

© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Савчук В. М., Шіфріс І. М., Лобода О. М., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР В. М. САВЧУК, І. М. ШІФРІС, О. М. ЛОБОДА

**ВПЛИВ ЕПОЕТИНУ АЛЬФА НА РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ
ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ**

I. DUDAR, Y. GONCHAR, V. SAVCHUK, I. SHIFRIS, O. LOBODA

***INFLUENCE OF EPOETIN ALFA ON LEVEL OF PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY
CYTOKINE OF PATIENTS IN MAINTENCE HEMODIALYSIS***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, цитокіни, гемоглобін, хронічне запалення, епоетин альфа.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, hemoglobin, cytokine, chronic inflammation, epoetin alfa.

Резюме: Целью работы было изучит влияние эпоэтина альфа на уровень про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с анемией, которые лечатся гемодиализом (ГД).

Матеріали і методи: Нами было проведено обследование у 73 пациентов с анемией, которые лечатся гемодиализом (средний возраст $45,85 \pm 1,21$ г.). Пациенты были разделены на 2 группы: I группа – сравнения ($n=32$), II группа – лечения эпоетином альфа ($n=41$). У пациентов обеих групп определялись уровни гемоглобина, С-реактивного протеина (СРП), ферритина (сФе), альбумина, про- и противовоспалительных цитокинов до и после лечения. Длительность лечения эпоетином альфа составила 5 мес.

Результаты: Эпоетин альфа повышает уровень Hb у пациентов, которые лечатся ГД. При применении эпоэтина альфа наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов (ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-18) и повышение уровня ИЛ-10.

Выводы: Клиническая эффективность лечения эпоетином альфа составляла на момент завершения лечения – 75,6% (уровень Hb ≥ 110 г/л). Эпоетин альфа, улучшая уровень Hb, снижает активность хронического воспаления.

Summary. The aim of the present research was to study the influence of epoetin alfa to the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with anemia treated by hemodialysis (HD).

Materials and methods: We examined 73 patients with anemia treated by hemodialysis (mean age $45,85 \pm$

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

1,21 years). Patients were divided into 2 groups: I group - comparison (n = 32), II group - treatment by epoetin alfa (n = 41). The levels of hemoglobin, C-reactive protein, ferritin, albumin, pro-and anti-inflammatory cytokines were determined before and after treatment in patients of both groups. The duration of treatment was 5 months.

Results: Epoetin alfa increases Hb levels in patients treated by HD. After epoetin alfa applying reduction of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL- β , IL-17, IL-18) and increased levels of IL-10 were observed.

Conclusions: The clinical efficacy of the epoetin alfa treatment at the moment of completion of treatment was 75.6% (level of Hb \geq 110 g/L). Epoetin alfa, improving the level of Hb, reduces the activity of chronic inflammation.

ВСТУП. Анемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) зустрічається у 5-8 разів частіше, ніж у загальній популяції [1]. На сьогоднішній день ідентифіковано багато факторів, які впливають на ефективність еритропоєтину, такі, як неадекватна доза ГД, абсолютний чи функціональний дефіцит заліза, вторинний гіперпаратиреоз, запалення та інфекції та ін., кожен з них знижує рівень Hb та підвищує потребу у дозах еритропоєстимулюючих препаратів (ЕСП) до 100% [8].

У діалітичних пацієнтів часто відмічається збільшення концентрації прозапальних цитокінів (ПЦ), а саме інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, тумор-некротизуючого фактору- α (ТНФ- α), які здатні зумовлювати супресію еритроїдних попередників у червоному кістковому мозку (ЧКМ), змінювати чутливість до ЕСП, підвищувати синтез СРП та стимулювати транскрипцію гепсидинових рецепторів, що приводить до розвитку «функціонального дефіциту заліза» [3]. Сучасні дослідження спрямовані на вивчення ролі ІЛ-18 – ПЦ, який належить до сімейства ІЛ-1 та стимулює продукцію таких цитокінів, як ТНФ- α , ІЛ-1 [7]. Припускають, що ІЛ-18 є ключовим фактором у розвитку мікро-макроангіопатій, атеросклерозу, він може бути використаний, як ранній маркер при гострому пошкодженні нирок, відторгненні трансплантату [5]. В одному з досліджень продемонстровано достовірно вищий рівень ІЛ-18 при апластичній анемії порівняно з контролем та позитивну кореляцію ІЛ-18 з важкістю анемії [10], в іншому показана роль ІЛ-18 у сприйнятливості до малярії та важкості її перебігу. Показано, що вищі рівні ІЛ-18 при малярії були зворотньопропорційні до рівня Hb [4]. ІЛ-17 посилює дію багатьох цитокінів таких, як ТНФ- α , ІЛ-1, -6, -8, -10 [2]. У декількох останніх дослідженнях також доведена роль ІЛ-17 у розвитку гемолітичної [9] та апластичної анемії [11]. Припускають прямий вплив ІЛ-17 на деструкцію клітин ЧКМ, пригнічення утворення попередників ЧКМ та через індукцію експресії ПЦ, таких як ІЛ-6, -8, ТНФ- α [9]. Проти-запальні цитокіни – ІЛ-4, ІЛ-10 відіграють роль у розвитку атеросклерозу та регуляції рівнів ПЦ: ІЛ-1, ТНФ- α , рівня сФе [6, 12].

Отже, хронічне запалення відіграє одну з провідних ролей у патогенезі розвитку та підтриманні анемії у хворих з ХХН. Саме тому необхідний пошук шляхів його корекції.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити вплив епоєтину альфа на рівень про- та проти-запальних цитокінів у пацієнтів з анемією, які лікуються гемодіалізом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 73 хворих з анемією, чоловічої (n=52) та жіночої статі (n=21), які лікуються ГД, віком від 22 до 67 років (середній вік 45,85 \pm 1,21). Тривалість лікування ГД від 3-ох місяців до 15 років (4,04 \pm 0,37 р.). Рівень Hb (88,1 \pm 1,72 г/л), ретикулоцитів (Re) (1,84 \pm 0,14%), гематокриту (Ht) (27,15 \pm 0,58), сФе (1044 [178; 2463] нг/мл), альбуміну (43,95 \pm 0,7 г/л), відсотку насичення трансферину залізом (%TSAT) (40,88 \pm 2,97%), СРП (2,5 [0,5; 8,7] мг/л), об'єм ультрафільтрації під час ГД (2,72 \pm 0,12 л), індексом маси тіла (ІМТ) (24,06 \pm 0,49 кг/м²). Хворі були розподілені на 2 групи: хворі I групи (групи порівняння, n=32) отримували стандартне лікування при ХХН VД стадії (дотримувалися рекомендованої дієти, отримували гіпотензивну терапію), за наявності показань отримували лікування вторинного гіперпаратиреозу (згідно існуючих протоколів), а хворі II групи (основної групи, n=42) впродовж 5 місяців отримували лікування епоєтином альфа у початковій розрахунковій дозі 50 МО/кг ваги внутрішньовенно три рази на тиждень після сеансу ГД з подальшою корекцією дози кожен місяць залежно від рівня Hb (препарати заліза при показниках TSAT \leq 20% і сироваткового феритину \leq 200 нг/мл) та стандартне лікування при ХХН VД стадії.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність анемії, лікування ГД понад 3-и місяців, відсутність активного гепатиту В, С, відсутність інфекційних ускладнень, Kt/V $>$ 1,2; лікування ГД \geq 4 год 3рази на тиждень, судинний доступ артеріовенозна фістула.

Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, наявність рецидивуючих кровотеч, відсутність артеріовенозної фістули, лікування ГД у перші 3-и місяці.

Усім хворим проводилось фізикальне, клінічне, лабораторне обстеження (Hb, Ht, Re), біохімічне (визначення загального білку, альбуміну, %TSAT, СРП, сФе, альбуміну, кальцію, фосфору крові, креатиніну, сечовини до та після ГД). Окрім того, визначали до та після лікування рівні ПЦ (ІЛ-1, ІЛ-17, ІЛ-18, ТНФ- α) та проти-запальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) в якості біомаркерів запалення. Рівні цитокінів визнача-

ли за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи «Diacclone» (Франція) і TRG (США).

Результати порівнювались з хворими групи порівняння, які були ідентичними за віком, ІМТ, статтю, рівнем Hb, Ht, Re, альбуміну, СРП, сФе, %TSAT, кальцію, фосфору, тривалістю лікування ГД, об'ємом ультрафільтрації під час ГД та нозологією, показниками про- та протизапальних цитокінів на початку спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні

відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів [10%; 90%]. Для визначення різниці між 2-ома пропорціями використовували імовірний калькулятор «Statistica 6,0 for Windows», достовірною вважали різницю ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Першим етапом дослідження було проведення аналіз клініко-лабораторних показників у ГД-пацієнтів з анемією, які отримували лікування епоетином альфа та порівняння отриманих показників з аналогічними у пацієнтів групи порівняння до та після лікування. Дані подано у табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників у групах хворих з анемією під впливом лікування епоетином альфа

Показник	I група (n=32)		II група (n=41)	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
Hb (г/л)	90,54±2,59 *	83,29±2,59 *** *	85,58±2,16 ***	114,47±2,30 ***
Re, %	1,42±0,10	1,92±0,22	1,92±0,16	1,75±0,156
Ht	29,74±0,92 **	25,24±0,77 **** *	25,56±0,64 ****	36,60±0,72 ****
Феритин (нг/мл)	1127 [220; 2463]	622,5 [245; 1743]	993 [146; 2323]*	372 [116; 1241]*
TSAT (%)	27,0 [19; 60]	24,0 [18; 35]	39,5 [17; 91]	27 [20; 71]
СРП (мг/л)	0,7 [0,5; 6,3] *	5,25 [2,3; 50,7] *,***	4,1 [0,6; 10,4] *	0,7 [0,5; 2,9] *,***
Альбумін (г/л)	44,06±0,06 **	38,15±0,08 **,*****	42,6±0,07 **	46,8±0,04 **,*****
Фосфор (ммоль/л)	1,76±0,05	1,75±0,07	1,9±0,06	1,85±0,12
Кальцій (ммоль/л)	2,35±0,07	2,46±0,04	2,46±0,06	2,60±0,06

Примітки: 1.* $p < 0,05$ – достовірна відмінність Hb, СРП у I групі та СРП, сФе у II групі;
2.** $p < 0,0005$ – достовірна відмінність за рівнем Ht, альбуміну у I групі та альбуміну у II групі;
3.*** $p < 0,0001$ – достовірна відмінність Hb, СРП між I і II групами після лікування, Hb у II групі;
4.**** $p < 0,005$ – достовірна відмінність Ht у II групі та між I і II групою після лікування;
5.***** $p < 0,001$ – достовірна відмінність альбуміну між I і II групами після лікування.

Аналізуючи дані, визначено, що у I групі хворих через 5 місяців рівень Hb та Ht став нижчим, відповідно: 83,29±2,59 г/л проти 90,54±2,59 г/л ($p < 0,05$); 25,24±0,77 г/л проти 29,74±0,92 г/л ($p < 0,0005$), вірогідно зріс рівень СРП ($p < 0,05$) та зменшився рівень альбуміну ($p < 0,0005$). У II групі після лікування рівень Hb та Ht, альбуміну достовірно підвищився, відповідно: 114,47±2,32 г/л проти 85,58±2,16 г/л ($p < 0,0001$) та 36,60±0,72 проти 25,56±0,64 ($p < 0,005$),

46,8±0,04 г/л проти 42,6±0,07 г/л ($p < 0,0005$), а рівень СРП та сФе вірогідно знизився ($p < 0,05$). Достовірної різниці між рівнями Re, кальцію, фосфору, %TSAT, сФе не виявлено.

Отримані дані свідчать про тісний зв'язок хронічного запалення з анемією та асоціативні зв'язки між показниками Hb та альбуміну, СРП, сФе.

Також аналізувався вплив епоетину альфа залежно від ступеню анемії. Для цього хворі I групи були поділені на 4 підгрупи залежно

від рівня гемоглобіну: до 1 групи ввійшли хворі з рівнем гемоглобіну <70 г/л (n=6), до 2 - хворі з рівнем гемоглобіну 70 - 89г/л (n=19), до 3 - хворі з рівнем гемоглобіну 90-110 г/л (n=12), до

IV групи – хворі з рівнем гемоглобіну ≥ 110 г/л (n=4). Під впливом лікування мала місце позитивна динаміка перебігу анемії у всіх підгрупах хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників у підгрупах хворих з анемією під впливом лікування

Підгрупи	До та після лікування	Hb (г/л)	Ht	Re, %
1 (n=6)	до лікування	61,00 \pm 3,02*	19,58 \pm 1,22	1,41 \pm 0,14**
	після лікування	102,66 \pm 14,85*	35,10 \pm 5,25*	1,34 \pm 0,18**
2 (n=19)	до лікування	80,85 \pm 1,29***	23,75 \pm 0,44	2,00 \pm 0,23
	після лікування	108,94 \pm 2,66***	36,32 \pm 0,21**	2,08 \pm 0,12
3 (n=12)	до лікування	95,30 \pm 1,77**	28,57 \pm 0,43****	1,29 \pm 0,11
	після лікування	116,50 \pm 4,20**	36,69 \pm 1,29****	1,19 \pm 0,23
4 (n=4)	до лікування	111,75 \pm 1,88	33,60 \pm 1,56*****	2,35 \pm 0,96
	після лікування	120,5 \pm 5,0	38,82 \pm 1,72*****	1,29 \pm 0,12

Примітки: 1.*p<0,005 – достовірні відмінності Hb у 1 підгрупі;
2.**p<0,001 – достовірні відмінності Ht у 1 підгрупі та Hb у 3 підгрупі;
3.***p<0,0001 – достовірні відмінності Hb у 2 підгрупі;
4.****p<0,001 – достовірні відмінності Ht у 3 підгрупі;
5.*****p<0,05 – достовірні відмінності Ht у 4 підгрупі.

Як видно з наведених даних під впливом лікування епоетином альфа у підгрупах хворих виявлено достовірне підвищення рівня Hb та Ht: у 1 підгрупі рівень Hb зріс з 61,00 \pm 3,02 г/л до 102,66 \pm 14,85 г/л (p<0,005), Ht з 19,58 \pm 1,22 до 35,10 \pm 5,25 (p<0,001), у 2 підгрупі рівень Hb зріс із 80,85 \pm 1,29 г/л до 108,94 \pm 2,66 г/л (p<0,0001), Ht з 23,75 \pm 0,44 до 36,32 \pm 0,21 (p<0,001), у 3 підгрупі рівень Hb зріс з 95,30 \pm 1,77 г/л до 116,50 \pm 4,20 г/л (p<0,001), Ht з 28,57 \pm 0,43 до 36,69 \pm 1,29 (p<0,001), у 4 підгрупі достовірного

підвищення Hb не виявлено, рівень Ht достовірно зріс з 33,60 \pm 1,56 до 38,82 \pm 1,72 (p<0,05). За рівнем Re достовірної різниці не виявлено. Відсутність достовірного підвищення Hb у IV підгрупі пов'язана з відміною епоетину альфа при рівні Hb вище 120 г/л.

Отримані дані свідчать, що епоетин альфа покращує рівень Hb при всіх ступенях анемії.

Оцінку клінічної ефективності епоетину альфа у динаміці лікування за рівнем Hb подано у табл. 3.

Таблиця 3

Клінічна ефективність лікування епоетину альфа

Тривалість лікування	Hb<110 г/л n, %	Hb \geq 110 г/л n, %
1 місяць	21 (65,6%)	10 (24,4%)
5 місяців	10 (24,4%)	31 (75,6%)

Ми провели оцінку імунологічних показників у пацієнтів обох груп до та після лікування, дані наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка показників про- та протизапальних цитокінів у групах хворих з анемією під впливом лікування

ПЦ	I група, n=32		II група, n=41	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
ТНФ- α , пг/мл	54,5 [41,0; 124,0]	74,0 [30,0; 113,6] **	81,6 [40; 161]*	13,5 [13,5; 99,0] *,**
ІЛ-1 β , пг/мл	79,5 [37,8; 170,0]	166,0 [10,8; 174,0] **	101,0 [13,9; 186,72] *	15,30 [4,1; 39,0] *,**
ІЛ-17, пг/мл	489,35 [145,8; 902,2]	679,3 [69,5; 1676] ***	900,0 [175,7; 1747] *	360,2 [88,8; 684,9] *,***

Продовження табл. 2

ПЦ	І група, n=32		ІІ група, n=41	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
ІЛ-18, пг/мл	33,8 [18,9; 870,3]	55,15 [29,25; 441,4]	83,8 [23,1; 1147,0]*	25,7 [16,4; 64,0]*
ІЛ-10, пг/мл	17,0 [0; 58]	24,0 [0; 128,5] ***	0 [0; 95,0] ****	47,0 [21,0; 287,0] ****, ***
ІЛ-4, пг/мл	42,0 [0; 209]	74,0 [13,0; 189,0]	47 [21,0; 287,0] ****	35 [21,0; 113,0] ****

Примітка: 1.*p<0,05 – достовірна відмінність ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-17, ІЛ-18 у ІІ групі;
2.**p<0,001 – достовірна відмінність ТНФ-α, ІЛ-1β між І і ІІ групою;
3.***p<0,05 – достовірні відмінності ІЛ-17 та ІЛ-10 у І і ІІ групах;
6.****p<0,005 – достовірні відмінності ІЛ-10, ІЛ-4 у ІІ групі;

У групі порівняння достовірної різниці у показниках ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-18, ІЛ-17 на етапах спостереження не виявлено, але відмічалась тенденція до їх підвищення. У ІІ групі після проведеного лікування спостерігається достовірне зниження рівня ТНФ-α (p<0,05), ІЛ-1β (p<0,05), ІЛ-17 (p<0,05), ІЛ-18 (p<0,05). При порівнянні рівнів ПЦ між І та ІІ групами після лікування виявлено вірогідно вищі рівні ТНФ-α (p<0,001), ІЛ-1β (p<0,001), ІЛ-17 (p<0,05). За рівнем ІЛ-18 достовірної різниці не виявлено. Аналіз показників протизапальних цитокінів у ІІ групі після проведеного лікування констатував достовірне підвищення ІЛ-10 (p<0,005) та зниження ІЛ-4 (p<0,005). При порівнянні рівнів ІЛ-10 та ІЛ-4 між І та ІІ групами виявлено достовірно вищі показники ІЛ-10 у групі лікування через 5 місяців (p<0,05).

Ймовірно, епоетин альфа має опосередковану здатність знижувати рівень ТНФ-α та ІЛ-1β, ІЛ-17, ІЛ-18, ІЛ-4 та підвищувати ІЛ-10, що у свою чергу веде до покращення корекції анемії, зменшення активності хронічного запалення та, як наслідок, покращення якості життя і виживання у діалітичних пацієнтів.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих з анемією, які лікуються ГД, під впливом епоетину альфа достовірно підвищується рівень Нб (p<0,0001) та спостерігається зменшення СРП (p<0,05), сФе (p<0,05), збільшення альбуміну (p<0,001).
2. Рівень Нб підвищився у всіх підгрупах хворих. Ускладнення або побічні ефекти лікування не констатовані у жодного пацієнта. Клінічна ефективність епоетину альфа склала через 1 місяць лікування – 24,4%, по завершенню лікування – 75,6% (рівень Нб≥110 г/л).
3. Епоетин альфа покращує корекцію анемії та сприяє зниженню рівня ТНФ-α (p<0,05), ІЛ-1β (p<0,05), ІЛ-17 (p<0,05), ІЛ-18 (p<0,05), ІЛ-4 (p<0,005) та підвищенню ІЛ-10 (p<0,005) у сироватці хворих з анемією, які лікуються ГД.

Таким чином епоетин альфа має позитивний вплив на рівень Нб, що у свою чергу веде до зменшення активності хронічного запалення у пацієнтів, які лікуються ГД.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / F. Locatelli, R. L. Pirsoni, C. Combe [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 121-132.
2. Biomarkers in kidney and heart disease / A. S. Maisel, N. Katz, H. L. Hillege [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 62-74.-4
3. Chronic Inflammation and Mortality in Haemodialysis: Effect of Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCAVID Study / V. Panichi, G. M. Rizza, S. Paoletti [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2337-2343.
4. Functional Promoter Haplotypes of Interleukin-18 Condition Susceptibility to Severe Malarial Anemia and Childhood Mortality / S. B. Anyona, P. Kempaiah, E. Raballah [et al.] // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 79, № 12. – P. 4923-4932.
5. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients / T. Porazko, J. Kuzniar, M. Kuzstal [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 589-596.
6. Interleukin-10 inhibits erythropoietin-independent growth of erythroid bursts in patients with polycythemia vera / K. L. Geissler, L. Ohler, M. Fodinger [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P.1967-1972.
7. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice / K. Danzaki, Y. Matsui, M. Ikesue [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 273-280.
8. OPTA: Optimal treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease (CKD) / W.H. Hörl, Y. Vanrenterghem, B. Canaud [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 20-26.

9. Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia / A. M. Hall, O.M. Zamzami, N. Whibley [et al.] // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, № 10. – P. 1494-1500.
10. The study of IL-18 and IL-18 BP balance in aplastic anemia / N. N. Shan, Y.J. Jiang, X. H. Sui [et al.] // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 783-785.
11. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia / R. P. de Latour, V. Visconte, T. Takaku [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 4175-4184.
12. Role of IL-10 for Induction of Anemia During Inflammation / H. Tilg, H. Ulmer, A. Kaser [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169, № 4. – P. 2204-2209.

Надійшла до редакції 15.02.2014

Прийнята до друку 27.03.2014