

Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью

Гусев Е. Ю., Соломатина Л. В., Журавлева Ю. А., Зубова Т. Э.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, ECP, миоглобин, тропонин I, кортизол, D-димеры, sIL-2R

Абстракт.

Цель работы. Оценить патогенез терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) с позиции системного воспаления

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента (возраст $45,43 \pm 13,95$ года) с ТХПН; исходное заболевание – хронический гломерулонефрит ($n = 22$), хронический пиелонефрит ($n = 12$) и диабетическая нефропатия ($n = 8$). Все пациенты получали заместительную терапию программным гемодиализом 12 ч/нед. Длительность диализного стажа – $63,00 \pm 62,13$ месяца (от 1 до 223 месяцев). Контроль – 68 условно здоровых человек (18–83 лет). В плазме крови перед и сразу после 4-часового сеанса гемодиализа определяли уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , sIL-2R, CRP, ECP, миоглина, тропонина I, кортизола, D-димеров иммунохемилюминесцентным методом (аппарат Immulite, фирма SIMIENS, США)

Результаты исследования. При ТХПН выявлены следующие изменения ($p < 0,05$): гиперцитокинемия (прежде всего, за счет TNF α и IL-8), накопление в крови sIL-2R, CRP, ECP, миоглобина, тропонина I, кортизола, D-димеров. Но наиболее информативным фактором является интегральный показатель цитокинемии – КР, вычисляемый в баллах (0–16) по уровню IL-6, IL-8, TNF α

Заключение. Существенную роль в патогенезе ТХПН играет феномен системного воспаления, выраженность которого можно оценить с помощью интегрального показателя цитокинемии

The goal of the study was to assess pathogenesis of the end stage renal disease (ESRD) from the point of view of systemic inflammation

Material and methods. 42 patients (age $45,4 \pm 12,95$ years) with ESRD caused by chronic glomerulonephritis ($n = 22$), chronic pyelonephritis ($n = 12$) and diabetic nephropathy ($n = 8$) were examined and compared to control group of 68 healthy subjects (18–84 years). All patients received program haemodialysis for 12 hours per week. Duration of the HD treatment was $63,0 \pm 62,13$ months (from 1 to 223 months). Before and after haemodialysis the blood plasma levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, ECP, myoglobin, troponin I, cortisol, D-dimers were measured, with immunochemiluminescent method ("Immulite", SIMIENS, USA)

Results. The following significant ($p < 0,05$) changes were found in the ESRD patients: hypercytokinemia (mainly due to TNF α and IL-8), accumulation of 2R, CRP, CRP, ECP,

myoglobin, troponin I, cortisol, D-dimers in blood. The most informative factor was the integrated index for cytokinemia – RC, a scoring of 0 to 16 points calculated from the levels of IL-6, IL-8, TNF α

Conclusion. The systemic inflammation phenomenon plays a significant role in the ESRD pathogenesis. The intensity of the systemic inflammation can be estimated with the integrated index for cytokinemia

Введение

Среди факторов риска, ведущих к развитию осложнений и высокой смертности у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), получающих заместительную терапию программным гемодиализом, основными являются: сердечно-сосудистые заболевания [7], инфекции, тромбогеморрагические осложнения [12], гемодинамические и метаболические нарушения, характерные для ТХПН [13]. Эти причины можно подразделить на три группы: а) влияние процедуры гемодиализа (контакт крови с инородной поверхностью, гепаринизация, и др.); б) исходное заболевание (инфекционный, аутоиммунный процесс и др.); в) вторичные изменения, ассоциированные с ТХПН, – артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, анемия, интоксикация продуктами почечной экскреции, компенсированный метаболический ацидоз и др. [9]. В последнее время стало очевидно то, что в патогенезе ТХПН присутствует дополнительный интегральный компонент – системная воспалительная реакция (СВР). Основными проявлениями СВР при ТХПН являются гиперцитокинемия, острофазный ответ, появление в системном кровотоке продуктов активации лейкоцитов и системы комплемента [8, 14, 11]. В свою очередь, СВР катализирует патологические изменения в системе гемостаза, микроциркуляции, усиливает эндогенную интоксикацию и дополнительно провоцирует дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, системные мембранные микроповреждения клеток всех жизненно важных органов [1, 2]. Несмотря на наличие пионерских публикаций, роль СВР и, главное, критерии оценки этого феномена при ТХПН остаются нераскрытыми. Между тем решение этой проблемы имеет как практическое, так и теоретическое значение

Цель работы – оценить характер экспрессии частных и интегральных параметров СВР, маркеров паракоагуляции, стресс-реакции и повреждения мышечной ткани у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию программным гемодиализом (ПГД)

Материалы и методы

В настоящей работе было обследовано 110 пациентов, которые были разделены на 3 группы:

1. Контроль-1 (К-1): практически здоровые люди в возрасте 18–55 лет ($n = 50$, средний возраст $34,1 \pm 10,4$ г.; мужчин – 52%)
2. Контроль-2 (К-2): пожилые люди в возрасте 60–75 лет ($n = 18$; средний возраст $66,4 \pm 4,2$ г.; мужчин – 61%), не имеющие острых и обострений хронических воспалительных заболеваний и выраженных признаков хронической органной недостаточности, в том числе и со стороны почек
3. Больные с ТХПН ($n = 42$, средний возраст – $45,4 \pm 13,0$ года; мужчины – 47,62%), получающие заместительную терапию ПГД в специализированном отделении Свердловской областной клинической больницы № 1 МЗ СО г. Екатеринбурга с 2005 по

2007 гг. (заведующий отделением – В.Б. Злоказов). Причинами развития ТХПН явились: хронический гломерулонефрит ($n = 22$), хронический пиелонефрит ($n = 12$), диабетическая нефропатия ($n = 8$). Диализ проводили на аппаратах Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) или B|BRAUN Dialog (B. Braun Medizintechnologie GmbH, Germany) с применением полисульфоновых мембран Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany. Для всех пациентов использовали бикарбонатный диализирующий раствор. Частота гемодиализа – 3 раза в неделю по 4 часа, средний стаж гемодиализа – $63,00 \pm 62,13$ месяца (от 1 до 223 месяцев). Забор крови производили на нулевой (группа А) и на 240-й минуте 4-часового сеанса гемодиализа (группа Б)

Для получения плазмы венозную кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение 1:9). Уровень креатинина и мочевины в плазме крови определяли с помощью биохимического автоанализатора РА-50 фирмы Technicon (США). Концентрацию маркера паракоагуляции – D-димеров определяли методом латекс-агглютинации (реактивы фирмы Roche, Швейцария), других показателей – иммунохемилюминесцентным методом (аппарат Immulite, фирма SIMIENS, США), а именно: провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкинов (IL) – 1 β , 6, 8; условно противовоспалительного цитокина – IL-10; острофазного С-реактивного белка (CRP); растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R); маркера внутрисосудистой активации эозинофилов – эозинофильного катионного протеина (ЕСР), маркера стресс-реакции – кортизола; маркеров повреждения мышечной ткани – миоглобина и миокардспецифичного тропонина I; маркера канальцевых нарушений – бета-2-микроглобулина ($\beta 2-m$). Исходя из уровней концентраций пяти факторов СВР: TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 и CRP, определяли в каждом конкретном случае значение интегрального коэффициента реактивности – КР (по шкале от 0 до 16 баллов) [2]. В зависимости от величины КР у каждого пациента определяли еще один интегральный показатель, позволяющий оценивать СВР индивидуально у каждого больного, а именно: уровень реактивности (УР) – УР-0 (КР – 0–1 балл), УР-1 (КР – 2–4), УР-2 (КР – 5–7), УР-3 (КР – 8–10), УР-4 (КР – 11–13), УР-5 (КР – 14–16) [2]. Наличие критериев системного воспаления регистрировали при наличии в плазме следующих уровней исследуемых показателей: тропонина I $>0,2$ нг/мл (больше предельно допустимого значения нормы – ПДЗ); миоглобина >60 нг/мл (ПДЗ – 25 нг/мл); кортизола >690 нмоль/л (ПДЗ – 690 нмоль/л); D-димеров $>0,5$ мкг/мл (ПДЗ – 0,5 мкг/мл); sIL-2R >700 ед/мл (ПДЗ – 700 ед/мл); ЕСР >10 нг/мл (ПДЗ – 8 нг/мл) [2, 3]

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0; SPSS 13. В каждой из трех групп определяли следующие величины: среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (s). При анализе межгрупповых различий использовали критерий Дункана, оптимальный для множественного межгруппового сравнения данных с ненормальным характером распределения. Сравнение независимых групп по одному признаку (частоты в группах) проводили с помощью критерия χ^2 . При сравнении групп до и после гемодиализа использовали парный критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмана. Для разделения на класс использовали метод кластерного анализа. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$

Результаты исследования

В группах больных А и Б регистрировали клинико-лабораторные признаки почечной недостаточности, а именно: уровень креатинина и мочевины крови. В группе А он составлял $0,74 \pm 0,16$ ммоль/л, т. е. в 5 раз превышал верхнюю границу нормы (0,14 ммоль/л – для мужчин; 0,12 ммоль/л – для женщин), в группе Б – $0,30 \pm 0,08$ ммоль/л

(также вдвое выше верхней границы нормы); уровень мочевины в группе А – $21,82 \pm 5,31$ ммоль/л (верхняя граница нормы 8,4 ммоль/л), в группе Б – $10,24 \pm 3,28$ ммоль/л. Уровень β_2 -m как в группе А, так и в группе Б превышал значение этого показателя в группах сравнения примерно в 20 раз (табл. 3)

Табл. 1. Множественный межгрупповой анализ показателей плазмы крови по критериям Дункана и Вилкоксона

Показатели плазмы крови	К-1		К-2		А		Б	
	п	Ме/М $\pm \sigma$	п	Ме/М $\pm \sigma$	п	Ме/М $\pm \sigma$	п	Ме/М $\pm \sigma$
CRP, мг/дл	50	0,18/0,25 \pm 0,23	18	0,33/0,53 \pm 0,56	42	0,44/0,86 \pm 1,04*	42	0,52/1,03 \pm 1,52*
№гр., p < 0,05		А, Б		-		К-1		К-1
IL-1 β , пг/мл	50	4,9/4,91	18	4,9/4,9 ^{>1}	20	4,9/7,3 \pm 5,7*	И	4,9/5,5 \pm 1,3*
№ гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2, Б		К-1, К-2, А
IL-6, пг/мл	50	1,9/2,0 \pm 0,45	18	1,9/2,1 \pm 0,51	42	5,5/8,5 \pm 11,5*	42	4,6/5,4 \pm 4,4*
№гр., p < 0,05		А, Б		А		К-1, К-2		К-1
IL-8, пг/мл	50	4,9/5,6 \pm 1,6	18	7,3/8,6 \pm 4,1	42	163/233 \pm 378*	42	32,9/64,2 \pm 80,1*
№гр., p < 0,05		А		А		К-1, К-2, Б		А
IL-10, пг/мл	50	4,9/4,9 ^{>1}	18	4,9/4,91	42	4,9/5,4 \pm 2,0	42	4,9/5,1 \pm 1,1
№гр., p < 0,05		-		-		-		-
TNF α , пг/мл	50	3,9/4,3 \pm 1,0	18	4,3/8,1 \pm 14,3	42	58,9/101 \pm 118*	42	27,6/59,6 \pm 69,1*
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2, Б		К-1, К-2, А
sIL-2R, ед/мл	41	282/316 \pm 101	18	379/382 \pm 137	34	1143/1379 \pm 945	17	1151/1191 \pm 553
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2		К-1, К-2
Миоглобин, нг/мл	50	13,0/13,6 \pm 4,2	18	24,0/24,6 \pm 7,2	41	113/135 \pm 66,4	33	116/119 \pm 54,6
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2		К-1, К-2
Кортизол, нмоль/л	50	322/349 \pm 129	18	381/416 \pm 128	42	535/537 \pm 167	42	524/517 \pm 196
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2		К-1, К-2
β_2 -m, нг/мл	20	1483/1508 \pm 232	18	2070/2148 \pm 652	34	37 000/36814 \pm	34	30 175/32112 \pm 15

					9744		997	
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2	К-1, К-2	
ЕСР, нг/мл	2 5	3,3/3,9 ± 1,6	1 8	6,0/6,2 ± 2,6	3 4	37,0/41,0 ± 22,4*	1 5	26,7/26,3 ± 13,2*
№гр., p < 0,05		А, Б		А, Б		К-1, К-2, Б	К-1, К-2, А	

Примечание. Достоверные межгрупповые различия по критерию Дункана (p (0,05) обозначены в затемненных строчках под результатом статического анализа в каждой группе.

Достоверные различия по парному критерию Вилкоксона между группами А и Б. ¹ Во всех случаях результат ниже чувствительности метода (5 нг/мл) определяли как 4,9 нг/мл.

Существенные различия регистрируются между группами сравнения (К-1 и К-2), с одной стороны, и ТХПН (группы А и Б), с другой, в отношении большинства показателей СВР. Как видно из данных табл. 1, по интегральному показателю СВР – КР группы ТХПН отличаются как от групп сравнения, так и друг от друга. При этом кластерный анализ также четко разделяет группы на две составляющие: К-1 и К-2, с одной стороны, и пациенты с ТХПН (группы А и Б) – с другой; а внутри этих кластеров различия не столь принципиальны. В группах контроля большинство пациентов не имеют признаков СВР: УР-0, состояние, характерное для здоровых людей, а в 11,1% случаев в группе К-2 наблюдается пограничный уровень (УР-1) между нормой и очевидными проявлениями СВР. Напротив, в группах ТХПН большинство больных имеют УР ≥ 2, подтверждающий наличие типового патологического процесса, ассоциированного с СВР [3]: в группе А – в 78,6% случаев, в группе Б – в 52,4%

Табл. 2. Выраженность интегральных показателей СВР в группах сравнения и ТХПН

№	Группы	n	КР (Me/M ± σ)	№ групп* (P < 0,05)	Распределение больных по УР (%)					
					0	1	2	3	4	5
1	К-1	50	0/0,04 ± 0,2	3;4	100	0	0	0	0	0
2	К-2	18	0/0,56 ± 0,86	3;4	88,9	11,1	0	0	0	0
3	А	42	6,0/6,0 ± 2,28	1;2;4	4,8	16,6	54,8	21,4	2,4	0
4	Б	42	5,0/4,5 ± 2,21	1;2;3	14,3	33,3	45,2	7,2	0	0

* Достоверно по критерию Дункана.

Выявленные закономерности проявляются при анализе и более частных критериев (табл. 2). Так, несмотря на применение антикоагулянтов (препаратов гепарина), прежде всего в процессе гемодиализа, у больных ТХПН регистрируются признаки хронического ДВС-синдрома (D-димеры >0,5 мкг/мл, в группе А – 38,10% и в группе В – 16,67%). У большинства больных наблюдается сверхпороговое повышение уровня миоглобина, ЕСР и sIL-2R – в последних двух случаях достоверно чаще в группе А. Высокие уровни тропонина I и кортизола (по наличию критерия) определяются у сравнительно небольшой части больных ТХПН (от 7,1 до 14,3%) и не выявляются в контрольных группах

Табл. 3. Частотный анализ проявлений критериев СВР, дистресс-реакции и тканевого повреждения в исследуемых группах

Критерии		% выявления критерия в группах			
		К-1	К-2	А	Б
Показатели плазмы крови					
Кортизол	>690 нмоль/л	0	0	14,3	9,5
Миоглобин	>60 нг/мл	0	0	92,7	84,8
Тропонин I	>0,2 нг/мл	0	0	7,1	14,3
ЕСР	>10 нг/мл	0	5,6	100	86,7*
D-димеры	>0,5 мкг/мл	0	0	38,1	16,7*
sIL-2R	>700 ед/мл	0	0	94,1	82,4*

* Наличие достоверных различий между группами больных ТХПН (А и Б) по критерию χ^2 .

Межгрупповой сравнительный статистический анализ, представленный в табл. 3, показывает наличие достоверных различий (по критерию Дункана) между группами контроля и ТХПН по большинству показателей, а именно: между К-1 и ТХПН (А, Б) – по всем параметрам, кроме IL-10 (А и Б) и IL-8 (с гр. Б); а между К-2 и ТХПН (А и Б) – по всем показателям, кроме CRP, IL-10 (А и Б) и IL-6 (гр. Б). Между группами больных с ТХПН до и после гемодиализа отмечаются достоверные различия (по критерию Вилкоксона) при исследовании уровней провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , а также ЕСР во всех случаях в группе А больше, чем в группе Б, а для CRP – наоборот (Б > А)

В целом различия по частным показателям подтверждают существенные различия в выраженности СВР между группами контроля и ТХПН и менее существенные в группе ТХПН до и после диализа. При этом наибольшая ответная реакция в группах пациентов с ТХПН (увеличение в сравнении с группами контроля примерно на порядок) отмечается в отношении концентрации β_2 -m, IL-8 и TNF α , несколько меньше – sIL-2R, миоглобина и ЕСР, менее значимо (1,5–3 раза) – IL-6, CRP, IL-1 β

Корреляционный анализ уровней исследуемых показателей СВР в группе А (табл. 4) и Б (табл. 5) показывает определенную автономность изменений исследуемых факторов. Так, в группе А умеренные ($r = 0,60-0,79$) и сильные ($r = 0,8-1,0$) корреляции выявлены только между IL-8, TNF α и интегральными показателями КР и УР, тогда как между другими исследуемыми параметрами корреляции либо отсутствовали ($r 0,4$), либо были выражены слабо ($r = 0,4-0,6$) (табл. 4). В группе Б средний и высокий уровень корреляции выявляется между КР и УР, с одной стороны, и TNF α , IL-8 и ЕСР – с другой. В то время как кортизол, sIL-2R и IL-10 корреляционных связей не формируют ни в одном случае. Полученные результаты подтверждают определяющий вклад в формирование интегральных показателей СВР при ТПХН провоспалительных цитокинов – IL-8 и TNF α и целесообразность использования в качестве дополнительных (независимых) критериев – кортизола и sIL-2R

Табл. 4. Корреляционные связи ($p < 0,05$) между показателями СВР в группе А

Показатели	$r = 0,40-0,59$	$r = 0,60-0,79$	$r = 0,80-1,00$
CRP	IL-6, IL-1	—	—
IL-1 β	IL-6, CRP,	—	—

IL-6	CRP, УР, IL-1, КР	—	—
IL-8	IL-6	TNF α	УР, КР
IL-10	—	—	—
TNF α	—	УР, КР, IL-8	—
sIL-2R	—	—	—
Кортизол	—	—	—
ЕСР	—	—	—
КР	IL-6	TNF α	IL-8, УР
УР	IL-6	TNF α	IL-8, КР

Примечание. Здесь и в табл. 5: показатели в каждом ряду расположены по мере возрастания значений коэффициента корреляции (r).

Низкий уровень корреляции – r = 0,4–0,59; средний уровень – r = 0,6–0,79; высокий уровень – r = 0,8–1,0.

Табл. 5. Корреляционные связи (p<0,05) между показателями СВР в группе Б

Показатели	r = 0,40-0,59	r = 0,60-0,79	r = 0,80-1,0
CRP	—	—	—
IL-1 β	—	—	—
IL-6	УР	—	—
IL-8	ЕСР	УР	TNF α , КР
IL-10	—	—	—
TNF α	—	—	IL-8, УР, КР
sIL-2R	—	—	—
Кортизол	—	—	—
ЕСР	УР, IL-8	КР	—
КР	—	ЕСР	IL-8, TNF α , УР
УР	IL-6, ЕСР	IL-8	TNF α , КР

В табл. 6 отражена частота превышения нормальных значений в исследуемых группах в отношении CRP, исследованных цитокинов и КР. При этом высокую специфичность к ТХПН, но относительно низкую чувствительность имеют IL-1 β , IL-6 и особенно IL-10. Более значимы для идентификации СВР – КР, TNF α и IL-8, а CRP наряду с IL-10 является наиболее "слабым" показателем. При этом интегральные показатели – КР и УР позволяют определять принципиальные уровни СВР, необходимые для принятия клинического решения

Табл. 6. Частотный анализ превышения ПДЗ для цитокинов и СРБ в исследуемых группах

Фактор	ПАЗ	К-1	К-2	А	Б
CRP, мг/дл	1	0	11,1%	31,0%	31,0%

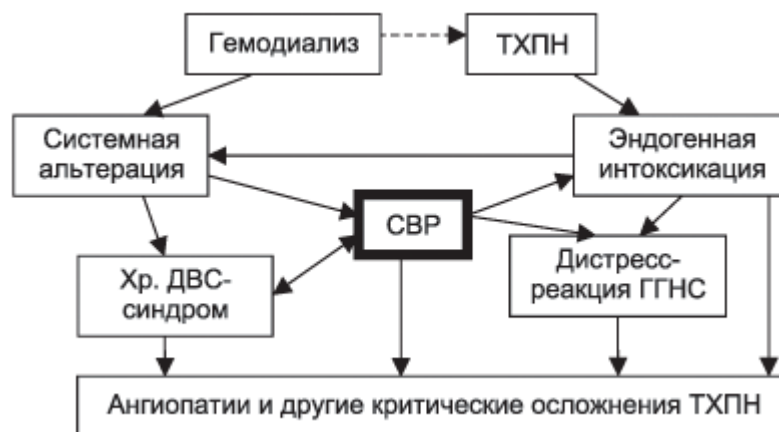
IL-1 β , пг/мл	5	0	0	50,0%	36,4%
IL-6, пг/мл	5	0	0	59,5%	45,2%
TNF α , пг/мл	8	2%	5,6%	100%	92,9%
IL-8, пг/мл	10	2%	27,6%	88,1%	76,2%
IL-10, пг/мл	5	0	0	7,1%	2,4%
КР, баллы	1	0	11,1%	95,2%	85,7%

Поскольку при формировании значений КР у каждого пациента использовались только три наиболее информативных показателя из 5 (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 и CRP), возникает вопрос о расчете КР по 4 или 3 показателям для тестирования СВР при конкретном заболевании, в частности ТХПН, в целях повышения экономической эффективности метода. Так, при удалении из реестра показателей IL-10 не наблюдается заметного изменения значений интегральных показателей СВР: при расчете УР частота ошибки составила 4,76% в группе А и 2,38% в группе Б; КР в группе А – 4,76% и КР в группе Б – 2,38%. В то же время изъятие из реестра четвертого по степени диагностической значимости параметра – CRP – сопровождается более масштабными изменениями: в 4,76% случаев наблюдалась ошибка расчета УР в группе до диализа и 9,52% в группе после диализа; в 9,52% – КР в группе А и в 26,19% – КР в группе Б. Учитывая то, что более принципиальным критерием СВР при тестировании конкретного больного является УР, расчет этого показателя по трем параметрам при ТХПН является оптимальным по критерию "стоимость/эффективность"

Обсуждение результатов исследования

ТХПН у большинства пациентов характеризуется типовым патологическим процессом, а именно: хроническим вариантом развития системного воспаления вне зависимости от нозологической основы этого состояния. В свою очередь системное воспаление интегрирует несколько патогенетически взаимосвязанных феноменов, а именно: эндогенную интоксикацию, системное повреждение, СВР, хронический ДВС-синдром, стресс, а в некоторых случаях и дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, латентную или клинически значимую полиорганную дисфункцию (рис.). Движущей силой этого процесса является "ось": системное повреждение – СВР. Факторами системного повреждения при СВР в целом выступают контакт крови с инородной поверхностью, генерализация типовых микробных антигенов, продуктов тканевого распада, иммунных комплексов и другие изменения гомеостаза, запускающие программу воспалительного ответа [1]

Рис. 1. Гипотетическая схема взаимосвязи типовых патогенетических феноменов при ТХПН. Пунктирная стрелка – угнетение, сплошная – индукция или потенцирование.
ГГС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система



Причины развития системного воспаления при ТХПН поливалентны и связаны с факторами гемодиализа, ТХПН и исходным заболеванием. Одним из очевидных факторов в этом ряду при ТХПН является ПГД, провоцирующий, вопреки массивной антикоагуляционной терапии, феномен микротромбообразования, который клинически проявляется в виде признаков хронического ДВС-синдрома. В широком смысле диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови наряду с цитокинемией, острофазным ответом, активацией системы комплемента и калликреин-кининовой системы, системной активацией тучных клеток, эндотелиоцитов и внутрисосудистых лейкоцитов можно отнести к суперфеномену – СВР. Следует отметить, что все эти звенья СВР взаимосвязаны и сверхпороговая активация любого из них приводит к запуску всей программы воспалительного ответа как целостной системы [1]. С этих позиций выявленные при ТХПН изменения: гиперцитокинемию (прежде всего, за счет TNF α и IL-8), усиление экспрессии их рецепторов (sIL-2R > ПДЗ), острофазный ответ (CRP > ПДЗ), внутрисосудистую активацию гранулоцитов (на примере эозинофилов – ECP > 10 нг/мл), в отдельных случаях – проявления ДВС (D-димеры > ПДЗ), деструкцию мышечной ткани (миоглобин > 60 нг/мл), включая ткань миокарда (тропонина I > ПДЗ), дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизол > ПДЗ), по нашему мнению, нужно рассматривать как составляющие единого процесса. При острых критических состояниях, в частности при сепсисе, клиническим выражением СВР является синдром СВР (ССВР). В качестве критериев ССВР рассматриваются определенные по выраженности проявления тахикардии, тахипноэ, лихорадки и лейкоцитоза [5]. При хронических процессах использование критериев ССВР неэффективно. В настоящее время ведется поиск универсальных критериев СВР и системного воспаления в целом, пригодных для мониторинга как острых, так и хронических процессов. Одним из наиболее перспективных маркеров СВР является уровень цитокинов в крови. В свою очередь, хаотичность изменения и распределения уровней отдельных цитокинов, низкая их корреляция друг с другом и другими факторами СВР определяют создание интегральных критериев СВР (система КР/УР). Рассмотрение с этих позиций патогенеза ТХПН позволяет сделать заключение о том, что у большинства больных развивается феномен гиперцитокинемии (УР \geq 2), нехарактерный для пациентов групп сравнения. Проявляются частные феномены системного воспаления не в одинаковой степени – реже отмечаются признаки дистресс-реакции и микроповреждения миокарда, в то время как изменения со стороны интегральных показателей СВР (КР/УР), миоглобина и ECP приближаются к 100%, что определяется выраженностью процесса и используемой терапией (например, влияние препаратов гепарина на уровень D-димеров)

Существенное влияние на экспрессию некоторых маркеров системного воспаления

оказывает сам факт проведения ПДГ. Так, при проведении гемодиализа уровень IL-8 снижается примерно в 4 раза, TNF α – в 2 раза (но все равно их уровни превышают контрольные показатели примерно в 5–6 раз). Для других цитокинов и ESR эта закономерность наблюдается в еще меньшей степени, а концентрации миоглобина, β_2 -m, CRP и sIL-2R от используемого варианта гемодиализа зависят мало. Вероятность повышения уровня тропонина I после гемодиализа даже возрастает. Основной причиной снижения уровня цитокинов, по нашему мнению, является не фильтрация, а сорбция этих белковых факторов на полисульфоновых мембранах, поскольку к молекулам средней массы (0,3–12 кДа) можно отнести только IL-8 (8,0–8,9 кДа) – 72–77 аминокислотных остатков (АК). У других исследованных цитокинов молекулярная масса существенно больше, чем у β_2 -m (11,8 кДа), а именно: TNF α (17,5 кДа, 157 АК), IL-1 β (17,3 кДа, 153 АК), IL-6 (26 кДа, 184 АК), IL-10 (39 кДа, 160 АК), и они относятся к категории не полипептидов, а полноценных белков (>100 АК). Несмотря на возможность в физиологических условиях выделения через почки небольшого количества низкомолекулярных белков, в том числе и цитокинов, основной механизм их утилизации – действие плазменных и тканевых протеиназ, что в нашей работе косвенно подтверждается отсутствием у отдельных больных признаков гиперцитокинемии и СВР в целом вопреки наличию ТХПН. В то же время у большинства больных с ТХПН накопление факторов СВР усиливает проявление эндогенной интоксикации, провоцирует развитие коагулопатии, эндотелиоза, латентных микроциркуляторных расстройств, приводящих к постепенному развитию устойчивой дисфункции во всех жизненно важных органах. Использование биосовместимых мембран, в частности полисульфоновых, обладающих пониженной способностью к активации систем гемостаза и комплемента, как правило, не предотвращает развитие признаков (по нескольким критериям) системного воспаления

Заключение

ТХПН в большинстве случаев характеризуется признаками типового патологического процесса, ассоциированного с СВР: гиперцитокинемией, повышением в крови растворимого рецептора IL-2, ESR; миоглобина; у части больных – D-димеров, СРБ, кортизола и тропонина I. Выраженность гиперцитокинемии (но не острофазного ответа) снижается после проведения гемодиализа. Интегральные показатели СВР позволяют эффективно мониторировать выраженность этого процесса у больных с ТХПН. Для расчета интегральных показателей СВР – КР/УР эффективно использование трех показателей плазмы крови, а именно: IL-6, IL-8 и TNF α

P.S. Кроме фактора гемодиализа и эндогенной интоксикации, ассоциированной с ТХПН, на развитие и выраженность СВР могут оказывать влияние и дополнительные патогенетические факторы, связанные с конкретной нозологией, лежащей в основе ТХПН. Эти и некоторые другие вопросы мы планируем осветить в следующей публикации

Список литературы:

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление 2007; 6 (4): 9–21.
2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление 2008; 7 (1): 15–23.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий. Заявка на изобретение № 2006124894/027013 от 11.07.2006.

4. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление: миф или реальность? Вестник Рос. акад. наук 2004; 74 (3): 219–225.
5. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA 1992; 268 (24): 3452–3455.
6. Cases A., Reverter J.C., Escolar G. et al. In vivo evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. Artif Organs 1997; 21: 330–334 (B).
7. Causes of death. USRDS. United States Renal Data System. Am J Kidney Dis 1997; 30: S107–S117.
8. Donati D., Deginnis D., Combates N., Raskova J., Raska K. Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: analysis by an in vitro dialysis model. J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1490–1497 (B).
9. European Best Practice Guidelines. Nephrol Dial Transplant 2002; Vol. 17, Suppl. 7.
10. Freidrich B., Alexander D., Janessa A., Haring H-U., Lang F., Risler T. Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: Evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction. Kidney Int 2006; 70: 2124–2130.
11. Grooyman M.R.C., Nube M.J., Daha M.R. et al. Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. J Am Nephrol 1997; 8: 1745–1754 (B).
12. Panchi V., Casarosa L., Gattai V. et al. Protein layer on hemodialysis membranes; a new immunohistochemistry technique. Int J Artif Organs 1995; 18: 305–308 (B).
13. Partfrey P.S., Holey R.N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1606–1615.
14. Schindler R., Lonnemann G., Shaldon S., Koch K.M., Dinarello C.A. Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. Kidney Int 1990; 37: 85–93 (B).
15. The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System. Am J Kidney Dis 1997; 30: S67–S85.

[На главную](#) | [Об обществе](#) | [Наши материалы](#) | [Регистр](#) | [Отделения диализа](#)
[Стандарты лечения ХПН](#) | [Документы](#) | [Конференции](#)
[Образование](#) | [Ссылки](#) |