

© Лапчинская И.И., Кишко Р.М., Семенец Е.Л., 2009

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.611-002.2]-078-092

ЛАПЧИНСКАЯ И.И., КИШКО Р.М., СЕМЕНЕЦ Е.Л. *
LAPCHYNSKA I.I., KYSHKO R.M., SEMENETZ YE. L. *

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ THE CHRONIC INFLAMMATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Украинская военно-медицинская академия МО Украины
Главный военный клинический госпиталь МО Украины*

Ключевые слова: хроническое воспаление, гемодиализ, сердечно-сосудистые осложнения, атеросклероз, острофазные белки, синдром сниженного питания.

Резюме. Обзор современной литературы посвящен проблеме хронического воспаления у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, причинам и факторам его развития, механизмам прогрессирования. Особое внимание уделено связи воспаления с атеросклерозом, с активацией системы перекисного окисления липидов. Освещена тактика обследования и лечения пациентов с синдромом сниженного питания, с признаками хронического воспаления, получающих лечение программным гемодиализом.

Summary. The current literature review is devoted to the problem of chronic inflammation in patients on programm hemodialysis, its etiology and factors of its development, mechanisms of progression. The great attention is paid to the connections of inflammation with atherosclerosis, with the activation of lipid peroxidation system. The diagnostic and treatment tactic of patients on programm hemodialysis with malnutrition syndrome and signs of chronic inflammation is elucidated.

Хроническое воспаление (ХВ) является постоянным признаком хронической почечной недостаточности (ХПН) [22, 43]. 30-50% пациентов с ХПН имеют серологические признаки активного воспаления [22, 40]. У пациентов на программном гемодиализе (ГД) к **уремическим факторам развития ХВ** добавляются **факторы ХВ, связанные с ГД** (биосовместимость мембраны, гепаринов, диализата, влияние качества катетера и т.д.)

ХВ тесно связано с прогрессированием атеросклероза и сердечно-сосудистыми осложнениями (КВО) [3,5,42,47]. Даже в макроскопически интактных артериях при уремии наблюдаются явления, которые лучше всего могут быть охарактеризованы как хронический воспалительный процесс [41]. Размер атеросклеротических бляшек у пациентов с ХПН коррелирует с концентрацией в крови острофазных белков, бляшки больше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек, толще интима артерий, а при терминальной стадии диабетической нефропатии наблюдается и медиальная кальцификация (медиальный склероз Monkenberg) [42, 47]. Липопротеины (ЛП) относятся к острофазным белкам. Уровни антиатерогенных белков - аполипопротеина А 1 и ЛП высокой плотности у пациентов на ГД снижены. Аргументы, подтверждающие роль ХВ в патогенезе атеро- и артериосклероза при терминальной ХПН:

- клетки, которые находят при ранних атеросклеротических поражениях, являются типичными вос-

палительными клетками (моноциты\макрофаги и Т-лимфоциты);

- уже при начальном артериосклерозе обнаруживается увеличение содержания кислородных радикалов в стенках сосудов и увеличение активности липооксигеназы;

- степень артериосклероза коррелирует с повышением плазменных уровней острофазных белков;

- склерозированная артерия продуцирует гидролазы, адгезивные молекулы, цитокины и факторы роста, характерные для ХВ;

- обнаружена четкая корреляционная зависимость между маркерами ХВ и выраженностью ИБС у пациентов на ГД [41, 47].

Активация моноцитов и макрофагов также принимает участие в кальцификации сосудов благодаря:

- клеточно-клеточному взаимодействию;

- повышению продукции провоспалительных цитокинов, лептина;

- остеопонтина (секретируется макрофагами, важный регулятор воспаления и биоминерализации, коррелирует со степенью медиальной кальцификации сосудов) [31].

ХВ является составной частью **синдрома сниженного питания** (ССП) I и особенно II типа [19, 25, 40]. Развитие ССП является причиной летальных КВО у 50% пациентов на ГД. ССП включает развитие гипоальбуминемии, ускоренное формирование атеросклероза, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ХВ. Этиология ССП комплексная: анорексия, тошнота, рвота, обусловленные уремиической интоксикацией, гормональный дисбаланс,

Лапчинская Инна Игоревна
Тел. (0 44) 585-51-85.

метаболический ацидоз, повышенные потери энергии, высокая частота инфекционных осложнений, хроническая недостаточность кровообращения, факторы процедуры ГД (потеря белков в диализат, низкая совместимость диализной мембраны) и т.д. [40] На рисунке 1 представлен "порочный круг" ССП у пациентов с ХПН [19, 22, 40].

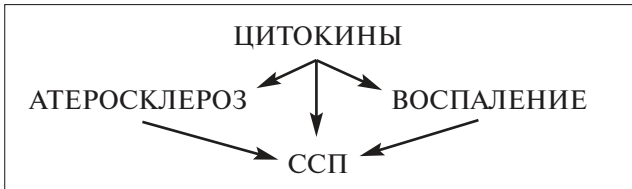


Рис. 1. "Порочный круг" ССП у пациентов с ХПН.

Из рисунка 1 ясно, что центральная роль в патогенезе ССП принадлежит провоспалительным цитокинам. Интерлейкин (ИЛ)-6 - классический маркер Т1-лимфоцитарной активации - ускоряет атеросклероз в эксперименте [41]. ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) усиливают катаболизм мышечных белков и стимулируют дегидрогеназу кетоаминокислот.

Начиная с концентрации альбумина в крови 36 г/л, снижение последней на каждый 1 г/л приводило к возрастанию относительного риска смерти в 1,1 раза (данные многоцентрового рандомизированного исследования НЕМО, [5]). Гипоальбуминемия при ССП может способствовать развитию КВО и смертности в связи с уменьшением антиоксидантной защиты и приводит к значительному окислительному повреждению [5, 22]. В плазме крови наиболее существенный антиоксидантный эффект обусловлен тиоловыми группами, расположенными в основном в молекулах белка. Белок через тиоловые группы обеспечивает почти в 10 раз большую антиоксидантную защиту, чем аскорбат [5]. Молекулы белка ингибируют зависимое от ионов меди ПОЛ [5]. Кроме того, альбумин крови функционирует как "сорбент-самоубийца", селективно окисляясь различными антиоксидантами и предотвращая окислительное повреждение ЛП и стенки сосудов [4, 5, 39]. Таким образом, у больных на ГД при повышенном катаболизме белка на фоне ХВ, снижении белково-синтетической функции печени, недостаточном поступлении белка с пищей, значительно снижена плазменная антиоксидантная способность из-за уменьшения содержания тиоловых групп [4, 5, 39]. ХВ приводит к увеличению синтеза окислителей лейкоцитами, а гипоальбуминемия - к снижению способности удаления этих окислителей ([5], 1411 пациентов). Пациенты, которым проводится ГД на мембранах, покрытых витамином Е, демонстрируют угнетение ПОЛ и большую чувствительность к терапии эритропоэтином (ЭПО), чем пациенты, которым проводится ГД с использованием обычных мембран (НЕМО study, [5]).

ССП тесно связан с уреемией, ацидозом, ХВ, резистентностью к анаболикам. Каждый из этих факторов стимулирует распад протеина мышц, угнетает синтез белка в печени, активирует общий протеолиз и убиквитин-протеасомный путь, в частности [25]. Убиквитин - белок из семейства жарошоковых, его конъюгация с белком ведет в распознаванию протеина 26S- протеасомой, расщепляющей белок на пептиды. Если у здорового человека ежедневно синтезируется и деградирует 3,5-4,5 г/кг/сут белка, то у пациента с ХПН синтезируется 3,0-3,5 г/кг/сут, а расщепляется на 20% больше [25]. Все факторы ССП способствуют дисфункции эндотелия с последующим развитием атеросклероза, а связующим звеном между этими звеньями является оксидстресс [4]. Окислительно измененные ЛПНП захватываются фагоцитами, что приводит к преобразованию моноцитов в пенистые клетки, одному из первых шагов в атеросклеротическом процессе. Каждый из образованных фагоцитами оксидантов может способствовать тканевому повреждению [4].

Основной острофазный белок - С-реактивный протеин (СРП) повышен у диализных б-х в 8-10 раз по сравнению со здоровыми [47]. Клиническое значение СРП у пациентов на программном ГД было доказано в ряде недавних исследований: СРП > 8 мг/л является прогностическим фактором неблагоприятного прогноза и увеличения кардиоваскулярной смертности [47]. СРП снижает продукцию и экспрессию эндотелиальной NO-синтетазы. Уровень СРП регулируется продукцией ИЛ-6, экспрессия которого стимулируется ФНО- α и ИЛ-1 [47]. Периодическое повышение уровня ИЛ-6 и СРП на ГД предполагает, что специфические процессы, обусловленные плохой совместимостью с мембраной диализатора, постоянные клинически выраженные или субклинически протекающие инфекции могут быть весомой причиной ХВ у пациентов с ХПН [39, 40].

Повышение уровня СРП у уремиков является ковенным показателем активации лейкоцитов и повышения активности ПОЛ, а также цитокин-управляемого острофазового воспалительного ответа. Установлена отрицательная корреляционная зависимость уровней СРП и токоферола плазмы, что свидетельствует об истощении антиоксидантной системы при воспалении. Окси- и карбонильный стрессы стимулируют клетки и эндотелиоциты к продукции ИЛ-6, который, в свою очередь, стимулирует печень к выработке СРП, фибриногена, ЛП атерогенных фракций [22]. Оксидстресс на ГД приводит к формированию избытка конечных продуктов гликозилирования и липопероксидации, к активации нейтрофилов. Присоединение карбонильной группы к белкам (карбонильный стресс) приводит к дисфункции последних, включая инактивацию ферментов, снижение связывания иммуноглобулинов с рецепторами, ухудшению функции актина мышц и ингибированию карбокси-фибриногена [34, 39].

Гомоцистеин плазмы признан маркером состояния питания, ХВ и смертности у больных на ГД (общее мнение, [21]); однако, по данным других авторов, его концентрация в крови ниже у больных с ССП [12]. Таким образом, если низкий уровень гомоцистеина ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов с ССП, то высокий уровень ГЦ является независимым предиктором смертности у больных без ССП [12].

Иммунные комплексы, образующиеся в процессе ХВ, могут активировать макрофагально-моноцитарный механизм коагуляции, что приводит к усилению выработки тканевого тромбопластина и всех витамин-К-зависимых факторов свертывания. Михеева Ю.С. и соавт. [1] обнаружили достоверную зависимость между фактом наличия тромбозов у пациентов на ГД и увеличением ЦИК ($r=0,29$), процентного содержания Т-лимфоцитов ($r=0,29$), абсолютного числа В-лимфоцитов ($r=0,29$) и IgM ($r=0,28$); множественный регрессионный анализ перечисленных причин доказал роль увеличения содержания ЦИК в крови в развитии тромбозов ($R^2=0,31$ $F=7,7$, $p<0,0002$) [1]. В сочетании с гиперкоагуляцией состояние иммунного воспаления коррелировало с КВО, пожилым возрастом, высокими значениями общего белка, холестерина и мочевины крови [1]. Повышенный уровень СРП коррелировал с положительными паракоагуляционными тестами, гиперфибриногенемией, увеличением концентрации в плазме циркулирующих иммунных комплексов, увеличением анионного потенциала плазмы до ГД (состояние метаболического ацидоза), неадекватностью ГД [1]. Одним из факторов тромбоза артериовенозной фистулы была названа гипоальбуминемия [1].

Фибриноген является острофазным белком и независимым предиктором риска КВО; у пациентов на ГД уровни фибриногена в крови значительно повышены, что также является отражением ХВ [24]. Кроме того, фибриноген чрезвычайно чувствителен к карбоксилированию, а молекула фибриногена с карбонильной группой в меньшей степени участвует в процессе свертывания крови [24].

Концентрация другого острофазного белка - трансферрина - в крови у пациентов на ГД обычно снижена [24]. По данным [24], свободное железо усугубляет явления оксидстресса и ведет к формированию гидроксильных радикалов (реакция Фентона). Если вводить внутривенно препараты железа во время сеанса ГД, они усугубляют оксидантное действие гепарина [15, 24, 35].

Другие острофазные белки - альбумин, асимметричный диметиларгинин, церулоплазмин, адипонектин, фетуин, мозговой натрийуретический пептид, ИЛ-6) являются маркерами КВО [41] и смерти у пациентов, начинающих диализное лечение [26]. При уремии, при ХВ снижается продукция фетуина - ингибитора кальцификации сосудов [41]. Низкий уровень фетуина является предиктором повышенной общей смертности ГД больных [41].

Семирожкин В.В. [2] выявил достоверное повышение у диализных больных ФНО- α и ИЛ-6, менее выраженное у пациентов, получающих периндоприл периндоприле, и достоверно увеличивающееся к концу процедуры ГД.

Сама процедура ГД усиливает ХВ: липополисахариды при контаминации диализата стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов; сосудистый доступ также является хроническими "воротами" воспаления [30, 45, 48]. Во время ГД активируются клетки крови, что также играет роль в патогенезе ХВ. В начале лечения ГД повышено соотношение Т1:Т2-лимфоцитов, что защищает пациентов от инфекций, однако с увеличением длительности ГД это соотношение снижается [22, 23, 31]. У пациентов с ХПН за 3 года лечения ГД происходит значимое снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и В-лимфоцитов (CD19) и повышение содержания в крови натуральных киллеров (D16+, Cd56), снижение пролиферативной активности CD3+ одновременно с повышением маркеров их хронической активации (CD54-ICAM-1) [6, 31]. У пациентов на ГД индуцируется продукция ранних воспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α), которые активируют другие клетки иммунной системы [6].

В формировании ХВ на ГД может играть роль *биосовместимость мембраны диализатора* и качество диализата. Биосовместимость диализных систем наряду с потерей антиоксидантов при ГД могут способствовать активации мононуклеаров периферической крови и продукции воспалительных медиаторов (цитокинов, кислородных радикалов, компонентов комплемента, поддерживающих состояния ХВ). Varela M.P. et al. [46] сравнивали продукцию цитокинов и состояние системы комплемента при использовании трех типов мембран: купрофановой, гемофановой и целлюлозной, модифицированной купраммонием. Последняя мембрана оказалась наиболее биосовместимой, её использование приводило к самому низкому уровню продукции ИЛ-1 и наименьшей активации С3а и С5а. Однако продукция ИЛ-2 повышалась при использовании всех трех мембран в одинаковой степени [46]. Купрофановые мембраны стимулировали ХВ по сравнению с более биосовместимыми [47]. Эти данные подтверждены многоцентровым рандомизированным исследованием [31], в котором было установлено, что купрофановые мембраны по сравнению с полисульфоновыми достоверно увеличивают экспрессию CD11b, CD64, повышают продукцию ИЛ-1- β . Экспрессия CD14, уровень лептина плазмы и активация моноцитов не зависят от типа диализатора, вызваны скорее механическим повреждением, чем биосовместимостью мембран, и увеличиваются в равной степени при использовании полисульфоновых и купрофановых мембран [31].

Sirrolli B. et al. [37] при проведении ГД на целлюлозных мембранах выявили у пациентов повышение экспрессии рецепторов адгезивных молекул CD15,

CD 11b/CD18, а повышенную экспрессию CD11b/CD18 и повышение в плазме циркулирующего Р-селектина CD63(+) - и при проведении ГД на синтетических мембранах. Уже через 15 сеансов ГД на целлюлозных мембранах в крови образовывались агрегаты тромбоцит\лейкоцит и активация ПОЛ, через 30 минут то же наблюдалось при использовании полисульфоновой мембраны, и только этиленвинилспиртовая мембрана (EVAL) не приводила к активации клеточно-клеточных взаимодействий, ПОЛ и ХВ [37]. При ГД оксистресс влияет на внутриклеточные сигнальные ферменты, включая jun-N-терминальную киназу, потенциально приводящую к активации мононуклеаров и продукции провоспалительных цитокинов [37].

Диализные мембраны, покрытые витамином E, снижают активацию мононуклеаров у пациентов с ХПН, угнетают ПОЛ и улучшают функцию эндотелия [37]. Аминокислоты в большей степени теряются во время сеанса при использовании полиаминокриловых мембран [37].

Schiffel H. et al. [30] для определения роли индукции провоспалительных цитокинов, связанных с *качеством диализата*, сравнивали группы пациентов, где использовали ультрачистый диализат и обычный. Выяснилось, что в группе пациентов на ультрачистом диализате не только снижалась продукция маркеров воспаления, но и улучшался статус питания больных. Кроме того, было установлено, что *при использовании ультрачистого диализата концентрация бактериальных липополисахаридов в диализате и продукция провоспалительных цитокинов не зависят от качества используемых мембран* [45]. Для профилактики пирогенных реакций во время ГД рекомендуется, чтобы количество бактерий и эндотоксина в диализате не превышало 100-200 КОЕ\мл и 0,25-2 эндотоксиновых единиц\мл, соответственно [30]. Несмотря на то, что эти диапазоны адекватны для предупреждения острых пирогенных реакций, накапливаются данные, что они не могут предотвратить стимуляцию ХВ у пациентов на ГД [45].

Во время прохождения крови по кровопроводникам во время ГД происходит дегрануляция полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) с выбросом металлопротеиназ и лактоферрина, которая угнетается ангиогенином [32]; использование *полиуретановых ГД катетеров, импрегнированных миноциклином-рифампицином* для предупреждения катетер-ассоциированной инфекции (проспективное рандомизированное исследование, [9], либо "закрытия" катетера для ГД 30%-ным цитратом натрия ингибирует дегрануляцию ПМЯЛ [49]. Участники рандомизированного многоцентрового исследования [11], включавшего 276 пациентов, сделали вывод, что 40 мг\мл гентамицина с 3,13% цитратом натрия в соотношении 2:1 не имеют преимуществ в отношении развития предупреждения катетер-ассоциированной инфекции и гораздо опаснее в плане развития ототоксичности, чем 5 тыс. ЕД стандартного

гепарина для "закрытия" ГД катетера [11].

Стандартный гепарин во время сеанса ГД в большей степени стимулирует дегрануляцию ПМЯЛ и повышение продукции лактоферрина и миелопероксидазы, чем низкомолекулярные гепарины, а продукция эластазы зависит не от типа применяемого гепарина, а прямо пропорциональна его дозе [20]. Авторы делают вывод, что наиболее биосовместимыми являются *низкие дозы низкомолекулярных гепаринов* [20]. Как маркеры биосовместимости они рекомендуют использовать продукцию миелопероксидазы и лактоферрина, а не экспрессию ПМЯЛ CD63 и CD66b: последние малочувствительны в отношении дегрануляции ПМЯЛ [20].

Ретенция β_2 -микроглобулина и конечных продуктов гликозилирования при длительном лечении программным ГД также индуцирует ХВ у этого контингента больных [16]. Влияние длительности ГД на риск смерти более выражено у диабетиков, чем у пациентов без диабета [16, 22]. 10-летняя выживаемость пациентов с диабетической нефропатией на ГД на 20% ниже, чем у пациентов без диабета, коррелирует с концентрацией СРП в крови и степенью кальцификации коронарных артерий [16].

Одним из грозных проявлений ХВ, осложнений уремии и ГД является зуд, имеющийся у 80-90% диализных больных. Доказано, что эндопептидазы\протеазы (трипсин, химотрипсин, калликреин) являются медиаторами гистамин-независимого зуда, как и многие протеазы, выделяющиеся клетками кожи и крови при ХВ [23, 29]. Четко доказано, что зуд выражен в наибольшей степени у пациентов с ССП [29]. Повышенное выделение гистамина тучными клетками, гиперпродукция ИЛ-2 и экспрессия T1, согласно одной из теорий, усиливают кожный зуд у уремиков [23].

ХВ у пациентов на ГД является основной причиной *ЭПО-резистентности*. У ЭПО-резистентных пациентов CD4+ Т-клетки и CD8+ лимфоциты экспрессировали на 19% больше ИФ- γ , на 24% больше ФНО- α , на 0,9% больше ИЛ-10 и в 3 раза больше ИЛ-13 [10]. Авторы объясняют ЭПО-резистентность иммунной активацией и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ингибирующих эритропоэз in vitro. Sitter T et al. [38] в рандомизированном проспективном исследовании 2351 пациента сравнивали продукцию СРП и ИЛ-6 и ответ на лечение ЭПО у пациентов на ГД с ультрачистым диализатом с обычным. При ГД с ультрачистым диализатом продукция СРП и ИЛ-6 были достоверно ниже, чем при использовании обычного диализата, а ответ на лечение ЭПО намного лучше [38].

Однако не все так однозначно в отношении ССП и ХВ у пациентов на ГД [13, 18]. Но в настоящее время уже имеется немало сообщений, в которых показано, что, в противоположность общей популяции, высокий индекс массы тела, высокий уровень холестерина, креатинина и повышенное артериальное давление способствуют повышению выживаемости,

снижению заболеваемости и смертности [18]. Подобные наблюдения стали называть *обратной эпидемиологией, или парадоксом факторов риска* [13, 18]. Классическим примером извращенной эпидемиологии факторов сердечно-сосудистого риска является избыточная калорийность питания и потребление белка. В общей популяции эти факторы безусловно вредны [13]. А в диализной популяции и калорийность питания и потребление белка вообще не имеют верхнего предела [13, 18]. Упитанность, и даже ожирение диализным больным, в отличие от общей популяции, несколько не вредны и, даже напротив, снижают риск смертности [13, 18]. Общеизвестно, что в общей популяции гиперхолестеринемия является фактором риска. В популяции больных на ГД, наоборот, при высоком уровне холестерина относительный риск смерти снижается, а низкий уровень холестерина для диализного больного просто опасен [17]. Более того, показано, что даже в общей популяции больным старше 70 лет уровень холестерина снижать нельзя [17], так как снижение холестерина связано с ХВ (цитокинемией) и ССП, гипоальбуминемией, высоким уровнем СРП и коррелирует с риском геморрагического инсульта и инфаркта как в общей популяции, так и у больных на ГД [17]. Гиперхолестеринемия является предиктором КВО и смертности только у пациентов с альбуминемией более 45 г\л [13, 17, 18].

Относительно уровня креатинина в диализной популяции дискуссий давно нет: чем больше, тем лучше. Ведь уровень креатинина отражает метаболизм мышечной массы и отсутствие ССП [13, 18]. Доказано, что высокая концентрация гомоцистеина представляет фактор риска КВО как в общей, так и в диализной популяции. Однако, было продемонстрировано, что гипогомоцистеинемия также является фактором риска смерти, причем повышение уровня гомоцистеина для диализных пациентов менее опасно, чем снижение [13, 18]. Следующий пример парадоксов факторов риска представляет собой ферритин, который отражает состояние запасов железа в организме и является острофазным белком крови. Низкий уровень ферритина может приводить к анемии, но высокий уровень ферритина резко снижает эффективность лечения ЭПО [13, 18]. Надо полагать, что в лечении препаратами железа больных на ГД необходима умеренность [13, 18, 24].

Таким образом, ХВ - составная часть ССП, проявляющаяся повышением продукции провоспалительных цитокинов и острофазных белков, - является характерной чертой больных на ГД и приводит к прогрессированию атеросклероза.

Разработана определенная *тактика обследования пациентов с признаками ХВ, получающих лечение программным ГД* [6].

1) Определять СРП следует раз в 3 месяца.

2) У пациентов с повышенным СРП (>5 мг\л) следует проконтролировать биосовместимость диализ-

атора, качество воды, протокол ГД и диализную дозу. Необходимо, чтобы однопуловый Kt\V составлял, по крайней мере, 1,37 на процедуру трижды в неделю.

3) У пациентов с растущим уровнем СРП, у которых ХПН развилась как следствие системного заболевания, следует исключить рецидив дебютного заболевания.

4) У больных с повышенным уровнем кальция и фосфора в крови следует исключить кальцифилаксию.

5) В случае возникновения инфекционного процесса у пациентов на ГД нужно приостановить лечение препаратами железа, которые могут усилить бактериальный процесс [15, 24].

6) Пациенты с СРП >20 мг\л должны обследоваться на предмет скрытой инфекции сосудистого доступа, пародонтоза, других латентных инфекций (например, хламидиоза, роль которого в атерогенезе и КВО сейчас интенсивно обсуждается) [42].

7) Пациентам с повышенным уровнем СРП, сниженным ответом на терапию ЭПО, сниженным индексом массы тела и низким уровнем холестерина следует обратить внимание на улучшение питания [10].

8) Лист обследования пациентов перед трансплантацией почки должен включать обязательный контроль состояния зубов, гайморовых и фронтальных пазух, желчного пузыря, мочевого пузыря, предстательной железы, выявление возможного дивертикулита, хронических вирусных инфекций (гепатиты В, С, цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна-Барра, СПИД) [50].

9) Медиаторы ХВ имеют молекулярную массу 10-40 тыс. дальтон, тогда как основные функциональные белки - более 50 тысяч дальтон. Они плохо удаляются современными диализаторами им гемофильтрами. **Для удаления медиаторов ХВ предложено несколько подходов:**

1) увеличение объема фильтрации (повышение конвекции);

2) применение массообменных устройств с мембранами "Cut-ultra";

3) применение неселективной плазмасорбции (неселективная смола "MediaSorb" снижает концентрацию провоспалительных цитокинов почти до нуля), гемодиализации [6].

Терапевтические подходы у пациентов с ХВ:

1) антиоксиданты; (витамин С, γ -токоферол лучше α -токоферола); проспективное, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование [33] доказало, что внутривенное применение ацетилцистеина - тиолсодержащего антиоксиданта достоверно снижает концентрацию острофазовых белков в плазме крови у диализных больных, концентрацию гомоцистеина и улучшает функцию эндотелия. На основе результатов многоцентрового исследования, включавшего 235 пациентов с ХПН на ГД, Herrera J. et al. [15] рекомендуют в качестве антиок-

сиданта применять 0,3 мг\кг мелатонина раз в неделю во время ГД, что приводит к угнетению не только ПОЛ, но и ХВ. Рекомендуется использование катетеров для ГД, покрытых витамином Е. Не следует забывать и о выраженном антиоксидантном и противовоспалительном действии диализных мембран, покрытых витамином Е [9, 14];

2) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [2] и антагонисты ангиотензина II (согласно данным [3], лозартан в дозе 50 мг\сут, независимо от влияния на уровень артериального давления, обладает выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами);

3) статины предупреждают развитие острого инфаркта миокарда у пациентов на ГД (CARE Study) [28]. Правастатин, церивастатин, кроме того, имеют свойства антиоксидантов и снижают экспрессию НАДФ-оксидазы. В 8-недельном рандомизированном исследовании эффективности симвастатина наблюдалось значительное снижение уровня СРП без влияния на ПОЛ [8]. Однако в другом слепом, рандомизированном исследовании при значительном снижении уровня окисленных холестерина ЛП низкой плотности не отмечалось достоверных изменений уровня СРП при применении статинов у 28 больных на ГД [44]. В настоящее время продолжают двойное слепое рандомизированное исследование третьей фазы AURORA Study, посвященное выяснению эффективности и безопасности 10 мг розувастатина у больных с ТХПН на ГД с сердечно-сосудистыми осложнениями, и SHARP - Study of Heart and Renal Protection, посвященное гипополипидемическому и противовоспалительному эффектам симвастатина и эзетимиба [6]. Следует отметить, то фибраты либо не меняют (гемфиброзил), либо повышают концентрацию в крови гомоцистеина, косвенно усиливая синдром ХВ [49];

4) для пациентов с ССП на основании двойного слепого плацебо-контролируемого исследования рекомендуется введение 100 мг нандролон деканата 1 раз в неделю внутримышечно на протяжении 6 месяцев, что значительно улучшает состояние питания пациентов и снижает уровень в крови острофазовых белков [49];

5) регулярное применение L-карнитина у ГД больных может улучшить защиту клеток от ХВ и оксидстресса посредством модуляции каскада трансдукционных сигналов, активированных гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и оксидстрессом [27], однако не снижает потребности в ЭПО [38]. Итальянские исследователи оценивали влияние назначения L-карнитина на реакции мононуклеаров крови на оксидстресс, индуцированный разными гемодиализными мембранами (целлюлозными и синтетическим) [27]. При использовании целлюлозных мембран увеличивалось количество внутриклеточных тирозин-фосфорилированных белков и jun-N-терминальной киназы, активирующей мононуклеары, по сравнению с пациентами, у которых исполь-

зовались синтетические мембраны. 3-месячная терапия L-карнитином полностью нормализовала это нарушение и улучшила антиоксидантную способность плазмы у этих больных [27]. In vitro L-карнитин уменьшает активацию jun-N-терминальной киназы в нормальных мононуклеарах, на которые воздействуют разные концентрации перекиси водорода [27];

6) носителям золотистого стафилококка рекомендуется интраназальное введение мупироцина 2 раза в день в течение 5 дней, затем 2 раза в месяц, что приводит к полной санации [36];

7) на основании рандомизированного проспективного исследования для предупреждения септических осложнений у пациентов на ГД со сниженным противоинфекционным иммунитетом Shinefeld H. et al. [36] рекомендуют использовать вакцину, состоящую из типов 5 и 8 капсульных полисахаридов золотистого стафилококка, конъюгированных с обезвреженными экзотоксинами синегнойной палочки. Вакцина создает иммунитет против сепсиса, вызванного *Staphylococcus aureus*, на 2 года [36];

8) использование high-flux мембран (целлюлозно-триацетатных и полиметилметакриловых) угнетает дегрануляцию ПМЯЛ, систему комплемента, а, следовательно, и ХВ [32];

9) использование полиуретановых катетеров для ГД, импрегнированных миноциклин-рифампицином, достоверно уменьшает явления ХВ [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Михеева Ю. С. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа / Ю. С. Михеева, А. Ш. Румянцев, А. М. Есян // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 1. - С. 72-77.
2. Семирожкин В. В. Особенности синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и ИЛ-6) у больных, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом / В. В. Семирожкин // Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я: тези допов. наук.-практ. конфер., присвяченої пам'яті акад. Л.Т.Малої., 11 квітня 2006 р., м. Харків. - Харків: [б.в.], 2006. - С. 104-105.
3. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in CKD: role of additional angiotensin II blockade / R. Agarwal // American Journal of Kidney Disease. - 2003. - V. 284, N 4. - P. 863-869.
4. Balk E. M. Effects of statins on non-lipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review / E. M. Balk, J. Lau, L. C. Loudas // Annals of Internal Medicine. - 2003. - V. 139. - P. 670-682.
5. Beddhu S. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients / S. Beddhu, G. A. Kaysen, G. Gay. // American Journal of Kidney Disease. - 2002.- V. 40, N 4. - P. 721-727.

6. Bergstrom J. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? / J. Bergstrom, B. Lindholm, E. Jr. Lacson // *Seminars of Dialysis*. - 2000. - V. 13. - P. 163-175.
7. Bickel C. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion / C. Bockel, H. J. Rupprecht, S. Blankenberg // *International Journal of Cardiology*. - 2002. - V. 82.-P. 25-31.
8. Chang J. W. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients / J. W. Chang, W. S. Yang, W. K. Win // *American Journal of Kidney Disease*. - 2002. - V. 39. - P. 1213-1217.
9. Chatzinikolau I. Antibiotic-coated HD catheters for the prevention of vascular catheter-associated infections: a prospective, randomised study / I. Chatzinolau, K. Fukel // *American Journal of Medicine*. - V. 115. - N 5.- P. 352-357.
10. Cooper A. C. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, IL-13) by T-cells in patients exhibiting a poor prognosis of EPO therapy / A. C. Cooper, A. Mikhail // *JASN*. - 2003. - V. 14, N 7. - P. 1776-1784.
11. Dogra G. K. Prevention of tunneled HD catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamycin and citrate: a randomized controlled trial / G.K. Dogra, H. Herson // *JASN*. - 2002. - V. 13, N 8. - P. 2133-2138.
12. Ducloux D. Impact of malnutrition - inflammation on the association between homocysteine and mortality / D. Ducloux, A. Klein, A. Kazory // *Kidney International*. - 2006. - V. 69. - P. 331-335.
13. Fleischmann E. H. Risk factor paradox in hemodialysis: Better nutrition as a partial explanation / E. H. Fleischmann, J. D. Bower, A. K. Salahudeen // *ASAIO Journal*. - 2001. - V. 47. - P. 74-81.
14. Guler F. Does biocompatible dialyzer membranes attenuate systemic inflammation ? / F. Guler, C. Schibbor, W. Gwinner // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2003. - V. 18, Suppl. 4. - P. 194-195.
15. Herrera J. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and EPO-administration / J. Herrera, M. Nava // *American Journal of Kidney Disease*. - 2001. - V. 37, N 4. - P. 750-757.
16. Iseki K. Effect of the duration of dialysis on survival in a cohort of chronic haemodialysis patients / K. Iseki, M. Tozawa, S. Takishita // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2003. - V. 18. - P. 782-787.
17. Iseki K. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients / K. Iseki, M. Yamazato, M. Tozawa, S. Takishita // *Kidney International*. - 2002. - V. 61. - P. 1887-1893.
18. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh // *Kidney International*.- 2003. -V. 63. - P. 793-808.
19. Kaysen G. A. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients: How to measure and how to distinguish / G. A. Kaysen // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2000. - V. 15. - P. 1521-1524.
20. Leittenne P. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in hemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept / P. Leittenne, D. Fougne // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2000. - V. 15, N 10. - P. 1631-1637.
21. Mallamaci F. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients / F. Mallamaci, C. Zoccali, G. Tripepi // *Kidney International*.- 2002. - V. 61. - P. 609-614.
22. Menon V. Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // *American Journal of Kidney Disease*. - 2003. - V. 42. - N 1. - P. 44-52.
23. Mettang Th. Uraemic pruritus - new perspectives and insights from recent trials / Th. Mettang // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2002. - V. 17, N 9.-P. 1558-1563.
24. Michelis R. Carbonyl stress by intravenous iron during hemodialysis / R. Michelis, R. Gery , S. Sela // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2003. - V. 18. - P. 924-930.
25. Mitch W. E. Insights into the abnormalities of chronic renal disease distributed to malnutrition / W. E. Mitch // *JASN*. - 2002. - V. 13, Suppl. 1. - P. 22-27.
26. Pecoits-Filho R. IL-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment / R. Pecoits-Filho, P. Barany // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2002.- V. 17, N 9. - P. 1684-1688.
27. Pertosa G. Inflammation and carnitine in dialysis patients / G. Pertosa, G. Grandaliano, S. Simone // *Journal of Renal Nutrition*. - 2005. - V. 15, N 1. - P. 8-12.
28. Ridger P. M. Cholesterol and recurrent Events (CARE) Investigator: Long-Term effects of pravastatin on plasma concentration od CRP / P. M. Ridger, N. Rifai // *Circulation*. - 1999. - V. 100. - P. 230-235.
29. Rupp J. F. Pruritus: Causes Cures, Part 1. / J.F. Rupp, D.L. Kaplan // *Consultant*. - 1999. - V. 11. - P. 3157-3160.
30. Schiff H. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters / H. Schiff, S. M. Lang // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2001. - V. 16, N 9. - P. 1863-1869.
31. Schouten W. E. Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release / W.E. Schouten, M.P. Grooteman // *Nephron*. - 2002. - V. 91. - N 4. - P. 646-652.
32. Scmaldienst S. Angiogenin: a novel inhibitor of neutrophil lactoferrin release during extracorporeal circulation / S. Scmaldienst, A. Oberpichler // *Kidney International*. - 2003. - V. 26, N 2. - P. 107-112.
33. Scoltze A. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration, improves pulse pressure and endothelial function in patients with ESRF / A. Scoltze, C. Rinder // *Circulation*. - 2004. - V. 109, N 3. - P. 369-374.

34. Scwедder S. Inflammation and advanced glycation products in uremia: simple coexistence, potentiation or caused relationship? / S. Scwедder, R. Schinzel // *Kidney International*. - 2001. - V. 59, Suppl. 78. - P. 32-36.
35. Sela S. Oxidative stress during hemodialysis: effect of heparin / S. Sela, G. Shapiro // *Kidney International*. - 2001. - V. 59 (Suppl. 78). - P. 2680-2687.
36. Shinefeld H. Use of Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis / H. Shinefeld, S. Black, A. Fatton // *New England Journal of Medicine*. - 2002. - V. 346. - N 7. - P. 491-496.
37. Sirolli V. Cell activation and cellular-cellular interactions during HD: effect of dialyzer membrane / V. Sirolli, E. Ballone // *International Journal of Artificial Organs*. - 2002. - V. 25, N 6. - P. 529-537.
38. Sitter T. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant EPO in hemodialysis patients / T. Sitter, A. Bergner, H. Schiff // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2000. - V. 15, N 8. - P. 1207-1211.
39. Spittle M. A. Oxidative stress and inflammation in dialysis patients / M. A. Spittle, N. A. Hoenich, G. I. Handelman // *American Journal of Kidney Disease*. - 2001. - V. 38. - P. 1408-1413.
40. Stenvinkel P. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) / P. Stenvinkel, O. Heimbürger, B. Lindholm // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2000. - V. 15. - P. 953-960.
41. Stenvinkel P. Coronary artery disease in ESRF: no longer a simple plumbing problem / P. Stenvinkel // *JASN*. - 2003. - V. 14, N 7. - P. 1927-1939.
42. Stenvinkel P. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity / P. Stenvinkel, O. Heimbürger, T. Jogestrand // *American Journal of Kidney Disease*. - 2002. - V. 39. - P. 274-282.
43. USDRS. Outcomes: Hospitalization and Mortality. In: USDRS 2003 Annual Report (Electronic resource) . Mode of access: <http://www.usdrs.org>.
44. Van der Akker J. M. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL / J. M. van der Akker, S. J. Bredie, L. J. van Tits // *Journal of Nephrology*. - 2003. - V. 16. - P. 238-244.
45. Van Tellingen A. LPs concentrations during superflux dialysis using ultrapure bicarbonate dialysate / A. Van Tellingen, M. P. Grooteman // *ASAIO Journal*. - 2002. - V. 48, N 4. - P. 383-388.
46. Varela M. P. Biocompatibility of hemodialysis membranes: interrelations between plasma complement and cytokine levels / M. P. Varela, P. L. Kimmel // *Blood Purification*. - 2001. - V. 19, N 4. - P. 370-379.
47. Wanner C. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmermann, S. Schwedler // *Kidney International*. - 2002. - V. 61 (Suppl. 80). - P. 99-102.
48. Weijmer M. Substantial reduction of infectious complications in HD patients with trisodium citrate 30% as catheter locking solution: a prospective multicentre double-blind randomized controlled trial / M. Weijmer, R. van der Dorpel // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2003. - V. 18, Suppl. 4. - P. 740.
49. Westphal S. Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine / S. Westphal, J. Dierkas // *Lancet*. - 2001. - V. 358, N 9275. - P. 39-40.
50. Zeier M. Preparation of the dialysis patient for transplantation / M. Zeier, E. Ritz // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. - 2002. - V. 18, N 4. - P. 552-556.