

© А.А.Яковенко, Ю.Ю.Асанина, А.Г.Кучер, А.Ш.Румянцев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.393

А.А. Яковенко, Ю.Ю. Асанина, А.Г. Кучер, А.Ш. Румянцев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.A. Yakovenko, Yu.Yu. Asanina, A.G. Kucher, A.Sh. Rummyantsev

MODERN CONCEPTS OF MALNUTRITION IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: недостаточность питания, хроническое воспаление, лептин, гемодиализ.

Key words: malnutrition, chronic inflammation, leptin, hemodialysis.

Белково-энергетическая недостаточность – терминологические особенности

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – состояние, при котором потребность организма в белке и энергии не обеспечивается питанием [1; 2]. На основании Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра выделяют 3 основные формы БЭН: маразм, квашиоркор и маразм-квашиоркор.

Основными характеристиками маразма являются: пониженная масса тела, истощение энергетических (подкожно-жировая клетчатка) и периферических белковых (соматический пул) запасов (атрофия скелетных мышц), при сохранной функции печени и других внутренних органов (висцеральный пул белка) на фоне возможного иммунодефицита. Для квашиоркора характерно: масса тела повышенная или нормальная, сохранены запасы жира и соматического пула белка, снижены висцеральные белки (гипопротеинемия), отмечаются отеки, десквамация кожи и изменение ее дериватов, анорексия, дистрофические и функциональные нарушения висцеральных органов, в первую очередь гепатомегалия и печеночная дисфункция, возможен иммунодефицит. Сочетанной форме присущи: сниженная масса тела, черты белкового (периферического и висцерального), энергетического, а также иммунного дефицита [1, 3].

В литературе нет общепринятого термина для оценки состояния питания больного. Разными авторами используются понятия: состояние питания, пищевой статус, трофологический статус, белко-

во-энергетический статус, нутриционный статус. В дальнейшем мы будем употреблять термин нутриционный статус, как наиболее близкий к международной терминологии и отражающий в своем названии пищевой и метаболический компоненты состояния больного [4].

Важность нутриционного статуса в качестве прогностического фактора заболеваемости и смертности установлена многими исследованиями [5, 6]. Существенное влияние особенности нутриционного статуса оказывают на качество жизни больных [7, 8].

Роль БЭН в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом

Доказанным фактом считается, что низкое потребление белка и энергии вследствие ограниченных диетических предписаний, расстройств вкусовых ощущений и связанной с уремией анорексии является причиной развития БЭН у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) [9], притом, что далеко зашедшие проявления недостаточности питания, связанные только с потреблением питательных веществ, сравнительно редки, в том числе и у больных на ГД [4]. Таким образом широкое распространение неадекватного нутриционного статуса, несмотря на сравнительно адекватное потребление пищевого белка и энергии, наводит на мысль, что БЭН – это не единственная причина плохого состояния питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Кроме того, определение БЭН не объясняет наблюдаемого сочетания метаболических и

гормональных нарушений, приводящих к состояниям катаболизма белка и утрате обезжиренной массы тела, связанной с уремией и самой процедурой ГД. Данный факт, а также ряд научных работ [4], позволяют предполагать, что плохое состояние питания, наблюдаемое у больных на ГД, может быть лучшим образом названо «уремическая недостаточность питания», поскольку этот термин символизирует единственную в своем роде форму недостаточности питания, связанную с индуцированными уремией и ГД осложнениями.

Факторы, способствующие развитию «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

У 20–60 % пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение ГД, выявляются разнообразные нарушения гомеостаза вследствие недостаточности питания [10, 11, 12]. Это обусловлено многообразными причинами, являющимися проявлениями расстройств метаболизма, которые свойственны самой ХПН, а также присоединению факторов, связанных с процедурой ГД [13]. К ним относятся:

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализате, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Продолжающаяся уремическая интоксикация при недостаточной адекватности диализа, способствующая появлению тошноты, рвоты, снижению аппетита, увеличению метаболического ацидоза.

3. Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов – инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон.

4. Низкая физическая активность диализных больных.

5. Интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта со скрытыми кровотечениями и т.д.

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

7. Лечение различными медикаментами, в том числе глюкокортикоидными гормонами.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

9. Токсические фракции среднемолекулярных пептидов, в норме выводимые почками, в том числе лептин.

10. Признаки хронического воспаления.

Во время каждого сеанса ГД происходят неиз-

бежные потери в диализат олигопептидов, аминокислот и белка [14]. В ранних исследованиях [15] и в ряде последующих работ было показано, что при использовании диализа с низкой скоростью потока во время каждого сеанса ГД потери свободных аминокислот составляют 5–8 г. Кроме того, утрачиваются аминокислоты в составе пептидов [16]. Таким образом, общие потери составляют 9–13 г за сеанс, доходя до 27–39 г в неделю. При использовании во время процедуры ГД высокопроницаемых мембран и увеличении скорости потока крови потери аминокислот увеличиваются на 30%, а также появляется значимая потеря белков сыворотки крови, в частности альбуминов, которая многократно возрастает при повторном использовании диализаторов после их отмывания [16]. Через диализную мембрану происходит также потеря глюкозы. Если используется диализат без добавления глюкозы, то ее потери составляют до 25 г за один сеанс [17]. При ГД происходит потеря водорастворимых витаминов, которые играют важную роль в адекватной утилизации питательных веществ. Установлено снижение уровня тиамина, фолиевой кислоты и пиридоксина, которые принимают участие в обмене аминокислот [18, 19].

Потери крови, связанные с техническими особенностями процедуры гемодиализа, частыми заборами крови для проведения анализов, оцениваются от 2 до 5 л в год [20], что требует дополнительного поступления питательных веществ, макроэлементов. Кроме того, анемия еще более ограничивает физическую активность, приводя к повышенной утомляемости.

Некоторые больные при лечении ГД вынуждены получать высокие дозы различных препаратов, в том числе и глюкокортикоидов. Катаболический эффект этих гормонов изучен достаточно хорошо. Показано, что при лечении этими препаратами развивается отрицательный азотистый баланс за счет распада мышечного белка [21]. Кроме медикаментозного введения у гемодиализных больных может иметь значение стимуляция выработки глюкокортикоидов вследствие голодания и метаболического ацидоза [22].

Несомненна также роль эндокринных нарушений. Известно, что инсулин является главным анаболическим гормоном, стимулирующим синтез мышечного белка и подавляющим его распад [23, 24]. У больных, получающих лечение ГД, регистрируется пострецепторный дефект восприимчивости тканей к инсулину [4], что ведет к инсулинорезистентности и непереносимости глюкозы. Доказана связь развития инсулино-резистентности и вторичного гиперпаратиреоза [25, 26], всегда имеющего

место у больных с терминальной почечной недостаточностью. К тому же, гиперпаратиреоз сам по себе является мощным катаболическим фактором, усиливая расщепление мышечных белков [27].

Оказывает влияние на метаболизм повышение концентрации глюкагона, нарушение обмена гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что, согласно недавним исследованиям, представляется существенным фактором в развитии недостаточности питания [28, 11]. Гормон роста и IGF-1 оказывает у взрослых анаболическое воздействие, а именно: повышение синтеза белка, мобилизация жировых запасов и увеличение глюконеогенеза. При развитии почечной недостаточности происходит снижение концентрации этих гормонов в крови и нарушение их действия на тканевом уровне [29, 30].

В работах различных исследователей показана роль метаболического ацидоза как значимого катаболического фактора. С нарастанием ацидоза происходит увеличение скорости распада белка и ускорение окисления аминокислот [31, 32]. Дальнейшие исследования W.E.Mitch и соавт. [33] показали, что ответственными за индуцируемое ацидозом расщепление белков несут АТФ-зависимые протеолитические системы. Ацидоз при уремии также стимулирует окисление эссенциальных аминокислот в мышцах [34, 35], в особенности аминокислот с разветвленной углеродной структурой (валин, лейцин, изолейцин). В частности, J.Bergstrum и соавт. [36] показали, что имеет место выраженная линейная зависимость между степенью ацидоза и концентрацией свободного валина в мышцах гемодиализных больных.

В этой связи на характер пищевого статуса оказывает влияние тип проводимого ГД. В работах отечественных и зарубежных авторов показано повышение белкового катаболизма при применении ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным ГД [37]. Считается, что положительное влияние бикарбонатного ГД достигается за счет лучшей коррекции ацидоза [38].

Важнейшим фактором, определяющим состояние питания у диализных больных, является адекватность дозы диализа, которую можно определить, рассчитывая уравнение кинетики мочевины (Kt/v) [39] или процент очищения от мочевины [40].

С помощью этого уравнения вычисляется клиренс продуктов жизнедеятельности, обычно известный в виде Kt/v , т.е. количество мочевины, удаляемой из плазмы на протяжении времени диализа делится на объем распределения мочевины, обозначающий общее содержание жидкости в организме (K – клиренс диализатора, v – объем рас-

пределения мочевины, t – время сеанса диализа). Минимально допустимым значением Kt/v большинство авторов полагает 1,2, а процент очищения от мочевины – не ниже 65 [41]. Более низкие показатели свидетельствуют о недостаточности диализа, что может приводить к нарастанию симптомов уремии [41].

На адекватность потребления питательных веществ оказывает влияние также развитие пищевых привычек при использовании в терапии хронической почечной недостаточности малобелковой диеты на додиализном этапе [42], изменение вкусовых ощущений при интенсивной лекарственной терапии, снижение перистальтики кишечника (особенно у больных диабетом) [43], а также депрессивный синдром, низкая физическая активность вследствие наличия анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, поражения опорно-двигательного аппарата [44].

Уремия приводит к нарушению иммунного статуса у больных, получающих лечение ГД [45]. У гемодиализных больных выявляются дефекты клеточно-опосредованного иммунитета, снижение гиперчувствительности замедленного типа, что в свою очередь увеличивает риск развития инфекций и септицемии [46]. При инфекционных осложнениях потребность в белках существенно увеличивается [47].

Роль лептина в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

Признаками тяжелой уремической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота [48], которые частично регрессируют после начала заместительной терапии ГД. Данный факт позволил предположить существование токсических фракций среднемолекулярных пептидов, выделяющихся в норме с мочой, увеличение концентрации которых при прогрессировании ХПН ответственно за развитие этих симптомов [49, 50]. Подтвердить эту теорию позволило открытие в 1994 году гормона лептина.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (*ob*) с использованием позиционного клонирования было опубликовано Y.Zhang и соавт. [51]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «leptos» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена *ob* – лептин – является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса 16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, а также цитокины [52]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в небольшом количестве – бурой (внутренний жир) [53, 54]. Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания [55]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также множеством других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов, TNF- α , эстрогенов, а снижается посредством β 3-адренергической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина [56].

В 1995 и 1996 г.г. были идентифицированы рецепторы лептина [57, 58, 59]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1-го класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [60]. В органах лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [57]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [58, 59]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb, именно ее посредством и действует лептин [57]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе и жировых тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [61].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида X (НПХ), белка, родственного белку agouti (БрБА) и меланинконцентрирующего гормона (МКГ) в нейронах, которые стимулируют аппетит, а с другой – активирует экспрессию генов α -меланоцитстимулирующего гормона (а-МСТГ) и CART (cocaine amphetamine regulated transcript) в нейронах, которые вызывают снижение потребления пищи. В обоих случаях действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне [62]. В дальнейшем были описаны другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, повышение экспрессии и действия TGF- β 1,

влияние на рост опухолей и инвазию, влияние на репродуктивную систему, стимуляцию ангиогенеза, регуляцию остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма [63, 64]. Исходя из основных функций гормона, лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови [65], и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство резистентности к лептину, т.е. снижению чувствительности к физиологическому воздействию лептина, приводящая к компенсаторному увеличению уровня лептина в плазме. До настоящего времени причина лептинорезистентности остается не вполне ясной.

Лептин устраняется из кровотока вследствие фильтрации клубочков, с последующим метаболическим расщеплением в канальцах почек [65]. Доказана прочная отрицательная корреляция между лептином и уровнем клубочковой фильтрации у больных с различной степенью ХПН [66]. В ходе различных работ было подтверждено, что у гемодиализных больных, как мужчин, так и женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [67, 68], при том, что после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [69].

Как уже указывалось выше, для ХПН в целом характерна гиперлептинемия. Ввиду того, что лептин обладает функциями, влияющими на прием пищи и расходование энергии, были сделаны предположения, что гиперлептинемия у больных с ХПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения) [70, 71]. Хотя эти взаимосвязи и кажутся вполне логичными, однако на сегодняшний день имеются противоречивые взгляды в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания.

Так в исследовании M.Bossola и соавт. [68] было показано, что уровень лептина сыворотки и показатели соотношения лептин/ИМТ не обнаруживают различий у гемодиализных больных с анорексией и без анорексии. Также не было найдено статистически значимых различий исходя из уровня лептина сыворотки и соотношения лептин/ИМТ между больными при потреблении энергии <30 и >30 ккал/сутки и между больными при потреблении белка <1.2 или >1.2 г/кг/сутки. Что показывает, что лептин не может играть главную патогенетическую роль в анорексии у гемодиализных больных.

Наиболее вероятной причиной более высокого уровня лептина сыворотки у гемодиализных больных по сравнению со здоровыми людьми является относительная лептинорезистентность. В работах M.Kayardi и соавт. [72] выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем лептина сыворотки и ИМТ, и толщиной КЖС над трицепсом (которая показывает % жира в организме), что позволяет использовать лептин как маркер недостаточности питания при оценке данного параметра у гемодиализных больных и ставит под сомнение значимость лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

В то же самое время работа W.Cheung и соавт. [73] показала, что уремическая кахексия ослаблена у мышей db/db, модели недостаточности рецепторов лептина. Нефроэктомия у таких мышей не ведет к изменениям в прибавке в весе тела, составе тела, основном обмене и действенности потребления пищи. Таким образом, лептин может играть важную роль в регуляции аппетита, составе тела и интенсивности обмена веществ при уремии. Также наглядно показано, что уремическая кахексия у экспериментальных животных может быть ослаблена за счет центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокированная МК4-Р, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона. У этих животных при применении антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефроэктомия не вызывала изменений аппетита, а при отсутствии применения центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефроэктомия приводила к снижению аппетита. Также в эксперименте показано, что центральное введение белка, родственного белку ag-out1, у диких мышей после нефроэктомии приводит к уменьшению интенсивности уремической кахексии (в виде увеличения потребления пищи, приращению веса тела, за счет как обезжиренной, так и жировой массы), что связано с тем, что белок, родственник белку ag-out1, является антагонистом α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокированная МК4-Р, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона.

Кроме того, была наглядно показана значимая прямая корреляция между лептином и концентрацией С – реактивного белка (СРБ) у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Это наводит на мысль о том, что воспаление – важный фактор, который способствует гиперлептинемии при ХБП [74]. Исследования показали, что у больных на ГД при потере обезжиренной массы тела имел место высокий уровень СРБ. Также значимое увеличе-

ние в концентрации лептина сыворотки отмечалось у больных на ГД при потере обезжиренной массы тела, тогда как таких изменений не было у больных на ГД с приростом обезжиренной массы тела. Создается впечатление, что гиперлептинемия может быть важной причиной уремической кахексии [75]. В исследовании R.Pesóits-Filho и соавт. [76] с участием 149 гемодиализных больных обнаружена позитивная корреляция между интерлейкином-6 (IL-6) и уровнем лептина сыворотки, эти результаты позволяют предположить, что повышенная при терминальной ХБП концентрация свободно циркулирующего биоактивного лептина может быть сопряжена с недостаточностью питания, связанной с воспалением [76]. S.Voegeling и G.Fantuzzi [77] показали, что воспаление, индуцированное инъекциями липополисахаридов, сочетается с значимым увеличением уровня лептина сыворотки и с минимальным увеличением концентрации растворимых лептинсвязывающих рецепторов, что, вероятно, свидетельствует в пользу того, что концентрация свободно циркулирующего биоактивного лептина присутствует в модели кахексии, связанной с инфекцией. Кроме того, Q.H.Nuang и соавт. [78] нашли, что анорексия, индуцированная инъекциями липополисахаридов, может быть устранена посредством центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона.

Наличие столь противоположных данных требует дальнейших научных изысканий в данном направлении с целью уточнения роли лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

Роль хронического воспаления в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

Недавними исследованиями было показано, что у больных с терминальной стадией ХБП имеет место широкое распространение повышенных уровней маркеров воспаления [45, 79]. P.L.Kimmel и соавт. [45] сообщили, что средние концентрации большинства провоспалительных цитокинов у хронических диализных больных в 7 раз выше, чем у здоровых лиц в контроле. Помимо этого, в ходе ряда исследований было показано, что уровни СРБ, маркера острофазовых реакций, значительно повышены у больных на ГД [80, 81]. Причины хронического воспаления у диализных больных обусловлены многими факторами [82, 83], а именно:

1. Сниженный клиренс цитокинов и накопление токсической фракции средних молекул (в том числе паратгормона, лептина) вследствие сниженной функции почек.

2. Активация системы комплемента, обусловленная контактом крови с гемодиализной мембраной при проведении процедуры ГД.

3. Перенос эндотоксинов (обратная фильтрация).

4. Катаболизм белка.

5. Сосудистый доступ (различные трансплантаты, катетеры).

6. Ряд сопутствующих заболеваний, в том числе хронические инфекции, сахарный диабет, атеросклероз, застойная сердечная недостаточность.

Интересен тот факт, что маркеры воспаления и уремическая недостаточность питания имеют тенденцию к сосуществованию у больных, получающих лечение ГД. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании A.R. Qureshi и соавт. (1998) [84] у гемодиализных больных. У этих больных при тяжелой «уремической недостаточности питания» отмечено наличие в 4 раза более высокой растространенности хронического воспаления (СРБ > 20 мг/л), чем у больных с отсутствием нарушения питания.

Воздействия хронического воспаления на метаболизм и на питание могут быть разнообразны и включают в себя: анорексию, увеличение расщепления белка скелетных мышц, увеличение катаболизма белка в условиях целостного организма, опосредованный цитокинами гиперметаболизм и нарушения взаимосвязи в системе гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 [85, 82].

Эти воздействия теснейшим образом напоминают метаболические нарушения, ведущие к «уремической недостаточности питания», наблюдаемой у диализных больных. Эти данные, равно как и тот факт, что хроническое воспаление и «уремическая недостаточность питания» весьма распространены у диализных больных и имеют тенденцию к сосуществованию, привели нас к мнению, что хроническое воспаление, наблюдаемое у диализных больных, является одним из причинных факторов для развития недостаточности питания у этой группы больных.

Анорексия – это хорошо доказанный метаболический эффект воспаления. Очевидно, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) за счет своего прямого влияния на центр насыщения приводят к развитию анорексии. В ряде работ показана роль простагландинов в развитии анорексии, профилактическое использование противовоспалительных средств притупляет аноректическое воздействие цитокинов [86]. Далее исследования на животных также показали увеличение расщепления мышечного белка скелетных мышц при введении TNF- α (с IL-1 или без IL-1) [87]. Повышенные уровни IL-6 также сочетаются с увеличением

протеолиза мышц, и введение антител к рецептору IL-6 может блокировать этот эффект [88]. Таким образом, сочетанное присутствие сниженного потребления питательных веществ и состояния увеличенного расщепления белка ухудшает суммарный азотистый баланс, предрасполагая больных, получающих ГД, к ускоренному развитию недостаточности питания.

Другим хорошо известным влиянием хронического воспаления является активация системы комплемента. В основе активации данной системы лежит использование биологически несовместимых мембран. Экспериментально доказано [89], что применение биологически несовместимых мембран влияет на катаболизм белка. В ходе других исследований [90] выявлено, что использование биологически совместимых мембран сочеталось со значимо более высокими концентрациями альбумина сыворотки и инсулиноподобного фактора роста-1 сыворотки, а также со значимо более высокой прибавкой в весе по сравнению с использованием биологически несовместимых мембран (купрофан, ацетат и диацетат целлюлозы).

Хроническое воспаление также сочетается с опосредованным цитокинами гиперметаболизмом, 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 [91]. Больным, получающим хронический ГД, свойственно значительное увеличение основного обмена, даже в условиях использования биологически совместимых мембран [92, 93]. При таких условиях хронические диализные больные подвержены риску выраженного негативного азотистого баланса, предрасполагающего их к «уремической недостаточности питания», поскольку потребляемая ими диетическая энергия часто оказывается неадекватной для компенсации наличия у них увеличенного основного обмена [94].

Хроническое воспаление индуцирует снижение в произвольной активности и заболевания, инициирующие воспаление, могут потребовать постельного режима. Пролонгированное снижение мышечной активности сочетается с мышечной слабостью, атрофией мышц и негативным азотистым балансом. Все это ведет к утрате обезжиренной массы тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Torun B, Chew F. Protein – energy malnutrition / Modern nutrition in Health and Disease. (8th ed.) / Shils ME, Olson JA, Shike M. *Williams and Wilkins* 1994; 950-976

2. Sardesai VM. Fundamentals of nutrition. In: Dekker M (ed). *Introduction to Clinical Nutrition*. New York: Sardesai 1998; 1-13
3. Луфт ВМ, Хорошилов ИЕ. Нутриционная поддержка больных в клинической практике.– СПб.: Изд. ВМедА 1997; 1-8
4. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem: Review. *Seminars in Dialysis (Cambridge, Ma)* 2003; 16(3): 224-232
5. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman EA (ed). *Death on Hemodialysis*. Amsterdam: Kluwer Academic 1994; 121-141
6. Schofield C, Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? *Bull World Health Organ* 1996; 74(2): 223-229
7. Шостка ГД, Долгодворов АФ, Команденко МС. Показания к началу гемодиализной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1999; 3(1): 14-19
8. Larsson J, Akerlind I, Permerth J, Hornqvist JO. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients. *Eur J Surg* 1994; 160(6-7): 329-334
9. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-S70
10. Chertow GM, Bullard A, Lazarus JM. Nutrition and the dialysis prescription. *Am J Nephrol* 1996; 16(1) 79-89
11. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(2): 343-357
12. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56(1): 353
13. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44(3) 484-494
14. Delege MH, Kirby DF. Nutrition and renal disease. Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice. Kirby DF, Dudrick SJ – CRC Press: Boca Ratin-Ann Arbor-London-Tokyo 1994; 197-214
15. Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH et al. The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 309-313
16. Kaplan AA, Halley SE, Lapkin RA, Graeder ChW. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialyzes. *Kidney Int* 1995; 47(2): 573-578
17. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P et al. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978; 31(10): 1870-1875
18. Kopple JD, Mercurio K, Blumenkrantz MJ et al. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int* 1981; 19(5): 694-704
19. Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace elements vitamins in renal disease. Nutrition and the Kidney. Mitch W.E., Klahr S. Boston : Little, Brown and Co. 1993; 114-131
20. Beto JA. Which diet for which renal failure: making sense of the options. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(8): 898-903
21. Kayali AG, Young VR, Goodman MN. Sensitivity of myofibrillar proteins to glucocorticoid induced muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1987; 252: E621-E626
22. Mitch WE, Price SR, May RS et al. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(2): 224-228
23. Louard RJ, Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm skeletal muscle. *J Clin Invest* 1992; 90: 2348-2354
24. Nair KS, Ford GC, Ekberg K et al. Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1995; 95: 2926-2937
25. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67(2): 563-568
26. Mac RHK, Bettinelli A, Turner C et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 229 – 233
27. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983; 71(6): 1806-1821
28. Krieg J Jr, Santos F, Chan JCM. Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney. *Kidney Int* 1995; 48(2): 321-336
29. Chan W, Valerie KC, Chan JCM. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: Growth hormone resistance and nutritional intake. *Kidney Int* 1993; 43(4): 790-795
30. Schaefer F, Chen Y, Tsao T et al. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 2001; 108: 467-475
31. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; .265: 230-235
32. Loudon JD, Roberts RR, Goodship THS. Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: S85-S88
33. Mitch WE, Price SR, May RS et al. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(2): 224-228
34. Rosman JB, Brandl M, Langer K. Amino acid profiles during prolonged dietary protein restriction. *Contrib Nephrol* 1990; 81: 188-193
35. Garidotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999; 15(2): 145-155
36. Bergstrum J, Alvestrand A, Fьrst O. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int* 1990; 38: 108-114
37. Knoflach A, Binswanger U. Acetate (A) vs. Bicarbonate (B) buffered dialysis: Extraction of urea. *Kidney Int* 1994; 45(6): 1785-1795
38. Bastani B, Meneely M, Schmitz PG. Serum bicarbonate is an independent determinant of protein catabolic rate in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16(5): 382-385
39. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/v, PCRn, eKt/v, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 295 – 304
40. Owen WF, Lew NL, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 1001-1006
41. Alvestrand A, Gutierrez A. Relationship between nitrogen balance, protein, and energy intake in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 130-133
42. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V et al. Factors influencing dietary compliance in patients with chronic renal failure on unsupplemented low-protein diet. *Cotrib Nephrol* 1990; 81: 9-15
43. Bergstrum J. Nutrition and mortality in hemodialysis (Review). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(5): 1329-1341
44. Evans RW, Mannien DL, Garrison LR et al. The quality of life of patient with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312(9): 553-559
45. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1): 236-244
46. Mattern WD, Hak LS, Lamanna RW et al. Malnutrition, altered immune function, and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1982; 1(4): 206-218
47. Lesourd BM, Mazari L. Immune responses during recovery from protein-energy malnutrition. *Clin Nutr* 1997; 16 [Suppl 1]: 37-46
48. Bergstrum J. Anoxia in dialysis patients. *Seminars Nephrol* 1996; 16(3): 222-229
49. Bergstrum J, Mamoun AH, Anderstam B et al. Middle molecules (MM) isolated from uremic ultrafiltrate (UF) and normal urine induce dose-dependent inhibition of appetite in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 488
50. Румянцев АШ, Козлов ВВ, Казначеева ИГ. Средние молекулы. Лечение хронической почечной недостаточности. Под ред. С.И. Рябова.-СПб.: Фолиант 1997; 345-367
51. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995; 372: 425-432

52. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556
53. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738
54. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282
55. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 191-195
56. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
57. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
58. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-495
59. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
60. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
61. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82(1): 4-11
62. Планков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34(2): 3-20
63. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002; 60(10,pt2): S15-S19
64. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function (review). *J of endocrinology (Bristol)* 2004; 181(1): 1-10
65. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clinical physiology (Oxford)* 1998; 18(5): 399-419
66. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
67. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004; 97(3): 73-75
68. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant (Oxford)* 2006; 21(4): 1125-1126
69. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early posttransplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276-2280
70. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303-1309
71. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114-1120
72. Kayardi M, Icagasioglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure. *Saudi medical journal (Riyadh)* 2006; 27(4): 477-481
73. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-1665
74. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
75. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303-1309
76. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817
77. Voegelings S, Fantuzzi G. Regulation of free and bound leptin and soluble leptin receptors during inflammation in mice. *Cytokine* 2001; 14: 97-103
78. Huang QH, Hrubby VJ, Tatro JB. Role of central melanocortins in endotoxin – induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 276: R864-R871
79. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636
80. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911
81. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
82. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars Dial* 2000; 13: 163-175
83. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557
84. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-782
85. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S113-S117
86. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis. *Blood Purif* 1996; 14: 388-394
87. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ et al. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-1622
88. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 244-249
89. Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergstrom J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 487-494
90. Parker III TF, Wingard RL, Husni L et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-556
91. 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: 2379-2386
92. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2646-2653
93. 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: E107-E116
94. Neyra RN, Chen KY, Sun M et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 9: 134-139

Поступила в редакцию 15.08.2006 г.