

Ocena wpływu wybranych białek ostrej fazy i cytokin na występowanie niedokrwistości w okresie schyłkowej niewydolności nerek

Dorota FORMANOWICZ^{1,2}

Irena PIETRZAK¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. Stanisław Czekański

²Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Lech Torliński

Słowa kluczowe:

- stan zapalny
- niedokrwistość
- schyłkowa niewydolność nerek

Key words:

- inflammation
- anemia
- end-stage renal disease

Przewlekły proces zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie niedokrwistości w okresie schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Celem pracy była ocena wpływu wybranych białek ostrej fazy i cytokin na niedokrwistość, utrzymującą się pomimo leczenia erytropoetyną i żelazem, u chorych hemodializowanych. Do badania włączono 46 chorych leczonych przewlekłą hemodializą (HD) oraz 46 zdrowych ochotników. W obu grupach oznaczono morfologię krwi, stężenie wybranych parametrów gospodarki żelazowej, tj. żelaza (FE), ferrytyny (FER), całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) i saturację transferyny (TSAT), stężenie wybranych białek ostrej fazy: białka C-reaktywnego (CRP), haptoglobiny (HP), transferyny (TF) oraz cytokin: interleukiny-1 (IL-1), interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów (TNF) oraz parametry gospodarki wątrobowej: stężenie bilirubiny (BIL) i aktywność transaminaz (ALT i AST). U chorych leczonych HD stwierdzono wykładniki niedokrwistości oraz cechy procesu zapalnego manifestującego się podwyższonym stężeniem w surowicy krwi CRP ($16,63 \pm 9,25$ mg/l), HP ($1,78 \pm 1,14$ g/l) i cytokin: IL-1 ($4,15 \pm 0,92$ pg/ml), IL-6 ($54,26 \pm 10,16$ pg/ml), TNF ($27,12 \pm 6,37$ pg/l) oraz obniżonym stężeniem TF ($1456,25 \pm 464,16$ mg/l). U chorych w okresie SNN zaobserwowano istnienie statystycznie istotnych zależności (ujemna korelacja) pomiędzy stężeniami HP i MCV, TNF i HGB oraz stężeniem TNF i wartością HCT. Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie procesu zapalnego i ponadto mogą sugerować udział HP i TNF w utrzymywaniu się niedokrwistości u chorych hemodializowanych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 6-10)

The influence of selected acute phase proteins and cytokines on anemia in end-stage renal disease

Chronic inflammatory process plays an important role in the pathogenesis of anemia in end-stage renal disease (ESRD). The aim of this study was the assessment of the influence of the selected acute phase proteins and cytokines on anemia, which lasts in hemodialysed patients, despite treatment with erythropoietin and iron. Forty six patients treated with maintenance hemodialysis (HD) and forty six healthy volunteers were included to this study. In both studied groups concentrations of blood cell count, selected iron metabolism parameters: iron (FE), ferritin (FER), total iron binding capacity (TIBC) and transferrin saturation (TSAT), selected acute phase proteins such as C-reactive protein (CRP), haptoglobin (HP) and transferrin (TF), cytokines: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) and also liver function parameters: bilirubin (BIL) and transaminases (ALT and AST) were evaluated. In hemodialysed patients features of anemia and inflammatory process, followed by the higher serum concentrations of CRP (16.63 ± 9.25 mg/l), HP (1.78 ± 1.14 g/l) and cytokines IL-1 (4.1 ± 0.9 pg/ml), IL-6 (54.26 ± 10.1 pg/ml), TNF (27.1 ± 6.37 pg/ml), and the lower concentration of TF (1456.25 ± 464.16 mg/l) were disclosed. In ESRD patients the negative correlations between concentrations of HP and MCV, TNF and HGB, TNF and value of HCT were found. These above results confirm existence of inflammatory process, and moreover, they may suggest participation of HP and TNF in lasting anemia among hemodialysed patients.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 6-10)

Wstęp

Niedokrwistość stanowi poważny problem w grupie chorych w okresie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) leczonych przewlekłą powtarzaną hemodializą (HD). O istocie tego problemu świadczą dane epidemiologiczne, według których w momencie rozpoczęcia dializoterapii u 85 % chorych

obserwuje się cechy niedokrwistości [22].

Istotną rolę w patogenezie niedokrwistości odgrywa między innymi przewlekły proces zapalny występujący powszechnie u chorych leczonych HD [14,18,19]. Wyróżnia się czynniki zewnątrz- i wewnątrzprochodne, które wpływają na utrzymywanie się stanu zapalnego u tych chorych [21].

Adres do korespondencji:

Dr Dorota Formanowicz
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49, Poland
Tel.: 061 8691326; Fax: 061 8691688
e-mail: doforman@amp.edu.pl

Do czynników zewnątrzpochodnych, związanych z leczeniem HD, zalicza się endotoksyny występujące w skażonym płynie dializacyjnym, które stymulują wydzielanie cytokin i inicjują odpowiedź zapalną w organizmie, sztuczne naczynia stosowane do tworzenia dostępów naczyniowych oraz niektóre rodzaje błon dializacyjnych (błony kuprofanowe i poliwęglanowe) [21,24].

Czynniki wewnątrzpochodne zależą od mocznicy *per se*. Istnieją liczne dowody na to, że chorzy leczeni HD są narażeni na stres oksydacyjny [6,14,20]. W badaniach prowadzonych *in vitro* zidentyfikowano wiele czynników wewnątrzpochodnych nasilających to zjawisko, takich jak lipopolisacharydy, utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości (ox-LDL), końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek oraz białkowe produkty zaawansowanego utleniania. Długotwała ekspozycja na ox-LDL nasila produkcję cytokin prozapalnych, molekuł adhezyjnych oraz chemokin [23] i prowadzi do ogólnoustrojowej odpowiedzi ostrej fazy, która obejmuje zmianę stężeń niektórych białek (tzw. białek ostrej fazy) w surowicy krwi. Synteza tych białek jest regulowana przede wszystkim poprzez sieć cytokinową, głównie interleukinę-1 (IL-1), interleukinę-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF) oraz poprzez produkty rozpadu uszkodzonych tkanek [2].

Cel pracy

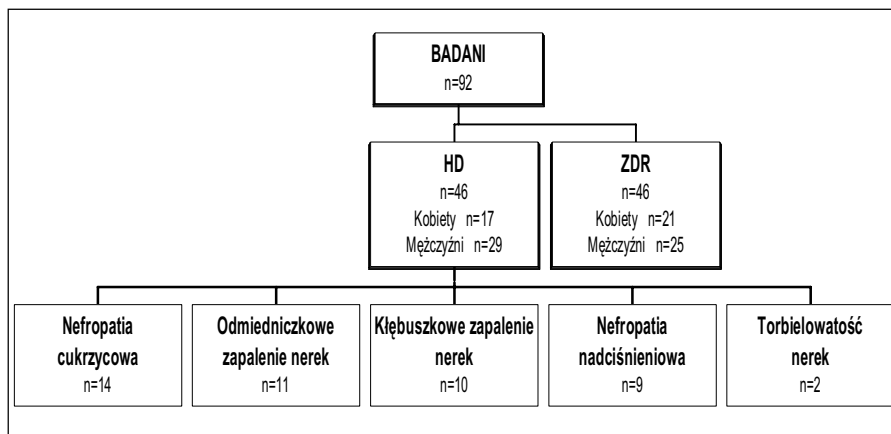
Celem pracy była ocena, w jakim stopniu wybrane wskaźniki zapalenia, takie jak haptoglobina, transferyna, interleukina 1, interleukina 6 oraz czynnik martwicy nowotworów rzadziej oznaczane w praktyce klinicznej mogą wpływać na niedokrwistość utrzymującą się pomimo podawania ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rHuEPO) i żelaza, u chorych w okresie SNN leczonych powtarzaną hemodializą.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 46 chorych (w wieku 55 ± 14 lat) w okresie SNN leczonych przez przynajmniej jeden miesiąc HD. Zabiegi HD były wykonywane 3 razy w tygodniu przez 4 godziny przy użyciu dializatorów kapilarnych, polisulfonowych o powierzchni $1,2 \text{ m}^2$. Przepływ krwi przez dializator był stały i wynosił średnio 200 ml/min , a przepływ płynu dializacyjnego wynosił 500 ml/min . U wszystkich chorych stosowano konwencjonalny węglanowy płyn dializacyjny o następującym składzie: Na^+ 135 mmol/l ; K^+ $2,0$ lub $3,0 \text{ mmol/l}$; Ca^{2+} $1,25 \text{ mmol/l}$; Mg^{2+} $1,0 \text{ mmol/l}$; Cl^- $108,5 \text{ mmol/l}$; CH_3COO $6,0 \text{ mmol/l}$; NaHCO_3 39 mmol/l . Po zabiegu HD wszyscy chorzy otrzymywali dożylnie rHuEPO w średniej dawce tygodniowej $4260 \pm 2846 \text{ IU}$ oraz żelazo w postaci kompleksu sacharozy i wodorotlenku Fe(III) w średniej dawce tygodniowej $106 \pm 84 \text{ mg}$.

Do badania nie zakwalifikowano chorych zakażonych wirusem HBV, HCV i CMV, chorych, u których wykryto proces nowotworowy oraz tych, którzy w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających badanie przeżyli jakąkolwiek ostrą chorobę zapalną.

Do grupy zdrowych ochotników zakwalifikowano 46 osób (w wieku 42 ± 5 lat), które w okresie badania nie wykazywały cech niedokrwistości oraz cech ostrych i/lub przewlekłych chorób zapalnych

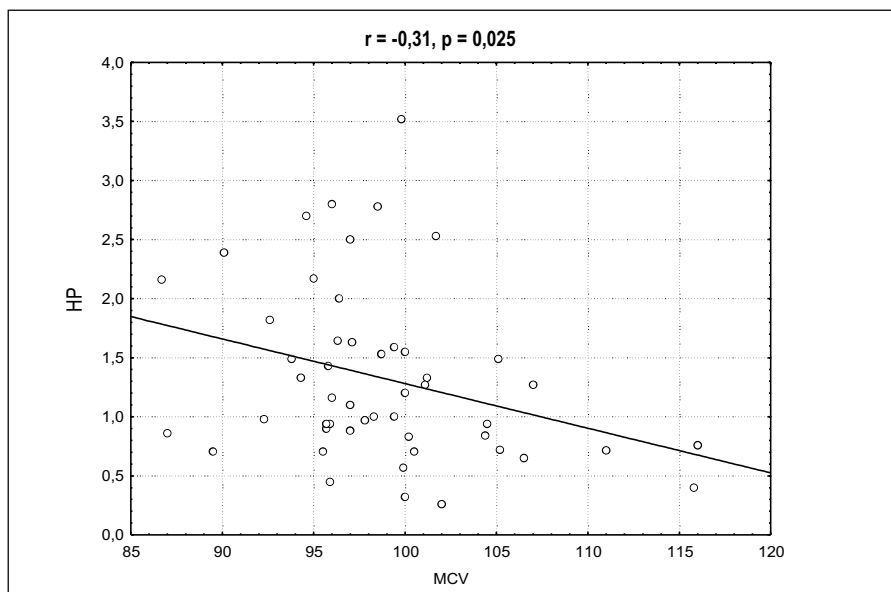


Rycina 1

Przyczyny wywołujące SNN oraz liczebność badanych grup.

The causes of ESRD and the cardinality of examined groups.

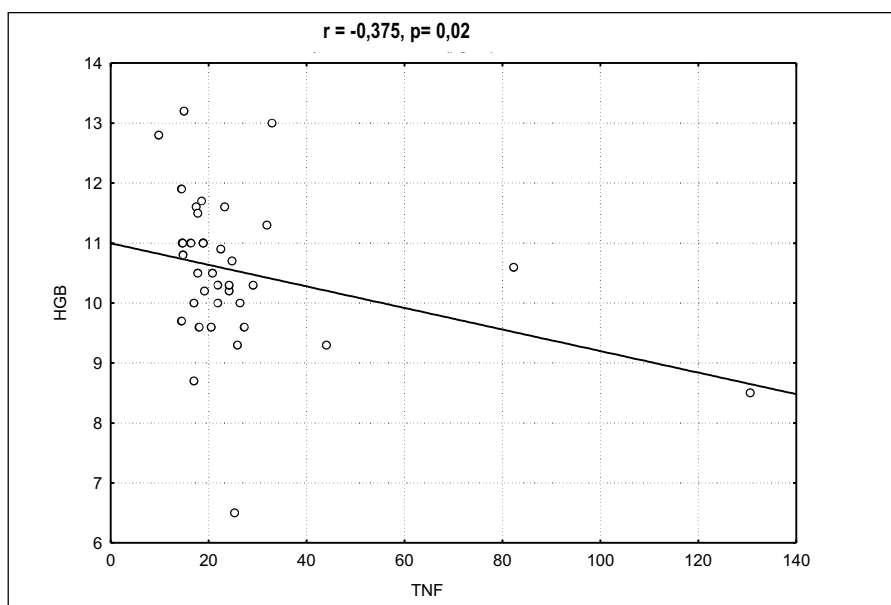
HD – chorzy leczeni powtarzaną hemodializą; ZDR – zdrowi ochotnicy



Rycina 2

Zależność pomiędzy stężeniem HP [g/l] a MCV [fl] w surowicy krwi chorych leczonych HD.

Correlation between serum concentration of HP [g/l] and MCV [fl] in patients treated with HD.



Rycina 3

Zależność pomiędzy stężeniem TNF [pg/ml] a HGB [g/dl] w surowicy krwi chorych leczonych HD.

Correlation between serum concentration of TNF [pg/ml] and HGB [g/dl] in patients treated with HD.

w badaniach laboratoryjnych, a w badaniu przedmiotowym nie stwierdzano u nich odchylenia od stanu prawidłowego.

Przyczyny wywołujące SNN w grupie chorych leczonych nerkozastępczo oraz liczebność badanych grup przedstawiono na rycinie 1.

Próbki krwi do badań pobierano w obu grupach rano, na czczo. U chorych dializowanych badanie odbywało się przed rozpoczęciem drugiego w tygodniu zabiegu HD.

Stężenie hemoglobiny (HGB) [g/dl], ilość krwinek czerwonych (ERY) [$10^{12}/l$], średnią objętość krwinki czerwonej (MCV) [fl], średnią masę HGB w krwince czerwonej (MCH) [pg], wskaźnik hematokrytowy (HCT) [%] oznaczano metodą konduktometryczną przy użyciu analizatora hematologicznego Sysmex K-4500 firmy ICN, Stany Zjednoczone.

Stężenie FE [mmol/l] oraz wartości wskaźnika całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) [mmol/l] oznaczano metodą kolorymetryczną z ferrozyną przy użyciu analizatora biochemicznego Cobas Integra 400, firmy Roche, Szwajcaria. Stężenie ferrytyny (FER) [ng/ml] oznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECL) z monoklonalnymi przeciwciałami mysimi przeciwko ferrytynie, przy użyciu analizatora immunochemicznego Elecsys 2010, firmy Roche, Szwajcaria. Saturację transferyny (TSAT) [%] obliczano na podstawie wzoru Fe/TIBC.

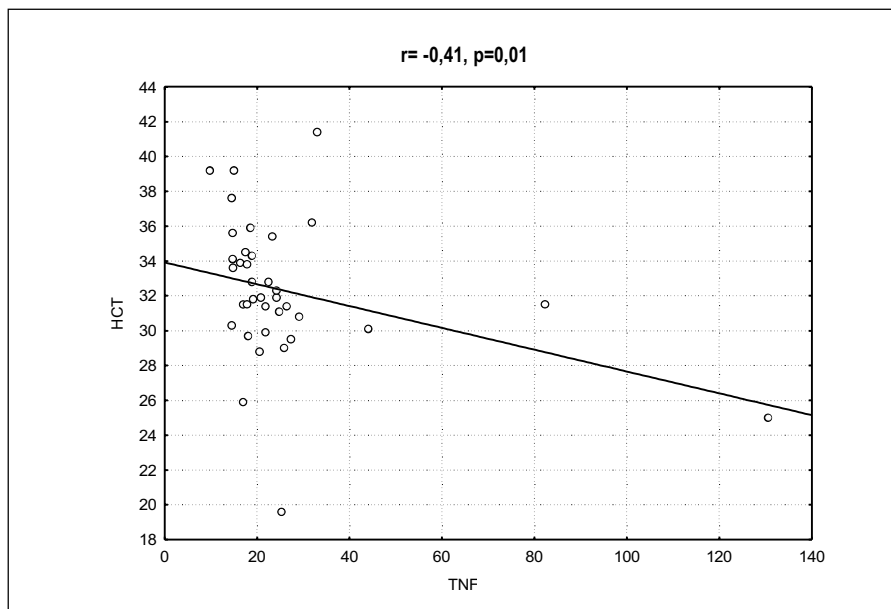
Do oznaczenia stężenia białka C-reaktywego (CRP) [mg/l] użyto metody immunonefelometrycznej, wykorzystując testy o wysokiej czułości high sensitivity CRP (hsCRP) i nefelometr DADE Behring Analyzer II, Stany Zjednoczone.

Stężenie haptoglobiny (HP) [g/l] i transferyny (TF) [mg/l] oznaczano metodą immunoelektroforezy rakietkowej wg *Laurella* [10], wykorzystując przeciwciała firmy DAKTOPATTS, Dania.

Stężenie IL-1 [pg/ml], IL-6 [pg/ml] oraz TNF [pg/ml] oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu zestawu Quantikine human, firmy R&D Systems, Stany Zjednoczone.

Stężenie bilirubiny (BIL) [mmol/l] oznaczano metodą kolorymetryczną diazo z dwumetylosulfotlenkiem (DMSO), przy użyciu analizatora biochemicznego Cobas Integra 400, firmy Roche, Szwajcaria. Natomiast aktywności transaminaz ALT [U/l] i AST [U/l] oznaczano metodą kinetyczną wg IFCC (*International Federation for Clinical Chemistry*) bez fosforanu 5-pirydoksyłu (P-5-P), w temperaturze 37°C, przy użyciu analizatora biochemicznego Cobas Integra 400, firmy Roche, Szwajcaria.

Analiza statystyczna wyników objęła statystykę opisową, badania istotności zależności między zmiennymi oraz badanie różnic między grupami. W zakresie parametrów dotyczących statystyki opisowej została obliczona średnia i odchylenie standardowe (SD). Zgodność z rozkładem normalnym dla wszystkich zmiennych zbadano za pomocą testu *Shapiro-Wilka*. Dla zmiennych zgodnych z rozkładem normalnym zastosowano testy parametryczne. Zależności poszczególnych parametrów zbadano za pomocą współczynnika *Pearsona* oraz regresji liniowej, natomiast różnice były badane za pomocą testu *t-Studenta*. Dla zmiennych nie wykazujących zgodności z rozkładem normalnym zastosowano testy nieparametryczne. Ocena istotności różnic pomiędzy badanymi gru-



Rycina 4

Zależność pomiędzy stężeniem TNF [pg/ml] a HCT [%] w surowicy krwi chorych leczonych HD. Correlation between serum concentration of TNF [pg/ml] and HCT [%] in patients treated with HD.

pami chorych wykonana została przy użyciu testu *Manna-Whitney'a*, a zależność między zmiennymi zbadano za pomocą współczynnika korelacji *Spearmana*. Hipotezy w wyżej wymienionych testach były weryfikowane na poziomie istotności $p < 0,05$. Analizę wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA v. 6.0.

Wyniki

Chorzy w okresie SNN leczenia HD wykazywali cechy niedokrwistości makrocytarnej i hiperchromicznej, manifestującej się obniżonym stężeniem HGB, zmniejszoną liczbą ERY, podwyższonymi wskaźnikami krwinkowymi MCV i MCH oraz obniżonym wskaźnikiem HCT. Stężenie FE i TF w surowicy krwi oraz wartość wskaźnika TIBC były obniżone, a stężenie FER podwyższone. Porównanie stężeń ocenianych wskaźników hematologicznych w badanych grupach przedstawiono w tabeli I.

Stężenie CRP i HP oraz stężenie cytokin IL-1, IL-6 i TNF w surowicy krwi osób leczonych HD było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Porównanie stężeń białek ostrej fazy oraz cytokin w surowicy krwi w badanych grupach zostało przedstawione w tabeli II.

Analiza zależności wykazała, że u chorych leczonych HD wraz ze wzrostem stężenia HP w surowicy krwi dochodzi do zmniejszenia objętości krwinki czerwonej ($r = -0,31$, $p = 0,025$) (rycina 2).

Ponadto zaobserwowano, że wraz ze wzrostem stężenia TNF obniża się stężenie HGB ($r = -0,375$, $p = 0,02$) (rycina 3) oraz wartość wskaźnika HCT ($r = -0,41$, $p = 0,01$) (rycina 4). Zmiany stężeń IL-1 i IL-6 wykazywały podobne zależności w stosunku do HGB i HCT, ale nie były to korelacje statystycznie istotne, co przedstawiono w tabeli III.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie funkcji wątroby (tabela IV).

Dyskusja

U badanych chorych stwierdzono cechy

Tabela I

Stężenia wybranych parametrów hematologicznych w badanych grupach. Concentrations of selected hematological variables in studied groups.

Zmienna	Średnie stężenie \pm SD		p
	HD	ZDR	
ERY [$10^{12}/l$]	3,27 \pm 0,51	4,63 \pm 0,83	<0,00001
HCT [%]	33,27 \pm 5,16	44,26 \pm 7,2	<0,00001
HGB [g/dl]	10,68 \pm 1,57	14,95 \pm 2,03	<0,00001
MCH [pg]	33,13 \pm 5,22	29,30 \pm 3,30	<0,00001
MCV [fl]	98,74 \pm 5,97	89,52 \pm 8,58	<0,00001
TSAT [%]	36,68 \pm 25,77	32,51 \pm 6,52	0,21
TIBC [mmol/l]	41,84 \pm 8,34	57,98 \pm 13,38	<0,00001
TF [mg/l]	1456,25 \pm 464,16	3525,15 \pm 757,25	0,00001
FE [mmol/l]	14,40 \pm 2,51	18,73 \pm 9,09	0,01
FER [ng/ml]	1608,13 \pm 168,2	188,23 \pm 95,32	<0,00001

SD – odchylenie standardowe

p – współczynnik poziomu istotności statystycznej

HD – chorzy leczeni powtarzającą hemodializą

ZDR – zdrowi ochotnicy

niedokrwistości makrocytarnej. Potwierdza to spostrzeżenia przedstawione w innych doniesieniach, w których zaobserwowano, że makrocytarny typ odnowy krwinek czerwonych jest stosunkowo częstym zjawiskiem u chorych w okresie SNN [12].

Pomimo systematycznego uzupełniania żelaza u badanych chorych stwierdzono obniżone stężenie tego pierwiastka w surowicy krwi. Przyczyny tego stanu mogą być

Tabela II
Stężenia wybranych białek ostrej fazy oraz cytokin.
Concentrations of selected acute phase proteins and cytokines.

Zmienna	Średnie stężenie ± SD		p
	HD	ZDR	
CRP [mg/l]	16,63 ± 9,25	2,28 ± 0,56	0,00001
HP [g/l]	1,78 ± 1,14	1,075 ± 0,57	0,0003
IL-1 [pg/ml]	4,15 ± 0,92	0,64 ± 0,01	0,00001
IL-6 [pg/ml]	54,26 ± 10,16	4,31 ± 0,67	0,0007
TNF [pg/ml]	27,12 ± 6,37	1,25 ± 0,11	0,005

SD – odchylenie standardowe
p – współczynnik poziomu istotności statystycznej
HD – chorzy leczeni powtarzaną hemodializą
ZDR – zdrowi ochotnicy

różnorodne, m.in. prosty niedobór żelaza [9,11], czynnościowy niedobór żelaza cechujący się niskim wysyceniem transferyny (TSAT <20%), prawidłowym lub podwyższonym stężeniem ferrytyny (100-700 ng/dl) oraz podwyższoną zawartością hipochromicznych krwinek czerwonych (>10%) w surowicy krwi [15], a także niedobór żelaza spowodowany blokiem na poziomie układu monocytowo-makrofagowego [18].

Można przyjąć, że główną przyczyną niedoboru żelaza w surowicy krwi badanych chorych był blok na poziomie układu monocytowo-makrofagowego wywołany procesem zapalnym. Wysokie stężenie ferrytyny w surowicy krwi oraz niska wartość wskaźnika TIBC potwierdzają to przypuszczenie, choć nie można pominąć wpływu prostego i/lub czynnościowego niedoboru żelaza (u części badanych chorych stwierdzono wartość TSAT poniżej 20%).

W praktyce klinicznej jednym z parametrów biochemicznych, które są często wykorzystywane do oceny stanu zapalnego jest CRP [19]. W badanej grupie chorych stężenie CRP w surowicy krwi było wyższe niż w grupie osób zdrowych, co potwierdza istnienie procesu zapalnego u tych chorych.

Ponadto u chorych hemodializowanych stwierdzono obniżenie stężenia transferyny (TF) w surowicy krwi w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wiadomo, że TF odgrywa istotną rolę w transporcie żelaza i należy do negatywnych białek ostrej fazy. Jej obniżone stężenie może mieć wpływ na utrzymywanie się niedokrwistości pomimo leczenia środkami pobudzającymi erytropozę u badanych chorych.

Kolejnym ocenianym białkiem była należąca do pozytywnych białek ostrej fazy haptoglobina (HP), odpowiedzialna za wiązanie i transport hemoglobiny pozakrwinkowej [1]. U badanych chorych stężenie HP w surowicy krwi było wyższe niż u zdrowych ochotników, co również może świadczyć o obecności procesu zapalnego. Ponadto w naszym badaniu wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia tego białka w surowicy krwi zmniejsza się objętość krwinki czerwonej.

Omówione powyżej zmiany w zakresie stężeń badanych białek ostrej fazy (wzrost stężeń CRP i HP oraz obniżenie stężenia TF) u chorych leczonych HD, potwierdzają istnienie procesu zapalnego u badanych chorych, pomimo braku klinicznych cech

Tabela III
Zależności pomiędzy stężeniem IL-1 i IL-6 w surowicy krwi a wybranymi wskaźnikami hematologicznymi u chorych leczonych HD.

Correlations between concentration of IL-1 and IL-6 and selected hematological variables in patients treated with HD.

Zależności	r	p
IL-1 / HGB	-0,26	0,06
IL-1 / HCT	-0,23	0,09
IL-6 / HGB	-0,29	0,07
IL-6 / HCT	-0,31	0,08

p – współczynnik poziomu istotności statystycznej
r – współczynnik korelacji Pearsona

zapalenia.

W 1983 roku powstała „hipoteza interleukinowa”, zgodnie z którą, cytokiny powstające w trakcie leczenia nerkozastępczego są odpowiedzialne za występowanie podczas zabiegu dializy niekorzystnych objawów klinicznych (ostrych i przewlekłych) [3, 4,5]. Spośród ponad 20 cytokin produkowanych przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej istotny wpływ na rozwój objawów niepożądanych podczas leczenia HD mają IL-1, IL-6 oraz TNF. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że IL-1 i TNF hamują wytwarzanie erytropoetyny i obok IL-6 są głównymi stymulatorami syntezy białek ostrej fazy [8,9].

Interleukina-1 należy do głównych regulatorów swoistej odpowiedzi immunologicznej i zapalnej [2], wpływa pośrednio na gospodarkę żelazową poprzez zwiększenie wytwarzania apoferrytyny i laktoferrytyny. Laktoferrytyna razem z TF konkuruje o żelazo i wzmacnia jego wychwyt przez makrofagi, jednak charakteryzuje się znacznie większym powinowactwem do FE niż TF. Żelazo związane z laktoferryną jest wychwytywane przez aktywowane makrofagi zaopatrzone w receptory dla tego białka. W trakcie trwania procesu zapalnego, ekspresja tych receptorów zostaje upośledzona [2]. Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do rozwoju licznych mikroorganizmów, stąd jego gromadzenie w laktoferrynie, hemosyderynie czy ferrytynie uznaje się za element obrony przeciwko infekcjom.

Ponadto IL-1 hamuje wytwarzanie puli ukierunkowanych komórek macierzystych szeregu czerwonokrwinkowego [16], co może dodatkowo pogłębiać niedokrwistość.

W naszym badaniu zaobserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia IL-1 w grupie chorych leczonych HD w porównaniu z osobami zdrowymi, potwierdzający występowanie procesu zapalnego. Jednocześnie stwierdzono, że u badanych chorych wraz ze wzrostem stężenia IL-1 w surowicy krwi obniżało się stężenie HGB i wartość wskaźnika HCT, choć były to wyniki na granicy istotności statystycznej, odpowiednio p=0,06 i p=0,09.

Wzrost stężenia IL-6 w surowicy krwi u chorych w okresie SNN zależy od wielu czynników, m.in. mocznicy i zjawiska stresu oksydacyjnego [13]. Syntezę IL-6 indukuje głównie IL-1, ale również lipopolisacha-

Tabela IV
Stężenia wybranych parametrów gospodarki wątrobowej.

Concentrations of selected liver variables.

Zmienna	Średnie stężenie ± SD		p
	HD	ZDR	
ALT [U/l]	22,3 ± 16,8	20,3 ± 10,3	0,48
AST [U/l]	18,5 ± 9,2	18,2 ± 8,2	0,87
BIL [mmol/l]	8,8 ± 5,67	11,1 ± 4,9	0,12

SD – odchylenie standardowe
p – współczynnik poziomu istotności statystycznej
HD – chorzy leczeni powtarzaną hemodializą
ZDR – zdrowi ochotnicy

ryd, TNF, interferony i wirusy. W stanach zapalnych stężenie IL-6 w surowicy krwi może się zwiększyć się nawet 1000-krotnie, dlatego początkowo cytokina ta była uważana za prozapalną. Obecnie jednak wiadomo, że wykazuje ona wiele działań przeciwapalnych [4]. W badanej grupie chorych zaobserwowano istotny wzrost stężenia IL-6 w surowicy krwi, który na granicy istotności statystycznej korelował z obniżeniem stężenia HGB oraz obniżeniem wartości wskaźnika HCT, odpowiednio p=0,07 i p=0,08.

Kolejną oznaczaną cytokiną był czynnik martwicy nowotworów (TNF). Hamuje on wytwarzanie ukierunkowanych komórek macierzystych szeregu czerwonokrwinkowego poprzez pobudzenie komórek podścieliska szpiku kostnego do syntezy interferonu- β [7,8]. U badanych chorych zaobserwowano podwyższone stężenie TNF w surowicy krwi w porównaniu z osobami zdrowymi. Stan ten sprzyja utrzymywaniu się niedokrwistości. Ponadto wykazano istnienie statystycznie istotnych zależności, o charakterze ujemnych korelacji, pomiędzy stężeniem TNF a stężeniem HGB i wielkością wskaźnika HCT.

Wnioski

1. Istnienie zależności pomiędzy stężeniami haptoglobiny i czynnika martwicy nowotworów w surowicy krwi a wybranymi wskaźnikami morfologii krwi może sugerować ich wpływ na utrzymywanie się niedokrwistości u chorych leczonych przewlekłą hemodializą.

2. Podwyższone stężenia cytokin (interleukiny-1, interleukiny-6, czynnika martwicy nowotworów) i białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego i haptoglobiny) oraz obniżone stężenie transferyny w surowicy krwi potwierdzają istnienie procesu zapalnego u badanych chorych.

Piśmiennictwo

1. Dobryszczyńska W.: Haptoglobina in the New Millennium. Adv. Clin. Exp. Med. 2004, 13, 1.
2. Gołąb J., Jakóbskiak M., Zagożdżon R. i wsp.: Cytokiny. W Gołąb J., Jakóbskiak M., Lasek W. (red): Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002.
3. Gomółka M., Niemczyk S., Pączek L.: Cytokiny: mechanizmy prowadzące do zwiększenia produkcji cytokin u chorych hemodializowanych. Nefrol. Dial. Pol. 2003, 7, 114.
4. Gomółka M., Niemczyk S., Pączek L.: Kliniczne

- następstwa zwiększonej produkcji cytokin u chorych przewlekle hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2003, 7, 118.
5. **Henderson L.W., Koch K.M., Dinarello C.A. et al.:** Hemodialysis hypotension: the interleukin-1 hypothesis. *Blood Purif.* 1983, 1, 3.
 6. **Kalousova M., Zima T., Tesar V. et al.:** Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialysed patients. *Blood Purif.* 2002, 20, 6, 531.
 7. **Knapowski J., Czekalski S.:** Choroby nerek. [W:] Maśliński S., Ryżewski J. (red): *Patofizjologia*. PZWL, Warszawa 2002.
 8. **Kotschy M.:** Patofizjologia krwi i układu krwiotwórczego. [W:] Maśliński S., Ryżewski J.: *Patofizjologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
 9. **Książek A.:** Patogeneza i leczenie anemii u chorych z przewleklą niewydolnością nerek. *Nefrol. Nadc. Tętn.* 2003, S/6, 5.
 10. **Laurell C.B.:** Quantitive estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Scan. J. Clin. Invest.* 1973, 124 (Suppl.), 21.
 11. **Lew S.Q., von Albertini B., Bosch J.P.:** Przewód pokarmowy. [W:] Daugirdas J., Blake P.G., Ing T.S. (red): *Podręcznik dializoterapii*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003.
 12. **Matuszewska-Rowińska J., Ostrowski G., Niemczyk S. i wsp.:** Typy odnowy układu czerwonokrwinkowego u chorych hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2003, 7, 86.
 13. **Pecoits-Filho R., Lindholm B., Axelsson J. et al.:** Update on interleukin - 6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1042.
 14. **Pietrzak I., Wojciechowski J., Formanowicz D., Pawliczak E., Czekalski S.:** Usefulness of selected acute phase proteins and cytokines in estimation of inflammatory process in maintenance hemodialysis patients with end stage renal disease. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2003, 33, 247.
 15. **Rutkowski B., Czekalski S., Dębicka-Ślizień A., Hryniewiecka D., Frydrych W.:** Algorytm leczenia erytropoetyną u pacjentów z przewleklą niewydolnością nerek. [W:] Rutkowski B.: *Erytropoetyna - od odkrycia do zastosowań klinicznych*. Wydawnictwo Medyczne MAKmed, Gdańsk 2001.
 16. **Schooley J.C., Kullgren B., Allison A.C.:** Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in pathogenesis of hypoplastic anaemias. *Br. J. Haematol.* 1987, 67, 11.
 17. **Staciwa I.:** Analiza jakościowa i ilościowa wybranych białek ostrej fazy u chorych na cukrzycę. Praca magisterska, Poznań 1998.
 18. **Stenvinkel P., Wanner C., Metzger T. et al.:** Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage. *Kidney Int.* 2002, 62, 1791.
 19. **Stenvinkel P.:** Anaemia and inflammation: what are the implications for nephrologist? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 7.
 20. **Tovbin D., Mazor D., Vorobiov M. et al.:** Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: Role of inflammation. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1005.
 21. **Wanner C., Zimmermann J.:** What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin. Dial.* 2000, 13, 174.
 22. **Wystrychowski A., Więcek A.:** Niedokrwistość u chorych z przewleklą niewydolnością nerek przed leczeniem nerkozastępczym - objawy i skutki. [W:] Kokot F., Franek E. (red): *Niedokrwistość u chorych z przewleklą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego*. Medical Press, Gdańsk 2003.
 23. **Zakrzewska M.:** Ocena wybranych białek ostrej fazy we krwi ze splywu śledzionowego. Praca magisterska, Poznań 1997.
 24. **Zalewski G., Furman K., Borawski J. i wsp.:** Tlenek azotu i zespół niewydolności śródbłonna naczyń w przewlekłej niewydolności nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002, 6, 152.