© Коллектив авторов, 2001
УДК 615.811.1:615.38:612.39.067:612.124

А.Г.Кучер, Т.А.Иванина, Е.А.Евтеева, Н.Д.Григорьева, М.М.Тимофеев, Ю.А.Никогосян, И.Г.Каюков

ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО ПРЕАЛЬБУМИНА (ТРАНСТИРЕТИНА) КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

A.G.Kucher, T.A.Ivanina, E.A.Evteeva, N.D.Grigorieva, M.M.Timofeev, Yu.A. Nikogosyan, I.G.Kayukov

SIGNIFICANCE OF SERUM PREALBUMIN (TRANSTHYRETIN) CONCENTRATION AS AN INDICATOR OF NUTRITIONAL STATUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, городская больница № 15 Санкт-Петербурга, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Измерена концентрация преальбумина (транстиретина) в сыворотке крови у 156 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). Сывороточный уровень транстиретина оказался отчетливо сниженным у таких больных. Наиболее вероятной причиной этого может быть несбалансированный и недостаточный рацион питания обследованных пациентов. Можно также предположить роль увеличения продолжительности диализной терапии в снижении концентрации преальбумина в сыворотке крови. После сеанса ГД отмечалось нарастание концентрации преальбумина сыворотки крови, что может быть связано с уменьшением объема распределения этого белка в организме после удаления междиализной прибавки жидкости. Явные взаимосвязи между уровнем сывороточного транстиретина и другими характеристиками состояния питания выявлены не были, что, по-видимому, затрудняет практическое использование этого показателя в качестве маркера белково-энергетической недостаточности (БЭН) у гемодиализных больных. При этом во внимание должна приниматься последиализная величина данного параметра. В то же время сывороточная концентрация транстиретина быстро повышалась в ответ на назначение пищевой добавки в виде изолированного соевого протеина (SUPRO 760). Последнее может служить подтверждением того, что уровень преальбумина в сыворотке крови способен в короткое время реагировать на количество и качество белка в рационе у пациентов, получающих терапию ГД. Этот же факт можно рассматривать, как свидетельство достаточно высокой эффективности SUPRO 760 как средства коррекции БЭН у таких больных.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, состояние питания, преальбумин (транстиретин).

ABSTRACT

The concentration of prealbumin (transthyretin) was measured in blood of 156 patients with chronic renal failure (CRF) treated by chronic hemodialysis. The serum level of transthyretin proved to be clearly lowered in such patients. The most propable cause of it can be unbalanced and insufficient ration of nutrition of the examined patients. Role of longer duration of dialysis therapy can also be supposed in the decrease of prealbumin concentration in blood. After one session of hemodialysis the concentration of prealbumin in blood serum was found to increase that can be associated with a decrease of the volume of distribution of this protein in organism following abolition of interdialysis addition of liquid. No evident relationships between the level of serum transthyretin and other characteristics of the nutritional status were revealed, which seems to make practical using of this indicator as a marker of the protein-energy insufficiency (PEI) more difficult in hemodialysis patients. The postdialysis value of this parameter must also be taken into consideration. At the same time the serum concentration of transthyretin rapidly increased in response to the administration of nutritional supplement such as the isolated soy-been protein (SUPRO 760). The latter can be taken as confirmation of the fact that the blood serum prealbumin level can react during short time to the amount and quality of protein in nutrition of the patients receiving hemodialysis treatment. The same fact can be considered as evidence of sufficiently high effectiveness of SUPRO 760 as a means of correction of PEI in such patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, nutritional status, prealbumin (transthyretin).

ВВЕДЕНИЕ

Концентрации различных протеинов сыворотки крови широко используются для оценки нутриционного статуса у гемодиализных больных [1, 6–9, 17, 19]. Их уровень рассматривается как показатель запасов висцеральных белков в организме [1, 17]. Наиболее часто в качестве маркеров состояния питания используются альбумин, трансферин и преальбумин (транстиретин) сыворотки крови [8, 10, 14, 19]. Период полураспада альбумина сыворотки крови составляет 3 нед [11]. Трансферин обладает более коротким периодом полураспада (около 8 сут). Поэтому полагают, что он более рано реагирует на изменения нутриционного статуса [8]. Однако при анемии, а также лечении препаратами железа и эритропоэтином специфичность этого белка, как индекса состояния питания, резко снижается [6].

Период полураспада преальбумина (транстиретина) составляет около 2 сут. В данной связи высказываются мнения, что он еще более восприимчив к нутриционным сдвигам, чем альбумин или трансферин [11]. С этих позиций преальбумин (транстиретин) может считаться наиболее ранним маркером изменяющегося нутриционного статуса, трансферин — промежуточным, а альбумин — поздним.

У больных с нутриционными нарушениями обнаруживали взаимосвязи между сывороточными уровнями альбумина, трансферина и транстиретина [11, 18]. Выявляли половые и возрастные различия в отношении концентрации преальбумина. В детском возрасте она составляет 50% от показателей взрослых. К началу полового созревания происходит резкое увеличение содержания этого белка, причем более выраженный подъем отмечается у подростков мужского пола, чем женского [13], что связывают с повышенной активностью стероидных гормонов. Физиологическая концентрация транстиретина в сыворотке крови, достигающая у мужчин 323±49 мг/л и 283±43 мг/л — у женщин [13], начинает стремительно снижаться после 50 лет. В клинической практике за норму обычно принимается величина концентрации преальбумина (транстиретина) — 300 мг/л [18].

Находили, что уровень преальбумина сыворотки менее 300 мг/л сочетается с уменьшением выживания у больных, получающих лечение ГД, с 48 до 36 мес [12, 18]. У этих же пациентов определялись достоверные позитивные корреляционные связи транстиретина с альбумином, холестерином, креатинином и мочевиной сыворотки крови и негативные — с возрастом [12, 18].

В то же время известно, что преобладающее количество преальбумина метаболизируется в почках [14]. Эту особенность необходимо учитывать у больных с ХПН, получающих хронический ГД. Естественно, что исходные показатели транстиретина у них могут быть более высокими, чем у здоровых [14, 16]. В такой ситуации ценность преальбумина как маркера недостаточности питания может существенно снизиться. В доступной нам литературе не встретилось также данных, касающихся изменения концентрации преальбумина у ГД больных после коррекции диеты различными видами пищевых добавок.

В связи с этим мы попытались изучить особенности изменений уровня сывороточного транстиретина в ходе сеанса ГД, выявить взаимосвязи этого параметра с другими характеристиками нутриционного статуса и оценить влияние дополнения рациона соевым изолятом в течение непродолжительного времени (2 нед) на концентрацию преальбумина сыворотки крови у гемодиализных пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 156 больных, получающих лечение в отделении хронического ГД в СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (76 чел.) и больницы № 15 (80 чел.) Санкт-Петербурга. Всем пациентам проводили бикарбонатный ГД три раза в неделю по 4–5,5 ч на аппаратах «искусственная почка» фирм «Althin», «Gambro», «Braun», «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов и воды, подвергнутой очистке методом обратного осмоса. Преобладающим первичным диагнозом, приведшим к ХПН, был хронический гломерулонефрит, реже хронический пиелонефрит или поликистоз почек. Средняя продолжительность ГД в СПбГМУ составила 6,0±5,2 лет и 1,5±1,1 года в больнице № 15. Мужчин и женщин было поровну, средний возраст составил 39,4±9,6 года и существенно не различался по отделениям.

Выполнялись измерения следующих биохимических показателей: концентраций креатинина, мочевины, калия, натрия, общего кальция, хлора, неорганического фосфора, осмоляльности в сыворотке крови. Определялись уровни сывороточного холестерина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, а также протеинограмма. Измерялись концентрация глюкозы и параметры кислотно-основного состояния крови. Все эти исследования проводились с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Из общеклинических тестов учитывались абсолютное содержание лимфоцитов и гемоглобина в крови.

Оценка потребления питательных веществ (белков, жиров, углеводов, основных макроэлементов и энергии) проводилась путем анализа 7-дневных пищевых дневников, заполняемых

пациентами, где указывался количественный и качественный состав потребляемой ими пищи. Расчет количества потребляемых веществ и энергии выполнялся при помощи специально созданной компьютерной программы. Полученные результаты сравнивались с рекомендуемыми нормами потребления нутриентов и калорий.

Оценка нутриционного статуса включала в себя клинические, лабораторные, антропометрические, расчетные и функциональные параметры. Антропометрическими показателями являлись рост, фактическая масса тела, идеальная масса тела (ИМТ) или рекомендуемая масса тела, толщина кожно-жировых складок, обхват плеча и др. [2]. Полученные результаты антропометрии сравнивались с возрастными нормами [3]. Лабораторными индексами состояния питания служили: сывороточные концентрации общего белка, альбумина, преальбумина, креатинина, мочевины, холестерина, абсолютное количество лимфоцитов и содержание глюкозы в крови. Адекватность дозы диализа рассчитывалась по уравнению кинетики мочевины [5]. Функциональные характеристики нутриционного статуса были получены при помощи ручной динамометрии и исследования субъективной глобальной оценки.

У всех больных определялась концентрация преальбумина (транстиретина) сыворотки крови до и после ГД методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием тест-наборов фирмы «Orion» (Финляндия) [4]. Исследования были выполнены в лаборатории трансфузиологии (руководитель — д. м. н., проф. В.Б.Хватов) НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва. У 41 пациента из СПбГМУ были выполнены повторные исследования последиализного уровня сывороточного преальбумина на третьи, седьмые и четырнадцатые сутки после добавления к рациону соевой пищевой добавки из расчета 0,3 г белка/кг идеальной массы тела в сутки при общем суточном поступлении белка с пищей = 1,2 г/кг ИМТ.

В качестве пищевой добавки использовался соевый изолят SUPRO 760, полученный из цельных высокосортных бобов, обработанных путем водного экстрагирования при высокой температуре и давлении. Он выпускается в виде порошка кремового цвета с нейтральным вкусом, высокой растворимостью и хорошими эмульгирующими свойствами. Соевый изолят SUPRO 760 разрешен к применению в Российской Федерации (Гигиеническое заключение МЗ РФ № 77.99.9.916.П.7583.12.99 от 16.12.99 г.). Химический состав соевого изолята SUPRO 760: белок — минимум 90,0%; влага — максимум 5,5%; жир — максимум 1,0%; зола — максимум 4,5%; калий — максимум 0,2%; натрий — максимум 1,3%.

Для статистической обработки полученных данных использовали t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, линейный корреляционный анализ, коэффициент ранговой корреляции Кенделла и методы множественной пошаговой линейной регрессии. Все математические операции выполняли с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 5.0 («Statsoft Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели концентрации преальбумина сыворотки крови до и после сеанса ГД представлены в табл. 1. Видно, что у обследованных нами больных как пре-, так и последиализный уровни сывороточного транстиретина были существенно ниже общепринятой физиологической нормы (см. табл. 1). При этом концентрация преальбумина сыворотки была выше у пациентов больницы № 15, чем в СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, что, вероятно, связано с большей общей длительностью ГД у больных этой выборки (см. табл. 1). После сеанса ГД отмечалось нарастание концентрации преальбумина сыворотки крови, что обычно связывают с уменьшением объема распределения этого белка в организме после удаления междиализной прибавки жидкости.

Таблица 1

Концентрация ($\bar{X}$±m) преальбумина (мг/л) сыворотки крови до и после гемодиализа

Период измерения	СПбГМУ (n=76) (1)	Больница №15 (n=80) (2)	Все больные	P_{1-2}
До ГД	171,9±7,2	208,2±7,1	187,7±5,3	<0,001
После ГД	205,3±7,5	246,4±7,6	223,2±5,6	< 0,05
$P_{до\text{-}после}$	< 0,003	< 0,001	< 0,0001	—

Влияние приема соевого изолята в течение 2-х недель на последиализный уровень транстиретина показано в табл. 2.

Таблица 2

Влияние приема соевого изолята ($\bar{X}$±m) в течение 2-х недель на последиализный уровень преальбумина (мг/л; n=41)

До назначения соевого изолята (1)	После назначения		
	3-е сутки (2)	7-е сутки (3)	14-е сутки (4)
191,3±11,5	220,2±8,2	236,2±9,3	250,5±8,9
—	P_{1-2}<0,0002	P_{1-3}<0,001	P_{1-4}<0,0001
—	P_{2-3}<0,0001	P_{3-2}<0,0001	P_{4-2}<0,0001
—	P_{2-4}<0,0001	P_{3-4}<0,0001	P_{4-3}<0,0001

Обращает внимание нарастающий рост последиализной концентрации сывороточного преальбумина под влиянием приема соевого изолята (см. табл. 2). Тем не менее, величина этого параметра даже при двухнедельном приеме SUPRO 760 в среднем не достигала нормальных значений (300 мг/л).

При выполнении корреляционного анализа (в том числе многомерного) мы не обнаружили каких-либо значимых взаимосвязей между изменениями концентрации транстиретина сыворотки в ходе одного сеанса ГД и динамикой таких параметров, как сывороточные уровни альбумина, креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, неорганического фосфора и холестерина.

Аналогичным образом в ходе краткосрочного назначения соевого изолята не наблюдалось достоверных корреляций между последиализной концентрацией сывороточного транстиретина и уровнями общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, основных ионов, общего холестерина. Отсутствовали также статистически значимые взаимосвязи между концентрацией преальбумина в сыворотке крови и основными антропометрическими, функциональными и лабораторными характеристиками состояния питания. Не было достоверных корреляционных зависимостей между уровнем транстиретина и показателями адекватности диализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, прежде всего, свидетельствуют о значительном снижении концентрации преальбумина сыворотки крови у обследованных нами больных с ХПН, получающих терапию ГД. В отличие от некоторых других авторов [14, 16] мы практически никогда не наблюдали не только повышенных, но и даже нормальных величин этого показателя до коррекции рациона с помощью соевого изолята. В свете представленных выше сведений можно полагать, что у подавляющего большинства пациентов, вошедших в настоящую разработку, имеется отчетливая белково-энергетическая недостаточность. Развитие ее у наших больных, естественно, должно быть связано с общими причинами, приводящими к нарушениям состояния питания в условиях диализной терапии. Однако хотелось бы отметить, что доза диализа у обследованных больных была вполне достаточной и поэтому неадекватность ГД едва ли могла существенно повлиять на формирование БЭН. Одной из наиболее вероятных причин ее развития, скорее всего, может служить недостаточный и несбалансированный рацион питания наблюдаемых пациентов. Последнее положение подтверждается отчетливым ростом концентрации транстиретина в сыворотке крови, после введения в диету даже небольшого количества высокоценного и легкоусвояемого соевого белка (см. ниже).

Судя по полученным данным, немаловажное значение в развитии нутриционной недостаточности может иметь и длительность терапии ГД. Хотя мы не обнаружили корреляций между продолжительностью лечения и уровнем сывороточного преальбумина меньшие величины данного параметра в группе больных с большими сроками лечения (см. табл. 1) дают достаточные основания для такого заключения. В целом усугубление выраженности БЭН по мере увеличения длительности гемодиализной терапии является достаточно хорошо установленным фактом [1, 15].

В нашем исследовании отмечалось достоверное увеличение концентрации транстиретина после сеанса ГД, что, как уже указывалось выше, можно связать с удалением во время процедуры междиализной прибавки жидкости и повышением концентрации белка [12, 18]. Поэтому, очевидно, что для более адекватной оценки состояния питания следует использовать не пре-, а последиализные уровни преальбумина в сыворотке крови у пациентов на ГД.

Назначение соевого изолята в течение непродолжительного времени (14 суток) приводило к постоянно нарастающему увеличению концентрации транстиретина в сыворотке, что, несомненно, связано с соблюдением больными указаний врача-диетолога в отношении сбалансированности рациона и необходимости приема пищевой добавки. Следует отметить, что отчетливый рост уровня сывороточного преальбумина наблюдался уже через трое суток после введения в рацион соевого протеина (см. табл. 2). Эти данные подтверждают точку зрения о быстрой восприимчивости транстиретина к нутриционным сдвигам [11], что позволяет считать его ранним маркером изменяющегося статуса питания и у гемодиализных больных с ХПН. Аналогичным образом, полученные в нашей работе результаты дают возможность рассматривать концентрацию преальбумина в сыворотке крови в качестве одной из характеристик БЭН, поддающейся коррекции пероральным назначением соевого изолята таким пациентам. С другой стороны, сам факт нарастания уровня сывороточного транстиретина при приеме SUPRO 760 у больных с ХПН, получающих терапию хроническим гемодиализом, может указывать на достаточно высокую эффективность этой биологически активной добавки для лечения БЭН у таких пациентов.

Тем не менее, отсутствие сколь-нибудь четких взаимосвязей между уровнем преальбумина

и другими изученными биохимическими, лабораторными и антропометрическими параметрами, по-видимому, затрудняет его использование в качестве одного из основных маркеров состояния питания у гемодиализных больных. Скорее всего, изменения концентрации транстиретина в сыворотке крови у таких пациентов могут иметь довольно ограниченное значение, и использоваться в основном для диагностики в «аварийных» ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сывороточный уровень транститретина (преальбумина) отчетливо снижен у больных с ХПН, получающих терапию гемодиализом. Наиболее вероятной причиной этого может быть несбалансированный и недостаточный рацион питания таких пациентов. Можно также предположить роль увеличения продолжительности диализа в снижении концентрации преальбумина в сыворотке крови. Явные взаимосвязи между уровнем сывороточного транстиретина и другими характеристиками состояния питания выявлены не были, что, по-видимому, затрудняет практическое использование этого показателя в качестве маркера БЭН у гемодиализных больных. При этом, во внимание должна приниматься последиализная величина данного параметра. В то же время сывороточная концентрация транстиретина быстро повышалась в ответ на назначение пищевой добавки в виде изолированного соевого протеина. Последнее может служить подтверждением того, что уровень преальбумина в сыворотке крови способен в короткое время реагировать на количество и качество белка в рационе у пациентов, получающих терапию ГД. Этот же факт можно рассматривать, как свидетельство достаточно высокой эффективности SUPRO 760 как средства коррекции БЭН у таких больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьева Н.Д. Диетическая коррекция метаболических нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1999.—18 с.

2. Луфт В.М., Хорошилов И.Е. Нутрициональная поддержка больных в клинической практике.—СПб.: Изд-во ВМА, 1997.—120 с.

3. Рудман Д. Оценка состояния питания // Внутренние болезни в 10 кн. / Ред. Е.Браунвальд, К. Дж. Иссельбах, Р.Г.Петерсдорф: Пер. с англ.—М.: Медицина, 1993.—Кн. 2.—379 с.

4. Фримель Г. Иммунологические методы / Ред. Г.Фримель.—М.: Медицина, 1987.—472 с.

5. Basile C., Casino F., Lopez T. Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 15, № 1.—P. 40–45.

6. Bernstein L.H., Lewkhzdt-Fairfield C.J., Pleban W., Rudolph R. Usefulness of data on albumin and prealbumin concentrations in determining effectiveness of nutritional support // Clin. Chem.—1989.—Vol. 35, № 2.—P. 271–274.

7. Bernstein L., Backman T.E., Meguid M. et al. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standard of care. Prealbumin in nutritional care consensus group // Nutrition.—1995.—Vol. 11, № 2.—P. 169–171.

8. Bernstein L., Pleban W. Prealbumin in nutrition evaluation // Nutrition.—1996.—Vol. 12, № 4.—P. 255–259.

9. Cano N., di Costanzo-Dufetel J., Cafal R. et al. Prealbumin-retinol-binding-protein-retinol complex in hemodialysis patients // Amer. J. Clin. Nutr.—1988.—Vol. 47, № 4.—P. 664–667.

10. Duggan A., Huffman F.G. Validation of serum transthyretin (prealbumin) as a nutritional parameter in hemodialysis patients // J. Renal Nutr. (Philadelphia).—1998.—Vol. 8, № 3.—P. 142–149.

11. Fletcher J.P., Lihle J.M., Guest P.K. A comparison of serum prealbumin as nutrition parameters // J. P. E. N.: Journal of parenteral and enteral nutrition.—1987.—Vol. 11, № 2.—P. 144–148.

12. Goldwasser P., Michel M.A., Collier S. et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationship with patient and vascular access survival // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 215–225.

13. Ingenbleek Y., De Visscher M. Hormonal and nutritional status: Critical conditions for endemic goiter epidemiology? // Metabolism.—1979.—Vol. XXVIII, № 1.—P. 9–19.

14. Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications // Annual Review of Nutrition / Ed. Olson R.E et al. (Palo Alto, Calif).—1994.—Vol. 14.—P. 495–533.

15. Maroni B.J., Mitch W.E. Role of nutrition in prevention of the progression of renal disease // Annual Review of Nutrition (Palo Alto, Calif.).—1997.—Vol. 17.—P. 435–455.

16. Morgan S.L. Identification of indicators for improving the diagnosis of malnutrition // Nutrition.—1995.—Vol. 11, № 2, suppl.—P. 202–204.

17. Scalfi L., Laviano A., Reed L.A. et al. Albumin and labile-protein serum concentrations during very low-caloric diets with different compositions // Amer. J. Clin. Nutr.—1990.—Vol. 51, № 3.—P. 338–342.

18. Sreedhara R., Avram M.M., Blanco M. et al. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis // Amer. J. Kidney Dis.—1996.—Vol. 28, № 6.—P. 937–942.

19. Winkler M.F., Gerrior S.A., Pomp A., Albina J.E. Use of retinol-binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy // J. Amer. Diet. Assoc. (Chicago).—1989.—Vol. 89, № 5.—P. 684–687.

Поступила в редакцию 22.08.2001 г.