

спиральной ДНК и Fc-фрагментам Ig, что дает возможность различать специфическое поражение почек от неспецифической поликлональной акти-

вазии иммунной системы, а также позволяет избежать неправильной трактовки результатов (т.е. снизить риск диагностической ошибки).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Поletaев А.Б.* Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. М.: МИА, 2007: 184.
2. *Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L. et al.* J. Immunol. Met. 1998; 216: 117–137.
3. *Поletaев А.Б., Кузьменко Л.Г.* Методы группы ЭЛИ-Тест в клинической лабораторной практике. Информационное письмо. М., 2004: 32 с.
4. Тезисы докладов 1-й Моск. международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». Под

- ред. А.Б. Поletaева. М.: МИА, 2005: 86–88.
5. *Notkins A.L.* New predictors of disease. J. Scientific American. 2007; 296 (3): 54–62.
6. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001: 443–445.
7. *Возианов А.Ф., Майданник В.Г. и др.* Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002: 49–50.
8. *Рябов С.И.* Нефрология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2000: 244–245.

© Коллектив авторов, 2007

Р.А. Жетишев, А.М. Мамбетова

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик, РФ

Авторы обследовали 13 детей (средний возраст 14,7 лет) с хронической почечной недостаточностью (ХПН) 1А и 1Б стадии на фоне врожденной и приобретенной патологии органов мочевой системы (ОМС), а также 9 детей (средний возраст 14,1 лет) с ХПН 2А и 2Б стадий на фоне врожденных заболеваний ОМС. Контрольную группу составили 12 здоровых детей (средний возраст 13,2 лет). Анализировали показатели почечных функций (уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, суточная экскреция с мочой аммония и титруемых кислот) и их корреляцию с уровнем сывороточного эритропоэтина (ЭПО), который определялся иммуноферментным методом (ООО «Протеиновый контур», СПб). Выявлено снижение продукции ЭПО на ранних стадиях ХПН. Низкий уровень ЭПО не только является причиной развития анемии, но характеризует степень нарушения почечных функций и является ранним диагностическим признаком ХПН.

Authors examined 13 children (mean age 14,7 years) with chronic renal failure (CRF) stage IA–IB due to congenital and acquired diseases of urinary system (US); 9 children (mean age 14,1 years) with CRF stage 2A–2B due to congenital US pathology and 13 healthy children (mean age 13,2 years) as control group. Authors studied parameters of renal function (level of serum urea and kreatinine, glomerular filtration rate, daily urinary excretion of ammonium and titrated acids) in correlation with level of serum erythropoietin (EPO), determined by immunoassay method ("Protein contour" company, St. Petersburg). The study showed decreased EPO production even in early CRF stages. So, low EPO level is not only the origin of anemia, but it characterizes degree of renal insufficiency and it is an early marker of CRF development.

Эритропоэтин (ЭПО) – гормон почек гликопротеиновой природы, контролирующий и регулирующий эритроидную дифференциацию, занимающий основное место в регуляции эритропоэза [1–4]. В последние годы получены новые важные данные о биологических свойствах, роли ЭПО и его рецепторов в функционировании негематологических тканей [5, 6].

Известно, что при хронической почечной недостаточности (ХПН) по мере развития склероза интерстициальной ткани и гибели клеток-продуцентов нарушается продукция ЭПО [2, 7, 8], при

этом динамика уровня ЭПО по мере прогрессирования ХПН у детей остается малоизученной. Оценка инкреторной функции почек по величине продукции ЭПО может помочь получить новые представления о формировании ХПН на ранних ее стадиях.

Цель исследования – оценка инкреторной функции почек по уровню ЭПО у детей с ХПН различной этиологии и стадии.

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование больных проводили на базе детского нефрологического отделения

ГКБ №1 г. Нальчик. Для характеристики функции почек использована классификация Рябова С.И. (2000). Согласно этой классификации 1-ю группу составили 13 детей с ХПН IA, IB стадий (средний возраст 14,7 лет). Дети с врожденной и приобретенной патологией были выделены в самостоятельные подгруппы (1а и 1б соответственно). Во 2-ю группу вошли 9 детей с ХПН IIA и IIB стадий (средний возраст 14,1 лет). В этой группе были только больные с врожденными заболеваниями органов мочевой системы (ОМС). 3-ю группу (контрольную) составили 12 здоровых аналогичного возраста (средний возраст 13,2 лет).

Часть детей была обследована в МНИИ педиатрии и детской хирургии, РДКБ, ДКБ №9 г. Москва. Для верификации характера патологии ОМС и определения стадии ХПН, помимо общеклинических методов исследования, проводили следующие лабораторные исследования: определение уровня в сыворотке крови мочевины и креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), суточной экскреции аммония и титруемых кислот; инструментальные исследования: УЗИ, осмотр глазного дна, измерение АД, экскреторная урография и микционная цистография (в латентной фазе), радионуклидные исследования, биопсия почечной ткани (по показаниям). Функции почек оценивали от 2 до 4 раз в год. Анализируя уровни креатинина и мочевины, использовали данные, приведенные В.В. Длин и М.С. Игнатовой [9] по содержанию креатинина и азота мочевины в сыворотке крови в норме у детей разных возрастных групп.

Гематологические исследования, кроме клинического анализа крови, включали в себя определение уровня сывороточного ЭПО и сывороточного железа.

Уровень ЭПО в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов для научных исследований (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v.

5.77. Для сравнения двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни, для сравнения связанных выборок – критерий Вилкоксона. Анализ связи переменных проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Структура этиологических факторов, явившихся причиной развития ХПН, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура причин ХПН у наблюдаемых больных

| Причины ХПН | 1-я группа | 2-я группа |
|--|------------|------------|
| Обструктивные нефроуропатии | 38,5* | 55,5 |
| Дисплазия почек | 15,4 | 11,1 |
| Наследственный нефрит | – | 11,1 |
| Поликистоз почек | – | 22,2 |
| Гломерулонефрит | 15,4 | – |
| Хронический пиелонефрит единственной почки | 7,7 | – |
| Гемолитико-уремический синдром | 7,7 | – |
| Системная красная волчанка | 15,4 | – |

* данные представлены в %.

Состояние парциальных функций почек у наблюдаемых больных с различными стадиями ХПН представлено в табл. 2. Данные табл. 2 свидетельствуют о прогрессивном снижении большинства парциальных функций почек при прогрессировании ХПН. Гиперазотемия была выявлена только у детей 2-й группы. СКФ была снижена у детей 1-й группы на 34,3% по сравнению с показателями контрольной группы, во 2-й группе – на 62,7%.

Таблица 2

Парциальные функции почек у наблюдаемых больных с различными стадиями ХПН

| Группы детей | Концентрация креатинина, мкмоль/л | СКФ, мл/мин | Концентрация мочевины, ммоль/л | Концентрационная | Дилюционная | Аммониегенез, ммоль/с | Ацидогенез, ммоль/с | ЭПО, мМЕд/мл |
|--------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| 1-я | 120,0± 4,45 | 67,2± 4,97 *** | 7,1 ± 0,63 | 1011,1± 1,13 *** | 1003,9± 0,68 *** | 24,2± 2,46 *** | 24,8± 2,19 *** | 4,4± 1,73 * |
| 2-я | 274,6± 10,52 *** | 37,7± 2,6 *** | 14,8± 2,89 *** | 1007,9± 0,75 *** | 1004,1± 0,93 *** | 13,2± 2,96 *** | 14,0± 2,86 *** | 1,9± 0,96 ** |
| 3-я | 75,2± 3,6 | 102,3± 3,89 | 5,8± 0,11 | 1021,4± 0,60 | 1006,9± 0,73 | 37,5± 2,5 | 38,3± 1,42 | 7,26± 1,15 |

Здесь и в табл. 3: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 при сравнении показателей с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели красной крови и уровень ЭПО у наблюдаемых детей с ХПН

| Показатели | Подгруппа 1а (n=7) | Подгруппа 1б (n=6) | 2-я группа (n=9) | Контрольная группа (n=12) |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------------|
| Нв, г/л | 109±3,61*** | 136,5±4,91 | 113,8 ±7,92* | 130,3±2,2 |
| Цветовой показатель | 0,9±0,02 | 0,9±0,00 | 0,9±0,001 | 0,86±0,01 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 3,6±0,07*** | 4,3±0,2 | 3,8±0,02 | 3,9±0,08 |
| Ретикулоциты, % | 0,4±0,05 | 0,3±0,04 | 0,4±0,07 | 0,25±0,04 |
| Fe, ммоль/л | 16,3±2,79 | 20,6±2,55 | 17,2±1,26 | 16,8±0,31 |
| ЭПО, мМЕд/мл | 6,7±2,88 | 1,7±1,09** | 1,9±0,96** | 7,26±1,15 |

Как ацидогенез, так и аммонιοгенез были снижены в 1,5 раза у детей 1-й группы и в 3 раза – 2-й группы. В обеих группах больных отмечено снижение концентрационной способности почек, в большей степени у детей 2-й группы при сохранении дилуционной способности. Снижение продукции ЭПО на 41,4 % имело место уже на ранних стадиях ХПН. Степень снижения уровня ЭПО коррелировала со степенью ХПН (см. рисунок).

Уровень ЭПО был снижен до 23,3% от нормы на ранних стадиях ХПН, связанной с приобретенными заболеваниями почек (подгруппа 1б) (табл. 3). Анемии в данной подгруппе не отмечалось, то есть

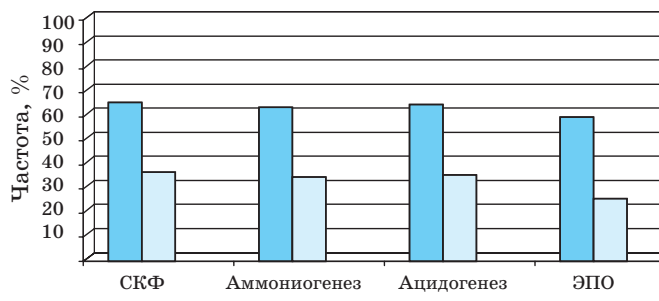


Рисунок. Степень нарушения парциальных функций почек у наблюдаемых больных с разными стадиями ХПН.

1-й столбик – 1-я группа, 2-й столбик – 2-я группа.

снижение ЭПО предшествовало развитию анемии. Очевидно, низкое содержание ЭПО отражает состояние почечной паренхимы, а именно генерализованный характер поражения при системной красной волчанке (СКВ), гломерулонефрите и гемолитико-уремическом синдроме (ГУС). Мы предполагаем следующие механизмы снижения продукции ЭПО: 1) повреждение рецепторного механизма при деструкции клеток проксимальных канальцев почек; 2) повреждение клеток-продуцентов ЭПО при диффузном нефросклерозе. В повреждении могут участвовать лимфоциты, если имеет место лимфоцитарная инфильтрация. Косвенным подтверждением данного предположения, на наш взгляд, являются различия морфологичес-

кой картины биопсийного материала почек.

Корреляционный анализ не выявил зависимости между уровнем ЭПО и содержанием креатинина и СКФ как на ранних, так и азотемических стадиях ХПН, что согласуется с данными литературы [8]. Установлена связь между снижением уровня ЭПО и нарушением функции ацидогенеза ($r=0,50$) и аммонιοгенеза ($r=0,51$) в 1-й группе больных. Положительная корреляционная связь между нарушением ацидогенеза и снижением продукции ЭПО усиливалась при прогрессировании ХПН ($r=0,74$; $p<0,05$). Корреляции уровня ЭПО с другими парциальными функциями почек (концентрационной и дилуционной) в обеих группах не обнаружено.

Таким образом, нами установлено, что снижение инкреторной функции почек, оцененной по содержанию сывороточного ЭПО, является ранним признаком ХПН и коррелирует с нарушением функции ацидогенеза.

Анализ показателей красной крови у детей 1-й и 2-й групп (табл. 3) выявил анемию только на фоне врожденной патологии органов ОМС. Уровень ЭПО был снижен у детей на ранних стадиях ХПН, при приобретенной патологии ОМС и в группе больных, имевших азотемические стадии ХПН. При врожденной патологии ОМС на ранних стадиях ХПН в ответ на анемию отмечено небольшое повышение уровня ЭПО, не достигающее величин контрольной группы.

Механизм развития анемии мы связываем со снижением эритропоэза, так как геморрагический синдром отсутствовал и признаков гемолиза не отмечено, дефицит железа не выявлен. Более высокая частота развития анемии в подгруппе 1а по сравнению со 2-й группой объясняется влиянием инфекционного фактора (частота рецидивов инфекции ОМС у детей 1а подгруппы была в 3 раза выше, чем во 2-й группе).

Более высокий уровень ЭПО в подгруппе 1а в сравнении с 1б мы объясняем стимуляцией его продукции в ответ на гипоксию, вызванную анемией, то есть сохранностью в определенной степе-

ни механизмов регуляции эритропоэза. На это указывает и обратная корреляционная зависимость между уровнем ЭПО и гемоглобина ($r = -0,74$; $p < 0,05$). Отсутствие повышения уровня ЭПО в подгруппе 1а до уровня здоровых детей свидетельствует о его относительном дефиците.

Во 2-й группе выявлена высокая отрицательная корреляционная связь между уровнем креатинина и гемоглобина ($r = -0,68$; $p < 0,05$), что указывает на зависимость анемии от степени нарушения почечных функций и согласуется с данными Рябова С.И. и Шостка Г.Д. [10].

Таким образом, результаты нашего исследования выявили, что угнетение синтеза ЭПО происходит уже в начальных стадиях ХПН, что является одной из основных причин раннего формирования анемического синдрома у детей при ХПН на фоне врожденной патологии ОМС. Отсутствие анемии, несмотря на низкий уровень ЭПО в подгруппе детей с приобретенными болезнями ОМС, мы объясняем тем, что имеющееся количество ЭПО в сочетании с продуктами распада эритроцитов в результате физиологического гемолиза является достаточным для поддержания нормального состояния эритрона.

Корреляционный анализ подтвердил зависимость между уровнем гемоглобина и ЭПО на ран-

них стадиях ХПН и отсутствие корреляции между этими показателями на поздних стадиях ХПН ($r = -0,43$; $p > 0,05$), что соответствует литературным данным [3, 11–15]. Результаты, свидетельствующие о сниженной продукции ЭПО в азотемических стадиях ХПН, не противоречат данным литературы [2, 8, 11, 16, 17]. Отсутствие выраженной анемии при низком уровне ЭПО в азотемических стадиях ХПН, выявленные в нашем исследовании, согласуется с данными Рябова С.И. и Шостка Г.Д. [3].

Выводы

1. Выявлено, что нарушение инкреторной функции почек в виде снижения продукции ЭПО происходит уже на ранних стадиях ХПН.

2. Низкий уровень ЭПО является не только причиной развития анемии, но и отражает степень тяжести нарушения общих почечных функций, то есть снижение уровня ЭПО является ранним диагностическим признаком ХПН.

3. На ранних стадиях ХПН при наличии анемии сохраняется механизм регуляции эритропоэза со стороны ЭПО, на поздних стадиях ХПН низкий уровень ЭПО преимущественно отражает степень нарушения почечных функций, а не тяжесть анемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. Тер. арх. 1990; 62(11): 141–145.
2. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Д., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 400.
3. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J. Perinat. Med. 1995; 23(1–2): 13–17.
4. Obladen M., Maier R.F. Recombinant erythropoietin for prevention of anemia in preterm infants. J. Perinat. Med. 1995; 23: 119–126.
5. Павлов А.Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематологических тканях. Вопр. гемат./онкол. иммунопатол в педиатрии. 2004; 3(1): 56–63.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Д. Эритропоэтин: от мифа к реальности. Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы клинической гематологии». М., 2005: 17–23.
16. Лашутин С.В., Николаев А.Ю. Эпоэтин альфа в лечении анемии у больных на программном гемодиализе. Тверь: Альба, 1997: 39.
10. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции. В кн.: Лечение хронической почечной недостаточности. Под ред. Рябова С.И. СПб., 1997: 448.
11. Айламазян Э.К., Самарин А.В. Рекомбинантный эритропоэтин человека – современные аспекты применения в акушерстве. Ж. акуш. и женских болезней, 2000; 49(4): 68–76.
7. Рябов С.И. Нефрология. СПб.: СпецЛит, 2000: 672.
8. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. М., 2002: 104.
9. Длин В.В., Игнатова М.С. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез, диагностика и лечение. М.: Оверлей, 2004: 124.
12. Mc Gonigle R.J.S., Boineau F.G. et al. Erythropoietin and inhibitors of *in vitro* erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. J. Lab. Clin. Med. 1985; 105: 449–458.
13. Naets J.P., Garcia J.F. Tousaint Ch. et al. Radioimmunoassay of erythropoietin in chronic uremia or anephric patients. Scand. J. Haematol. 1986; 37: 390–394.
14. Aikhionbare H.A, Winterborn M.W, Gyde O.H. Erythropoietin in children with chronic renal failure on dialytic and non-dialytic therapy. Int. J. Pediatr. Nephrol. 1987; 8: 9–14.
15. Chandra M., Clemons G., McVicar M. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function. Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. J. Pediatr. 1988; 113: 1015–1021.
17. Essers U. Die Bedient unit der erythropoietin und der erythropoietin inhibition in der Pathogenese der renalen Anemie. Nieren und hochdruck rank. 1997; 6: 168–170.