

ническая болезнь. Медгиз, М., 1950. — 11. Мачабели М. С. Система свертывания крови. Тбилиси, АН СССР, 1961. — 12. Маргулис М. С. Клин. мед. 1937, 6. — 13. Попова Н. Н. Изменение свертываемости крови при массивных острых кровопотерях и пептонном шоке. Автореф. канд. дисс., Волгоград, 1950. — 14. Степанян Е. П., Смиренская Е. М. Грудная хирургия, 1962, 1. — 15. Урбанюк К. Г. Тер. арх. 1962, 1. — 16. Astrup T. Wien. Ztschr. inn. Med. 1958, 9.

Поступила 7 июля 1964 г.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭРИТРОПОЭТИНАХ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Проф. А. Я. Ярошевский

Лаборатория гематологии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР и кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова (зав. — проф. А. Я. Ярошевский)

За 48 лет, прошедших со времени первых работ Carnot et Deflandre (1906), учение об эритропоэтинах превратилось в один из быстро развивающихся отделов гематологии.

Ряд положений в этой отрасли знаний можно считать более или менее установленным. Сюда относится прежде всего самый факт повышенного образования эритропоэтинов при острой кровопотере и кислородном голодании (подъем на высоту).

Что касается методов изучения и стандартизации эритропоэтинов, то большинство исследователей рекомендовали метод учета включения Fe^{59} в эритроциты мышей и крыс с параллельным изучением числа ретикулоцитов и гематокрита (Gordon a. Weintraub, 1962).

Первостепенное значение для практики имеют вопросы очистки и химической природы эритропоэтинов. Lowy a. Borgsook (1960) получили из плазмы анемизированных кроликов и больных гипопластической анемией с помощью фракционирования этанолом препарат, обладавший высокой эритропоэтической активностью; электрофоретическое изучение этой фракции, названной «LD», показало, что она состоит преимущественно из α_1 и α_2 -глобулинов. Для изоляции эритропоэтинов обычно используют фракционирование на ДЭАЭ-целлюлозе и ионообменных смолах IRC50 и Bio-Rex70 (Goldwasser, 1962) или осаждение этанолом с последующим фракционированием на смоле Sephadex. Удельный вес активной фракции находится в пределах 40—60 тысяч. Что касается образования эритропоэтина, то в литературе в настоящее время обсуждаются вопросы участия в этом почек. Так, автор этой точки зрения Jacobson (1962) считает, что по крайней мере 90% эритропоэтина образуется в почках. Исследования Fischer показали, что в образовании эритропоэтина при перфузии почек растворами кобальта большое значение имеют сульфгидрильные группы. Однако этот автор, а также Waldmann a. Rosse считают, что в образовании эритропоэтинов могут участвовать и экстраренальные факторы.

Заслуживают самого серьезного внимания впервые появившиеся в литературе указания Prentice a. Mirand (1962) о том, что эритроциты могут инактивировать или связывать эритропоэтины.

За последние годы появились исследования, посвященные длительности пребывания в крови введенного в нее извне эритропоэтина. Sholman a. Howard показали, что через 25 минут после внутривенного введения эритропоэтина его активность снижается вдвое, а в последующие 4,5 часа падает до нуля.

Особенно интересным нам представляется указание Hammond a. Ishikawa (1962) о том, что под влиянием переливаний крови эритропоэтин быстро исчезает из плазмы больных с активным костным мозгом (гемолитическая анемия) и очень медленно снижается у больных с аплазией костного мозга. Эти данные отчетливо указывают на значение функционального состояния костного мозга в процессе метаболизма эритропоэтинов.

Что касается механизма воздействия эритропоэтина, то сейчас появились исследования (Fischer, 1962, Hoggson a. Eskuche, 1962), позволяющие предполагать, что наряду с действием на корневые клетки костного мозга возможно и наличие эритропоэтического фактора с еще неизвестной точкой приложения. В соответствии со своими данными Linman a. Pierre (1962) считают, что один вид эритропоэтина регулирует синтез гемоглобина, а другой стимулирует образование эритроцитов.

В литературе начал дискутироваться вопрос о том, не связано ли действие эритропоэтина с уменьшением деструкции эритроцитов. Что касается влияния его на всасывание железа, то исследования последних лет (Mendel) подтвердили прежние

данные о том, что это влияние в основном носит вторичный характер и осуществляется лишь косвенно благодаря стимуляции эритропоэза.

Из клинических состояний, при которых исследуется эритропоэтическая активность плазмы и мочи, сейчас больше всего изучаются поражения почек, особенно их аномалии и опухоли. Gurney удалось обнаружить эритропоэтин в экстрактах опухолей почек при отсутствии их в сыворотке больных тяжелой уремией. Lange и Gallagher (1962) лишь у 6 из 25 больных с анемией вследствие почечной недостаточности обнаружили в плазме эритропоэтин.

Следует еще особо упомянуть, что Соорег обнаружил высокую эритропоэтическую активность в ответ на наложение зажима на почечную вену.

Некоторые литературные данные, особенно работы Corsta (1962) о возможности тормозящего влияния сыворотки почечных больных, а также исследования Krzypowski (1962) об ингибиторах эритропоэза заставили нас поставить вопрос о том, правильно ли, оценивая уровень эритропоэтической активности сыворотки или мочи, ограничиваться лишь утверждением о том, много или мало содержится в ней эритропоэтина.

Ведь возможно, что этот уровень является суммарной величиной, зависящей и от наличия в испытуемых жидкостях равновесия между стимулирующими и тормозящими эритропоэз факторами. Предположение о наличии подобного ингибитора дало нам возможность рассмотреть накопленный в лаборатории материал под определенным углом зрения.

Этот материал охватывает 125 больных разными формами малокровия и 114 больных заболеваниями почек.

Уже первые исследования С. Ю. Шехтер (1961), проведенные путем инъекции сыворотки больных железодефицитными анемиями (типа эссенциальных гипохромных) кроликам показали, что у 15 из 25 больных сыворотка, взятая в разгаре анемии, не обладала способностью стимулировать эритропоэз кролика, судя по изменениям содержания эритробластов и ретикулоцитов. Однако инкубация сыворотки с раствором железа с доведением концентрации его до 100% так же, как и успешное лечение анемий, привела к тому, что сыворотка эти свойства приобрела. Контрольный раствор железа активным не был. Описанные факты все же позволили предполагать, что железо стимулирует формирование эритропоэтической активности и способствует переводу какого-то эритропоэтически неактивного фактора в активный.

Однако применявшийся нами в первый период работы метод не позволял уточнить, имеем ли мы дело с появлением тормозящего эритропоэз фактора или просто с недостатком стимулятора его.

Для этого, с нашей точки зрения, одной из лучших является методика культуры костного мозга *in vitro*, которая при правильной оценке все же позволяет дифференцировать угнетение или отсутствие влияния, не говоря уже о стимуляции эритропоэзов.

Мы оценивали общее число эритробластов, парциальную эритроблаграмму и в последний период число митозов в культуре при добавлении туда колхицина.

Присвоенное за последний год определение эритропоэтической активности пропущенной через ионообменную смолу IR-120 сыворотки больной этой же формой анемии показало, что активность такой сыворотки не превышает активности сыворотки здоровых людей, но не дает оснований говорить об ее тормозящем действии.

Таким образом, на данной модели установить наличие ингибитора эритропоэза не удалось.

Другая картина наблюдается при заболевании почек, роль которых в образовании эритропоэтина после работ Jacobson, Kuratowska и Naets вряд ли может оспариваться. Исследуя методом культуры костного мозга эритропоэтическую активность плазмы 30 больных с анемией при заболеваниях почек, О. И. Моисеева только у 4 смогла обнаружить наличие эритропоэтина. Плазма остальных 26 больных не только не вызывала нарастания числа эритробластов и процента митозов, но даже обладала выраженными свойствами тормозить эритропоэз, т. е. уменьшала оба показателя. Следовательно, эти влияния при почечных анемиях проявляются чаще всего как влияния тормозящие.

Тормозящие влияния обычно касаются всех видов эритробластов, но наиболее резко сказываются на их полихроматофильных формах. Подсчет общего числа миелокарицитов показал, что оно никогда не уменьшалось, а даже увеличивалось, следовательно рост клеток в культуре продолжался, но в отличие от контроля эритропоэтический рост в нем не участвует.

Сталиваясь, таким образом, чаще всего с тормозящим влиянием плазмы у этой группы больных, мы в то же время считаем достойным внимания тот факт, что у 4 из них, несмотря на тяжелейшее поражение почек, можно было обнаружить в плазме присутствие эритропсептинов.

Следующим вопросом, вытекающим из представленных данных, является необходимость получения точной информации о том, при какой степени почечных нарушений могут появляться тормозящие вещества и как они коррелируют с эритропоэтинами.

Если разделить всех больных на 3 группы, выделяя: 1) больных с нарушениями азотовыделительной функции почек, 2) с нарушением клубочковой фильтрации и секреции и, наконец, 3) группу лиц, у которых нет никаких изменений, кроме нарушений состава мочи, то окажется, что во всех трех группах частота стимулирующих и тормозящих свойств примерно одинакова и равна 40, 43 и 45%.

Отсюда мы должны сделать вывод о том, что уже в самых ранних фазах поражения почек в сыворотке подобных больных могут появляться активно тормозящие размножение эритробластов свойства. Следовательно, даже ранние формы поражения почек могут вызывать появление в сыворотке тормозящих свойств, в то время как при самых глубоких нарушениях их деятельности иногда возможно образование эритропоэтина. Эритропоэтины так же, как и тормозящие свойства сыворотки, могут быть у почечных больных (у 15 из 67) в той фазе, когда нет никаких изменений состава крови, т. е. при заболеваниях почек корреляции между составом крови и теми или иными эритропоэтическими свойствами сыворотки нет (О. И. Моисеева, 1964).

Определяя содержание в плазме стимулирующих и тормозящих эритропоэзных веществ, особенно при поражениях почек, нам представилось важным проследить выделение этих веществ с мочой. Эти исследования дают возможность решить вопрос о том, не есть ли недостаточная эритропоэтическая активность плазмы результат избыточного выделения эритропоэтических веществ с мочой или недостаточного выделения ингибиторов кроветворения.

С этой целью С. Ю. Шехтер параллельно проследил влияние элюатов сыворотки и мочи здоровых и больных почечными заболеваниями на жидкую культуру костного мозга.

У 12 здоровых лиц и сыворотка и моча обладали той или иной степенью эритропоэтической активности, причем показатели исследований и крови и мочи шли, как правило, параллельно. Тормозящих свойств сыворотка здоровых людей не проявляла.

Что касается почечных больных, то у тех больных, у которых в сыворотке был эритропоэтин, он обнаруживался и в моче. То же самое наблюдалось и в отношении тормозящих свойств. Следовательно, появление тормозящих свойств в сыворотке не может быть поставлено в связь с повышенным выделением эритропоэтинов с мочой.

Однако заболевания почек отнюдь не являются тем единственным состоянием, при котором можно видеть своеобразную «игру» стимулирующих и тормозящих свойств плазмы.

Для изучения этих вопросов представляют интерес экспериментальные модели анемий, возникающие после денервации внутренних органов (почек, селезенки и каротидного синуса).

Так, развитие малокровия наблюдалось после денервации почек у 15 из 22 кроликов. При этом оказалось, что на смену легкой эритропоэтической активности сыворотки здоровых животных в разгар анемии проявлялись ее активные тормозящие свойства. Вместе с тем плазма, взятая у кролика после ликвидации анемии, а также в случаях, когда она не возникала, не оказывала влияния на эритропоэз в культуре костного мозга. Аналогичные в общем явления отмечаются и при перерезке периферических нервов (Р. А. Арутюнян).

Роль иннервации в выработке стимулирующих и тормозящих эритропоэзных факторов была обнаружена А. М. Волжской также при изучении влияния ганглисблокаторов на гемопоэтическую активность сыворотки и желудочного сока, исследуемой методом культуры лейкоцитарной пленки. Однократное введение 1 мл 2,5% раствора гексония больным язвенной болезнью вызвало у 6 из 10 снижение активности желудочного сока, а у 4 — появление его тормозящих свойств. При длительном (в течение 3—4 недель) применении гексония или синаплега наблюдались противоположные результаты, а именно: повышение гемопоэтической активности желудочного сока и сыворотки.

Вопрос о значении иннервации для выработки стимулирующих и тормозящих эритропоэзных факторов весьма сложен.

Денервация самых различных органов (почек, каротидного синуса, селезенки, нижней конечности) ведет как к однотипным изменениям состава крови, так и к появлению в разгаре анемии тормозящих эритропоэзных свойств сыворотки. Это заставляет думать о неспецифичности влияний и меньшем значении того или иного органа, нежели факта перерезки нерва. В этом отношении нами сейчас производятся специальные исследования.

Все приведенные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о существовании системы факторов плазмы, регулирующих эритропоэз, или по крайней мере факторов, тормозящих и стимулирующих его. Важнейшими являются вопросы о том, в каком взаимоотношении между собой и с аналогичными факторами мочи и желудочного сока они находятся. Самостоятельны ли они или взаимодействуют, не только подавляя друг друга количественно, но и активируя или инактивируя один другого?

Не претендуя на решение этих вопросов, мы все же считаем возможным обратить внимание, что как тормозящий фактор, так и эритропоэтин адсорбируются одинаковыми типами ионообменных смол IR-120, что свидетельствует о принадлежности обоих факторов к гликопротеинам.

Таким образом, мы можем предположить, что суммарная эритропоэтическая активность есть результат взаимодействия находящихся в ней тормозящих и стимулирующих эритропоэз факторов.

Возможно, что дальнейшее совершенствование химической очистки как эритропоэтинов, так и ингибиторов эритропоэза позволит применить эти препараты в клинике.

ВЫВОДЫ

1. Определяемая эритропоэтическая активность плазмы и мочи, возможно, есть результат взаимодействия находящихся в них тормозящих и стимулирующих эритропоэз факторов.

2. Сыворотка больных различными заболеваниями почек даже при легких степенях их поражений может приобретать тормозящий эффект по отношению к эритробластам в культуре костного мозга *in vitro*.

3. Сыворотка больных «почечными анемиями» может сохранять и эритропоэтическую активность.

4. Эритропоэтическая активность сыворотки больных эссенциальной гипохромной анемией в разгаре заболевания мало отличается от активности сыворотки здоровых людей.

5. Денервация почек, каротидного синуса, селезенки и перерезка седалищного нерва у кроликов и кошек ведут к появлению в сыворотке тормозящих эритропоэз свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волжская А. М. Тер. арх. 1964, 6. — 2. Моисеева О. И. Тер. арх. 1964, 6. — 3. Шехтер С. Ю. Пробл. гемат. и перелив. крови. 1961, 12. — 4. Carnot P., Deflandre A. Compt. Rend. Acad. sci. 1906, 143, 384—386. — 5. Cooper G. W., Nocenti M. R. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. 1961, 108, 2, 546—549. — 6. Fisher S. Erythropoiesis. N. Y. a. London, 1962, 204—215. — 7. Fisher J. W., Roh B. L., Couch C., Nightingale W. O. Blood. 1964, 23, 1, 87—99. — 8. Goldwasser E., White W. F. a. Taylor K. B. Erythropoiesis. N. Y. a. London, 1962, 43—49. — 9. Gordon A. S., Weintraub A. H. item, 1—16. — 10. Gurney C. W. item, 359—360. — 11. Hammond G. D., Isthicawa A., Keighley G. item, 351—358. — 12. Hodgson G. S., Eskuche G. item, 222—227. — 13. Jacobson L. O. item, 69—70. — 14. Korst D. R., Frenkel E. P., Consineau L., Muirhead E. E. item, 374—385. — 15. Krzymowski T., Krzymowska H. Blood. 1962, 19, 1, 38—44. — 16. Lange R. D., Gallagher N. Y. Erythropoiesis. N. Y. a. London, 1962, 361—373. — 17. Linman J. W., Pierre R. V. item, 228—240. — 18. Lowy P. H., Borsook H. item, 33—42. — 19. Mendel G. A. item, 247—257. — 20. Prentice T. C., Mirand E. A. item, 93—97. — 21. Stohlman F., Howard D. item, 120—124. — 22. Waldmann T. A., Rosse W. F. item, 87—92.

Поступила 13 июля 1964 г.

О ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проф. В. А. Бейер и канд. мед. наук В. П. Дыгин

Клиника факультетской терапии (нач. — проф. В. А. Бейер) Военно-медицинской
ордена Ленина академии им. С. М. Кирова

Получив широкое развитие с 40-х годов, иммуногематология в настоящее время приобрела большое практическое значение в диагностике и терапии многих заболеваний крови и внутренних органов. Давнишний спор И. И. Мечникова и П. Эрлиха о возможности появления в организме аутоантител активных против собственных белков клеток и тканей решен в пользу И. И. Мечникова. Более того, теперь стало общепризнанным, что эти антитела часто являются аутоагрессивными, приводя к разрушению, повреждению или нарушению функции тех клеток и тканей, против которых они направлены. Заболевания, в патогенез которых играет роль процесс аутоиммунизации, получили название аутоиммунных, аутоагрессивных или аутоаллергических. К ним относятся такие заболевания системы крови, как хроническая приобретенная гемолитическая анемия (идиопатическая и симптоматическая), некоторые виды идиопатических и симптоматических лейкопений и тромбоцитопенической пурпуры,