемоглобина составлял $7,2 \pm 0,24$ г%, а число эритроцитов— $2,5 \pm 0,1$ млн.

Изучение эритропоэтической активности сыворотки крови у больных при поступлении в клинику выявило повышенное содержание гуморального стимулятора эритропоэза в плазме у 7 человек. При сопоставлении с показателями красной крови на периферии оказалось, что у 5 из них анемия либо вовсе не наблюдалась, либо была умеренной (гемоглобин—10 г%, количество эритроцитов от 3,5 до 4,0 млн). У двух больных, несмотря на высокий уровень эритропоэтина в сыворотке, наблюдалась выраженная анемия (гемоглобин у одного был 7 г%, у другого—5,8 г%, число эритроцитов соответственно 2,18 и 1,89 млн), что указывало на наличие в этих случаях и других факторов анемизации, таких как укорочение продолжительности жизни эритроцитов или относительная недостаточность эритроидного ростка костного мозга, не реагирующего на анемическую аноксию и наличие гуморального стимулятора эритропоэза. Последнее было подтверждено при исследовании стерильного пунктата одного из этих больных, у которого была выявлена гипоплазия костного мозга (общее количество миелокарицитов 44700) с отчетливым сужением эритроидного ростка (ЛЭИ—6,3) и сужением индекса созревания эритроцитов до 0,7.

У остальных 48 больных сыворотка крови обладала выраженным тормозящим действием на эритроидный росток костного мозга кролика. В среднем в этой группе митотическая активность в культуре подавлялась более чем в два раза (44,2%) по сравнению с контролем. Изучение показателей красной крови на периферии у этих больных показало, что лишь у 5 человек анемия либо не наблюдалась, либо была умеренной (гемоглобин более 10 г%, число эритроцитов более 3,5 млн). У 43 больных отмечалась выраженная анемия (гемоглобин 3—9 г%, эритроциты—1,0—3,5 млн).

Нам не удалось выявить сколько-нибудь достоверной зависимости влияния сыворотки на культуру костного мозга от этиологии хронической почечной недостаточности. В группе больных хроническим диффузным гломерулонефритом сыворотка трех больных стимулировала, а остальных 32—подавляла эритропоэз в культуре. Сыворотка четырех больных хроническим пиелонефритом повышала, а у девяти тормозила митотическую активность костного мозга. Сыворотка крови больных поликистозом почек и периодической болезнью с амилоидозом почек во всех случаях подавляла рост эритроидных клеток, но так как

этих наблюдений у нас незначительное количество, с достоверностью об этих случаях говорить нельзя.

Как уже отмечалось, в литературе имеются сообщения о связи анемии при хронической почечной недостаточности с нарушением азотовыделительной функции почек. Мы провели подобное сопоставление у наблюдавшихся нами больных. При этом оказалось, что из шести больных с относительно сохранными показателями красной крови лишь у одного была значительно понижена азотовыделительная функция почек (креатинин—8,2 мг%, уровень остаточного азота 95,5 мг%, мочевины—156,5 мг%). У остальных больных указанные показатели были в пределах верхней границы нормы или лишь незначительно ее превышали.

У других больных уровень креатинина, мочевины и остаточного азота в крови был значительно повышен. У больных (21) с особенно низкими показателями красной крови (уровень гемоглобина ниже 7 г%, количество эритроцитов менее 2,5 млн) наблюдалось особенно резкое повышение содержания азотистых шлаков в сыворотке крови. В среднем в этой группе больных уровень креатинина был равен 11,1 мг% (норма 0,5—2,0 мг%), мочевины—182,6 мг% (норма 15—40 мг%) и остаточного азота—110,5 мг% (норма 20—40 мг%), причем у отдельных больных уровень креатинина достигал 21 мг%, мочевины 500 мг%, а остаточного азота—264,5 мг%.

Как видно из приведенных данных, отмечалась довольно четкая корреляция между степенью анемизации больных с хронической почечной недостаточностью и уровнем азотистых шлаков в организме. С этой точки зрения представляло интерес изучение исследуемых показателей в динамике, особенно при применении гемодиализа. Эритропоэтическая активность повторно изучена у 13 больных (всего 33 исследования). При этом сравнение указанных параметров выявило определенный параллелизм между клиническим состоянием больного, изменением эритропоэтической активности сыворотки крови, показателями красной крови на периферии и содержанием азотистых шлаков. У четырех больных в процессе лечения наблюдалось улучшение общего состояния. Содержание креатинина, мочевины и остаточного азота в результате регулярного хронического гемодиализа значительно снизилось. Улучшились показатели гемоглобина и количества эритроцитов. Эритропоэтическая активность значительно повысилась у двух больных и оказалась менее токсичной для культуры костного мозга в двух других случаях по сравнению с первоначальными показателями у остальных больных; несмотря на повторные сеансы гемодиализа и соответствующую медикаментозную терапию, не удалось добиться ни заметного клинического улучшения, ни существенных сдвигов биохимических показателей. Стойко сохранялась анемия. Сыворотка крови этих больных выявляло все более нарастающий эритропоэз (подавляющий эффект).

Таким образом, проведенные исследования выявили взаимосвязь

общего клинического состояния больных, гематологических и биохимических показателей и эритропоэтической активности сыворотки при хронической почечной недостаточности. Можно предположить, что эритропоэтины выявляются в сыворотке крови тех больных хроническими почечными заболеваниями, у которых сохранилось какое-то количество эритропоэтин-продуцирующей ткани, тем более, что точная локализация места выработки эритропоэтического фактора неизвестна. В этих случаях своевременное активное лечение, особенно применение гемодиализа, уменьшающего уремическую интоксикацию, может оказаться эффективным и привести к определенному улучшению состояния больных и показателей эритропоэза, позволяющим прибегнуть к радикальным методам лечения. Предварительные результаты проведенных исследований дают основание рассматривать уровень эритропоэтической активности сыворотки, особенно при динамическом его изучении, в качестве возможного прогностического критерия, поскольку эритропоэтины являются одним из наиболее важных факторов развития и прогрессирования анемии при хронической почечной недостаточности.

Филиал ВНИИК и ЭХ МЗ СССР

Поступила 28/VII 1975 г.

Բ. Տ. ՄԱՆՍԱՐՅԱՆ, Բ. Մ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Յ. Ա. ՄԱՆՈՒԶԱՐՈՎԱ, Ե. Ա. ՄՈՒՍԵՂԻՄՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ԷՐԻԹՐՈՊՈՅԵՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՐՈՆԻԿ
ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է արյան շիճուկի էրիթրոպոետիկ ակտիվությունը տերմինալ ստադիայի երիկամային անբավարարություն ունեցող 55 հիվանդ և 22 առողջ մարդկանց մոտ: Կլինիկական և լաբորատոր տվյալների բաղդատման ժամանակ հաստատված է կորելյացիոն կապ հիվանդի ընդհանուր վիճակի, անեմիայի աստիճանի, արյան շիճուկում էրիթրոպոետինի մակարդակի և մնացորդային ազոտի քանակի միջև:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Муссеева О. П. и Шехтер С. Ю. Клин. мед., 1965, 43, 6, стр. 39.
2. Adamson J. W. et al. Am. J. Med., 1968, 44, 725.
3. Berry E. R. et al. цит. по Erslev, Arch. Int. Dis, 1970, 126, 774.
4. Bilzel Y. C. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1963, 114, 475.
5. Bing J. Acta path. microbiol. Scand., 1959, 47, 287.
6. Desforges J. F., Dawson J. P. Arch. Int. Med., 1958, 101, 326.
7. Erslev A. Blood, 1953, 8, 349.
8. Hirashima K., Takaku F. Blood, 1962, 20, 1.
9. Jacobson L. O. et al. цит. по Adamson, Am. J. Med., 1968, 44, 725.
10. Loge J. R. et al. Am. J. Med., 1958, 24, 4.
11. Ragen P. A. et al. Arch. Int. Med., 1960, 105, 518.
12. Reimer und Stattman. Wien. Klin. Wschr, 1959, 71, 83.
13. Reissmann K. R. Blood, 1950, 5, 372.
14. Reissmann K. R. et al. Blood, 1960, 16, 1411.
15. Shaw A. B. Blood, 1967, 30, 813.