

© Дудар І.О., Шимова А.Ю., Красюк Е.К., 2017

УДК: 616.61:616.381-089.819

І.О. ДУДАР¹, А.Ю. ШИМОВА², Е.К. КРАСЮК²

ПОРУШЕННЯ НУТРИЦІЙНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ: РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

I.DUDAR¹, A.SHYMOVA², E. KRASYUK²

DISTURBANCES OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS TREATED BY PERITONEAL DIALYSIS: THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Research Center of Nephrology and dialysis

Ключові слова: *хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность, хроническое воспаление, интерлейкины.*

Keywords: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, nutritional status, malnutrition, chronic inflammation.*

Резюме: *робота посвящена проблеме нарушения нутриционного статуса у больных, которые лечатся перитонеальным диализом, а также оговорена роль хронического воспаления в нарушении нутриционного статуса.*

Summary: *this work is devoted to the problem of malnutrition in patients who are treated by peritoneal dialysis, also the role of chronic inflammation was described.*

Кількість хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН), в тому числі тих, які отримують лікування нирковою замісною терапією, неухильно зростає. Значною проблемою у даної категорії хворих, що визначає захворюваність і смертність, є порушення харчування [1].

Нутриційний статус – комплекс клінічних, антропометричних і лабораторних показників, що характеризується кількісним співвідношенням м'язової і жирової маси тіла пацієнта. При недостатньому поступленні білка і енергії виникають порушення нутриційного статусу: зменшується м'язова маса тіла і кількість жирової тканини, причому один з цих показників може бути більш вираженим [3].

Однією з причин малнутриції у хворих на ХХН може бути синдром хронічного запалення і оксидативний стрес, які певним чином впливають на прогноз після початку лікування діалізними методами [2]. Процес запалення є звичайним явищем у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, особливо при розвитку термінальної стадії. Даний процес є наслідком дії багатьох факторів, включаючи дію ін-

фекції (найчастіше пов'язаної з наявністю вогнища інфекції в організмі, розвитком тунельної інфекції та перитонітом), уремічним оточенням, підвищенням рівня прозапальних цитокінів, частою присутністю атеросклеротичного ураження, травми, процедури діалізу, інфаркту, запалення суглобів, різних новоутворень та інших процесів. В іноземній літературі для опису подібних зв'язків використовується термін «комплексний синдром мальнутриція-запалення (Malnutrition-inflammation complex syndrome – MICS)» [4].

Запалення та захворювання нирок. Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, з ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, підвищенням числа коморбідних станів [7].

Падіння кліренсу прозапальних цитокінів. Погіршення ниркових функцій може підвищувати запальну відповідь, внаслідок падіння ниркового кліренсу та факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні [5]. Так, наприклад, період напівжиття прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-1) більше у тварин з втраченою нирковою функцією, ніж при її збереженні [11]. У людей падіння ниркових функцій також впливає на кліренс різних молекул запалення: С-реактивного білку, інтерлейкіну-6 і рівня гіалурону, які зворотно про-

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

порційно корелюють з кліренсом креатиніну [6]. Проте, в свою чергу, у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХН), які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом та збереженою залишковою функцією нирок показники хронічного запалення нижчі, в порівнянні з хворими, у яких залишкова функція нирок відсутня [8]. До того ж, збільшена продукція цитокінів також може впливати на процес прогресування ХН і сприяти розвитку коморбідних станів. Варто також зазначити, що у всіх хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, простежується істотний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів і серцево-судинною смертністю. Це пояснюється тим, що вони грають центральну роль в прогресивному розвитку раннього атеросклерозу, що і є найчастішою причиною серцево-судинних розладів, а отже і смертності, оскільки середні концентрації більшості прозапальних цитокінів у хворих на перитонеальному діалізі в 7 разів вище, ніж у здорових осіб [9].

Перенавантаження об'ємом та ендотоксемія - процеси, що супроводжуються ураженням гастроінтестинального тракту та призводять до акумуляції ендотоксинів: ліпополісахаридів та бактерій. Ці процеси в свою чергу можуть стимулювати моноцити та підвищувати виділення прозапальних цитокінів, таким чином посилюючи процеси хронічного запалення [7].

Оксидативний та карбонільний стрес. Збільшення продукції цитокінів у пацієнтів з ХН може бути і наслідком оксидативного стресу [6]. Оксидативний стрес, який відбувається в умовах надмірного утворення вільних радикалів та зниження антиоксидантного захисту, має важливе значення в розвитку ендотеліальної дисфункції, запалення та атерогенезу, а зменшення рівня плазмалогену, як індикатора цього стану, може бути значущим при запаленні та мальнутриції у пацієнтів з ХН [11]. До того ж, з розвитком ХН, молекули, що не є цитокінами, також можуть накопичуватися та провокувати розвиток запальної відповіді. Так наприклад, кінцеві продукти гліколізу, як результат карбонільного стресу, можуть ініціювати хронічне запалення при нирковій недостатності [10].

Зменшення антиоксидантів. При ХН, особливо на термінальній стадії, рівень деяких антиоксидантів знижується, а гостра фаза запалення асоціюється з падінням рівня у плазмі таких важливих антиоксидантів, як концентрації вітаміну С [6], а зменшення концентрації цього вітаміну в свою чергу пов'язано зі збільшенням серцево-судинних ускладнень та смертністю [12].

Коморбідні стани. Часте виникнення коморбідних станів у пацієнтів з ХН супроводжується катаболізмом та виникненням запалення [8]. Навіть при відсутності клінічної маніфістації захворювання, процес хронічного запалення існує у діалізних пацієнтів, і підтримується постійною гострою відповіддю на процедуру діалізу [10].

Причини хронічного запалення у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом [6]:

- 1) Фактори, не пов'язані з діалізом:
 - знижений нирковий кліренс цитокінів
 - накопичення потенційних уремічних токсинів, таких як кінцеві продукти гліколізу, які стимулюють синтез цитокінів
 - серцево-судинні захворювання
 - атеросклеротичний процес сам по собі
 - персистуючі інфекції, в тому числі *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вірусні гепатити В, С, зубні інфекції
 - генетичні фактори
- 2) Фактори, пов'язані з діалізом:
 - інфекція катетера, місця виходу катетера, тунельна інфекція і перитоніт
 - постійна експозиція ПД розчину, який також може містити біонесумісні субстанції та ендотоксини [8],
 - зменшення залишкової функції нирок та перевантаження рідиною [5].

На сьогодні немає консенсусу відносно оцінки ступеня запалення та його особливостей у хворих з ХН. Найчастіше використовують наступні показники: С-реактивний білок, ферритин, фібриноген, які підвищуються при гострому епізоді запалення. Сироватковими негативними білками гострої фази є альбумін, трансферин, рівень яких знижується протягом процесу запалення [3]. Багато негативних гостро фазових реактантів також традиційно використовуються як маркери нутриційного статусу. Епізоди прихованого або клінічно активного запалення можуть мати хронічний або рецидивуючий характер, при загостренні, або рецидиві вони презентуються як процес гострої фази хронічного запалення [2]. Таке хронічне запалення асоціюється з підвищенням рівня гострофазових білків плазми, включаючи С-реактивний протеїн, швидкості осідання еритроцитів, сироватковий амілоїд А та іншими прозапальними цитокінами.

Роль запалення в генезі недостатності харчування. Мальнутриція або білково-енергетична недостатність (БЕН) присутня у більшості пацієнтів, які лікуються ПД, і є сильним фактором ризику щодо збільшення числа госпіталізацій та смертності цих хворих [1]. Серед діалізних пацієнтів, наприклад, низький (а не високий) індекс маси тіла, або низька (а не висока) концентрація холестерину сироватки крові пов'язана з підвищенням летальності [8].

У декількох дослідженнях вивчався зв'язок БЕН та хронічного запалення у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом. [6]. Хоча прозапальні цитокіни можуть бути загальною ланкою між БЕН та запаленням, додаткові фактори такі як оксидативний стрес, карбонільний стрес, уремічні токсини, і багато інших можуть також грати роль у розвитку як одного так і іншого [2]. Таким чином, ступінь зв'язку між БЕН та хронічним запаленням та незалежний ефекти кожного на розвиток не-

сприятливих явищ у діалізних хворих, до теперішнього часу не з'ясована.

Варто зазначити, що у деяких діалізних пацієнтів з хронічним запаленням спостерігається втрата ваги та негативний баланс білка, не дивлячись на збереження апетиту. В цих спостереженнях може змінюватися синтез білка із м'язевих до гострофазових білків та сприяти зменшенню функції нирок. Такі пацієнти також втрачають більшу вагу тіла впродовж діаліза в порівнянні з пацієнтами без явних запальних процесів [9]. Синтез альбуміна зменшується при зростанні С-РП [7]. При розвитку ХХН, падає рівень альбуміну та накопичується прозапальні цитокіни, так як ниркова функція погіршується [3]. Серед діалізних пацієнтів, гостра фаза запалення також корелює з зменшенням рівня альбуміну [11]. Запалення може супроводжуватися розвитком гіпохолестеринемії, важливим маркером смертності у діалізних пацієнтів та БЕН [5]. Це найкраще було продемонстровано при дослідженні 823 пацієнтів, які було поділено за ознаками присутності/або відсутності запалення/БЕН, та констатувалися за рівнем альбуміну сироватки крові, збільшенням рівня С-РБ або IL-6 [12]. Серед усіх пацієнтів, хворі з хронічним запаленням, мали низькі рівні холестерину, що асоціювалося з більшою летальністю. В порівнянні, пацієнти з високим холестерином без ознак хронічного запалення/БЕН також мають високий рівень летальності. Хронічне запалення тому може бути принциповим фактором, який причинно пов'язує БЕН з збільшенням госпіталізацій та смертністю серед діалізних хворих. Тому термін „malnutrition-inflammation-complex syndrome» (MICS)-синдром мальнутриції-запальний комплекс” демонструє асоціацію між БЕН та запаленням у діалізних пацієнтів [5,7].

Синдром MIA «Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis» (MIA) використовується також, щоб підкреслити важливість атеросклерозу, як головного наслідку синдрому [3]. Декілька систем підрахунку були запропоновані для оцінки ступеня MICS та MIA у діалізних пацієнтів (MIS (Malnutrition-Inflammation score). [9]. Вони продемонстрували чітку кореляцію БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу. MIA також тісно пов'язаний з рівнем госпіталізацій та летальністю у пацієнтів на перитонеальному діалізі [7], так як це по суті-модифікована версія Суб'єктивної Глобальної Оцінки (SGA) нутриційного статусу [11]; а SGA рекомендується Національним нирковим фондом K/DOQI для оцінки нутриційного статусу діалізних пацієнтів. SGA також дає можливість оцінити ступінь хронічного запалення та важкість перебігу захворювання [3].

Варто також сказати, що існують деякі факти, що недоїдання також може супроводжуватися запаленням, адже недоїдання у діалізних пацієнтів може супроводжуватися дефіцитом антиоксидантів, таких як вітамін С чи каротиноїдів [6], що може

приводити до активації оксидативного стресу та запалення. В свою чергу, БЕН може зменшувати захисну реакцію людини та обумовлювати розвиток інфекції, що явно буде підтримувати процеси запалення [9]. Наприклад, деякі нутрієнти, такі як аргінін та глутамін, можуть збільшувати імунну відповідь [4]. Крім того, попередні дані свідчать, що левокарнітин, може захищати людину від ендотоксинів та зменшувати продукцію TNF-alpha моноцитами [7]. Гіпохолестеринемія, як відображення загальної гіполіпопротеїнемії при недостатньому харчуванні діалізних пацієнтів, може зменшити здатність видалення циркулюючих ендотоксинів. Відповідно до ліпопротеїн-ендотоксिनгової гіпотези, оптимальна концентрація ліпопротеїдів сироватки така, нижче якої зменшення ліпідів є шкідливим внаслідок зменшення здатності ліпідів зв'язувати ліпополісахариди, що в свою чергу зменшує дезінтоксикаційний ефект ліпопротеїдів їх здатність знешкоджувати ендотоксин [8].

В протизагаду всьому вищесказаному, варто сказати, що існують також спостереження, які не вважають хронічне запалення основною причиною БЕН: рівень альбуміну та преальбуміну плазми та інші показники БЕН корелюють з вживанням білка та не залежать від показників запалення [12]. Альбумін сироватки зменшується незначно серед пацієнтів без БЕН, що є наслідком зменшення харчування або вживання низькобілкової дієти [8], а на відміну від рівня С-РП, концентрація альбуміну в сироватці є більш сталим показником та не коливається щомісяця [10]. Ці заключення, хоча і не остаточні, вказують, що інші фактори, крім катаболічних наслідків, як то запалення, також впливає на альбумін сироватки, як і на інші нутриційні показники. Не є несподіванкою, що вживання харчових інгредієнтів очевидно - є одним із таких факторів.

Отже, усі ці дані свідчать про безперечну роль хронічного запалення в патогенезі розвитку порушень НС у пацієнтів, які отримують лікування перитонеальним діалізом. Хоча в той же самий час існують наукові роботи, які доводять відсутність зв'язку стану харчування і ознак хронічного запалення, що робить актуальним подальше наукове дослідження, спрямоване на уточнення ролі хронічного запалення в розвиток НХ у хворих на перитонеальному діалізі [6].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бикбов Б. Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 11-127.
2. Bergstrom J. Plasma and muscle free amino acids in maintenance dialysis patients without protein malnutrition / J. Bergstrom, A. Alvestrand, P. Furst // Kidney Int. - 2010. – Vol. 38, № 1. - P. 108-114.
3. Christopher W. K Lam Inflammation cytokines and chemokines in chronic kidney disease // W. W. K

- Lam Christopher / The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2009. – Vol. 20 (1).
4. *Cooper A. C.* Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in patient exhibiting a poor response to erythropoietin therapy / A. C. Cooper et al. // J American Society of Nephrology. – 2003. – Vol. 14, №7. – P. 1776-1784.
 5. *Goicoechea M.* Role of cytokines in the response to erythropoietin in dialysis patients / M. Goicoechea et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 991-998.
 6. *Gunnell J.* Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / J. Gunnell et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 224-227.
 7. *Francisco* Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / A. L. M. de Francisco et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 18-26.
 8. *Kaysen George A.* Biochemistry and Biomarkers of Inflamed Patients: Why Look, What to Assess / George A. Kaysen // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 56-63.
 9. *Panichi V.* Chronic Inflammation and Mortality in dialysis: Effect of Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCVID Study / Panichi V. et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2337-2343.
 10. *Ranki S.* Cardiovascular Risk Factors and Diseases Strongly Predict dialysis Treatment Outcome in Maintenance dialysis Patients / S. Ranki et al. // Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, № 6 – P. 936-941.
 11. *Rambod Mehdi* Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in dialysis Patients: The Role of Inflammation // Mehdi Rambod et al. / Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3 (6) P. - 1691-1701.
 12. *Sonnweber T.* Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients / T. Sonnweber et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 1. – P. 1251-1260.

Надійшла до редакції 14.01.2017

Прийнята до друку 03.03.2017