

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ОЦІНКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
(ФЕРИТИНУ, С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ) В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ АНЕМІЇ**

В. М. Савчук

Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу, Київська міська клінічна лікарня № 3 (головний лікар – канд. мед. наук Б.І. Паламар), м. Київ.

Ключові слова: анемія, хронічне запалення, феритин, цитокіни.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) часто супроводжується розвитком анемії, яка тісно пов'язана з недостатністю заліза та дефіцитом еритропоетину для еритропоезу. Анемія приводить до зниження якості та тривалості життя пацієнтів цієї категорії [1, 2]. На сьогоднішній день немає надійного маркера запасів заліза при ХХН. Визначення сироваткового феритину (сФе) продовжує залишатися в центрі уваги [3, 4]. Пацієнти, які лікуються гемодіалізом (ГД), в основному мають помітно підвищений рівень сФе, на відміну здорових індивідумів, що може бути пояснено хронічним запаленням з гіперцитокінемією. Відомо, що високий рівень сФе асоціюється з підвищенням смертності, частоти і тривалості госпіталізацій [5, 6]. З одного боку, підвищене вироблення сФе захищає організм від поширення інфекції, оскільки обмеження вільного заліза зменшує формування кисневих радикалів, які є посередниками пошкодження клітин при запаленні й інфекціях, але з іншого боку, сФе є шкідливим при "хронічному" запаленні, так як приводить до «анемії хронічного запалення» [7, 8]. В декількох дослідженнях доведено, що з сФе > 500 нг/мл в 2 рази частіше підвищується рівень С-реактивний протеїн (СРП) ≥ 10 мг/л, а при перевірці зв'язку СРП з сФе та його ролі у важкості анемії у пацієнтів, які лікуються ГД встановлено, що підвищення рівня СРП пов'язане з резистентністю до еритропоезстимулюючих препаратів, мальнутрицією та посиленням анемії [9, 10].

Отже, запалення ймовірно, є найбільш поширеним поєднаним

фактором з гіперферитинемією при ХХН [3]. Саме тому вивчення цього показника є важливим в патогенезі та в розробці подальших стратегій лікування анемії.

Метою дослідження було вивчити рівні феритину, СРП, коефіцієнту насичення трансферину залізом (%TSAT), альбуміну, цитокінів (ІЛ-17 та ТНФ- α) у хворих на ХХН, які лікуються ГД при різних ступенях анемії та нозологічних враженнях нирок.

Матеріали та методи. Нами обстежено 155 хворих з анемією, чоловічої (n=75) та жіночої статі (n=80), які лікуються ГД, віком від 18 до 65 років (середній вік $46,36 \pm 0,93$). Тривалість лікування ГД від 3 місяців до 17 років ($3,98 \pm 0,27$), середній рівень гемоглобіну (Hb) $91,57 \pm 1,58$. За нозологією недіабетичні захворювання складали 91,7% (n=142), діабетичні ураження нирок – 8,3% (n=13). Було використано загально клінічні, біохімічні, методи імуноферментного аналізу для визначення ТНФ- α , ІЛ-17 в плазмі крові.

Після обстеження пацієнти, які лікуються ГД, були розділені в залежності від ступеня анемії на 4 групи: в I-у групу (n=22) ввійшли хворі з рівнем Hb ≥ 110 г/л, в II групу (n=66) – з рівнем Hb 90–110 г/л, в III групу (n=44) – з рівнем Hb 70–89 г/л, в IV групу (n=23) – рівнем Hb < 70 г/л. Групи були ідентичними за віком, статтю, тривалістю лікування ГД та нозологією.

Результати порівнювались з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 56 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних досліджень визнані практично здоровими. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» [11].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що підвищений рівень сФе був у 84% пацієнтів, з них рівень сФе > 200 нг/мл мали 75% хворих, > 2000 нг/мл – 14%, сФе ≤ 200 нг/мл – 11%. Коливання показників сФе від 6 до 7751 нг/мл. СРП підвищений в 8% хворих, які лікуються ГД. Коливання показників СРП від 0 до 53,7 мг/л. Рівень %TSAT нижче норми був в 14% хворих, показники коливалися від 4 до 100%. Результати дослідження показників подано

Показники у пацієнтів, які лікуються ГД, порівняно з групою контролю

Показник	Величина показника (M±m)	
	Контроль (n=56)	Хворі (n=155)
Нь (г/л)	133,3±1,48	91,57±1,58*
Феритин (нг/мл)	123,21±16,16	1296,48±175,42*
СРП (мг/л)	0,76±0,21	5,83 ±1,38*
% TSAT	38,52±1,34	45,2 [17; 89]
Альбумін (г/л)	50,27±1,34	44,23±0,61*

Примітка. * $p < 0,00001$ – достовірно значуща відмінність показників

З табл. 1 видно, що рівень Нь у хворих, які лікуються ГД, нижчий в 1,36 рази порівняно з групою контролю, $91,57 \pm 1,58$ проти $133,3 \pm 1,48$ ($p < 0,00001$); рівень сФе у хворих достовірно перевищує нормальні показники у 10,5 разів, $1296,48 \pm 175,45$ нг/мл проти $123,21 \pm 16,16$ нг/мл ($p < 0,00001$); рівень СРП – у 7,8 разів, $5,83 \pm 1,38$ мг/л проти $0,76 \pm 0,21$ мг/л ($p < 0,00001$). Рівень альбуміну в групі хворих, які лікуються ГД в 1,13 рази нижчий проти групи контролю ($p < 0,00001$). Підвищені показники сФе та СРП при нормальному рівні %TSAT свідчать про активність хронічного запалення у хворих, які лікуються ГД.

Також було оцінено рівні показників феритину, %TSAT, альбуміну, СРП в групах хворих в залежності від рівня Нь, табл. 2.

Результати дослідження показників альбуміну, СРП, %TSAT, сФе у хворих з діабетичними та недіабетичними захворюваннями нирок подано в табл. 3.

З табл. 2 видно вірогідно нижчий рівень альбуміну в I групі

порівняно з III ($p < 0,05$) та в I з IV групами ($p < 0,005$), що вказує на

Таблиця 2

Характеристика показників у групах хворих залежно від рівня гемоглобіну

Показник	I група (n=23)	II група (n=44)	III група (n=66)	IV група (n=22)
Альбумін (г/л)	40,00±1,21 *,**	42,92±1,01 *	45,25±0,49 *	45,7±0,68 *, **
СРП (мг/л)	8,67±2,38 ***	8,72±4,52 ***	2,97±0,21***	2,93±0,35 ***
Феритин (нґ/мл)	3464,0 [1044; 7751] ****,***** *	1862,0 [1236; 2573] ****,*****	846,5 [350;1184] ****	582,76 [68;1076] ****,*****
%TSAT	53,0±11,73	45,81±6,22	33,0±5,98	30,0±7,0

Примітки:

* – вірогідні відмінності альбуміну між I і III, II і IV групами ($p < 0,05$);

** – вірогідні відмінності альбуміну між I і IV групами ($p < 0,005$);

*** – вірогідні відмінності СРП між I і III, між I і IV, II і III групами ($p < 0,00005$);

**** – вірогідні відмінності феритину між I і III, II і III групами ($p < 0,0001$);

***** – вірогідні відмінності феритину між I і IV та II і IV групами ($p < 0,001$).

зв'язок рівня альбуміну з рівнем Нв. Рівень СРП достовірно вищий в I

групі порівняно з III ($p < 0,00005$), в I з IV ($p < 0,00005$), в II з III ($p < 0,00005$) та в II з IV групами ($p < 0,005$), що вказує на зв'язок рівня Hb з вираженістю хронічного запалення.

Таблиця 3

**Характеристика хворих залежно від нозології
захворювань нирок**

<i>Показник</i>	<i>Цукровий діабет n=13</i>	<i>Недіабетичні ураження нирок n=142</i>
Гемоглобін (г/л)	79,76±2,11*	90,41±1,63
Феритин (нГ/мл)	1669,0 [890,0; 7751,0] ***	1027,34[146; 2573,0]
СРП (мг/л)	21,8 [2,0; 53,7] **	4,09 ±0,21
%TSAT	35,75±7,78	46,0±3,77
Альбумін (г/л)	41,50±1,75	44,54±0,63

Примітки:

1. * - вірогідні відмінності між групами ($p < 0,05$);
2. **.- вірогідні відмінності між групами ($p < 0,001$);
3. *** - вірогідні відмінності між групами ($p < 0,01$).

При аналізі виявлено достовірну різницю між показниками сФе між I та IV групами ($p < 0,001$), між I та III групами ($p < 0,0001$), між II та III групами ($p < 0,0001$), між II та IV групами ($p < 0,001$), між I і II групами достовірних відмінностей не виявлено. Достовірних відмінностей рівнів %TSAT не виявлено між групами. Отримані результати підвищених рівнів сФе при нормальному рівні %TSAT можуть свідчити про роль феритину в запальних реакціях у пацієнтів, які лікуються ГД.

З табл. 3 видно, що рівень Hb достовірно нижчий у хворих на цукровий діабет порівняно з недіабетичними ураженнями нирок ($p < 0,05$). Рівень СРП ($p < 0,001$), сФе ($p < 0,01$) були достовірно підвищеним в групі з діабетичними захворюваннями порівняно з

недіабетичними ураженнями нирок. Між рівнем альбуміну достовірної різниці не виявлено.

Вивчення кореляційної залежності між рівнями сФе та СРП, ТНФ- α , ІЛ-17 дозволило отримати наступні результати. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сФе та СРП ($r=0,1976$; $p=0,0312$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем сФе та ТНФ- α ($r=0,2278$; $p=0,012$), і між рівнем сФе і ІЛ-17 ($r=0,3509$; $p=0,007$).

Висновки:

1. Хворі, які лікуються ГД, мають підвищені рівні сФе, СРП та знижений рівень альбуміну ($p<0,00001$) порівняно з контролем.
2. Рівень сФе достовірно підвищений у групах пацієнтів з ХХН при різних ступенях анемії, однак найвищі його рівні при Нв нижче 70 г/л. Рівень СРП також був достовірно підвищеним у пацієнтів з рівнем Нв нижче 70 г/л та з Нв 70–90 г/л. СРП, феритин, можливо, приймаючи участь в системних запальних реакціях підтримують анемію у хворих, які лікуються ГД.
3. Серед діабетичних захворювань показники СРП ($p<0,001$), феритину ($p<0,01$) вищі в порівняно з недіабетичними захворюваннями нирок, що може свідчити про більш виражене хронічне запалення серед хворих на цукровий діабет, які лікуються ГД.
4. СРП, ТНФ- α мали слабкий позитивний кореляційний зв'язок з сФе, а ІЛ-17 помірний позитивний кореляційний зв'язок з сФе. Враховуючи позитивний кореляційний зв'язок ІЛ-17, СРП, ТНФ- α з рівнем сФе, можна припустити, що рівень сФе є відображенням активності хронічного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Importance of Ferritin for Optimizing Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease / T. Nakanishi, T. Kuragano, M. Nanami [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 439 – 446.
2. Iron, Inflammation, Dialysis Adequacy, Nutritional Status, and Hyperparathyroidism Modify Erythropoietic / A. E. Gaweda, L. J.

- Goldsmith, M. E. Brier [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 576 – 581.
3. Kalantar-Zadeh K. The Fascinating but Deceptive Ferritin: To Measure It or Not to Measure It in Chronic Kidney Disease? / K. Kalantar-Zadeh, Kalantar-Zadeh, G. H. Lee // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 9 – 18.
4. Serum Iron Markers Are Inadequate for Guiding Iron Repletion in Chronic Kidney Disease / P. Ferrari, H. Kultkarni, S. Dheda [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 77 – 83.
5. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, K. B. R. Don, R. A. Rodriguez // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 564 – 572.
6. Kletzmayer J. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. / J. Kletzmayer, W.H. Hörl // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 25 – 29.
7. Suppression of hepsidin during anemia requires erthropoetic activity blood / M. Pak, M. A. Lopez, V. Gabayan [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 108, № 12. – P. 3730 – 3737.
8. Sengoelge G. Potential risk for infection and atherosclerosis due to iron therapy / G. Sengoelge, G. Suder-Plassmann, W. H. Horn // J. Ren. Nutr. – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 105 – 110.
9. Rambod M. Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients: The Role of Inflammation // M. Rambod, C. P. Kovesdy, K. Kalantar-Zadeh / Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 1691 – 1701.
10. Nasri H. Inverse correlation of C-reactive protein with anemia in maintenance hemodialysis patients / H. Nasri, A. Baradaran // ACTA Fac. Med. Naiss. – 2005. – Vol. 22, № 4. – P. 167 – 173.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва // М.: Медіасфера. – 2003. – 312 с.

РЕЗЮМЕ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА МАРКЕРОВ

ВОСПАЛЕНИЯ (ФЕРРИТИН, С-РЕАКТИВНЫЙ ПРОТЕИН) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АНЕМИИ

В. Н. Савчук

(Киев)

Цель: Изучить маркеры воспаления (ферритин и др.) в зависимости от степени тяжести анемии у гемодиализных больных.

Материалы и методы: Изучение уровней ферритина, трансферина, с-реактивного протеина (СРП), коэффициента насыщения железа (% TSAT), альбуминов, цитокинов (Ил-10 и TNF- α) у больных с ХБП.

Результаты и обсуждение: В статье представлены результаты уровней С-реактивного протеина, сывороточного ферритина в зависимости от степени тяжести анемии, характера поражения почек у пациентов с хронической болезнью почек, которые лечатся гемодиализом. **Выводы:** Ассоциация TNF- α и ИЛ-17 с уровнем ферритина отображают активность хронического воспаления.

Ключевые слова: анемия, хроническое воспаление, ферритин, цитокины.

SUMMARY

DIFFERENTIATED ESTIMATION OF MARKERS OF INFLAMMATION (FERRITIN, C-REACTIVE PROTEIN) DEPENDING ON EXPRESSED ANEMIA

Savchuk V.M.

(Kyiv)

Objective: To examine the markers of inflammation depending on the severity of anaemia in haemodialysis patients. **Materials and methods:** The study of levels of ferritin, a protein, c-reactive protein (CRP), the coefficient of iron saturation (TSAT%), albumins, cytokines (IL-10 and TNF- α) in patients with CHA. **Results and discussion:** The article presents the results of the levels of CRP, serum ferritin levels depending on the severity of the anemia of kidney failure in patients with chronic kidney disease who are treated with haemodialysis. **Conclusions:** Association of TNF- α and IL-17 with a level of ferritin display active chronic

inflammation. The data of changes of the levels of CRP and ferritin depending on the degree of expressed of anaemia and character defeat of kidney in patients on maintenance hemodialysis are presented in the article. Association of TNF- α and IL-17 with the level of ferritin, as a reflection of activity of chronic inflammation.

Key words: anemia, chronic inflammation, ferritin, cytokines.