

© А.А. Яковенко, Ю.В. Лаврищева, А.Ш. Румянцев, 2023
УДК 616.61-78 : 616.153.96-008.64-02 -08.276.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Александр Александрович Яковенко^{1✉}, Юлия Владимировна Лаврищева²,
Александр Шаликович Румянцев^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

²lavrischeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

³rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) часто развивается у пациентов, получающих длительное лечение программным гемодиализом (ГД). Основными ее причинами являются снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (в том числе, хроническое воспаление), а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД. **ЦЕЛЬ:** уточнить роль интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе БЭН у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 645 пациентов, получающих лечение ГД, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $56,8 \pm 12,8$ года, длительность заместительной почечной терапии $8,4 \pm 5,3$ года. Оценку нутриционного статуса проводили в соответствии с рекомендациями International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Определение уровня IL-6 в сыворотке крови проводилось посредством трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6 с использованием коммерческого набора «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест», Россия, в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения для IL-6: 0–7 пг/мл. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность БЭН составила 24,9% (160 пациентов). Средняя концентрация IL-6 у пациентов без признаков БЭН составила $6,47 \pm 2,64$ пг/мл, а у пациентов с БЭН – $23,20 \pm 10,40$ пг/мл, $p < 0,001$. При повышенном уровне IL-6 выявляли статистически значимо более низкие уровни общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и числа лимфоцитов крови. Также для пациентов с повышенным уровнем IL-6 были характерны статистически значимо более низкие значения индекса массы тела, массы скелетной мускулатуры, индекса массы скелетной мускулатуры. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что широкая распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, тесно взаимосвязана с нарушением баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов. Увеличение длительности заместительной почечной терапии сопровождается повышением уровня IL-6 в сыворотке крови. Следовательно, данный цитокин можно рассматривать как терапевтическую мишень профилактики и лечения саркопении у диализных пациентов.

Ключевые слова: программный гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, хроническое воспаление, интерлейкин-6

Для цитирования: Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Значение интерлейкина-6 в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2023;27(2):66-71. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN THE PATHOGENESIS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN PATIENTS TREATED WITH HAEMODIALYSIS

Alexander A. Jakovenko^{1✉}, Yulia V. Lavrischeva², Aleksandr Sh. Rumyantsev^{1,3}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² National Medical Research Center. V. A. Almazova, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

¹leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

²lavrischeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

³rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

ABSTRACT

BACKGROUND. Protein-energy malnutrition (PEM) often develops in patients receiving long-term treatment with programmed haemodialysis (HD). Its main causes are decreased intake of basic nutrients, increased losses, disorders inherent to the terminal renal failure itself (including chronic inflammation), as well as the influence of factors associated with the HD procedure. **THE AIM:** to clarify the role of interleukin-6 (IL-6) in the pathogenesis of BEN in patients treated with programmed haemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 645 patients receiving HD treatment, including 300 men and 345 women aged 56.8 ± 12.8 years, the duration of renal replacement therapy was 8.4 ± 5.3 years. Nutritional status was assessed according to International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) recommendations. Serum IL-6 levels were determined by a three-step "sandwich" version of a solid phase enzyme immunoassay using mono- and polyclonal antibodies to IL-6 using a commercial kit "Interleukin-6-IFA-BEST" from Vector-Best, Russia, under the manufacturer's instructions. The reference values for IL-6 are 0-7 pg/ml. **RESULTS.** The prevalence of BEN was 24.9% (160 patients). Mean IL-6 concentration was 6.47 ± 2.64 pg/ml in patients without evidence of BEN, and 23.20 ± 10.40 pg/ml in patients with BEN, $p < 0.001$. Elevated IL-6 levels revealed statistically significantly lower levels of total protein, albumin, prealbumin, total cholesterol, transferrin and blood lymphocyte counts. Patients with elevated IL-6 levels were also characterized by statistically significantly lower values of body mass index, skeletal muscle mass index and skeletal muscle mass index. **CONCLUSION.** The results of this study suggest that the high prevalence of PEM in patients treated with HD is closely related to an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. An increase in the duration of renal replacement therapy is accompanied by an increase in serum IL-6 levels. Therefore, this cytokine can be considered as a therapeutic target for prevention and treatment of sarcopenia in dialysis patients.

Keywords: haemodialysis, protein-energy malnutrition, chronic inflammation, interleukin-6.

For citation: Jakovenko A.A., Lavrisheva Yu.V., Rumyantsev A.Sh. The role of interleukin-6 in the pathogenesis of protein-energy malnutrition in patients treated with haemodialysis.. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):66-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов на программном гемодиализе (ГД) [1]. После пяти лет заместительной почечной терапии (ЗПТ) БЭН регистрируется практически у каждого второго пациента в 40–50%, и ее распространенность продолжает нарастать в дальнейшем [2]. Наличие БЭН ассоциируется с увеличением риска смерти на 27% [3]. К основным причинам развития БЭН относят снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (тПН), а также влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД [4, 5], и активности воспалительного стресса [6, 7].

При хроническом воспалении активное негативное воздействие на метаболизм оказывают провоспалительные цитокины, что ассоциируется с анорексией, активацией катаболизма как соматического, так и висцерального пулов белка, нарушением взаимосвязи в системе гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, увеличением энергопотерь, в результате чего отмечается постепенное снижение содержания жировой и мышечной массы пациентов [8, 9]. Таким образом, имеются основания считать хроническое системное низкоуровневое воспаление ведущим фактором развития БЭН у этой группы пациентов [6, 7, 10, 11].

Цель: оценить взаимосвязь между уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови с показателями БЭН у пациентов, получающих ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 645 пациентов, получающих лечение ГД, среди них 300 мужчин и 345 женщин. Средний возраст на момент начала исследования составил $56,8 \pm 12,8$ года (у женщин – $58,4 \pm 12,7$ года, у мужчин – $54,9 \pm 12,8$ года, $p = 0,001$). Все пациенты получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом реверсивного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7\text{--}2,1$ м². Сеансы ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч, средняя общая продолжительность ЗПТ составила $8,4 \pm 5,3$ года. Единственным критерием включения в исследование было наличие хронической болезни почек С5д. Критерии исключения: длительность ГД менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, наличие сахарного диабета, онкопатологии. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный хронический гломерулонефрит (51,4%).

Всем пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. По его результатам группа, в целом, характеризовалась предельно допустимыми уровнями показателей белкового обмена: общий белок в сыворотке крови – $67,9 \pm 4,6$ г/л (у женщин – $68,6 \pm 4,1$ г/л, у мужчин – $66,1 \pm 4,7$ г/л, $p = 0,01$), альбумин в сыворотке крови – $37,5 \pm 3,4$ г/л (у женщин – $37,8 \pm 3,7$ г/л, у мужчин – $35,6 \pm 4,2$ г/л, $p = 0,01$), преальбумин в сыворотке крови – $32,4 \pm 1,2$ мг/дл (у женщин – $32,9 \pm 1,5$ мг/дл, у мужчин – $31,4 \pm 1,4$ мг/дл, $p = 0,01$), начальным

снижением уровня трансферрина в сыворотке крови – $1,94 \pm 0,37$ г/л (у женщин – $1,94 \pm 0,51$ г/л, мужчин – $1,93 \pm 0,42$ г/л, $p=0,272$), нормальным уровнем общего холестерина в сыворотке крови – $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л (у женщин – $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, у мужчин – $4,4 \pm 1,0$ ммоль/л, $p<0,001$), повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови – $7,7 \pm 4,2$ мг/л (у женщин – $6,8 \pm 3,1$ мг/л, у мужчин – $8,1 \pm 4,2$ мг/л, $p<0,01$). По данным клинического анализа крови, группа, в целом, характеризовалась: наличием анемии легкой степени тяжести – гемоглобин у женщин – $110,4 \pm 14,7$ г/л, у мужчин – $113,2 \pm 15,1$ г/л, $p=0,222$; нормальным уровнем лимфоцитов крови – $1,79 \pm 0,39 \times 10^9$ /л (у женщин – $1,78 \pm 0,57 \times 10^9$ /л, у мужчин – $1,79 \pm 0,42 \times 10^9$ /л, $p=0,197$). Доза диализа (spKt/V) – $1,61 \pm 0,11$ усл.ед. (у женщин – $1,62 \pm 0,32$ усл.ед., у мужчин – $1,57 \pm 0,11$ усл.ед., $p<0,001$) соответствовала представлению об адекватности ГД. Уровень креатинина в сыворотке крови до ГД составил $843,8 \pm 185,3$ мкмоль/л (у женщин – $824,1 \pm 137,4$ усл.ед., у мужчин – $912,6 \pm 175,9$ усл.ед., $p<0,001$), мочевины в сыворотке крови до ГД – $24,7 \pm 5,7$ ммоль/л (у женщин – $24,2 \pm 5,1$ ммоль/л, у мужчин – $24,9 \pm 4,9$ ммоль/л, $p=0,778$). Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии умеренного метаболического ацидоза (рН крови – $7,34 \pm 0,03$, ВЕ, ммоль/л – $-5,31 \pm 0,44$).

Всем пациентам была проведена диагностика БЭН в соответствии с рекомендациями International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Методика включает в себя оценку уровня общего холестерина, преальбумина и альбумина сыворотке крови, расчет индекса массы тела (ИМТ), определения ряда показателей калиперометрии и биомпедансометрии. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8 – точечную тактильную тетраполярную мультисегментную БИМ на аппарате «InBody» (Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера «Твес КЭЦ-100-1-Д» (РФ). Нормальными показателями считали: содержание жира в организме – 10–23% от общей массы тела (ОМТ); окружность мышц плеча (ОМП) – 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин. Определение уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови проводилось посредством метода, основанного на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6 с использованием коммерческого набора «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» фирмы Вектор-Бест, РФ, в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения для IL-6 со-

ставили 0–7 пг/мл. Также в сыворотке крови определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) [метод исследования: имунотурбидиметрия, количественно (высокочувствительный метод), единицы измерения: мг/л, референсные значения: 0–1 мг/л].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» (StatSoft, Inc., США). Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность БЭН составила 24,9% (160 пациентов), при этом у мужчин (24,6%, 74 человека) и женщин (24,9%, 86 человека) данный синдром выявляли с одинаковой частотой, $\chi^2=3,099$, $p=0,212$. Взаимосвязи между возрастом пациентов и распространенностью БЭН не выявлено ($R_s=0,031$, $p=0,427$), в то же самое время установлено, что распространенность БЭН возрастает с увеличением длительности ГД ($R_s=0,184$, $p=0,0001$).

Повышенные значения уровня IL-6 были определены у 427 пациентов (66%), при этом статистически значимых различий между мужчинами (69,3%, 208 человек) и женщинами (63,5%, 219 человек) не наблюдали, $\chi^2=2,458$, $p=0,116$. Распределение показателя было несимметричным (критерий Шапиро–Уилка – $W=0,871$, $p=0,0001$).

Таблица 1 / Table 1

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Results of one-way logistic regression analysis

Показатель	Const.B0	БЭН
Коэффициент регрессии	0,219	4,150
Стандартная ошибка	0,091	0,717
χ^2 Вальда	5,7	33,4
p	0,016	0,0001
Отношение шансов		63,4
–95%: ДИ		15,5
+95% ДИ		259,5

Таблица 2 / Table 2

Данные основных показателей нутриционного статуса в зависимости от уровня IL-6 в сыворотке крови
Data of the main indicators of nutritional status depending on the level of IL-6 in blood serum

Показатель	IL-6 норма	IL-6 повышен	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	2,09 $\pm$ 0,36	1,74 $\pm$ 0,47	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	70,2 $\pm$ 4,2	66,6 $\pm$ 4,5	0,001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	40,8 $\pm$ 2,3	36,1 $\pm$ 3,5	0,001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	33,3 $\pm$ 1,5	27,8 $\pm$ 1,7	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,84 $\pm$ 1,17	4,59 $\pm$ 1,08	0,009
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,22 $\pm$ 0,39	1,79 $\pm$ 0,41	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	875 $\pm$ 200	838 $\pm$ 204	0,030
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 $\pm$ 4,8	25,2 $\pm$ 4,9	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	17,4 $\pm$ 7,3	16,7 $\pm$ 6,4	0,214
Окружность середины плеча бесфистульной руки, см	31,4 $\pm$ 4,1	28,3 $\pm$ 4,0	0,0001
Окружность мышц плеча, см	25,8 $\pm$ 3,1	23,0 $\pm$ 3,2	0,0001
Жировая масса тела, кг, БИМ	15,4 $\pm$ 14,6	12,1 $\pm$ 12,5	0,003
Процентное содержание жировой массы тела, %, БИМ	29,2 $\pm$ 8,4	28,6 $\pm$ 8,6	0,989
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	28,5 $\pm$ 6,2	24,8 $\pm$ 5,7	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м ²	9,9 $\pm$ 1,5	8,8 $\pm$ 1,5	0,0001

Таблица 3 / Table 3

Результаты непараметрического корреляционного анализа уровня IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса
Results of non-parametric correlation analysis of the level of IL-6 in blood serum with the main indicators of nutritional status

Показатель	Rs	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	-0,565	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	-0,561	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	-0,872	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	-0,743	0,0001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	-0,106	0,006
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	-0,660	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	-0,108	0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,455	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	-0,063	0,145
Окружность середины плеча бесфистульной руки, см	-0,512	0,0001
Окружность мышц плеча, см	-0,596	0,0001
Жировая масса тела, кг, БИМ	-0,264	0,0001
Процентное содержание жировой массы тела, %, БИМ	-0,096	0,014
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	-0,362	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м ²	-0,492	0,0001

Средняя концентрация IL-6 в сыворотке крови составила 11,1 [5,3;19,2] пг/мл. Выявлена взаимосвязь между уровнем IL-6 в сыворотке крови и длительностью ГД ($R_s=0,217$, $p=0,024$), но не с дозой диализа ($R_s=0,0002$, $p=0,999$). Средние значения IL-6 у пациентов без признаков БЭН составили 6,6 [3,7; 12,7] пг/мл, а у пациентов с БЭН практически в 3 раза выше – 22,5 [16,9; 26,7] пг/мл, $p=0,001$. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в который в качестве зависимой переменной включена БЭН, а в качестве независимой переменной уровень IL-6 в сыворотке крови, получены результаты, представленные в таблице 1.

Высокий уровень IL-6 в сыворотке крови увеличивает вероятность развития БЭН (по методу ISRNM) в 63,4 раза ($\chi^2=244,02$, $p=0,0001$).

Число случаев БЭН у пациентов с нормальным уровнем IL-6 в сыворотке крови составило 2 из 218, число случаев БЭН с повышенным уровнем IL-6 в

сыворотке крови – 158 из 427. Следовательно, синдром развился у каждого третьего обследованного с гиперцитокинемией.

Характер изменения основных показателей нутриционного статуса в зависимости от уровня IL-6 в сыворотке крови представлен в таблице 2.

У пациентов с повышенным уровнем IL-6 были выявлены статистически значимо более низкие значения показателей БЭН (ИМТ, индекса массы скелетной мускулатуры, а также общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и количества лимфоцитов крови), чем у пациентов с повышенным уровнем IL-6. При этом статистически значимых различий по процентному содержанию жировой массы тела, по данным БИМ, выявлено не было ($p=0,989$).

При проведении непараметрического корреляционного анализа уровня IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса получены результаты, представленные в таблице 3.

Результаты непараметрического корреляционного анализа выявили значимые отрицательные взаимосвязи между уровнем IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса.

При проведении непараметрического корреляционного анализа несколько неожиданным для нас оказалось отсутствие взаимосвязи между уровнями СРБ и IL-6 в сыворотке крови ($R_s = -0,047$, $p = 0,226$).

Далее был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали IL-6 в сыворотке крови, а в качестве независимых – основные показатели нутриционного статуса, представленные в таблице 3. В результате была получена следующая модель:

IL-6, пг/мл = $93,9 - 1,83,0 \times$ Альбумин в сыворотке крови, г/л – $0,211 \times$ Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ – $0,727 \times$ Окружность мышц плеча, см.

$R^2 = 0,646$, $F = 390,75$, $p < 0,0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методы диагностики БЭН, принятые в РФ и за ее пределами, имеют ряд отличий. Мы осознанно следовали рекомендациям International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), для того, чтобы иметь возможность сравнить распространенность данного синдрома в нашей стране с данными зарубежных исследователей. Выявленная нами распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение ГД, составила 24,9%, что сопоставимо с данными в экономически развитых странах. Развитие данного синдрома в общей популяции нередко связывают с изменениями, происходящими у лиц старческого возраста. Однако на нашей выборке была подтверждена взаимосвязь с длительностью ЗПТ, но не с возрастом. С одной стороны, это представляется логичным, так как старение, даже преждевременное, не сопровождается столь выраженной эндогенной интоксикацией, как тПН. С другой стороны – можно предположить, что диагностике и коррекции низкоуровневого системного воспаления уделяется недостаточно внимания.

Повышенные значения уровня IL-6 были определены у 66 % пациентов при отсутствии половых различий. Средние значения IL-6 у пациентов без признаков БЭН составили 6,6 пг/мл (что соответствует нормальным значениям IL-6 в сыворотке крови), а у пациентов с БЭН практически в 3 раза выше – 22,5 пг/мл. Данные однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что высокий уровень IL-6 в сыворотке крови в десятки раз увеличивает вероятность развития БЭН.

У пациентов с повышенным уровнем IL-6 отмечено значимое изменение практически всех показателей, характеризующих наличие БЭН, включая снижение индекса массы скелетной мускулатуры. При этом обращало на себя внимание отсутствие

статистически значимого снижения по процентному содержанию жировой массы тела по данным БИМ.

Результаты корреляционного анализа IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса позволяют считать наиболее важными показателями, ассоциированными с гиперцитокинемией среди биохимических маркеров, – уровень преальбумина и альбумина в сыворотке крови, а среди антропометрических – окружность середины плеча бесфистульной руки и окружность мышц плеча. При этом величина коэффициентов корреляции для последних двух показателей практически одинакова. Поэтому для практического врача в рутинной практике, вероятно, можно ограничиться определением окружности середины плеча бесфистульной руки при выявлении пациентов, подозрительных на наличие гиперцитокинемии.

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа также подтвердили, что уровень IL-6 наиболее тесно взаимосвязан с уровнем альбумина сыворотки крови, окружностью мышц плеча и массой скелетной мускулатуры. Все три показателя характеризуют гиперкатаболизм белка с истощением его соматического и висцерального пулов. Следовательно, можно считать, что даже начальное увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови требует активных действий для предотвращения развития БЭН.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют считать, что даже относительно небольшое увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови можно рассматривать как важный предвестник развития саркопении. Предполагаемый механизм связан с повышением экспрессии супрессора цитокинов SOCS-3 в мышцах. Высокий уровень SOCS-3 снижает синтез субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), благодаря чему он подавляет внутриклеточный инсулиновый сигнальный путь, что приводит к активации каспазы-3 и убиквитин-протеасомной системы [12, 13]. Однако персистенция гиперпродукции IL-6 стимулирует деградацию мышечных белков не только в связи с блокадой инсулин/PI3K/Akt-сигнального пути [14]. Одновременно отмечается экспрессия сигнального преобразователя и активатора транскрипции-3 (Signal Transducers and Activators of Transcription 3; Stat3), а в дальнейшем экспрессия миостатина в мышцах гемодиализных пациентов [14]. Увеличение продукции последнего происходит также в связи с тем, что Stat3 повышает экспрессию CCAAT/enhancer-binding protein δ (C/EBP δ) [15]. Отсутствие взаимосвязи между уровнем СРБ, одного из ведущих маркеров острого воспаления, и уровнем IL-6 в сыворотке крови мы рассматриваем как дополнительное косвенное подтверждение того, что

повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов, получающих ГД, можно рассматривать не как острофазовую воспалительную реакцию, а как проявление системного хронического воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что широкая распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, тесно взаимосвязана с нарушением баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов. Увеличение длительности ЗПТ сопровождается повышением уровня IL-6 в сыворотке крови. Следовательно, данный цитокин можно рассматривать как терапевтическую мишень профилактики и лечения саркопении у диализных пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition* 2018;28(6):380–392. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.006
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019;12(5):702–720. doi: 10.1093/ckj/sfz011
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(1): 61–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.045
4. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients* 2017;9(4):399. doi: 10.3390/nu9040399
5. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391–398. doi: 10.1038/sj.ki.5002585
6. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):254–262. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
7. Gregg LP, Carmody T, Le D et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Depression and Protein-Energy Wasting in Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2020;5(3):318–330. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.009
8. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):254–262. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
9. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr* 2016;26(3):183–189. doi: 10.1053/j.jrn.2015.11.003
10. Sabatino A, Regolisti G, Karupiah T et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr* 2017;36(3):663–671. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.007
11. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients* 2017;9(4):pii: E399. doi: 10.3390/nu9040399
12. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(9):504–516. doi: 10.1038/nrneph.2014.112
13. Rui L, Yuan M, Frantz D et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002;277(44):42394–42398. doi: 10.1074/jbc.C200444200
14. Zhang L, Ran L, Garcia GE et al. Chemokine CXCL16 regu-

lates neutrophil and macrophage infiltration into injured muscle, promoting muscle regeneration. *Am J Pathol* 2009; 175(6):2518–2527. doi: 10.2353/ajpath.2009.090275

15. Zhang L, Pan J, Dong Y et al. Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013; 18(3):368–379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012

Сведения об авторах:

Доц. Яковенко Александр Александрович, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Доц. Лаврищева Юлия Владимировна, канд. мед. наук 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, кафедра факультетской терапии с клиникой. Тел.: 8(921)7901007; e-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26.

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Associate professor Alexandr A. Jakovenko, MD, PhD 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Associate Professor Yulia V. Lavrischeva, MD, PhD 197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, Department of Faculty Therapy with Clinic. Phone: 8(921)7901007; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Prof. Aleksandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci Russia, 199106, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26.

Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6–8, Pavlov St. Petersburg State Medical, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 15.12.2022;
одобрена после рецензирования 01.04.2023;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 15.12.2022;
approved after reviewing 01.04.2023;
accepted for publication 10.04.2023.