

© Савчук В.М., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. М. САВЧУК

АНЕМІЯ ТА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

V. SAVCHUK

ANEMIA AND CHRONIC INFLAMMATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: анемія, еритропоетин, ХХН, хронічне запалення, цитокіни, варіабельність гемоглобіну.

Резюме: Обзор результатов экспериментальных и клинических исследований влияния провоспалительных цитокинов на анемию у пациентов, которые лечатся программным гемодиализом. Представленные данные свидетельствуют о влиянии хронического воспаления у пациентов, которые лечатся программным гемодиализом, на дозу эритропоэтинов, выживание, летальность, частоту госпитализаций.

Summary: The review of experimental works and clinical trials impact proinflammatory cytokines on anemia in patients on maintenance hemodialysis. The presented information demonstrates influence of chronic inflammation in patients, on maintenance hemodialysis, on a doses EPO, survival, mortality, frequency of hospitalization.

Анемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), які лікуються гемодіалізом є найчастішим ускладненням (страждає близько 90% хворих). У дослідженні DOPPS при аналізі результатів лікування анемії на програмному гемодіалізі (ПГД) у пацієнтів з 12 країн, виявилось, що 83-94% хворих отримували лікування еритропоетинами (ЕПО), з них 23-77% пацієнтів мали концентрацію гемоглобіну (Hb) <11 г/дл [10, 31]. Вцілому тільки в 38,4% пацієнтів рівень гемоглобіну був між 11 та 12 г/дл, у той час, як 12,2%, 31,5% і 30% хворих мали рівень Hb <10 г/дл, <11 г/дл і >12 г/дл, відповідно. Згідно Європейських рекомендацій у пацієнтів, які лікуються ПГД, повинна бути досягнена концентрація гемоглобіну понад 11 г/дл, з верхньою межею 12-14 г/дл [12]. Причинами розвитку анемії є: дефіцит ендogenous ЕПО, скорочення тривалості життя еритроцитів за рахунок механічного пошкодження і хронічного гемолізу, наявність в циркуляції інгібіторів кровотворення, токсичної дії токсинів, ятрогенні втрати [1]. На продукцію ЕПО впливає не тільки ХХН, але існують і індивідуальні відмінності в потребах ЕПО для досягнення цільового рівня Hb. Додатковими факторами, які сприяють погіршенню гемопоєзу та впливають на терапевтичну ефективність ЕПО є абсолютний чи функціональний дефіцит заліза, недостатність вітамінів (фолієва кислота, вітамін B12, аскорбінова кислота), хронічне запалення [1, 18].

Регуляція еритропоєзу уявляє собою складний процес проліферації та диференціювання гемопоетичних поліпотентних стовових кровотворних клітин (ПСКК) в залежності від потреб організму, які в фізіологічних умовах знаходяться в стані динамічної рівноваги, котра забезпечується відповідними цитокіновими механізмами з допомогою інтерлейкінів (ІЛ), колонієутворюючих та колонієстимулюючих факторів (КСФ) [9, 16, 25]. Кількість циркулюючих еритроцитів в організмі залежить від координації між утворенням та руйнуванням клітин еритрона. На ПСКК безпосередньо впливають і сприяють її диференціюванню ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11 і ІЛ-12 на самих ранніх етапах розвитку, що веде до перетворення в клітини-попередниці, які здатні дати початок мієлоїдним, еритроїдним, лімфоїдним чи мегакаріоцитарним клітинам. Зокрема, активовані макрофаги (МФ) виділяють ІЛ-1, TNF- α , стимулюють фібробласти і ендотеліальні клітини, завдяки чому вони посилено продукують, так званий, білковий фактор Стала, який впливає на ПСКК і сприяє її диференціюванню. Крім того, фібробласти, ендотеліальні клітини і активовані Т-лімфоцити здатні виділяти ІЛ-6, ІЛ-11 і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ). Фактор Стала, ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11 і ГМ-КСФ відносяться до ранньодіючих гемопоетичних ростових факторів [7, 9, 16, 25]. Клітини під дією факторів росту проліферують та перетворюються в диференційовані клітини-попередниці, а потім під дією ІЛ-3 та ГМ-КСФ еритроїдні клітини-попередниці диференціюються в бурстутворюючі еритроїдні клітини (БУО-Е). Для подальшого розмноження та диференціювання БУО-Е в колонієутворюючі еритроїдні клітини (КУО-Е)

Савчук Валентина Миколаївна
тел. (0 44) 512 64 74

вже необхідна присутність ЕПО. Перехід пізніх КУО-Е в частину дозріваючого еритроциту повністю контролюється ЕПО [1, 18].

В еритропоезі виділяють три ступені клітинного розвитку: ПСКК, ЕКП (еритроїдні клітини попередниці) і дозріваючий еритроцит. Система еритроцитів (еритрон) в організмі виконує високоспеціалізовану функцію переносу кисню з альвеолярного повітря в тканини, складається з 4 категорій клітин: 1) ядровмісні еритроїдні клітини червоного кісткового мозку (ЧКМ) (проеритробласти, базофільні і поліхроматофільні еритробласти, поліхроматофільні та оксифільні нормобласти); 2) ретикулоцити ЧКМ; 3) ретикулоцити периферичної крові; 4) зрілі еритроцити. Більша частина еритроциту (94%) знаходиться в периферійній крові і менша (6%) – в ЧКМ [1].

Більша частина гемоглобіну (Hb) продукується поліхроматофільними нормобластами. Після виштовхування ядра з нормобласту він перетворюється в ретикулоцит. Ретикулоцити можуть синтезувати гем і глобін, мають систему переносу електронів, функціонуючий пул трикарбонових кислот, анаеробний гліколітичний шлях та аеробний окислювальний гексанофосфатний шунт. В процесі дозрівання

ретикулоцита клітина звільняється від рибосом, втрачає мітохондрії, і синтез Hb припиняється.

Спектр дії ЕПО на клітинному рівні обмежується 3 функціями: індукція диференціювання еритроїдних клітин; індукція мітозів в клітинах мішенях, які знаходяться в G0 фазі клітинного циклу; попередження апоптозу.

Синтез глобінової мРНК в гемопоетичних клітинах відбувається тільки після контакту цих клітин з ЕПО. Встановлено, що зрілі КУО-Е експресують еритропоетиновий рецептор, але слабо реагують на ЕПО, КУЕ-Е і проеритробласти, є високочутливими до ЕПО, чутливість до ЕПО зберігається до рівня поліхроматофільних еритробластів. Ретикулоцити та еритроцити не мають рецепторів до ЕПО [1]. Ефекти ЕПО опосередковані через специфічний клітинний рецептор, EPOR, який відноситься до надродини цитокінових трансмембранних рецепторів. ЕПО зв'язується з двома молекулами EPOR димеризує їх, що призводить до фосфорилування і подальшої активації сигнальних шляхів трансдукції пов'язаних з Janus кіназою 2 (Jak2) таких, як перетворювач сигналу і активатор транскрипції 5 (STAT5) та фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) (рис.1).

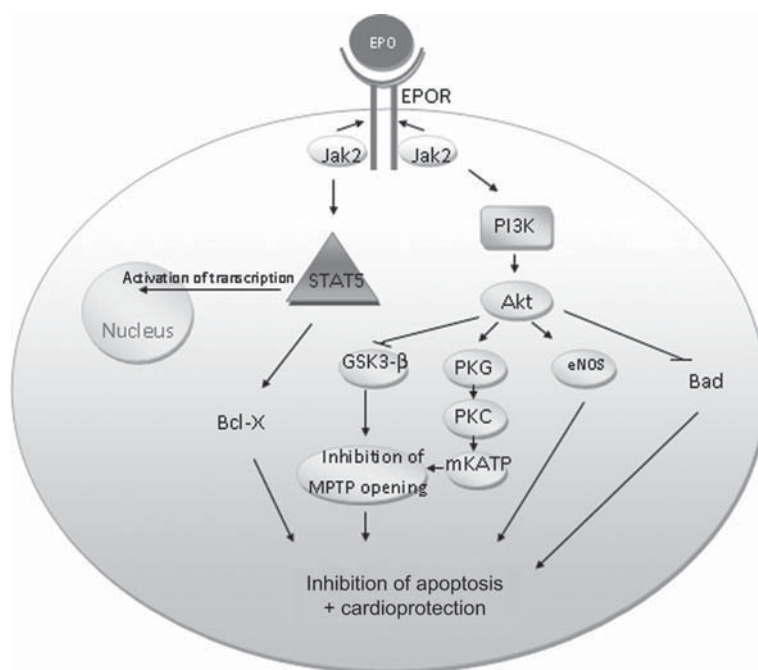


Рис. 1. Схематичне зображення взаємодії еритропоєтину з рецептором і запобігання апоптозу.

Активация STAT5 сприяє транскрипції антиапоптотичних генів у тому числі Bcl-X. Стимуляція PI3K шляху скорочує апоптоз еритробластів за допомогою модуляції про- і антиапоптотичних білків у тому числі Bad каспаз 9. Експресія EPOR ідентифікована в перитубулярних фібробластах кіркового шару нирок та інших тканинах: епікард, перикард, мезангіальні клітини, фіброблас-

ти м'язової тканини і нейрони, що дозволяє вивчати неепоеитичні функції гормону.

Для нормального еритропоезу необхідне також залізо. Воно поступає в ЧКМ при руйнуванні еритроцитів, з депо, а також з їжею і водою. Залізо відкладається головним чином в печінці і селезінці, де утворює запасний фонд. Воно відіграє роль каталізатора в процесі дихання клітин,

розпаді перекису водню, який утворився як побічний продукт при окисних реакціях [1]. В слизовій оболонці тонкого кишківника знаходиться білок-переносчик заліза - трансферрин. Він доставляє залізо в тканини, які мають трансферринові рецептори, зокрема ЧКМ. В клітині комплекс трансферину і заліза розпадається, і залізо вступає в зв'язок з іншим білком-переносчиком — ферритином. Клітини-попередники зрілих еритроцитів накопичують залізо в ферритині. В подальшому воно використовується коли клітина починає утворювати велику кількість Нб [1].

Хронічне запалення є спільною особливістю в багатьох пацієнтів, що лікуються ПГД та одним з важливих патогенетичних факторів у розвитку анемії. Цитокіни є відомими факторами еритропоезу, особливо в патологічних умовах. Хронічні запальні захворювання характеризуються підвищенням рівню цитокінів та найчастіше пов'язані з анемією, викликану ослабленням відповіді на ЕПО. Allen та ін. використовували нормальний і уремичний ЧКМ для тестування ЕПО відповіді. Уремичний ЧКМ мав більш прямий причинно-наслідковий зв'язок між продукцією цитокінів та ЕПО резистентністю. Коли ЧКМ культивували з уремичними сироватками вплив ЕПО на формування еритроїдних колоній істотно гальмувався. Після введення анти-TNF- α та антитіл інтерферон- γ (IFN- γ) ЧКМ майже повністю відновлював ЕПО відповідь [3, 18].

Розширення бази знань про внутрішньоклітинні механізми дії індукованих цитокінів дозволяє припустити, що вони здатні пригнічувати ефект ЕПО. Деякі з цих медіаторів запалення використовують Jak та STAT для модулювання експресії генів у клітинах-мішенях. При активації різних ізоформ рецепторів Jak димеризують і фосфорилують один або кілька білків STAT. Тирозин-фосфорильовані STAT димеризуються і мігрують до ядра, де вони можуть викликати експресію цілого ряду генів прозапальних цитокінів. З іншого боку ці фактори транскрипції можуть регулювати експресію сімейства генів, що кодують білки протизапальних цитокінів через Jak - STAT взаємодію. Супресор сигналів цитокінів (SoCs) може перешкоджати активації цитокінового сигналу, включенням негативного зворотного зв'язку. Помітили, що активація одного цитокіну може перешкоджати сигналу індукованого другим цитокіном. Цікаво, що ЕПО викликає проліферацію еритроїдних клітин, взаємодіючи з рецепторами клітинної поверхні, які належать до надродини цитокінових рецепторів через Jak-STAT шлях. Таким чином можна припустити, якщо на еритроїдну клітину подіяти IL-1, TNF- α чи IL-6, то можна відключити ЕПО сигнальний шлях і завадити його проліферативному впливу на цю лінію клітин (рис.2).

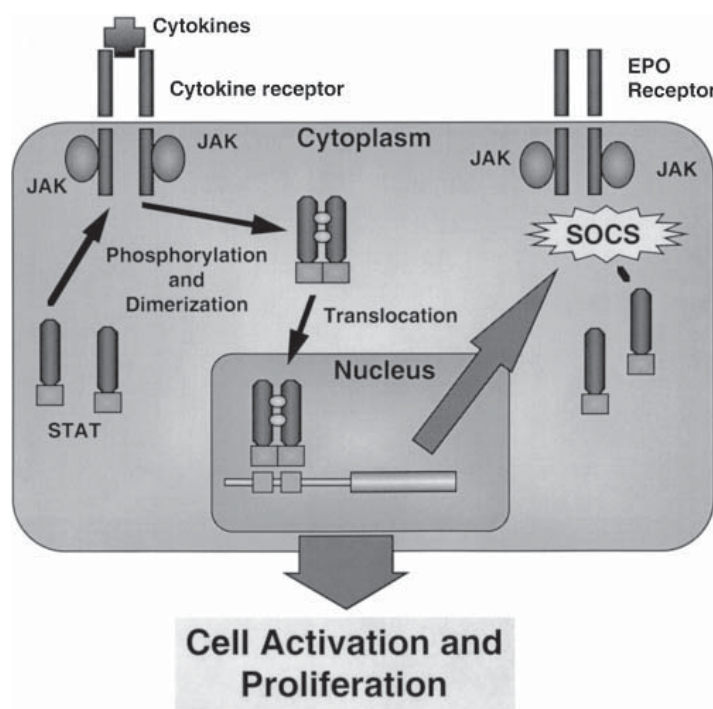


Рис. 2. Вплив цитокінів та ЕПО на активацію та проліферацію клітин

Серед біомаркерів запалення С-реактивний протеїн (СРП) є найбільш широко вживаним. СРП продукується печінкою і запальні процеси викликають швидке збільшення його концентра-

ції [3]. Zimmermann та ін. [28] вперше показали достовірно вищий рівень смертності у пацієнтів, які лікуються ПГД з підвищеним СРП порівняно з нормальним ($p < 0,0001$). Проводились досліджен-

ня в яких знайдено зв'язок між рівнем СРП та дозою ЕПО. У пацієнтів, які лікуються ПГД рівень СРП > 10 нг/мл асоційований з низьким рівнем Нб чи ЕПО-резистентністю, а при СРП > 20 нг/мл пацієнти потребують на 30-70% вищих доз ЕПО порівняно з пацієнтами з нижчою концентрацією СРП [21]. СРП є предиктором зменшення стабільного рівня Нб. У більшості випадків лікування ПГД не покращує значення СРП. Регулярне визначення рівнів СРП може допомогти у корекції доз ЕПО, виділити пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярної смертності, порушень нутритивного статусу. Gummell та ін. [8] відмітили СРП, як найбільш точний показник передбачуваної дози ЕПО після альбуміну сироватки крові. Це вказує на те, що запальний аспект патогенезу ниркової анемії є частиною МІА-синдрому (Malnutrition inflammation–arteriosclerosis) [15]. Альбумін сироватки крові, СРП, ІЛ-6, фетун А – предиктори мальнутриції, кардіоваскулярної захворюваності та смертності у пацієнтів, які лікуються ПГД, що доведено в багатьох дослідженнях [2, 6, 7, 18]. Відомо, що СРП асоційований з ІЛ-6, ІЛ-18 у хворих з ХХН сприяють прискоренню атеросклерозу [19]. Продукції СРП сприяють декілька прозапальних цитокінів, серед них ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18 [19]. Підвищення СРП та ІЛ-6 корелює зі зниженням ефективності та підвищенні потреби в дозі ЕПО, крім того їх підвищення асоціюється з кардіоваскулярною смертністю [2]. З одного боку вважають, що серцевосудинні захворювання (ССЗ) самі по собі є запальним процесом, а маркери запалення лише відображають уже існуючі ССЗ, а не є їх причиною; а з іншого боку запалення впливає на білки плазми, склад ліпопротеїдів, і тому можна припустити, що сприяє серцевосудинним ушкодженням. Доведено, що синтез альбуміну зменшується при запаленні незалежно від статусу харчування і має позитивну кореляцію з СРП. А значення рівня СРП, ІЛ-6, TNF- α є детермінантою рівня альбуміну [27]. Також знайдено зв'язок між рівнем ІЛ-6, TNF- α та ступенем гіпоальбумінемії, дисліпідемії. ІЛ-6 – самий сильний предиктор смертності що було доведено в багатоцентричних дослідженнях [11]. Гіпоальбумінемія та дисліпідемія – це негативна відповідь на гостру фазу запалення, тому можна припустити, що зусилля спрямовані на виявлення активаторів синтезу цитокінів у хворих, які лікуються ПГД може поліпшити виживання хворих [8, 9].

Розвиток анемії та недостатній лікувальний ефект ЕПО обумовлений супресією еритроїдних попередників в ЧКМ прозапальними цитокінами через їхню підвищену активність. В експериментальних дослідженнях на тваринах і людях було показано, що введення цитокінів ІЛ-1, TNF- α викликає гіпроліферативну анемію [8]. ІЛ-1, TNF- α не дивлячись на те, що стимулюють ранні попередники (ППСК, КУО-гем, БУО-Е), на

більш пізніх етапах пригнічують утворення КУО-Е та є антагоністами епоетинової стимуляції проліферації еритроїдних клітин-попередників [8]. Вважається, що пряма гальмівна дія на еритроїдні попередники ІЛ-1, TNF- α пов'язана зі зміною чутливості до ЕПО [24]. У дослідженні 34 пацієнтів, які лікувалися ПГД деякі автори [10, 15] знайшли докази зв'язку між підвищенням продукції цитокінів та необхідними дозами ЕПО. Відповідь на ЕПО була пов'язана з рівнем ІЛ-6, TNF- α та ІЛ-12. Пацієнти з рівнем TNF- α ≥ 2 нг/мл, ІЛ-6 ≥ 40 нг/мл, потребували значно більш високих доз ЕПО, ніж пацієнти з більш низькими рівнями цих цитокінів (128 ОД/кг на тиждень в порівнянні з 57 ОД/кг/тиждень; $P = 0,0024$). Інші автори не знайшли значної позитивної кореляції між вмістом ІЛ-6 і TNF- α та дозою ЕПО ($P = 0,039$ і $P = 0,02$, відповідно). З іншого боку, була негативна кореляція між ІЛ-12 та дозами ЕПО ($P = 0,029$). Два інших дослідження показали кореляцію між високим рівнем СРБ і підвищеною резистентністю до ЕПО у хворих, які лікувалися ПГД. Barany *et al.* [14] виявили, що щотижневі дози ЕПО у пацієнтів з рівнем СРБ сироватки ≥ 2 нг/мл, у середньому на 80% вище, ніж дози ЕПО в сироватці крові пацієнтів, у яких рівень СРБ був < 2 нг/мл. Lacotelli *et al.* [5] після проведення мультирегресійного аналізу 677 пацієнтів, які лікувалися ПГД показали роль альбуміну, СРП, заліза сироватки крові, як предикторів тижневої дози.

Супресія продукції ЕПО в нирках відбувається цитокінами: ІЛ-12, ІЛ-1, TNF- α [22]. Показано в культурі людської гепатоми випадки дозозалежного пригнічення гіпоксично-індукованої ЕПО продукції [9]. В фізіологічних умовах основним стимулятором вироблення ЕПО є зменшення доставки кисню до нирок та активація ЕПО гена в кірковому шарі нирок [1].

Визначена роль ІЛ-6 на розвиток анемії і шляхом посилення втрат еритроцитів через стінку кишківника. Відмітили під час введення шурам інтраперитоніально ІЛ-6 втрату мічених технецієм 99m еритроцитів в стінці кишківника [29]. Вважають, що ІЛ-6 опосередковує пошкодження стінки кишківника та підвищує частоту шлунково-кишкових кровотеч [14].

У розвитку анемії та недостатньої ефективності ЕПО має значення модуляція метаболізму заліза. Анемія запалення характеризується підвищенням феритину і заліза в макрофагах ЧКМ, що вказує на погіршення мобілізації запасів заліза. TNF- α також стимулює фагоцитоз еритроцитів макрофагами. Koaistra *et al.* показали, що всмоктування заліза в кишківнику було порушене у хворих, які лікуються ПГД з рівнем СРП > 8 нг/мл [6, 21]. Характерне також зниження синтезу трансферину протягом гострої реакції запалення. Ферритин є гострофазовим білком, рівень якого зростає у відповідь на запалення під дією ІЛ-1, TNF- α на транскрипційному рів-

ні. Циркулюючий ферритин містить невелику кількість заліза. Можливо, він має детоксикаційну дію, забираючи залізо з місць запалення з одного боку, а з іншого, цитокіни підвищують захоплення заліза гепатоцитами у відповідь на що підвищується синтез ферритину в ретикуло-ендотеліальній системі гепатоцитів [3]. Цитокіни можуть погіршувати метаболізм заліза та приводити до його функціонального дефіциту [3, 6]. Конкурентне поєднання рівня ферритину ≥ 500 нг/мл і рівня TSAT $<25\%$ є показниками запалення, а не маркерами статусу заліза, що в дослідженнях часто поєднані з підвищенням СРП >10 нг/мл [20]. Крім того, всмоктування та транспорт заліза слизовими оболонками знижується в пацієнтів, які лікуються ПГД з підвищення СРП ($p < 0,01$) [6]. Пацієнти з підвищеним СРП мали клінічно значиме підвищення ферритину ($p < 0,02$), зниження TSAT ($p < 0,01$) і потребу в високих дозах ЕПО, що ще раз підтверджує зв'язок функціонального дефіциту заліза з анемією запалення [3, 6, 24].

Вивчається вплив гепсидину, як головного фізіологічного регулятора запасів заліза та його діючої складової, клітинного експортеру заліза, ферропортину [17]. Гепсидин змінює експресію ферропортину, негативно регулює вихід заліза з еритроцитів, МФ. Ферропортин 1 є трансмембранним білком, який знаходиться на базолатеральній поверхні неполяризованої епітеліальної клітини. Шляхом окислення феррооксидазами, які стабілізують ферропортин 1, перетворюється Fe^{3+} в Fe^{2+} . Ферропортин є не тільки експортером заліза, але і рецептором для гепсидину. Гепсидин приєднується до ферропортину 1 на поверхні клітини і фосфорилує амінокислоти на внутрішньоклітинній петлі ферропортину 1, запускає інтерканалізацію гепсидин-ферропортин 1 та лізосомальну деградацію обох комплексів, чим і упереджує рух заліза. Відносно цього механізму дефіцит гепсидину приводить до постійного рівня ферропортину 1 на клітинному рівні і перевантаженню залізом. Гепсидин-ферропортин впливають один на одного в залежності від концентрації заліза [16]. Гепсидин діє як регулятор при інфекціях, запаленні. У пацієнтів з ХХН відмічається підвищення рівня геп-

сидину та прогепсидину. Існує гіпотеза, що його рівень пов'язаний з запаленням і анемією [16]. Вважають, що гепсидин та прогепсидин індикатори функціонального дефіциту заліза, можливо, і є причиною ЕПО резистентності. Гепсидин предиктор підвищення ферритину, СРП. Типовим для надлишку гепсидину є збільшення ферритину, як ознака збільшення макрофагального запасу заліза, зменшення співвідношення ферритин/TSAT, як ознака зменшення макрофагальної рециркуляції заліза. В експериментах на щурах доведено, що гепсидин значно вищий у хворих з анемією. ІЛ-1, ІЛ-6 стимулює транскрипцію гепсидинових рецепторів. Ліпополісахариди (ЛПС), TNF- α регулюють активність диметалевого транспортера-1 (ДМТ-1) Fe^{2+} з посиленням поглинання заліза активованими МФ, експресію ферропортину 1, тобто викликають блокування звільнення заліза [10]. При введенні ІЛ-6, ЛПС індукується синтез гепсидину. Є суттєві докази того, що домінуючим медіатором запалення, який експресує синтез гепсидину гепатоцитами є ІЛ-6. Припускають, що синтез гепсидину може індукуватись й іншими запальними цитокінами ІЛ-1, TNF- α , ЛПС шляхом їхньої здатності активізувати виділення ІЛ-6. Підвищення запасів заліза та запалення посилюють вироблення гепсидину, тоді як гіпоксія, анемія, дефіцит заліза посилені еритропоез зменшують синтез гепсидину. Тому запалення зменшує всмоктування заліза [17]. Зниження гепсидину позитивно впливає на еритропоез, а підвищення зменшує кількість ретикулоцитів [17].

Існують роботи в яких припускають, що запалення важливий фактор, який пов'язаний з «варіабельністю гемоглобіну». Стабільний рівень Hb є безпечним і максимально корисним для пацієнта, що потребує тривалої уваги. Феномен «варіабельності гемоглобіну» протягом лікування еритропоетинами добре задокументований. Зміни рівня гемоглобіну можуть впливати на наслідки лікування пацієнтів, тому важливо розуміти причини змін рівня Hb, включаючи коморбідні стани та інтеркурентні захворювання. [10]. Відомі фактори, які сприяють «варіабельності гемоглобіну» подано у таблиці 1 [10].

Таблиця 1.

Фактори, які сприяють «варіабельності гемоглобіну» [22]

Фактори	Інтеркурентні захворювання	Процедури
1. Хронічне запалення	1. Інфекції	1. Діаліз
2. Гіперпаратиреоз	2. Гостре запалення	2. Забір зразків крові
3. Статус заліза	3. Госпіталізація	3. Змінність результатів
4. Нутритивний статус	4. Кровотеча/гемоліз	4. Адекватність діалізу
5. Гематологічні розлади	5. PRCA (червоноклітинна аплазія ЧКМ)	5. Управління анемією (включаючи зміни дози ЕПО або частоти введення)
	6. Медикаменти	
	7. Приріст внутрішньодіалізної ваги	
	8. Нецитолізис	

Цільовий рівень гемоглобіну потрібно визначати індивідуально, враховуючи стать, вік, активність, расу, коморбідні стани. Важливість вибору найвищого цільового рівня Hb були опубліковані в дослідженнях CREATE [5], CHOIR [12]. Декілька досліджень продемонструвало зв'язок «варіабельності гемоглобіну» зі смертністю. В ретроспективному дослідженні 34963 пацієнтів, що лікувалися ПГД Yang et al. [26] and Brunelli та ін. [4] знайшли асоціацію між збільшенням «варіабельності гемоглобіну» та зменшенням виживання пацієнтів. Еббен та ін., у більш широкому ретроспективному дослідженні 152846 хворих, виділили 6 різних типів мінливості Hb, а потім обчислили госпіталізації і супутні захворювання для цих категорій. Вони відзначили, що у групі пацієнтів з низьким рівнем Hb був найвищий відсоток госпіталізацій і найбільша кількість супутніх захворювань. В іншому великому ретроспективному дослідженні пацієнти, що лікувалися ПГД частину часу провели з рівнем Hb нижче цільового показника 11 г/дл [6]. Результати показали чітку тенденцію зростання смертності зі збільшенням тривалості перебування Hb нижче цільового рівня [21]. Для пацієнтів з рівнем Hb <11 г/дл при 80-100% часу, ризик був в 1,8 рази вищим, ніж у пацієнтів з постійним рівнем цільового Hb. Ця тенденція спостерігалася і в DOPPS, де вищі значення Hb на початку дослідження у пацієнтів, які лікуються ПГД більш ніж 180 днів, були пов'язані з більш низьким ризиком смерті та госпіталізації [10]. Ці дані свідчать про те, що збереження рівня Hb в межах цільового діапазону є важливим завданням у лікуванні ниркової анемії. Varany et al. реєстрували щотижневий рівень СРП, Hb, ферритину і % гіпохромних червоних клітин (HRC) у 228 пацієнтів протягом 3 місяців. Виділено 2 групи: 1-а з рівнем Hb близько 110г/л (n=104), 2-а з рівнем Hb менше цільових значень (n=124). Знайдена кореляція між змінами Hb та СРП ($p<0,05$); між HRC ($p<0,001$) і змінами феритину ($p<0,01$). HRC зміни також корелювали з IL-6 ($p<0,001$) і СРП. Зв'язок між маркерами запалення та параметрами заліза передбачає, що запалення має прямі ефекти на «варіабельність гемоглобіну». 30-50% пацієнтів з резистентністю до еритропоєтинів мали активну запальну відповідь, яка проявлялась підвищенням СРП, IL-1, IL-6, TNF- α , і пов'язана з погіршенням виживання.

Таким чином накопичені на сьогодні дані дають можливість припускати, що підвищення прозапальної цитокінової активності у пацієнтів, які лікуються ПГД пригнічує продукцію еритроїдних попередників в ЧКМ, причетні до варіабельності гемоглобіну, знижує відповідь на стимуляцію еритропоєтинами та впливає на виживання, частоту госпіталізацій та смертність пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусева С. А. Еритропоєтин. Біологічні властивості і клінічне використання / Під ред. проф. С.А. Гусевої // – Київ 2005р. – с. 6-45.
2. A. L. M. de Francisco. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / A. L. M. de Francisco et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Vol. 2, № 1. – p. 18-26.
3. Allen D. A. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha / D. A. Allen et al. // *J Invest Med*. – 1999. – Vol. 47, № 5. – p. 204-211.
4. Brunelli S. M. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients / S. M. Brunelli et al. // *Am J Nephrol*. – 2009. – Vol. 29, №6 – p. 532-537.
5. Dr eke T. B. Normalization of haemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia / T. B. Dr eke et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – p. 1667-1668.
6. Eleftheriadis T. Hepsidin and anemia of hemodialysis / Eleftheriadis T. et al. // *J of Nephrology and Renal Transplantation*. – 2009. – Vol. 2, №3. – p. 42-53.
7. Goicoechea M. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients / M. Goicoechea et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, № 4. – p. 991-998.
8. Gunnell J. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / J. Gunnell et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – p. 224-227.
9. Jelkmann W. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys / W. Jelkmann et al. // *Life Sci*. – 1992. – Vol. 50. – p. 301-308
10. Jongen-Lavrencic M. IL-6-induced anaemia in rats: possible pathogenetic implications for anemia observed in chronic inflammations / M. Jongen-Lavrencic et al. // *Clin Exp Immunol*. – 1996. – 103. – p. 328-334.
11. Kaysen George A. Biochemistry and Biomarkers of Inflamed Patients: Why Look, What to Assess / George A. Kaysen // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 4. – p. 56-63.
12. Lacson E. Jr. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD / E. Jr. Lacson, N. Ofsthun, J. M. Lazarus // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008. – Vol. 2, № 4. – p. 10-18.
13. Macdougall Iain C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure / Iain C. Macdougall // *Kidney International*. – 2001. – 59. – p. 1523-1755.
14. Mahmoud T. The role of inflammation iron and erythropoietin resistance / Mahmoud T., El-Khatib // *Journal of Nephrology and Renal Transplantation*. – Vol. 2, № 2. – 2009. – p. 45-54.

15. Malyszko J. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? / J. Malyszko et al. // Am J Nephrol. – 2005. – Vol. 25. – p. 586-590.
 16. Nemeth E. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth et al. // J Clin Invest. – 2004. – Vol. 113. – p. 1271-1276.
 17. Pak. M. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity blood / M. Pak et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 23, № 8. – p. 2450-2453.
 18. Panichi V. Chronic Inflammation and Mortality in Haemodialysis: Effect of
 19. Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCVID Study / Panichi V. et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 7. – p. 2337-2343.
 20. Rauki S. Cardiovascular Risk Factors and Diseases Strongly Predict Hemodialysis Treatment Outcome in Maintenance Hemodialysis Patients / S. Rauki et al. // Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, № 6 – p. 936-941.
 21. Schneider A. Hemoglobin cycling in hemodialysis patient // A. Schneider et al. / Nephrology Reviews. – 2010. – Vol. 2, № 1. – p. 135-140.
 22. Singh A. K. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A. K. Singh et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2007. – Vol. 22, № 7. – p. 1806-1810.
 23. Sonnweber T. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients / T. Sonnweber et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 1. – p. 1251-1260.
 24. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage disease / Stenvinkel P. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Vol. 16, № 7. – p. 36-40.
 25. Tessitore N. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents / N. Tessitore et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25, № 12. – p. 3396-4002.
 26. Tripepi G. Inflammation Markers, Adhesion Molecules, and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with ESRD: Searching for the Best Risk Marker by Multivariate Modeling / G. Tripepi et al. // J American Society of Nephrology. – 2005. – Vol. 16. – p. 83-88.
 27. W. Yang. Hemoglobin variability and mortality in ESRD / W. Yang et al. // J Am Soc Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – p. 3164-3170.
 28. Yeun J. Y. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun et al. // Am J Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35. – p. 469-476.
 29. Zimmermann J. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients / J. Zimmermann et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2005. – Vol. 2, № 3. – p. 658-660.
 30. Cooper A. C. Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in patient exhibiting a poor response to erythropoietin therapy / A. C. Cooper et al. // J American Society of Nephrology. – 2003. – Vol. 14, № 7. – p. 1776-1784.
- Надійшла до редакції 05.10.2011.
Прийнята до друку 17.10. 2011.

© Гречанина Е.Я., Семидоцька Ж.Д., Гречанина Ю.Б., Молодан Л.В.,
Авдеева Е.В., Жарко К.П., 2011

УДК: [616.3:616.831]-008.9-056.7-07-08

**ГРЕЧАНИНА Е.Я., СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д., ГРЕЧАНИНА Ю.Б.,
МОЛОДАН Л.В., АВДЕЕВА Е.В., ЖАРКО К.П.**

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДЕФИЦИТА ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И MNGE1 СИНДРОМА

*GRECHANINA E., SEMYDOTSKA ZH., GRECHANINA Y.,
MOLODAN L., AVDEYEVA O., ZHARKO K.*

CASE OF COMBINATION FOLATE DEFICIENCY CYCLE WITH MINGE1 SYNDROME

Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская областная клиническая больница –
центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

Ключевые слова: фолатный цикл, метаболизм, гиперцистеинемия, гомоцистеинурия, нефропатия

Резюме: Історія хвороби, яка представлена в статті, демонструє новий підхід в обстеженні та веденні хворого. В дійсний час є доцільним для вибору раціональної тактики лікування хворого використовувати досягнення декількох наук (медичної генетики, внутрішньої медицини, біохімії).

Summary: This Case history demonstrates the new approach to examining and supervision of patients. Currently it is reasonable to use the achievements of several sciences (medical genetic, internal medicine, biochemistry) for choice of rational policy of treatment.

**Семидоцька Жанна Дмитрівна
тел. (8 057) 705-02-09.**