

© А.А.Яковенко, А.Г.Кучер, А.Ш.Румянцев, 2010
УДК 616.61-008.64-036.11-085.38]-07:615.276.2

А.А. Яковенко¹, А.Г. Кучер¹, А.Ш. Румянцев¹

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ «УРЕМИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ» У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.A. Yakovenko, A.G. Kucher, A.Sh. Rumyantsev

THE IMPORTANCE OF INTERLEUKIN-6 IN THE PATHOGENESIS OF «UREMIC MALNUTRITION» IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE BEING TREATED FOR CHRONIC HEMODIALYSIS

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Уточнить значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ года. Причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) во всех случаях был первичный гломерулонефрит. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ года. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники в течение недели. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию и интегральную двухчастотную импедансометрию с помощью прибора КМ – АР – 01 фирмы «Диамант», Россия. У 78 пациентов определен спектр провоспалительных цитокинов – интерлейкины - 2, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон гамма (IFN- γ), TNF- α с помощью Human 8-plex A panel (171-A11080) фирмы Bio-rad, США, методом, основанным на селективном связывании определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена взаимосвязь между повышением уровня интерлейкина-6 и «уремической недостаточностью питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Показано, что увеличение длительности гемодиализной терапии сопровождается усилением признаков хронического воспаления. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня IL-6 сыворотки крови может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: недостаточность питания, интерлейкин-6, хроническое воспаление, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the study. Clarify the meaning of interleukin-6 in the pathogenesis of «uremic malnutrition» in patients with end-stage renal disease (ERSD) receiving chronic hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** We examined 86 patients with chronic kidney disease stage V receiving HD treatment, including 40 women and 46 men aged 52.2 ± 1.3 years. The cause of TRD in all cases was primary glomerulonephritis. All patients received hemodialysis treatment program for 6.4 ± 1.1 years. To estimate the daily intake of protein, fats, carbohydrates, total caloric intake, patients filled out food diaries for a week. To assess the nutritional status using kaliperometry and integrated dual frequency impedansometry using an instrument KM - AR - 01 firm «Diamond», Russia. In 78 patients to determine the spectrum of pro-inflammatory cytokines - interleukins - 2, 6, 8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon gamma (IFN-g), TNF- α with the help of Human 8-plex A panel (171-A11080) company Bio-rad, USA, a method based on the selective binding of defined cytokines and sorbed on the surface of micro particle antibodies. **RESULTS.** The interrelation between increased levels of interleukin-6 and «uremic malnutrition» in patients with end-stage renal failure receiving chronic hemodialysis was detected. Was shown that the increase of the duration of hemodialysis therapy was accompanied by increased signs of chronic inflammation. **CONCLUSION.** Increased IL-6 serum may be one of pathogenetic factors involved in the development of «uremic malnutrition» in patients with end-stage renal failure receiving chronic hemodialysis.

Key words: malnutrition, interleukin-6, chronic inflammation, hemodialysis.

Яковенко А.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8,
ГОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И.П.Павлова Росздрава, р.т. (812)
234-91-94, факс (812) 234-01-25, E-mail: leptin-rulit@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом [1]. После пяти лет терапии гемодиализом (ГД) доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [2]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у гемодиализных больных [1]. При наличии недостаточности питания, по данным В.А. Соорег и соавт. [3], риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД.

Основными причинами НП являются снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (ТПН), а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД [4, 5], в частности, накопление токсической фракции пептидов средней молекулярной массы, в норме выводимой почками [4, 5]. Не менее важной представляется роль хронического воспаления в развитии недостаточности питания у больных на ГД [6, 7].

При хроническом воспалении активное воздействие на метаболизм оказывают провоспалительные цитокины, в результате чего развиваются анорексия, увеличение катаболизма как соматического, так и висцерального пула белка, нарушение взаимосвязи в системе гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, увеличение расхода энергии и снижение содержания жира в организме [8, 9].

Вышеотмеченные изменения полностью напоминают метаболические нарушения, ведущие к «уремической недостаточности питания», наблюдаемой у гемодиализных больных. Эти данные, равно как и тот факт, что хроническое воспаление и «уремическая недостаточность питания» весьма распространены у гемодиализных больных и имеют тенденцию к сосуществованию [10, 11], привели к мнению, что хроническое воспаление, наблюдаемое у гемодиализных больных, является одним из причинных факторов для развития недостаточности питания у этой группы пациентов [6, 7].

В ходе данной работы нами была проанализирована роль одного из наиболее значимых провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) в развитии НП у больных на ГД.

Цель исследования. Уточнить значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с ТПН, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ года. Причиной ТПН во всех случаях был первичный гломерулонефрит.

Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ года. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2 - 2,0$ м². Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4 – 5,5 ч. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [12]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела [13]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ – AP – 01 фирмы «Диамант», Россия, с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1 – 27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10 – 23% от общей массы тела) [13]. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [13, 14]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные Американской ассоциацией диетологов [15].

Иммунологическое обследование образцов сыворотки больных проводилось в лабораториях Научно-методического центра по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова под руководством д-ра мед. наук, проф. А.А.Тотоляна.

Исследование иммунологического статуса пациентов включало в себя определение спектра про-

воспалительных цитокинов – интерлейкины-2, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон гамма (IFN- γ), TNF- α с помощью Human 8-plex A panel (171-A11080) фирмы Bio-rad, США, методом, основанным на селективном связывании определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител [16]. Диапазон нормальных значений для основных иммунологических показателей был взят с учетом аналогичных показателей, полученных в ходе обследования 13 практически здоровых добровольцев, из них 6 женщин и 7 мужчин, что составила 46,2 и 53,8% соответственно, возраст добровольцев колебался от 21 до 67 лет, средний возраст $51,11 \pm 1,78$ лет, что полностью сопоставимо по полу и возрасту с исследуемой группой больных. У добровольцев строго контролировалось отсутствие эпизодов острых воспалительных реакций или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение месяца до момента обследования. Результаты представлены в табл. 1.

Материал для исследования был получен вне зависимости от состояния натошак и собран непосредственно перед сеансом ГД. Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа Vacutainer (Becton Dickenson, США), и доставляли в лабораторию в течение одного часа. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин, а затем помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см³ (ОАО «Фирма Медполимер», СПб) и хранили при

температуре -25°C , вплоть до момента исследования.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом данных о заболеваниях, приведших к развитию ТПН, были получены следующие результаты, представленные в табл. 2.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Как видно, преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (48,8%) ($p < 0,001$). Число женщин оказалось несколько меньше, чем мужчин, однако различия были недостоверны.

У 4 (4,5%) больных имел место гепатит В, у 26 (30%) был диагностирован гепатит С, у 3 (3,5%) больных было сочетание гепатита С+В, у большинства больных – 62% (53 пациента) гепатит диагностирован не был ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что при обследовании больных с гепатитами клинических и лабораторных данных в пользу активности заболевания получено не было.

В табл. 3 представлены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных.

В целом группа характеризовалась наличием умеренной анемии, лимфопении, гипоальбуминемии при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Показатели общего

холестерина и триглицеридов колебались в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали ТПН. Величина показателя Кt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния свидетель-

Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке доноров крови (n=13)

Показатель	n	Mean	m	5% ДИ	95% ДИ	Минимальные значения	Максимальные значения
IL-2, пг/мл	13	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-6, пг/мл	13	0,026	0,014	- 0,004	0,057	0,000	0,123
IL-8, пг/мл	13	0,935	0,233	0,427	1,444	0,000	2,371
GM-CSF, пг/мл	13	0,284	0,284	- 0,335	0,905	0,000	3,704
IFN- γ , пг/мл	13	1,098	0,771	- 0,581	2,779	0,000	9,864
TNF- α , пг/мл	13	0,270	0,108	0,033	0,506	0,000	1,170

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к терминальной почечной недостаточности

Диагноз	Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего	86	46	40	52,2 $\pm$ 1,3
Первичный	42	23	19	50,1 $\pm$ 1,7
хронический	8	3	5	57,8 $\pm$ 2,2
гломерулонефрит	11	6	5	61,2 $\pm$ 6,0
без морфологической верификации	25	14	11	49,4 $\pm$ 4,5

Таблица 2

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	87,69±1,67
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,7±0,36
Общий белок, г/л	64,62±0,51
Альбумин, г/л	30,51±0,35
Холестерин, ммоль/л	4,62±0,12
Триглицериды, ммоль/л	1,51±0,12
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05±0,02
Мочевина, до ГД, ммоль/л	30,02±0,72
Калий, до ГД, ммоль/л	5,76±0,08
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,36±0,32
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,26±0,03
Фосфор, до ГД, ммоль/л	2,03±0,07
Kt/V, у.е.	1,35±0,02
pH	7,36±0,01
SB, ммоль/л	20,5±0,3
BE	-5,27±0,48

Таблица 5

Результаты оценки степени тяжести недостаточности питания в зависимости от пола

Пол	I степень	II степень
Женщины	35	5
%	45,5 %	46,7 %
Мужчины	40	6
%	54,5 %	53,3 %
Всего	75	11

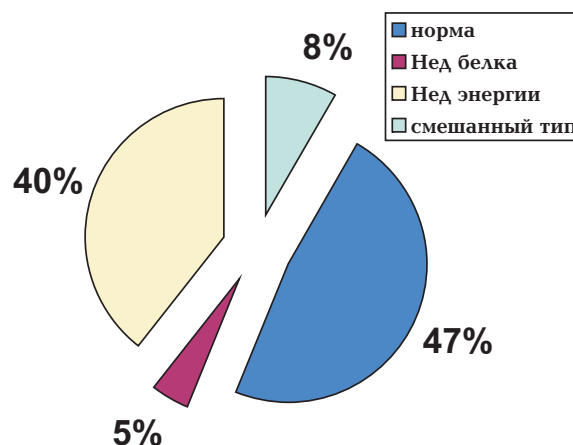


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – нормальное питание, Нед. белка – недостаточное потребление белка, Нед. энергии – недостаточное потребление калорий, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

ствовавали о наличие незначительного метаболического ацидоза.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 4.

Показатели фактической массы тела и ИМТ достоверно не отличались между мужчинами и женщинами, при этом ИМТ у мужчин варьировал в пределах варианта нормы, а у женщин – несколько превышал предельно допустимые значения. С учетом отношения ФМТ/РМТ у женщин отмечалась склонность к ожирению, при этом мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормального масса тела ($p < 0,001$). Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы были нормальными, а у женщин – повышенными ($p < 0,001$). Показатели мышечной массы были снижены у мужчин и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным биоимпедансометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по

данным калиперометрии, эти различия были недостоверны ($p = 0,840$). При этом показатели мышечной массы, по данным биоимпедансометрии, как у мужчин, так и у женщин, были ниже предельно допустимых величин.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие данные, представленные в табл. 5.

У всех пациентов выявлены признаки НП, НП I степени определялась у 75 больных (87%), НП II степени – у 11 больных (13%), более тяжелых степеней НП выявлено не было.

Таблица 4

Основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от пола

Показатель	Женщины	Мужчины	p
Фактическая масса тела, кг	65,6±2,7	71,9±1,8	0,059
Рекомендуемая масса тела, кг	53,02±0,43	71,92±0,69	<0,001
ФМТ/РМТ, %	123,62±0,91	99,69±0,27	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,3±0,9	23,5±0,5	0,072
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	17,26±0,31	11,31±0,73	<0,001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	34,08±0,83	21,63±0,84	<0,001
Окружность плеча, см	28,3±0,7	28,1±0,4	0,840
ОМП по данным калиперометрии, см	22,54±0,70	24,59±0,36	0,840
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	25,98±1,41	16,38±1,42	<0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,17±0,22	13,81±0,19	<0,001

Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести недостаточности питания

Показатели	Недостаточность питания I ст., n=75	Недостаточность питания II ст., n=11	p
Гемоглобин, г/л	87,96±1,75	85,81±5,52	0,1
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1662±67	1578±225	0,670
Общий белок, г/л	65,16±0,46	60,9±2,3	0,005
Альбумин, г/л	30,86±0,33	28,09±1,42	0,008
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,13	4,25±0,25	0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,13	1,67±0,17	0,179
Креатинин до ГД, ммоль/л	1,07±0,02	0,90±0,07	0,1
Мочевина до ГД, ммоль/л	30,31±0,73	27,9±2,64	0,1
Калий до ГД, ммоль/л	5,77±0,08	5,66±0,26	0,1
Натрий до ГД, ммоль/л	139,35±0,33	139,43±1,03	0,1
Кальций до ГД, ммоль/л	2,25±0,03	2,31±0,05	0,1
Фосфор до ГД, ммоль/л	2,04±0,07	1,89±0,19	0,1
Kt/V, у.е.	1,36±0,02	1,30±0,07	0,444
pH	7,36±0,01	7,39±0,02	0,199
SB, ммоль/л	20,5±0,3	21,0±1,3	0,657
BE	-5,34±0,49	-4,81±1,80	0,717

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рис. 1.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли не более половины всех обследованных (47%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность (40%) ($p=0,0007$).

При оценке основных клинико-лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания были получены следующие результаты, представленные в табл. 6.

Среди представленных показателей лишь концентрация общего белка и альбумина крови дос-

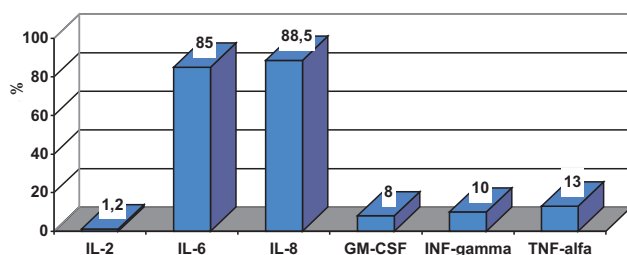


Рис. 2. Частота встречаемости повышения уровня основных иммунных показателей.

товерно снижались по мере прогрессирования НП ($p<0,005$ и $p<0,008$ соответственно).

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученный по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от наличия НП представлен в табл. 7.

Как видно из таблицы, ИМТ у пациентов с I-II степенью тяжести НП оставался в пределах нормальных значений. Отношение ФМТ/РМТ при I степени НП было выше нормы, а при II степени НП несколько ниже нормы. При нарастании степени НП достоверно снижались ИМТ и отношение ФМТ/РМТ ($p<0,002$ и

$p<0,017$ соответственно). Достоверных различий между величиной жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было. Достоверных различий между величиной мышечной массы, по данным биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было, в то же время отмечалось достоверное снижение показателя мышечной массы по данным калиперометрии ($p<0,02$).

При определении уровня основных иммунных показателей у 78 пациентов были получены следующие результаты, представленные на рис. 2.

Больные, характеризующиеся повышенным уровнем IL-6 и IL-8, достоверно преобладали над больными с нормальным уровнем данных показателей ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

При определении влияния уровня IL-6 сыворотки крови на основные клинико-лабораторные показатели были получены следующие результаты, представленные в табл. 8.

Достоверного влияния уровня IL-6 на основные клинико-лабораторные показатели (общий белок,

Антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести недостаточности питания

Показатели	Недостаточность питания I степени, n=75	Недостаточность питания II степени, n=11	p
ФМТ/РМТ, %	113,2±2,8	94,3±6,0	0,017
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	24,9±0,5	20,3±1,1	0,002
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	14,4±0,6	11,5±2,1	0,135
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,52±0,90	26,75±3,4	0,774
ОМП по данным калиперометрии, см	23,98±0,42	21,30±0,79	0,02
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,52±1,24	16,19±2,64	0,161
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,96±0,18	13,61±0,46	0,264

Таблица 7

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от уровня IL-6 сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень IL-6, n=12	Повышенный уровень IL-6, n=66	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{лтыс.}$	1.96 ± 160	1.59 ± 71	0,045
Общий белок, г/л	$66,5 \pm 0,9$	$64,4 \pm 0,6$	<0,1
Альбумин, г/л	$31,1 \pm 0,9$	$30,3 \pm 0,4$	<0,1
Холестерин, ммоль/л	$4,9 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,1$	<0,1
Триглицериды, ммоль/л	$2,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	<0,1
Креатинин, до ГД, ммоль/л	$1,06 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,02$	<0,1
Kt/V, у.е.	$1,36 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,03$	<0,1

альбумин, холестерин, триглицериды, креатинин, Kt/V) выявлено не было. Отмечался достоверно более низкий уровень лимфоцитов ($p < 0,045$) у больных с повышенным уровнем IL-6 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем IL-6 плазмы крови.

Влияние уровня IL-6 сыворотки крови на характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, представлено в табл. 9.

Достоверного влияния уровня IL-6 на основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, выявлено не было, за

исключением достоверного снижения величины кожно-жировой складки над трицепсом по данным калиперометрии ($p < 0,033$) у больных с повышенным уровнем IL-6 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем IL-6 сыворотки крови.

При проведении корреляционного анализа уровня IL-6 и длительности ГД получены результаты, представленные на рис. 3.

Получена достоверная позитивная корреляция между уровнем IL-6 и длительностью ГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования у 78 больных, получающих лечение хроническим ГД, было проведено мультиплексное определение панели провоспалительных цитокинов, при этом достоверное увеличение в сыворотке крови было выявлено только уровня IL-6 и IL-8 (85 и 88,5% соответственно).

В ходе исследования не было выявлено никаких достоверных взаимосвязей между уровнем IL-6 и основными лабораторными показателями нутриционного статуса. В то же самое время при исследовании влияния высоких уровней IL-6 сыворотки крови на антропометрические показатели нутриционного статуса нами было выявлено достоверное снижение одного из основных калиперометрических показателей жировой массы тела – кожно-жировой складки над трицепсом – при повышении уровня как IL-6. Взаимосвязей между уровнем IL-6 и показателями мышечной ткани нами выявлено не было.

У больных, получающих лечение хроническим ГД, имеет место тенденция к сосуществованию признаков НП и признаков хронического воспаления. В настоящее время считается, что влияние IL-6 на показатели жировой ткани обусловлено влиянием на энергетический гомеостаз, снижением потребления энергии и увеличением расходование энергии [17, 18] посредством следующих механизмов:

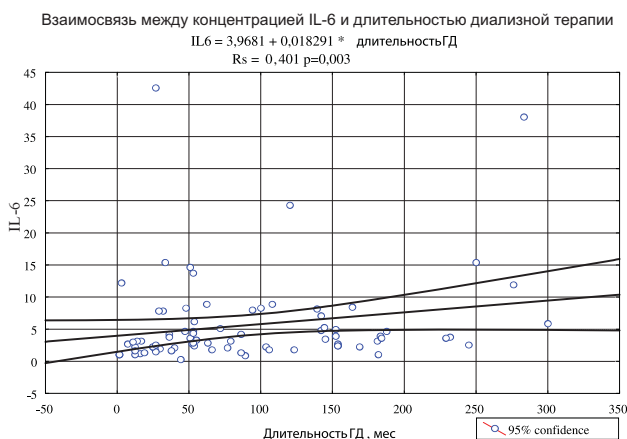


Рис. 3. Данные корреляционного анализа уровня IL-6 и длительности ГД.

Таблица 9

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня IL-6 сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень IL-6, n=12	Повышенный уровень IL-6, n=66	p
ФМТ/РМТ, %	$121,3 \pm 6,7$	$110,3 \pm 3,1$	<0,1
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,0 \pm 1,1$	$24,2 \pm 0,6$	<0,1
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	$17,6 \pm 1,6$	$13,6 \pm 0,7$	0,033
Жировая масса по данным калиперометрии, %	$30,2 \pm 2,3$	$27,2 \pm 1,0$	<0,1
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	$23,9 \pm 2,6$	$21,4 \pm 1,4$	<0,1
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	$20,3 \pm 0,7$	$21,0 \pm 0,3$	<0,1
ОМП по данным калиперометрии, см	$24,1 \pm 0,6$	$23,4 \pm 0,4$	<0,1

1. Прямого ингибирующего влияния ряда провоспалительных цитокинов на центр насыщения.

2. Ингибирующего влияния на адипогенез и снижения секреции адипоксатина.

3. Угнетения синтеза липопротеинлипаз в адипоцитах, что ведет к снижению синтеза жирных кислот и увеличивает расщепление жира в жировых клетках.

4. Супрессии генов факторов липогенеза.

5. Стимулирования апоптоза адипоцитов.

При проведении статистической обработки материала нами была получена положительная взаимосвязь между уровнем IL-6 сыворотки крови и длительностью ГД, что указывает на усиление выраженности хронического воспаления в зависимости от срока ГД. Принимая во внимания данные, свидетельствующие о роли хронического воспаления в патогенезе развития НП, а также факт, свидетельствующий об усилении признаков хронического воспаления в зависимости от сроков гемодиализа, можно сделать вывод, что хроническое воспаление, являясь значимым фактором развития НП у гемодиализных больных, усиливает свое влияние при увеличении сроков ГД-терапии. Таким образом, можно думать, что у клинически стабильных гемодиализных больных повышение IL-6 является фактором «позднего» развития НП. В таком случае слабую выраженность влияния хронического воспаления на развития НП в нашем исследовании можно объяснять не только клинической стабильностью больных, но и относительно небольшим средним сроком гемодиализной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Увеличение длительности гемодиализной терапии сопровождается усилением признаков хронического воспаления.

2. Повышение уровня IL-6 сыворотки крови является важным патогенетическим звеном в развитии «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
2. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
3. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 61-66
4. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 66-70
5. Beddhu S. The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial (Cambridge, MO)* 2004; 17 (3): 229-232
6. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8 (2): 118-129
7. Coskun C, Kural A, Doventas Y et al. Hemodialysis and protein oxidation products. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1100: 404-408
8. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13 (3): 163-175
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548-2556
10. Bayes B, Pastor MC, Bonal J et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (1): 106-112
11. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients: How to measure and how to distinguish. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (10): 1521-1524
12. Румянцев АШ, Кучер АГ, Костерева ЕМ и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе. *Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 Санкт-Петербург, Россия.* – СПб. 1996: 55
13. Руководство по диетологии / Под ред. А. Ю. Барановского. – Питер, СПб, 2001: 544 – (Серия «Современная медицина»)
14. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2003
15. Beto JA, Bansal VK, Hart J et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
16. Elkord E, Williams PE, Kynaston H, Rowbottom AW. Human monocyte isolation methods influence cytokine production from in vitro generated dendritic cells. *Immunology* 2005; 114 (2): 204-212
17. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (2): 299-307
18. Hallikainen M, Kolehmainen M, Schwab U et al. Serum adipokines are associated with cholesterol metabolism in the metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2007; 383 (1-2): 126-132

Поступила в редакцию 07.12.2009 г.

Принята в печать 02.03.2010 г.