

## **Влияние цитокинов на нутритивный статус пациентов, находящихся на лечении гемодиализом**

*БелМАПО*

Целью исследования явилось изучение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у диализных пациентов с нарушениями статуса питания. Обследовано 76 стабильных пациентов (средний возраст 48,75 ±13,56), находящихся на гемодиализе. Уровни цитокинов – интерлейкин (ИЛ) 1 бета, ИЛ-6, ИЛ-4 и фактор некроза опухоли альфа – определялись иммуноферментным методом. Установлено, что нарушение баланса в системе цитокинов со сдвигом в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов, может рассматриваться как специфическое патогенетическое звено развития белково-энергетической недостаточности у диализных пациентов, наряду с традиционными факторами развития мальнутриции в общей популяции. Ключевые слова: цитокины, воспаление, ХПН, гемодиализ.

### **Введение**

Жизнь больных с V (конечной) стадией хронической болезни почек можно продлить гемодиализом, перитонеальным диализом и трансплантацией почки, которые относятся к методам заместительной почечной терапии. Количество пациентов, поступающих ежегодно для заместительной почечной терапии в диализные центры Республики Беларусь, увеличивается на 15-18%, сроки их жизни достигают 20 лет и более, а часть больных возвращается к трудовой деятельности. Однако, несмотря на достижения неплохой реабилитации таких пациентов, их смертность во всех возрастных группах значительно выше, чем в общей популяции лиц такого же возраста, не находящихся на заместительной почечной терапии.

Среди многих факторов риска тяжелых осложнений и смертельных исходов у диализных больных отдельно стоит белково-энергетическая недостаточность [3], развивающаяся через несколько лет от начала диализа и ассоциированная с сердечнососудистой патологией, различными воспалительными проявлениями, что в совокупности и создает условия для гибели пациентов, несмотря на адекватный режим заместительной терапии.

Пациенты, начинающие лечение диализом, изначально имеют нарушенный статус питания, связанный с соблюдением жесткой малобелковой диеты на преддиализном консервативном этапе лечения хронической почечной недостаточности. Кроме того, к уже имеющимся изменениям белкового обмена, протеинурии, повышению уровня катаболических процессов и резистентности к анаболической терапии, у диализных больных начинают действовать и дополнительные факторы, связанные с процедурой диализа, которые можно разделить на три большие группы: сниженное поступление питательных веществ, повышенные потери через полупроницаемые мембраны и метаболические нарушения [3]

Метаболический ацидоз приводит к необратимой деструкции эссенциальных

разветвленных аминокислот, усиливает распад мышечного белка [1,4,5], чему способствует активация протеолитической системы [10,6]. По данным литературы процессы деградации белка тесно связаны с состоянием хемокиновой системы, стабильность которой нарушается особенно у пациентов с V стадией хронической болезни почек [8,3], хотя причины такой реакции остаются окончательно не выясненными.

Цитокины - это продуцируемые клетками регуляторные гормоны, осуществляющие регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяющие выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Их роль в развитии синдрома мальнутриции у диализных больных до конца не изучена, хотя можно лишь предполагать о прямых влияниях их метаболических превращений на развитие опасных осложнений и ухудшение статуса пациентов [8].

Учитывая противоречивые сведения о причинах развития и прогрессирования мальнутриции у диализных пациентов, возможное влияние на этот процесс рост хемокиновых сигналов при хронической болезни почек, мы с целью улучшения результатов диализной терапии поставили задачу исследовать связь проявлений белково-энергетической недостаточности с состоянием отдельных цитокинов.

#### Методы обследования

В исследование было включено 76 пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа на базе 1 городской клинической больницы. Пациенты, включенные в исследование, находились на лечении гемодиализом не менее 3 месяцев. Критериями исключения были наличие активных воспалительных процессов, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, наличие злокачественных опухолей, наличие туберкулезной инфекции, наличие хронической обструктивной болезни легких и тяжелое состояние больного из-за нарушений деятельности сердечнососудистой системы. Сеансы гемодиализа проводились с использованием полисульфоновых диализаторов. Длительность сеанса гемодиализа составляла не менее 4 часов 3 раза в неделю. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек.

Таблица 1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Параметр                               | Характеристика |
|--|----------------|
| Пол (М/Ж)                              | 37/39          |
| Возраст, год                           | 48,75 ± 13,56* |
| Длительность лечения гемодиализом, год | 5,04 ± 3,79*   |

\* - среднее значение ± стандартное отклонение

Для оценки статуса питания была использована субъективная глобальная оценка (СГО), разработанная Detsky [7,11] в модификации Elna G et al. [9] для диализных больных. Она включает в себя оценку 4-х параметров: а) потерю веса за последние 6 месяцев, б) диспепсический синдром, в) степень потери подкожно-жировой клетчатки и г) степень потери мышечной массы. По каждому из вышеперечисленных пунктов выставляется оценка от 0 до 7 баллов, где 0 – максимально выраженные изменения, а 7 – отсутствие изменений. Комплексный индекс СГО – это арифметическое сложение 4 чисел, и на основании которого дается заключение – отсутствие нарушений питания, умеренное нарушение питания или выраженное нарушение питания.

Кроме этого, для оценки статуса питания рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{см}^2$ ), измерялась окружность плеча (ОП) в см и толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) в мм, оценивалось абсолютное кол-во лимфоцитов ( $\times 10^9 / \text{л}$ ), определялся уровень сывороточного альбумина по методу бромкрезол-зеленый, уровень С-реактивного белка (СРБ) в мг/л – иммунологическим методом, а уровни цитокинов (пг/мл) – (интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, фактор некроза опухоли альфа (ФНО  $\alpha$ )) - иммуноферментным методом тест-системами производства компании «Immunotech a.s.»

Полученные результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (25 квантиль, 75 квантиль) в зависимости от распределения.

Сравнение 2х групп производилось при помощи критерия t Стьюдента или критерия Манна – Уитни в зависимости от распределения. Сравнение нескольких групп производилось при помощи однофакторного дисперсионного анализа или критерия Крускала - Уоллиса в зависимости от распределения.

Данные были обработаны с использованием программы STATISTICA 6,0 для Windows.

Результаты исследования

Таблица 2 Характеристика статуса питания пациентов, находящихся на ЗПТ

| Показатель                          | Субъективная глобальная оценка |                            |                             |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                     | Отсутствие нарушений (n=23)    | Умеренные нарушения (n=30) | Выраженные нарушения (n=23) |
| ИМТ, кг/см <sup>2</sup>             | 21,2±2,5*                      | 18,4±1,9                   | 16,1±2,1                    |
| ОП, см                              | 25,3±1,4                       | 22,8±1,1                   | 20,2±1,3                    |
| КЖС, мм                             | 12,1±0,8                       | 8,2±1,0                    | 7,1±1,2                     |
| Альбумин, г/л                       | 36,5±2,1                       | 28,6±1,7                   | 26,3±2,6                    |
| Лимфоциты, в $\times 10^9/\text{л}$ | 2,2±0,2                        | 1,6±0,2                    | 1,1±0,3                     |
| СРБ, мг/л                           | 3,8±1,4                        | 7,6±1,7                    | 14,6±3,6                    |

\* - данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение

Таблица 3 Характеристика цитокинов

| Показатель | Гемодиализ                 | Контроль                |
|------------|----------------------------|-------------------------|
| ИЛ-4       | 19,84±13,81*               | 5,92±5,71               |
| ФНО альфа  | 46,15±34,69                | 37,29±14,94             |
| ИЛ-1 бета  | 3,57±1,99                  | 4,37±1,03               |
| ИЛ-6       | 466,96 (83,75; 1145,54) ** | 140,89 (43,12; 544,843) |

\* - данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение

\*\* - данные представлены как медиана (25 квантиль, 75 квантиль)

Таблица 4 Характеристика цитокинов в зависимости от статуса питания

| Показатель | Отсутствие нарушений (n=23)    | Умеренные нарушения (n=30) | Выраженные нарушения (n=23) | p       |
|------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| ИЛ-4       | 11,42±4,73*                    | 19,05±6,78                 | 43,99±19,07                 | <0,0001 |
| ФНО альфа  | 31,49±24,21                    | 58,69±40,52                | 43,52±23,49                 | 0,016   |
| ИЛ-1 бета  | 3,30±2,15                      | 3,56±2,11                  | 3,79±1,78                   | 0,755   |
| ИЛ-6       | 319,77<br>(110,55; 1256,55) ** | 466,96<br>(40,44; 1247,87) | 559,57<br>(158,96; 1071,65) | 0,842   |

\* - данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

\*\* - данные представлены как медиана (25 квантиль, 75 квантиль)

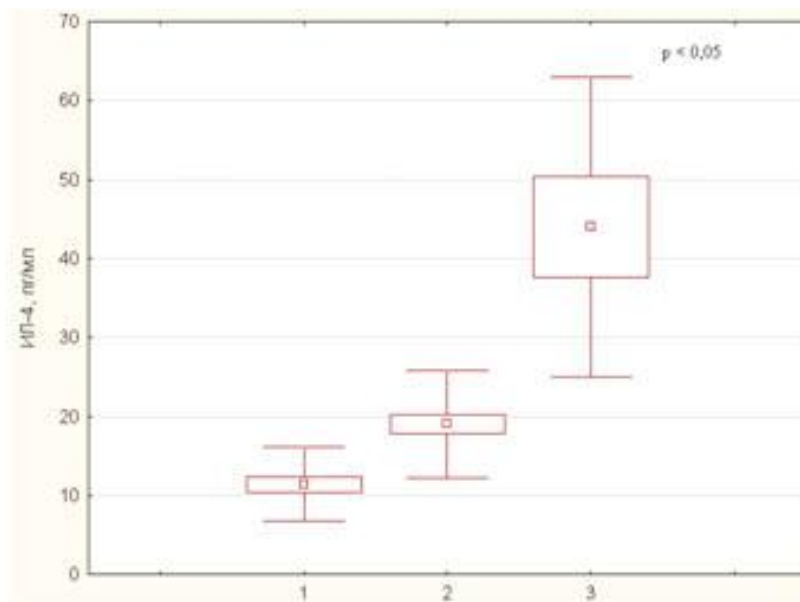


Рис 1 Концентрация ИЛ-4 в зависимости от степени нарушения статуса питания (1 – группа пациентов с отсутствием нарушений статуса питания, 2 – группа пациентов с умеренными нарушениями статуса питания, 3 – группа пациентов с выраженными нарушениями статуса питания)

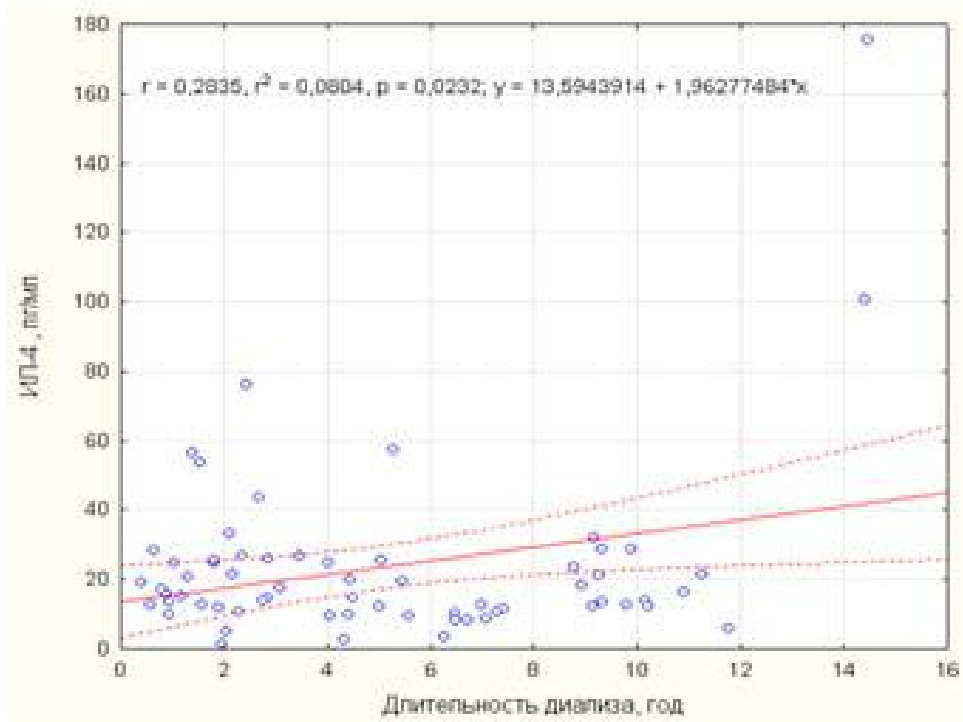


Рис 2 Зависимость между концентрацией ИЛ-4 и длительностью диализа.

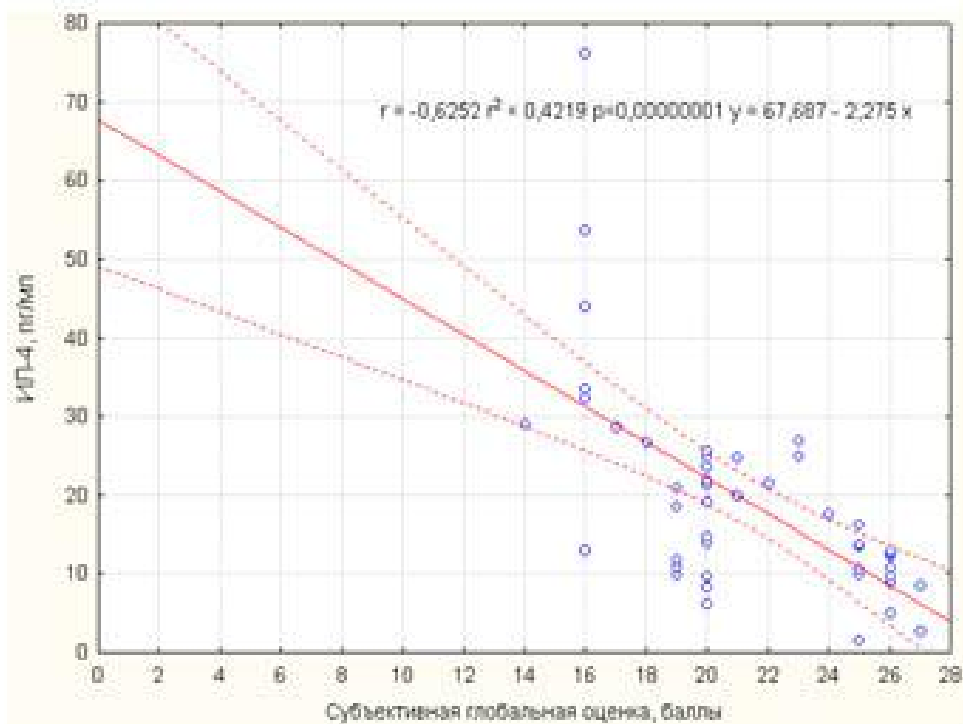


Рис 3 Зависимость между концентрацией ИЛ-4 и статусом питания

### Обсуждение

Хотя гемодиализ позволяет длительно сохранять жизнь больных с нефункционирующими почками, эту методику очищения крови нельзя отнести к физиологическим, поскольку контакт крови с синтетическими мембранами, приводит к нарушению ряда метаболических процессов. Подтверждением этому служат наши данные (таблица 3), выражающиеся в повышении как провоспалительных, за исключением ИЛ-1 бета, так и противовоспалительных цитокинов по сравнению с контролем, несмотря на отсутствие у диализных пациентов признаков воспаления. Это является следствием длительно сохраняющейся субуремии, несмотря на адекватную заместительную почечную терапию.

Анализируя данные таблицы 4, следует указать, что имеется достоверное различие уровней ИЛ-4 и ФНО альфа между группами с разным нутритивным статусом, что говорит о важной роли этих цитокинов в развитии мальнутриции у диализных пациентов. При этом в группе пациентов с нормальным статусом питания уровень ФНО альфа даже ниже, чем в контрольной группе (таблица 3). Но последующее его увеличение с достижением максимальных цифр ( $58,69 \pm 40,52$ ) в группе пациентов с умеренными нарушениями питания (таблица 4), говорит об участии отдельных хемокиновых сигнальных механизмов в прогрессирующем нарушении белкового обмена, которое неблагоприятно отражается на отдаленных результатах лечения. Уровень ИЛ-4 в группе пациентов с нормальным статусом питания ( $19,84 \pm 13,81$ ) выше, чем в контрольной группе ( $5,92 \pm 5,71$ ), с последующим увеличением (рис. 1), что можно рассматривать как защитный механизм, в ответ на повышение провоспалительных цитокинов, а при ухудшении статуса питания его снижение, как истощение компенсаторных механизмов (рис 3).

С увеличением продолжительности лечения диализом растет количество пациентов с нарушениями статуса питания [3]. Но также отмечается увеличение уровня ИЛ-4 с возрастанием сроков лечения диализом (рис. 2), что может рассматриваться как компенсаторный механизм.

## Выводы

Установленные сдвиги, по нашему мнению, обусловлены тем, что длительный контакт крови с синтетической мембраной при ГД может через сложный путь передачи сигналов и активации рецепторных систем приводить к повышенному синтезу цитокинов.

Таким образом, наши данные показали, что, несмотря на адекватную ЗПТ, подтверждаемую длительными сроками выживания и хорошей медицинской реабилитацией, расширение диеты у пациентов с терминальной стадией ХПН не предотвращает нарушений статуса питания. Рост качественных показателей ЗПТ, благодаря прогрессу развития технических средств искусственного очищения крови, и ожидаемое увеличение продолжительности жизни, может вести к дальнейшему ухудшению статуса питания больных и ухудшению их качества жизни, обусловленных применением гемодиализа в стандартных режимах (12 часов в неделю, диализаторы с low flux мембраной из полисульфона).

## Литература

1. Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain amino acid catabolism in uremic rats / Y. Hara [et al.] // *Kidney Int.* 1987. Vol. 32. P. 808–814.
2. Daugirdas, J. T. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn / J. T. Daugirdas // *Adv. Ren. Replace Ther.* 1995. Vol. 2, № 4. P. 295–304.
3. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study / A. R. Qureshi [et al.] // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53. P. 773–782.
4. Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and amino acid catabolism in vivo / R. C. May [et al.] // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49. P. 679–683.
5. May, R. C. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia: the influence of metabolic acidosis / R. C. May, R. A. Kelly, W. E. Mitch // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 79. P. 1099–1103.
6. Mitch, W. E. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome system / W. E. Mitch, A. L. Goldberg // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 1897–1905.
7. Nutritional Assessment: A comparison of clinical judgment and objective measurements / J. P. Baker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 306, № 16. P. 969–972.
8. Plasma levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD, and hemodialysis patients / B. J. Pereira [et al.] // *Kidney Int.* 1994. Vol. 45. P. 890–896.
9. Subjective global assessment nutrition in dialysis patients / G. Enia [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991. № 1. P. 323.
10. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome pathway / J. L. Bailey [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. P. 1447–1453.
11. What is subjective global assessment of nutritional status / A. S. Detsky [et al.] // *J. Parent. Enter. Nutr.* 1987. Vol. 11, № 1. P. 8–13.