

© Ю.Ю.Асанина, А.Н.Шишкин, А.Ш.Румянцев, 2013
УДК [616.61-008.64-036.2-085.38:616.39-008.64]-08

Ю.Ю. Асанина¹, А.Н. Шишкин¹, А.Ш. Румянцев²

РОЛЬ АЦИЛ-ГРЕЛИНА В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Y.Y. Asanina, A.N. Shishkin, A.Sh. Rumyantsev

THE ROLE OF ACYL GHRELIN IN PROGRESS OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH END STAGE KIDNEY FAILURE RECEIVING PROGRAM HEMODIALYSIS

¹Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить взаимосвязь между концентрацией ацил-грелина в сыворотке крови и основными показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин, средний возраст которых составил $49,0 \pm 7,7$ года. Всем больным была выполнена фиброэзофагодуоденоскопия (ФГДС) с биопсией из антрального отдела и тела желудка. Материал был использован для выявления *Helicobacter pylori* – инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов («Spi-bio, Montigny le Bretonneux», Франция) **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки разных отделов желудка. Также продемонстрировано снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови при обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и основными показателями нутриционного статуса больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом.

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, недостаточность питания, грелин.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: To study interrelation between acyl-ghrelin concentration in blood serum and general signs of malnutrition in patients receiving program hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 102 patients with V stage chronic kidney disease receiving program hemodialysis were examined, among them 52 male and 50 female, average age $49,0 \pm 7,7$. All patients was performed fiberoptic gastroduodenoscopy (FGDS) with biopsy of antral department and gastric corpus. Material was used for detection of *Helicobacter pylori* – contamination, study of cytological and histological pattern of gastric mucosa. Patients state and compositional analysis of patients body were evaluated by method of complex nutritional evaluation, caliperometry, bioelectrical impedance analysis. Acyl-ghrelin level detection in blood serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montigny le Bretonneux, France). **RESULTS.** During undertaken study authentic decrease of blood serum acyl ghrelin level was demonstrated at augmentation of intensity of different gastric departments mucous coat atrophic changes. Also demonstrated decrease of blood serum acyl ghrelin concentration if gastric mucosa is bacterized by *Helicobacter pylori*. Authentic positive correlation between blood serum acyl ghrelin level and general signs of nutritional status of patients is revealed. **CONCLUSION.** Blood serum acyl ghrelin level decrease can be one of pathogenetic factors taking part in development of malnutrition in patients on program hemodialysis.

Key words: renal failure, hemodialysis, malnutrition, ghrelin.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), для реабилитации которых требуется применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 2]. Программный гемодиализ (ГД) является ведущим методом лечения хронической болезни почек (ХБП) V стадии. Однако смертность в популяции больных, получающих данный вид лечения, остается высокой (ГД) [2]. Поэтому важной целью представляются ранняя диагностика и адекватная коррекция состояний, способствующих высокой смертности среди гемодиализных больных.

Одной из насущных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) [3, 4]. После пяти лет терапии ГД доля больных с НП разной степени выраженности составляет около 50% и сохраняет тенденцию к росту в дальнейшем [5]. Показано, что состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у ГД-пациентов [6]. ТПН, являясь по сути вариантом синдрома полиорганной недостаточности, сопровождается различными метаболическими нарушениями. Несмотря на значительные успехи, связанные с усовершенствованием диализной аппаратуры, а также появлением новых технологий, пока не удается полностью нивелировать такие системные эффекты, как активация белкового катаболизма, усиление окислительного стресса, а также потеря важных нутриционных субстратов (аминокислоты, водорастворимые витамины, микроэлементы).

Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на патогенез НП у больных на ГД [7]. Несомненно, что сама почечная недостаточность сопровождается нарушением всех видов обмена веществ. У больных, получающих лечение программным ГД-дополнительно отмечается недостаточное потребление основных нутриентов в связи со снижением аппетита; влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД; а также коморбидные состояния, среди которых важную роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9].

Особого внимания заслуживает взаимосвязь морфофункционального состояния слизистой оболочки ЖКТ и степень ее обсемененности *Helicobacter pylori* с показателями нутриционного статуса больных [10–12]. Одним из механизмов, обуславливающих эти взаимосвязи, может служить нарушение обмена гастроинтестинального орексигенного гормона – грелина [13, 14].

Грелин – это гормон, состоящий из 28 аминокислот и обладающий молекулярной массой 3,3 кДа. Основным сайтом синтеза грелина является желудок. В меньшей степени он продуцируется в двенадцатиперстной кишке и совсем в небольших количествах на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, убывая в дистальном направлении [15]. Для реализации биологических эффектов грелина необходимо его ацилирование с получением активной формы гормона – ацилированного грелина (ацил-грелина) [16]. Центральные мишени для действия ацил-грелина локализованы в гипоталамусе (дугообразное ядро) и ромбовидном мозге [16]. Недавние исследования показали, что ацил-грелин усиливает аппетит не только путем прямой передачи сигналов в ромбовидный мозг, но и опосредованно, через блуждающий нерв, так как эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют высвобождение грелина [17]. К настоящему времени описаны различные эффекты грелина, определяющие его важную роль в регуляции состояния питания: экспрессия гормона роста; увеличение жировой и мышечной массы тела, повышение уровня глюкозы в крови, блокада ингибирующего эффекта инсулина на глюконеогенез и стимуляция глюконеогенеза [18–20].

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 ацил-грелина плазмы [21]. Выявлено, что хроническая хеликобактерная инфекция способствует уменьшению популяции желудочных грелин-иммунореактивных клеток [21]. Широкое распространение хеликобактерной инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с ТПН, получающих лечение ГД, хорошо известно. Учитывая снижение продукции ацил-грелина, а также принимая во внимание участие этого гормона в регуляции аппетита и высокую частоту НП у таких пациентов, было высказано предположение о возможном участии ацил-грелина в развитии НП у больных на ГД [22].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между концентрацией ацил-грелина в сыворотке крови и основными показателями НП у больных, получающих лечение программным ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, сре-

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к развитию ХБП V ст.

Диагноз		Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего		102	52	50	49 ± 7,7
Первичный хронический гломерулонефрит	мембранозно-пролиферативный	52	27	25	50,1 ± 1,7
	мезангиально-пролиферативный	21	9	12	57,8 ± 2,2
	мембранозный	11	6	5	61,2 ± 6,0
	без морфологической верификации	18	10	8	49,4 ± 4,5

ди них 52 мужчины и 50 женщин. Средний возраст составил $49 \pm 7,7$ года. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии, приведшей к развитию ХБП V стадии, представлены в табл. 1.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (50,9%) ($p < 0,001$). Число женщин оказалось несколько меньше, чем мужчин, однако различия были недостоверны.

Все пациенты в среднем в течение $6,5 \pm 2,5$ лет получали лечение программным бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов с площадью $1,2\text{--}2,0\text{ м}^2$, а также воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса. Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по $4,5\text{--}5,0$ ч. У всех пациентов было проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для определения ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона в течение семи дней больные заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав пищи [23]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (нормальным считали содержание жира в организме $10\text{--}23\%$ от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП, нормальной считали окружность в пределах $23\text{--}25,5$ см у мужчин и $21\text{--}23$ см у женщин), активной массы тела [23]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон $23,1\text{--}27\%$ от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон $10\text{--}23\%$ от общей массы тела) [24]. Уточнение состояния питания больных производилось с помощью метода комплексной нутриционной оценки [25, 26]. В качестве нормативов использовали рекомендации Американской ассоциации диетологов [27].

Всем пациентам проведено фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка. Обследование выполнялось фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония) в эндоскопическом отделении Городского диагностического консультативного центра № 1. ФГДС выполнялось натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (1996) [28]. С целью объективизации результатов исследования был использован способ количественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка – от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность). При этом учитывались следующие характеристики: гиперемия, отек, рыхлость, ранимость, атрофия, наличие петехий, геморрагий, эрозий, язв, дуоденогастральный рефлюкс. Во время исследования проводилась оценка кислотности (красителем конго-рот), а также при помощи щипцов под визуальным контролем бралась биопсия из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках [28]. Материал был использован для определения инфицированности *Helicobacter pylori*, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовка гистологических изменений производилась согласно Сиднейской классификации гастритов [28]. Уровень ацил-гРЕлина сыворотки крови определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов («Spi-bio, Montigny le Bretonneux», Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-гРЕлина сыворотки крови составлял $70,7 \pm 4,06$ пг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. При анализе различий количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента, качественных признаков – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи

Таблица 2

**Лабораторные показатели
обследованных больных**

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/дл	11,1±0,1
Общий белок, г/л	60,4±0,7
Альбумин, г/л	29,8±0,3
Холестерин, ммоль/л	4,70±0,11
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,921±0,021
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,2±0,6
Калий, до ГД, ммоль/л	5,29±0,05
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,4±0,2
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28±0,02
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,84±0,04
Kt/V, у.е.	1,34±0,03
pH	7,25±0,01
SB, ммоль/л	21,1±0,2
BE	-5,21±0,39

между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность статистических критериев считали значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены основные лабораторные показатели обследованных больных.

В целом группа характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести, гипопроteinемией, гипоальбуминемией. Показатель общего холестерина колебался в пределах вариантов нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали ТПН. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния соответствовали незначимому метаболическому ацидозу.

Величины антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные при выполнении калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 3.

Показатели фактической массы тела (ФМТ) и индекса массы тела (ИМТ) варьировали в пределах нормальных значений и достоверно не различались. С учетом отношения ФМТ к реальной массе тела (РМТ) женщины и мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормальной массы тела. По данным калиперометрии и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы варьировали в пределах нормальных значений, а у женщин – были выше по сравнению с мужчинами (только по данным калиперометрии). Показатели мышечной массы были снижены по сравнению с нормальными значениями как у мужчин, так и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным калиперометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по данным биоимпедансометрии эти различия были недостоверны.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие результаты, представленные в табл. 4.

У всех пациентов выявлены признаки НП разной степени тяжести. Так, НП I степени определялась у 50 больных (49%), НП II степени – у 48 больных (47%), III степень НП выявлена у 4 пациентов (4%).

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рис. 1.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли более половины всех обследованных (62%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность рациона (27%) ($p < 0,001$).

При выполнении ФГДС каждому пациенту была проведена оценка атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (морфологически).

Таблица 3

**Основные антропометрические показатели и показатели состава тела
в зависимости от пола**

Показатель	Женщины (n=50)	Мужчины (n=52)	p
ФМТ, кг	70,1±1,9	75,3±2,1	НД
Рекомендуемая масса тела, кг	68,76±0,51	74,39±0,73	НД
ФМТ/РМТ, %	98,1±2,0	98,8±0,2	НД
ИМТ, кг/м ²	23,1±0,4	22,9±0,4	НД
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	9,63±0,20	12,4±0,19	0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	24,3±0,7	21,5±0,7	0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	19,9±0,4	21,9±0,4	0,001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,4±0,6	19,2±0,7	0,018
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	21,6±0,2	21,4±0,3	НД

Примечание. ФМТ – фактическая масса тела; РМТ – рекомендуемая масса тела; ИМТ – индекс массы тела; ОМП – объем мышц плеча.

Таблица 4

Степень тяжести недостаточности питания в зависимости от пола

	I степень n=50	II степень n=48	III степень n=4	p
Женщины, n=50	25	24	1	НД
%	50,0 %	48,0 %	2,0 %	1/3<0,01 2/3<0,01
Мужчины, n=52	25	24	3	НД
%	48,0 %	46,2 %	5,8 %	1/3<0,01 2/3<0,01
p	НД	НД	НД	

Данные об изменении слизистой оболочки тела желудка у пациентов с различной степенью НП при помощи морфологического метода представлены в табл. 5.

По данным морфологического исследования при нарастании степени тяжести НП отмечено увеличение частоты атрофии слизистой желудка: при НП I ст – у 56%, при НП II ст – у 87%, при НП III ст – у 100% больных, $p<0,05$. Вместе с тем, отчетливого нарастания выраженности атрофии с увеличением степени НП выявлено не было.

Аналогичные результаты получены и при исследовании биоптатов из антрального отдела желудка, представленные в табл. 6.

По данным морфологического исследования при нарастании степени тяжести НП отмечено увеличение частоты атрофии слизистой оболочки желудка: при НП I ст – у 58%, при НП II ст – у 65%, при НП III ст – у 100% больных, $p<0,05$. Вместе с тем, отчетливого изменения выраженности атрофии с увеличением степени НП выявлено не было.

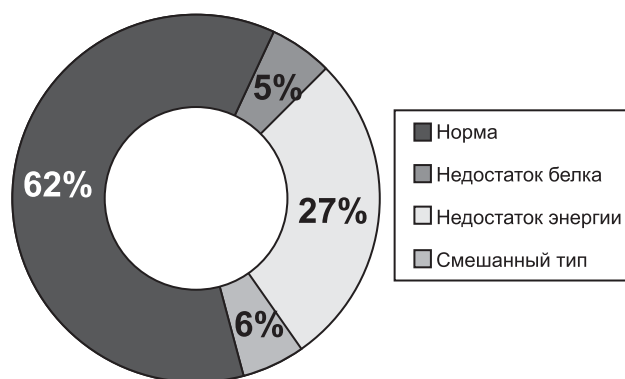


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – рекомендуемое содержание питательных веществ в диете, недостаток белка – недостаточное потребление белка, недостаток энергии – недостаточная калорийность пищи, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

При выполнении ФГДС доля пациентов, у которых было выявлено наличие *Helicobacter pylori* (Hr) – 77%, более чем в 2 раза превышала долю пациентов с отрицательным результатом теста на Hr ($p<0,001$).

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 62 больных (60,7%), у 40 пациентов (39,3%) концентрация гормона оказалась нормальной. У женщин средний уровень ацил-грелина составил $58,43 \pm 3,73$ пг/мл, у мужчин – $52,54 \pm 3,79$ пг/мл, различия недостоверны, $p>0,1$.

При оценке основных лабораторных показателей в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови были получены следующие результаты, представленные в табл. 7.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки

Таблица 5

Выраженность атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания, I ст., n= 50	Недостаточность питания II ст., n= 48	Недостаточность питания III ст., n= 4	p
	1	2	3	
Атрофия I ст.	16(64%)	9(36%)	0	НД
Атрофия II ст.	10(32,3%)	19(61,3%)	2(6,4%)	1/2=0,041
Атрофия III ст.	2(11,1%)	14(77,8%)	2(11,1%)	1/2=0,001 1/3=0,001
Нет атрофии	22(78,6%)	6(21,4%)	0	1/2=0,0008

Таблица 6

Выраженность атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания I ст., n= 50	Недостаточность питания II ст., n= 48	Недостаточность питания III ст., n= 4	p
Атрофия I ст.	20(60,7%)	11(33,3%)	2(6%)	НД
Атрофия II ст.	8(27,6%)	20(68,9%)	1(3,5%)	1/2=0,006
Атрофия III ст.	1(8,3%)	10(83,4%)	1(8,3%)	1/2=0,020
Нет атрофии	21(75%)	7(25%)	0	1/2=0,003

Таблица 7

Лабораторные показатели в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина, n=40	Пониженный уровень ацил-грелина, n=62	p
Гемоглобин, г/л	11,2±0,2	11,0±4,5	НД
Общий белок, г/л	67,5±0,4	55,8 ±0,6	0,0001
Альбумин, г/л	33,2 ±0,3	27,6 ±0,3	0,0001
Трансферрин, г/л	1,93 ±0,05	1,71 ±0,03	0,0001
Холестерин, ммоль/л	4,94 ±0,16	4,54 ±0,14	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,95±0,03	0,89±0,02	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,4±0,1, 1	21,1±0,6	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,26±0,07	5,31±0,07	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,2±0,5	136,5±0,2	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,27±0,02	2,93±0,03	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,83±0,07	1,85±0,05	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,04	1,32±0,02	НД
pH	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-5,29±0,42	-6,59±0,77	НД

Таблица 8

Результаты антропометрии и показатели состава тела в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина, n=40	Пониженный уровень ацил-грелина, n=62	p
ФМТ/РМТ, %	108,6±2,4	91,8±0,9	0,0001
ИМТ, кг/м ²	25,1±0,4	21,6±0,2	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,4±0,3	10,1±0,1	0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,3±0,5	20,0±0,5	0,0001
ОМП по данным калиперометрии, см	23,5±0,3	19,3±0,3	0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	24,5±0,5	17,5±0,4	0,0001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,8±0,3	20,7±0,2	0,0001

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа уровня между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и изучаемыми показателями нутриционного статуса

Показатели	n	Rs	p
Общий белок, г/л	102	0,957	< 0,0001
Альбумин, г/л	102	0,851	< 0,0001
Трансферрин, г/л	102	0,481	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	102	0,645	< 0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	102	0,622	< 0,0001
ОМП по данным калиперометрии, см	102	0,616	< 0,0001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	102	0,667	< 0,0001

крови отмечалось достоверное снижение уровня общего белка, альбумина и уровня трансферрина крови. Концентрация общего холестерина, величина дозы диализа, показатели уровня азотемии, электролитного обмена, кислотно-основного состояния достоверно не различались в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови представлен в табл. 8.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалось достоверное снижение ИМТ, от-

ношения ФМТ/РМТ, жировой и мышечной массы тела (независимо от метода исследования).

Результаты корреляционного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и антропометрическими показателями, показателями состава тела, лабораторными данными представлены в табл. 9.

Выявлена высокодостоверная ($p < 0,0001$) положительная корреляция между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и уровнем общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки крови, ИМТ, величиной кожно-жировой складки над трицепсом по данным калиперометрии, ОМП по данным калиперометрии и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

Таблица 10

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования

Показатель	Нет атрофии (0 ст.), (n=28)	Атрофия I ст., (n=25)	Атрофия II ст., (n=31)	Атрофия III ст., (n=18)	p
Ацил-грелин, пг/мл	73,69±4,42	65,57±4,20	45,85±4,06	29,43±4,26	0/2=0,0001 0/3=0,0001 1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,012

Таблица 11

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования

Показатель	Нет атрофии (0 ст.), (n=28)	Атрофия I ст., (n=33)	Атрофия II ст., (n=29)	Атрофия III ст., (n=12)	p
Ацил-грелин, пг/мл	72,69±4,06	62,30±4,38	41,47±3,87	29,99±6,17	0/1=0,0001 0/2=0,0001 0/3=0,0004 1/3=0,0004

Характер изменений уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования представлен в табл. 10.

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характерно, что аналогичные данные получены для гастробиоптатов из антрального отдела желудка, табл. 11.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и выраженностью атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования представлены на рис. 2.

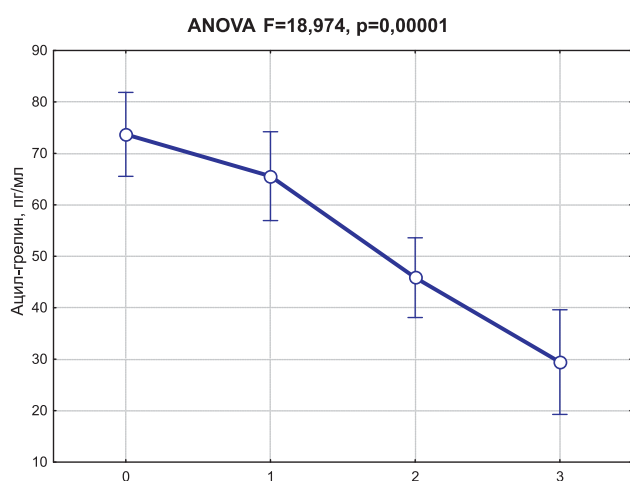


Рис. 2. Степень атрофии тела желудка.

Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования очевидна.

Наиболее выраженное снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови (более чем в 2 раза) выявлено при III степени атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и выраженностью атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования представлены на рис. 3.

Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования также очевидна.

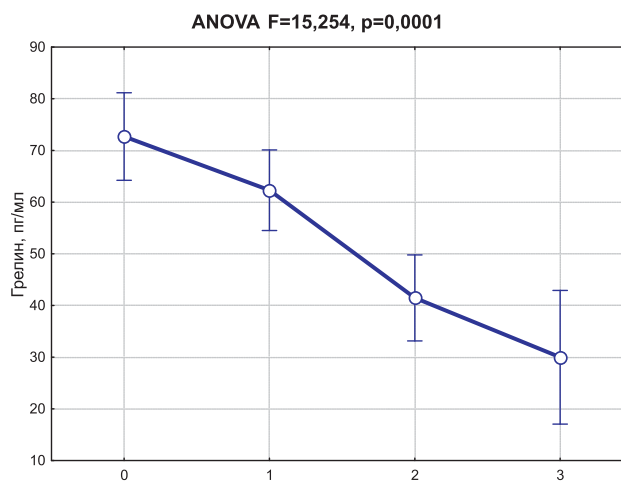


Рис. 3. Степень атрофии антрального отдела желудка.

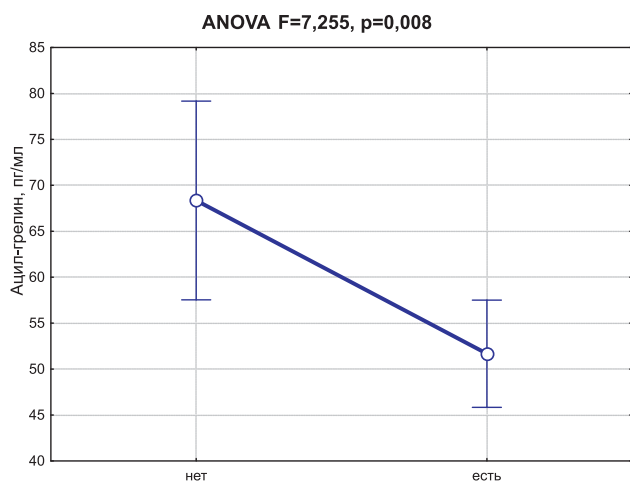


Рис. 4. Показатели уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (Hp).

При нарастании степени атрофических изменений в антральном отделе желудка также отмечалось снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови. Таким образом, можно предположить, что по уровню ацил-грелина можно судить о степени атрофии слизистой оболочки желудка.

При изучении влияния обсеменённости *Helicobacter pylori* (Hp) на уровень ацил-грелина сыворотки крови получены следующие результаты, представленные на рис. 4.

Выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (Hp).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 62% больных, получающих лечение программным ГД, выявлено снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений. Достоверных различий уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола выявлено не было. Также не было выявлено достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от длительности ГД. В ходе проведенного исследования продемонстрировано достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки разных отделов желудка. Также продемонстрировано снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови при обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и показателями белкового обмена, концентрацией трансферрина сыворотки крови, ИМТ, величиной кожно-жировой складки над трицепсом (по данным калиперометрии), ОМП

(по данным калиперометрии) и мышечной массы (по данным биоимпедансометрии). Полученные данные позволяют считать низкий уровень ацил-грелина сыворотки крови одним из факторов, способствующих развитию НП у больных, получающих лечение хроническим ГД. Вероятнее всего, основными причинами снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови у гемодиализных пациентов являются атрофические изменения слизистой оболочки желудка и обсеменённость *Helicobacter pylori*, что приводит к изменению функционирования эндокринных клеток желудка, а как следствие – уменьшению продукции ацил-грелина. В свою очередь, нарушение продукции орексигенного гормона сопровождается снижением аппетита, неадекватным потреблением основных компонентов пищи и, как следствие, – развитием НП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют считать концентрацию ацил-грелина показателем, адекватно отражающим степень выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Учитывая доказанное влияние обсеменённости *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка на развитие ее атрофии, теоретически представляется обоснованной разработка схемы антихеликобактерной терапии в комплексе мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию НП у гемодиализных больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cooper L. USRDS: 2001 Annual Data Report. *Nephrol News Issues* 2001; 15 (31): 34-35
2. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
3. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
4. Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ. и др. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 13-17
5. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
6. Beto JA, Bansal VK, Hart J. et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
7. Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ, Румянцев АШ. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10 (4): 23-30
8. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 66-70
9. Яковенко АА, Кучер АГ, Румянцев АШ. Значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточ-

ностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2010; 14 (1): 56-63

10. 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; 15 (7): 953-960

11. Cano AE, Neil AK, Kang JY et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis // *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1990-1997

12. Nardone G, Rocco A, Fiorillo M. Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure // *Helicobacter* 2005; 10 (1): 53-58

13. Deboer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008; 149 (2): 827-835

14. 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. *Kidney Int* 2010; 77 (1): 23-28

15. Kojima M, Kangawa K. Drug Insight the function of ghrelin and its potential as a multitargeted hormone // *Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism* 2006; 2 (2): 234-237

16. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr Rev* 2004; 25 (3): 426-457

17. Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. 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; 17 (3): 348-354

18. 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; 146 (9): 3836-3842

19. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin // *Horm Res* 2003; 59 (3): 109-117

20. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin – a hormone with multiple functions // *Front Neuroendocrinol* 2004; 25 (1): 27-68

21. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection // *World J Gastroenterol* 2008; 14 (41): 6327-6333

22. Mafra D, Jolivot A, Chauveau P, Drai J et al. Are ghrelin and leptin involved in food intake and body mass index in maintenance hemodialysis // *J Renal Nutr* 2010; 20 (3): 151-157

23. European best practice guidelines Guideline on Nutrition *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 2]: 45-87

24. Kamimura MA, Jose Dos Santos NS, Avesani CM. et al. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 2003; 103 (2): 195-199

25. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2003; 54-61

26. Кучер АГ, Яковенко АА, Лаврищева ЮВ, Асанина ЮЮ. Особенности недостаточности питания и ее коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (1): 14-18

27. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J of the Am dietetic association (Chicago)* 2004; 104 (3): 404-409

28. Dixon MF, Genta RM, Yardly JF, Correa P, the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis. The up-dated Sydney systems. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 27.12.2012 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.