

Ортикбоев Ж.О

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ «НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА» С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

60

Цель исследования. Уточнить значение интерлейкина-6 в патогенезе «Нарушений нутритивного статуса» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).
Материалы и методы. Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек Vстадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте 52,2±1,3 года. Причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) во всех случаях был первичный гломерулонефрит. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение 6,4±1,1 года. Для



оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники в течение недели. У 78 пациентов определен спектр провоспалительных цитокинов - интерлейкины - 2, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон гамма (IFN- γ), TNF- α с помощью Human 8-plexApanel (171-A11080) фирмы Bio-rad, США, методом, основанным на селективном связывании определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител.

Результаты. Выявлена взаимосвязь между повышением уровня интерлейкина-6 и «Нарушений нутритивного статуса» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Показано, что увеличение длительности гемодиализной терапии сопровождается усилением признаков хронического воспаления. Заключение. Повышение уровня IL-6 сыворотки крови может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом [1]. После пяти лет терапии гемодиализом (ГД) доля больных с НП составляет 40-50% и продолжает нарастать в дальнейшем [2]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у гемодиализных больных [1]. При наличии недостаточности питания, по данным В.А. Соорега соавт. [3], риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД. Основными причинами НП являются снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (ТПН), а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД [4,5], в частности, накопление токсической фракции пептидов средней молекулярной массы, в норме выводимой почками [4,5]. Не менее важной представляется роль хронического воспаления в развитии недостаточности питания у больных на ГД [6,7].

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

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

одним из причинных факторов для развития недостаточности питания у этой группы пациентов [6,7].

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

Цель работы - уточнить значение интерлейкина-6 в патогенезе «В нарушений нутритивного статуса» у пациентов с ТПН, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Материалы и методы

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

Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ года. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «HospalIntegra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2-2,0$ м². Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4 - 5,5 ч. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [12]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10-23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23-25,5 см у мужчин и 21-23 см у

женщин), активной массы тела [13]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ - AP - 01 фирмы «Диамант», Россия, с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1 - 27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10 - 23% от общей массы тела) [13]. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [13,14]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные Американской ассоциацией диетологов [15].

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

Материал для исследования был получен вне зависимости от состояния натошак и собран непосредственно перед сеансом ГД. Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа Vacutainer (BectonDickenson, США), и доставляли в лабораторию в течение одного часа. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин, а затем помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см³ и хранили при температуре -25°C, вплоть до момента исследования. Статистический анализ проводили с использованием параметрических и при помощи непараметрических методов пакета Statistica, ver6,0. считали Статистически значимой величину двустороннего $p < 0,05$.

**Результаты и
обсуждение**
С учетом
данных о
заболеваниях,
приведших к

развитию ТИН, были получены следующие результаты, представленные в табл. 2.

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

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

В целом группа характеризовалось наличием умеренной анемии, лимфопении, гипоальбуминемии при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Иоказатели общего холестерина и триглицеридов колебались в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали ТИН. Величина показателя Δ свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Иоказатели кислотно-основного состояния свидетельствовало о наличии метаболического ацидоза.

Показатели фактической массы тела и ИМТ достоверно не отличались между мужчинами и женщинами, при этом ИМТ у мужчин варьировал в пределах варианта нормы, а у женщин - несколько превышал предельно допустимые значения. С учетом отношения ФМТ/РМТ у женщин отмечалась склонность к ожирению, при этом мужчины характеризовались к сохранению нормального масса тела ($p < 0,001$). Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы были нормальными, а у женщин - повышенными ($p < 0,001$) Иоказатели мышечной массы были снижены у мужчин и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным биоимпедансометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по данным калиперометрии, эти различия были недостоверны ($p = 0,840$). Ири этом показатели мышечной массы, по данным биоимпедансометрии, как у мужчин так и у женщин, были ниже предельно допустимых величин.

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

Таблица 2

Диагноз		Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Первичный	мембранозно-пролиферативный	42	23	19	50,1±1,7
Хронический	мезангиально-пролиферативный	8	3	5	57,8±2,2
Гломерулонефрит	мембранозный	11	6	5	61,2±6,0
	без морфологической верификации	25	14	11	49,4±4,5
Всего		86	46	40	52,2±1,3

сыворотки.

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

1) прямого ингибирующего влияния провоспалительных цитокинов на центр насыщения;

- 2) ингибирующего влияния на адипогенез и снижения секреции адипоксатина;
- 3) угнетения синтеза липопротеинлипаз в адипоцитах, что ведет к снижению синтеза жирных кислот и увеличивает расщепление жира в жировых клетках;
- 4) супрессии генов факторов липогенеза;
- 5) стимулирования апоптоза адипоцитов

При проведении статистической обработки материала нами была получена положительная взаимосвязь между уровнем IL-6 сыворотки крови и длительностью ГД, что указывает на усиление

ПЕДИАТРИЯ

воспаления в патогенезе развития НП, а также факт, свидетельствующий об усилении признаков хронического воспаления в зависимости от сроков гемодиализа, смежно сделать вывод, что хроническое воспаление, являясь значимым фактором развития НП у гемодиализных больных, усиливает свое влияние при увеличении сроков ГД-терапии. Таким образом, мсгжно думать, что у клинически стабильных гемодиализных больных повышение IL-6 является фактором «позднего» развития НП. В таком случае слабую выраженность влияния хронического воспаления на развития НП в нашем исследовании можно

объяснить только клинической стабильностью больных, но и относительно средним сроком гемодиализной терапии.

Выводы

1. Увеличение длительности гемодиализной терапии сопровождается усилением признаков хронического воспаления.
2. Повышение уровня IL-8 в сыворотке крови является важным патогенетическим звеном в развитии «Нутритивной недостаточности» у пациентов с ТПН, получающих лечение хроническим ГД.

Литература

1. Гилевич А.В. Кожная электроимпедансометрия в оценке адекватности общей анестезии: автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск. 1996:18.
2. Федорова Ю.Ю. Факторы, влияющие на частоту интрадиализной гипотонии у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Материалы ХУШсероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». 2013:424-425.
3. Шишкин А. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе интрадиализной гипотонии (обзор литературы). Ю. Ю. Федорова. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2012;3:23-33.
4. Janssen I., Heymselfield S.B., Baumgartner R.N., Ross R. J. Appl. Physiol. 2000;(89)2:465-471.
5. Zhou Y.L., Liu H.L., Duan X.F. et al. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension. Nephrol. Dial. Transplant. 2006;21:3231-3237.
6. Строков А.Г., Терехов В.А. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2010;12:101-105.
7. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. Нефрология и диализ. 2009;11:146-222.
8. Gabrielli D., Krystal B., Katzarski K. Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. J. Nephrol. 2009;22:232-240.
9. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. Am J ClinNutr. 2004;(80)2:299-307.
10. Hallikainen M, Kolehmainen M, Schwab U et al. Serum adipokines are associated with cholesterol metabolism in the metabolic syndrome. ClinChimActa. 2007; (383)1-2:126-132.
11. Асадов, Д. А., А. Б. Яркулов, and Д. И. Ахмедова. "Анализ причин младенческой смертности в Республике Узбекистан и пути ее снижения." Педиатрия 1 (1999): 10-16.
12. Акрамова, Хурсаной Абдумаликовна, Дилорам Илхамовна Ахмедова, and Зарина Руслановна Хайбуллина. "АУТОАНТИТЕЛА, ПРОФИЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ." Journal of cardiorespiratory research 1.1 (2022): 13-18.
13. Akcura, F., D. Ahmedova, and P. Menlikulov. "Health For All: A Key Goal for Uzbekistan in the New Millennium." Tashkent: United Nations Development Programme (2006).