

© А.А.Яковенко, В.Д.Яковлев, Ю.Ю.Асанина, А.Г.Кучер, 2009
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.63-008.6]-092:616-002

А.А. Яковенко¹, В.Д. Яковлев¹, Ю.Ю. Асанина², А.Г. Кучер¹

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ «УРЕМИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ» У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.A. Yakovenko, V.D. Yakovlev, Yu.Yu. Asanina, A.G. Kucher

THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION IN PATHOGENESIS OF «UREMIC MALNUTRITION» IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; ²Городская поликлиника № 104, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Подробно описаны основные причины хронического воспаления у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). Рассмотрены факторы хронического воспаления, как связанные с самой гемодиализной терапией, так и факторы, не связанные с гемодиализом. Детально показана связь «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД, и хронического воспаления. У гемодиализных больных при тяжелой «уремической недостаточности питания» имеет более высокий уровень основных маркеров воспаления, чем у больных с отсутствием нарушения питания. Ввиду того, что при хроническом воспалении активное воздействие на метаболизм оказывают провоспалительные цитокины, было сделано предположение, что хроническое воспаление, наблюдаемое у гемодиализных больных, является одним из причинных факторов для развития «уремической недостаточности питания» у этой группы пациентов. Теоретически эти взаимосвязи кажутся вполне логичными, однако результаты исследований в отношении связи хронического воспаления и выраженности «уремической недостаточности питания» при ТПН оказались противоречивыми. Наличие таких противоречий требует дальнейших научных изысканий в данном направлении.

Ключевые слова: недостаточность питания, хроническое воспаление, гемодиализ.

ABSTRACT

The main causes of chronic inflammation in chronic hemodialysis (HD) patients with end stage renal disease (ESRD) are described. The chronic inflammation factors, connected with hemodialysis therapy in itself, as well as factors not related to hemodialysis are described. The connection between «uremic malnutrition» in chronic HD patients and chronic inflammation is shown in detail. In hemodialysis patients with severe «uremic malnutrition» has a higher level of the main inflammation markers, than patients with no malnutrition signs. As a result of the fact that in chronic inflammation the active impact on the metabolism have anti-inflammatory cytokines, a proposition was made that chronic inflammation in hemodialysis patients is one of the cause factors for the development of «uremic malnutrition» in this group of patients. Theoretically these interconnections seem very logical, although the results of the investigations in relation with chronic inflammation and the degree of «uremic malnutrition» in ESRD seem contradictory. The presence of this contradictions necessitate in further investigation in this direction.

Key words: malnutrition, chronic inflammation, hemodialysis.

Недавними исследованиями было показано, что у 30 – 50 % больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), имеет место широкое распространение повышенных уровней маркеров воспаления [1, 2]. Средние концентрации большинства провоспалительных цитокинов у гемодиализных больных в 7 раз выше, чем у здоро-

вых лиц в контроле [3]. В ходе ряда исследований было также показано, что уровень СРБ, маркера, отражающего генерацию провоспалительных цитокинов (интерлейкин – 1, фактор некроза опухоли – α , интерлейкин – 6), значительно повышен у больных на ГД [4, 2].

Причины хронического воспаления у больных, получающих лечение хроническим ГД

Причины хронического воспаления у гемодиализных больных обусловлены следующими факторами [5, 6, 7]:

Яковенко А.А. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-91-94, факс: (812)-234-91-91, E-mail: leptin-rulit@mail.ru

1) Факторы, не связанные с гемодиализом:

- сниженный почечный клиренс цитокинов,
- накопление «потенциальных уремических токсинов», таких, как конечные продукты продвинутого гликолиза, которые стимулируют синтез цитокинов,
- хроническая сердечная недостаточность,
- атеросклеротический процесс сам по себе,
- персистирующие инфекции, в том числе *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Hepatitis B, C*, зубные и десневые инфекции,

• генетические факторы.

2) Факторы, связанные с гемодиализом:

- инфекция катетера, трансплантата, фистулы,
- биологическая несовместимость гемодиализных мембран,
- активация системы комплемента,
- воздействие эндотоксинов и других цитокин-индуцирующих субстанций из диализата,
- обратная фильтрация.

Доказано, что снижение функции почек способствует уменьшению клиренса ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина – 1 (IL-1), фактора некроза опухоли – α (TNF- α)) [8]. Значимость почек в транспортировке цитокинов подтверждена С.Нессю и соавт. в 1987 году [9], которые показали, что гликопротеин Тамма-Хорсфалла регулирует активность ряда цитокинов (IL-1, TNF- α). В то же самое время почки играют важную роль в метаболизме конечных продуктов продвинутого гликолиза (AGEs), который играет важную роль в активации мононуклеаров и в стимуляции воспалительной реакции [6].

К числу других, не связанных с ГД, причин хронического воспаления у гемодиализных больных можно отнести такие факторы, как хроническая сердечная недостаточность с отеками [10] и сам по себе атеросклеротический процесс [11].

В то время, как неинфекционные факторы могут быть наиболее распространенными причинами хронического воспаления у гемодиализных больных, следует отметить, что способствовать этому также могут хронические персистирующие инфекции, такие как *Chlamydia pneumoniae* [12], *Helicobacter pylori* [13; 6], *Hepatitis B, C* [14; 15], зубные и десневые инфекции [16].

Следует отметить роль генетических факторов, способных влиять на степень выраженности воспалительной реакции у гемодиализных больных различных рас [17]. А.А.Сзалаи и соавт. в 2002 году [18] сообщили о распространенности полиморфизма GT-гереат в интроне гена СРБ, который способствует вариациям в базисном СРБ, также были отмечены различия у лиц европеоидной расы по

сравнению с афроамериканцами. В результате чего были сделаны выводы, позволяющие предполагать, что различные генотипы в разных популяциях или расах могут способствовать различиям в их воспалительном статусе.

Ряд научных работ указывает, что сама по себе гемодиализная терапия может способствовать развитию воспалительной реакции у больных, получающих лечение ГД [6]. Одной из главных причин хронического воспаления у больных на ГД может быть проникновение эндотоксинов из гемодиализной жидкости в кровь. Обычно используемая гемодиализная жидкость, приготовленная посредством обратного осмоса и концентрата бикарбоната, может подвергаться микробиологической контаминации. Хотя интактные гемодиализные мембраны непроницаемы для бактерий, растворимые пирогенные бактериальные продукты путем пенетрации (обратной фильтрации и обратной диффузии) через гемодиализные мембраны вызывают активацию моноцитов и индуцируют продукцию цитокинов [19].

Развитию и поддержанию хронического воспаления у гемодиализных больных может способствовать повторный контакт крови с искусственными материалами в экстракорпоральной цепи. Подобный стимул активирует иммунную систему и агрегацию тромбоцитов, способствуя поддержанию воспалительного процесса [20]. Среди искусственных материалов экстракорпоральной цепи гемодиализная мембрана с ее обширной поверхностью играет ключевую роль в основе «контактного» воспаления [21]. Применение синтетических мембран по сравнению с гемодиализными мембранами на основе незамещенной и замещенной целлюлозы может снизить выраженность хронического воспаления, обусловленного гемодиализной мембраной [22]. В исследовании К.Саглар и соавт. в 2002 году [23] при первично постоянном вливании L-лейцитина за 2 часа до, во время и спустя 2 часа после однократного сеанса ГД, были получены доказательства наличия ГД-индуцированной воспалительной реакции (интерлейкин – 6 (IL-6)), которая обостряется в течение последующих 2 часов после завершения сеанса ГД.

Сосудистый доступ, особенно сосудистые трансплантаты и катетеры, обеспечивают входные ворота для поступления инфекции, которая может быть еще одной причиной хронического воспаления у гемодиализных больных. Хотя полагают, что трансплантаты и, в меньшей степени, артериовенозные фистулы представляют значимый источник доступа инфекции [24], считается, что использование катетера для доступа крови у гемодиализ-



Рис. 1. Предполагаемая взаимосвязь между хроническим воспалением и «уремической недостаточностью питания» у больных, получающих лечение ГД.

ных больных играет главную роль в качестве источника поступления инфекции [25, 26].

Хроническое воспаление и его связь с «уремической недостаточностью питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

Интересен тот факт, что наличие маркеров воспаления и «уремическая недостаточность питания» имеют тенденцию к сосуществованию у больных, получающих лечение ГД [4, 2]. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании A.R.Qureshi и соавт. 1998 году [27]. У гемодиализных больных при тяжелой «уремической недостаточности питания» высокий уровень СРБ (> 20 мг/л) встречался в 4 раза чаще, чем у больных с отсутствием нарушения питания.

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 [28, 29].

Выше отмеченные изменения 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, привели к мнению, что хроническое воспаление, наблюдаемое у гемодиализных больных, является одним из причинных

факторов для развития недостаточности питания у этой группы пациентов [30, 6, 7], предполагаемая взаимосвязь между хроническим воспалением и «уремической недостаточностью питания» у больных, получающих лечение ГД представлена на рис. 1.

Анорексия – это хорошо доказанный метаболический эффект воспаления. Очевидно, что провоспалительные цитокины, такие IL-1, TNF- α , IL-6, интерлейкин – 8 (IL-8) за счет своего прямого ингибирующего влияния на центр насыщения приводят к развитию анорексии [31]. В ряде работ показана роль простагландинов в разви-

тии анорексии, и ее уменьшение при профилактическом использовании противовоспалительных средств [32]. Исследования на животных также показали увеличение расщепления мышечного белка скелетных мышц при введении TNF- α (с IL-1 или без IL-1) [33]. Повышенные уровни IL-6 также сочетаются с увеличением протеолиза мышц, а введение антител к рецептору IL-6 может блокировать этот эффект [33]. Таким образом, сочетание присутствия сниженного потребления питательных веществ и состояние увеличенного расщепления белка ухудшает суммарный азотистый баланс, предрасполагая больных, получающих ГД, к ускоренному развитию недостаточности питания. В настоящий момент доказано отрицательное влияние повышения уровня ряда цитокинов, в том числе IL-6, на жировую ткань, что приводит к уменьшению запасов жира в организме и способствует развитию «уремической недостаточности питания» (НП) у гемодиализных больных [29].

Другим хорошо известным влиянием хронического воспаления является активация системы комплемента. В основе активации данной системы лежит использование диализных мембран на основе незамещенной и замещенной целлюлозы. Экспериментально доказано [34], что применение этих мембран влияет на катаболизм белка за счет прямого контакта крови в момент ее прохождения через диализатор со свободными поверхностными гидроксильными группами самой мембраны. В ходе другого исследования [35] выявлено, что использование диализных мембран на основе синтетических материалов сочеталось со значительно более высокими концентрациями альбумина и инсу-

линоподобного фактора роста-1 сыворотки, а также более высокой прибавкой в весе по сравнению с использованием диализных мембран на основе незамещенной и замещенной целлюлозы (купрофан, ацетат и диацетат целлюлозы).

Хроническое воспаление также сочетается с опосредованным цитокинами гиперкатаболизмом, что ведет к увеличению расходования энергии в покое (увеличению основного обмена). Хотя до конца механизм увеличения основного обмена в настоящий момент не ясен, считается доказанным, что высокие показатели основного обмена наблюдаются в сочетании с увеличенными концентрациями провоспалительных цитокинов [36]. Больным, получающим ГД, свойственно значительное увеличение основного обмена, даже в условиях использования биологически совместимых мембран [37, 38]. При таких условиях гемодиализные больные подвержены риску выраженного негативного азотистого баланса, предрасполагающего их к «уремической недостаточности питания», поскольку потребляемая ими диетическая энергия часто оказывается неадекватной для компенсации увеличенного основного обмена [39].

Хроническое воспаление индуцирует снижение произвольной активности развитие слабости и заболеланий, инициирующих воспаление, может привести к значительному снижению физической активности пациентов. Пролонгирование такого состояния может сопровождаться мышечной слабостью, атрофией мышц и негативным азотистым балансом. Все это ведет к утрате тощей массы тела [28].

Повышение уровня ряда цитокинов (в том числе IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) ведет к нарушению и значительному снижению активности системы гормона роста и IGF-1, что ослабляет анаболическое действие этих гормонов, и может являться дополнительным фактором в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим ГД [40].

Все эти данные свидетельствуют о неоспоримой роли хронического воспаления в патогенезе развития НП у больных, получающих лечение хроническим ГД. Хотя в то же самое время существуют научные работы [41], доказывающие отсутствие связи состояния питания и признаков хронического воспаления, что делает актуальным дальнейшее научное исследование, направленное на уточнение роли хронического воспаления в развитии НП у гемодиализных больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol*

2000; 13 (4): 249-259

2. 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

3. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 236-244

4. 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

5. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1549-1557

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. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150 (5): 2007-2017

9. Hession C, Decker JM, Sherblom AP et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): A renal ligand for lymphokines. *Science* 1987; 237 (4821): 1479-1484

10. Niebauer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353 (9167): 1838-1842

11. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138 (5): 419-420

12. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55 (5): 1899-1911

13. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA et al. Helicobacter pylori infection: A new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21 (3): S152-S156

14. Malatino LS, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Hepatocyte growth factor predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 945-952

15. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1584-1593

16. Rahmati MA, Craig RG, Homel P et al. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (5): 983-989

17. Suhardjono. Malnutrition-inflammation syndrome in a hemodialysis population: the influence of polymorphic IL-6-174 and IL-10-1082 genes. *Acta Med Indones* 2006; 38 (3): 145-149

18. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS et al. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002; 3 (1): 14-19

19. Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (9): 1863-1869

20. Stefoni S, La Manna G, De Sanctis LB et al. Clinical biology of artificial organ substitution. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (7): 51-54

21. Masaki T, Gilson J, Leypoldt JK, Cheung AK. Effect of permeability on indices of haemodialysis membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (5): 1176-1181

22. Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ et al. Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (3): 379-384

23. Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1408-1416

24. Minga TE, Flanagan KH, Allon M. Clinical consequences

of infected arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 975-978

25. Allon M, Depner TA, Radeva M et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1863-1870

26. Lok CE, Stanley KE, Hux JE et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 169-179

27. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53 (3): 773-782

28. 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

29. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548-2556

30. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232

31. Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr* 1999; 9 (3): 129-132

32. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis. *Blood Purif* 1996; 14 (5): 388-394

33. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV et al. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: Possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289 (5488): 2363-2366

34. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effect of

different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 50 (4): 1293-1302

35. Parker TF 3rd, Wingard RL, Husni L et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (2): 551-556

36. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93 (6): 2379-2386

37. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (12): 2646-2653

38. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282 (1): E107-E116

39. Neyra R, Chen KY, Sun M et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (1): 36-42

40. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59 (3): 1114-1120

41. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100

Поступила в редакцию 6.10.2008 г.

Принята в печать 10.02.2009 г.