

Ю. Ю. Асанина, А. Н. Шишкин, А. А. Яковенко

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Частота и распространенность терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ), на протяжении последнего десятилетия увеличились практически в 2 раза [1, 2]. Еще более тревожным является чрезмерно высокий коэффициент смертности среди популяции больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). В США уровень летальности больных на гемодиализе составляет около 21% [1], несмотря на значимые достижения в методах лечения с применением хронического ГД. Поэтому представляется важной идентификация и лечение состояний, способствующих высокой смертности гемодиализных больных.

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение ГД [3]. После пяти лет терапии гемодиализом доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [4]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у гемодиализных больных [3]. При наличии недостаточности питания по данным работы [5] риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего времени не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД.

К основным механизмам развития недостаточности питания у больных на ГД [6–9] относятся:

- 1) потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов;
- 2) недостаточная адекватность диализа, способствующая снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза;
- 3) эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов — инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1 и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон;
- 4) низкая физическая активность гемодиализных больных;
- 5) интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекции;
- 6) депрессивные состояния, расстройства сна;
- 7) лечение различными медикаментами, которые влияют на аппетит и состояния питания в целом;
- 8) потери крови, связанные с процедурой ГД;

© Ю. Ю. Асанина, А. Н. Шишкин, А. А. Яковенко, 2010

9) повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками;

10) признаки хронического воспаления.

Учитывая, что одно из первых мест в ряду интеркуррентных заболеваний у гемодиализных больных занимает патология желудочно-кишечного тракта [10], особое внимание привлекают изменения в слизистой оболочке органов пищеварения. По данным Е. В. Матюшечкина [11], у больных с 5-й стадией хронической болезни почек в слизистой желудка преобладают изменения атрофического характера (82,26% биопсий), которые в ряде случаев (около 23% биопсий) приводят к развитию тонкокишечной метаплазии и дисплазии. С увеличением длительности заместительной почечной терапии у пациентов, получающих лечение хроническим ГД, растут степень обсемененности *Helicobacter pylori* (НР) и выраженность воспалительных изменений слизистой желудка.

В последние годы особый интерес вызывают гистологические изменения слизистой оболочки желудка у больных с ТПН [12]. Японскими исследователями выявлены изменения, затрагивающие также эндокринные клетки желудка [13]. Особый интерес в связи с развитием НП у гемодиализных больных вызывают изменения функционального состояния эндокринных клеток желудка, секретирующих гормон — *грелин*.

В 1999 г. при исследовании гормона роста в Японском Национальном центре сердечно-сосудистых заболеваний в Осаке был выявлен гормон, состоящий из 28 аминокислот и обладающий молекулярной массой 3,3 кДа, который усиливает выработку гормона роста в организме [14], что было отражено в названии: данный гормон был назван грелином, от индоевропейского корня «ghre», соответствующего «grow» (*англ.* to grow — расти) — таким образом подчеркивалась способность гормона стимулировать секрецию гормона роста. В дальнейшем были выявлены и другие функции грелина.

Основной сайт синтеза грелина — желудок, на втором месте — двенадцатиперстная кишка, менее выраженные концентрации присутствуют на всем протяжении ЖКТ, убывая в дистальном направлении.

В пределах желудка синтез грелина осуществляется энтероэндокринными клетками в кислотопродуцирующей слизистой оболочке, которые ранее назывались «Х/А-клетками». Большинство этих клеток примыкает к базальной мембране, не контактируют непосредственно с просветом желудка, выделяя грелин непосредственно в кровь [15].

В небольших количествах грелин также продуцируют легкие, островки поджелудочной железы, гонады, кора надпочечников, плацента, гипоталамус. Гормон обнаружен в нейронах, сопредельных регулирующим энергетический баланс и образующих сигналы с нейронами, которые синтезируют хорошо известный возбуждающий аппетит нейропептид Y и белок Agtr (агути), а также с другими нейронами, вовлеченными в энергетический гомеостаз. Тем не менее факт центральной продукции грелина спорен, так как обсуждается возможность его прохождения в гипоталамус через гематоэнцефалический барьер [16].

Грелин образуется из более крупного предшественника — препрогрелина. Предшественники грелина как у мышей, так и у человека состоят из 117 аминокислот [15]. Пептид подвергается посттрансляционной модификации, при этом радикал серин-3 ковалентно связывается со среднецепочечными жирными кислотами через сложноэфирную связь. Этот тип ацилирования уникален для грелина и необходим для того, чтобы пептид связывался с его рецептором GHS-R1a.

Таким образом, для реализации биологических эффектов грелина необходимо его ацилирование. Соотношение ацилированного грелина к дезацильным формам приблизительно одинаково в тканях, которые его синтезируют (желудок), а также в крови.

Это наводит на мысль, что ацилирование происходит в клетках источника. Данные некоторых работ позволяют предположить, что очень высокие уровни дезацильного грелина могут ингибировать некоторые из воздействий ацилированного грелина [16].

Дезацил — грелин модулирует клеточную пролиферацию в клетках карциномы, стимулирует адипогенез, обладает кардиоваскулярным эффектом и ингибирует апоптоз в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Все эти эффекты могут осуществляться посредством еще не идентифицированного рецептора грелина [17].

Центральные мишени для действия грелина локализуются в регионах гипоталамуса (дугообразное ядро) и ромбовидного мозга. Почти все нейроны дугообразного ядра экспрессируют рецепторы грелина, который активирует эти нейроны (посредством нейропептида Y и Agtr), вследствие чего поддерживается положительный энергетический баланс. Фармакологическая или генетическая блокада передачи сигналов как нейропептида Y, так и Agtr подавляет стимулирующее аппетит действие грелина [16].

Недавние исследования показали, что грелин может влиять на аппетит не только прямой передачей сигналов в ромбовидный мозг, но и опосредованно через блуждающий нерв, так как эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют высвобождение грелина [18].

При проведении электрофизиологических исследований [19] было выявлено, что грелин дозозависимо стимулирует электрическую активность нейронов дугообразного ядра гипоталамуса, ингибирующих лептин.

Периферические рецепторы грелина, посредством которых гормон проявляет свои биологические функции, представлены в различных тканях и органах, включая: легкие, сердце, печень, почки, поджелудочную железу, желудок, тонкую и толстую кишку, жировую ткань, иммунные клетки.

В настоящий момент известны следующие эффекты грелина [15].

1. Влияние на секрецию гормонов: повышает высвобождение гормона роста. Стимуляция высвобождения гормона роста осуществляется тремя известными путями: прямым воздействием циркулирующего грелина на гипофиз, опосредованно через блуждающий нерв, и помимо этого, описан прямой эффект грелина, находящегося в гипоталамусе. Рецептором грелина, посредством которого он является сильным эндогенным стимулятором гормона роста, является GHS-R1a, что подтверждают опыты с введением центральных и периферических антагонистов GHS-R1a, при которых существенно снижались уровни гормона роста [20].

2. Кроме того, грелин слабо повышает высвобождение аденокортикотропного гормона, кортизола, пролактина, оказывает неоднозначное влияние на высвобождение инсулина.

3. Анаболические эффекты: повышает аппетит, способствует ожирению, нарастанию мышечной массы, повышает уровень глюкозы в крови. Грелин блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез и предположительно, может прямо стимулировать глюконеогенез [21].

4. Влияние на ЖКТ: повышает продукцию соляной кислоты желудком, двигательную активность желудка, повышает обновление слизистой оболочки желудка и кишечника.

5. Влияние на сердечно-сосудистую систему: увеличивает сердечный выброс, снижает АД, улучшает функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности [22].

6. Влияние на костную ткань: влияет на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, повышает ИМТ.

7. Предположительно, может ингибировать иммуноглобулин Е прямым или косвенным способом [23].

8. Регуляция аппетита — одна из важнейших функций грелина [24].

Грелин способствует предобеденному голоданию и участвует в иницировании приема пищи. Возбуждающее аппетит действие грелина среднебыстрое и короткодействующее. Уровень грелина плазмы у человека быстро снижается после приема пищи, в суточном профиле грелина плазмы отмечается значительное предпрандиальное (*лат. prandium* — еда) увеличение до величин, стимулирующих прием пищи и аппетит, постпрандиальное снижение грелина.

Механизм, посредством которого питательные вещества ингибируют синтез грелина, в настоящее время изучен недостаточно. Известно, что углеводы делают это более эффективно, чем белки, белки — чем липиды. Сравнительно слабая супрессия этого возбуждающего аппетит гормона жирами может объяснять механизм прибавки веса, индуцированный диетой с высоким содержанием жира.

Неожиданным является тот факт, что постпрандиальная супрессия грелина не требует воздействия питательных веществ непосредственно на полость желудка и 12-перстной кишки — большее значение имеют процессы, происходящие после абсорбции в кишечнике [22].

Уровни грелина обнаруживают обратную корреляцию между ожирением, уровнем лептина и инсулина. Уровень гормона повышается в ответ на потерю веса (низкокалорийные диеты, модификация образа жизни (аэробика), раковая кахексия, нервно-психическая анорексия, хронические — сердечная, почечная, печеночная — недостаточности). При прибавке веса (лечение глюкокортикоидами) уровень гормона снижается.

При тотальной гастрэктомии, проводимой для лечения рака или язвенной болезни, отмечалась редукция концентрации грелина плазмы, измеренной через 30 мин после операции, на 30–50%. В дальнейшем также наблюдалось постепенное снижение уровня грелина плазмы [15].

В недавних исследованиях, посвященных изучению хронической хеликобактерной инфекции и вызванного ею хронического атрофического гастрита, неоднократно отмечалась негативная корреляция между выраженностью атрофического процесса в желудке и уровнем циркулирующего грелина плазмы [25]. Выявлено, что хроническая НР-инфекция способствует уменьшению желудочных грелин-иммунореактивных клеток [26].

Эти находки послужили поводом для исследований в области педиатрии. В результате было обнаружено, что у детей в препубертатном возрасте с недостаточностью питания концентрация сывороточного грелина обратно пропорциональна выраженности НР-ассоциированного гастрита. У детей эрадикация НР ассоциирована со значительным повышением ИМТ, тощей и жировой массы [27].

Сопоставляя данные о широком распространении НР-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с ТПН, получающих лечение ГД, сопровождающихся снижением продукции грелина, а также принимая во внимание участие грелина в регуляции аппетита и часто встречаемую недостаточность питания у таких пациентов, было высказано предположение о вкладе грелина в развитие НП у больных, получающих гемодиализ.

Данная теория нашла свое подтверждение у авторов в работе [28], показавших, что при введении грелина и агонистов его рецепторов отмечалось повышение потребления пищи, увеличение прироста тощей массы тела и снижение деградации мышечного белка у мышей после нефрэктомии. Похожие результаты получили авторы в работе [29],

продemonстрировавшие комбинированный эффект грелина на аппетит и митохондрии мышц, проявляющийся улучшением метаболического и нутритивного статуса у пациентов с ТПН.

Однако при определении уровня грелина в плазме у пациентов с ТПН в ряде работ [30, 31] было продемонстрировано повышение концентрации указанного гормона среди пациентов данной группы. При оценке полученных результатов, противоречащих ожидаемым, высказывались предположения о возможном развитии резистентности гипоталамических центров к грелину при наличии его в высоких концентрациях. Тем не менее однозначного объяснения данному факту получено не было.

Но в недавно проведенных исследованиях [32] было выявлено снижение ацилированной формы грелина у больных, получающих терапию хроническим гемодиализом. Учитывая, что ацилирование гормона является необходимым условием для выполнения им биологических функций, в том числе оксигенной, складывается впечатление о возможной роли грелина в развитии недостаточности питания у пациентов на гемодиализе.

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

Литература

1. *Cooper L.* USRDS: 2001 Annual Data Report // *Nephrol News Issues*. 2001. Vol. 15 (31). P. 34–35.
2. *Pupim L. B., Ikizler T. A.* Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review // *Semin Dial* (Cambridge, Ma). 2003. Vol. 16 (3). P. 224–232
3. *Carvalho K. T., Silva M. I., Bregman R.* Nutritional profile of patients with chronic renal failure // *J. Ren Nutr*. 2004. Vol. 14 (2). P. 97–100.
4. *Walser M.* Dialysis and protein malnutrition // *Kidney Int*. 1999. Vol. 56 (1). 353 с.
5. *Cooper B. A., Penne E. L., Bartlett L. H., Pollock C. A.* Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD // *Am. J. Kidney Dis*. 2004. Vol. 43. P. 61–66.
6. *Kopple J. D.* National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis*. 2001. Vol. 37 (2). P. 66–70.
7. *Yao Q., Lindholm B., Stenvinkel P.* Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients // *Hemodial Int*. 2004. Vol. 8 (2). P. 118–129.
8. *Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B.* et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure. Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome) // *Nephrol Dial Transplant*. 2000. Vol. 15 (7). P. 953–960.
9. *Beddhu S.* The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease // *Semin Dial* (Cambridge, MO). 2004. Vol. 17 (3). P. 229–232.
10. *Рысс Е. С., Рябов С. И., Луточкин М. Б., Панина И. Ю.* Пищеварительная система // *Лечение хронической почечной недостаточности* / Под ред. С. И. Рябова. СПб.: Фолиант, 1997. С. 11–25.
11. *Матюшечкин Е. В., Шишкин А. Н., Серебряная Н. Б., Кареев В. Е., Тимоховская Г. Ю.* Цитокиновый статус и клинико-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию // *Нефрология*. 2007. Т. 11 (4). С. 64–69.
12. *Misra V., Misra S. P., Shukla S. K.* Endoscopic and histological changes in upper gastrointestinal tract of patients with chronic renal failure // *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2004. Vol. 47 (2). P. 170–173.

13. *Kasacka I.* Review article — involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure // *Acta Histochem.* 2003. Vol. 105 (4). P. 319–327.
14. *Meier U., Gressner A.* Endocrine regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin // *Clinical Chemistry.* 2004. Vol. 50 (9). P. 1511–1525.
15. *Kojima M., Kangawa K.* Drug Insight the function of ghrelin and its potential as a multitierapeutic hormone // *Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism.* 2006. Vol. 2 (2). P. 234–237.
16. *Vera Popovic.* Ghrelin // *Current Opinion in Endocrinology @ diabetes.* 2006. Vol. 13. P. 70–75.
17. *Lely A. J. van der, Tschop M., Heiman M., Ghigo E.* Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. P. 426–457.
18. *Simonian H. P., Kresge K. M., Boden G. H., Parkman H. P.* Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferents stimulation mediating ghrelin release // *Neurogastroenterol. Motil.* 2005. Vol. 17. P. 348–354.
19. *Jobst E., Enriori P., Cowley M.* The electrophysiology of feeding circuits. Trends // *Endocrinology Metab.* 2004. Vol. 15. P. 488–499.
20. *Zizzari P., Halem H., Taylor J. et al.* Endogenous ghrelin regulates episodic GH secretion by amplifying GH pulse amplitude evidence from antagonism of the GHS-R1a receptor // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. P. 3836–3842.
21. *Broglia F., Gottero C., Arvat E., Ghigo E.* Hormone Research, Endocrine and Non-Endocrine Actions of Ghrelin // *Hormone Research.* 2003. Vol. 59 (3). P. 109–117.
22. *Wittert G., Chapman I.* Physiology of gut hormones an overview // *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes (Hagerstown, Md).* 2006. Vol. 13 (1). P. 36–41.
23. *Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y., Kojima M. et al.* Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy // *Journal of allergy and clinical Immunology (St. Louis, MO).* 2006. Vol. 117 (3). P. 705–706.
24. *Korbonits M., Goldstone A., Gueorguiev M., Grossman A.* Ghrelin — a hormone with multiple functions // *Front Neuroendocrinol.* 2004. Vol. 25. P. 27–68.
25. *Osawa H.* Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (41). P. 6327–6333.
26. *Méndez-Sánchez N.* Effect of *Helicobacter pylori* infection in gastric ghrelin expression and body weight // *Gastroenterol.* 2007. Vol. 72 (4). P. 359–364.
27. *Pacifico L.* Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children // *Eur J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158 (3). P. 323–332.
28. *Deboer M. D., Zhu X., Levasseur P. R., Inui A. et al.* Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149 (2). P. 827–835.
29. *Barazzoni R., Zhu X., Deboer M., Datta R. et al.* Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease. *Clinica Medica-Department of Clinical, Morphological and Technological Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy,* 2009 // *Kidney Int.* 2010. Vol. 77 (1). P. 23–28.
30. *Jarkovska Z., Rosicka M., Krsek M., Sulkova S. et al.* Plasma ghrelin levels in patients with End-Stage Renal Disease // *Physiological Research.* 2005. Vol. 54. P. 403–408.
31. *Guebre-Egziabher F., Bernhard J., Geelen G.* Leptin, Adiponectin, and Ghrelin Dysregulation in Chronic Kidney Disease // *J. Renal Nutrition.* 2005. Vol. 15 (1). P. 116–120.
32. *Mafrà D.* Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease about ghrelin and obestatin // *J. Renal Nutritoin.* 2010. Vol. 20 (2). P. 68–73.

Статья поступила в редакцию 20 октября 2010 г.