

© Ю.Ю.Асанина, А.Н.Шишкин, 2011

УДК 616.61-008.64-036.92:616.39-008.64]-092:612.433.018

Ю.Ю. Асанина¹, А.Н. Шишкин¹

ВКЛАД ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Y.Y. Asanina, A.N. Shishkin

THE SIGNIFICANCE OF GASTROINTESTINAL HORMONE IN PATHOGENESIS OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE ON REGULAR HAEMODIALYSIS

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

Проблемы питания, анорексия и поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто встречаются у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Однако при лечении таких больных мало внимания уделяют аспектам гастроэнтерологии и питания, вследствие чего терапия носит эмпирический характер и часто неэффективна. У пациентов с ХБП, получающих хронический гемодиализ, часто наблюдаются гастрит, дуоденит, язвенная болезнь. Патологические изменения верхних отделов ЖКТ у пациентов с ХБП часто возникают из-за изменений метаболизма гастроинтестинальных гормонов.

Ключевые слова: недостаточность питания, грелин, гемодиализ.

ABSTRACT

Feeding problems, anorexia and upper gastrointestinal lesions are common patients with chronic kidney disease (CKD). However, the gastroenterological and nutritional aspects of CKD have received little attention, therapeutic interventions are usually empirical and often ineffective. Gastritis, duodenitis and peptic ulcer are often found in adults with CKD on regular hemodialysis. Patients with CKD have significant upper gastrointestinal tract abnormalities which mainly occur due to changes in metabolism of gastrointestinal hormones.

Key words: malnutrition, ghrelin, hemodialysis.

Патология почек, приводящая к инвалидизации и смерти, является одной из значимых медико-социальных проблем в настоящее время [1, 2]. Рост числа пациентов, увеличение продолжительности жизни больных, получающих терапию хроническим гемодиализом, делают актуальным изучение морфо-функционального состояния различных органов у пациентов данной группы. При этом одно из первых мест в ряду сопутствующей патологии у гемодиализных пациентов занимает патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Кроме того, одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) [3–5]. После пяти лет терапии гемодиализом доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [6].

Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у гемодиализных больных [3]. При наличии недостаточности питания, по данным В.А. Соовер и соавт. [7], риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД.

К основным механизмам развития недостаточности питания у больных на ГД относят [8, 9]:

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Недостаточную адекватность диализа, способствующую снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза.

Асанина Ю.Ю. Санкт-Петербург, Удельный проспект, д. 22, ГУЗ СПб поликлиника № 104, тел.: (812)-553-21-01, E-mail: leptinrulit@mail.ru

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 состояние питания в целом.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

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 ЖКТ [10], особое внимание привлекают изменения в слизистой оболочке органов пищеварения. По данным Е.В. Матюшечкина [11], у больных с 5-ой 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* (HP) и выраженность воспалительных изменений слизистой желудка.

В последние годы особый интерес вызывают гистологические изменения слизистой оболочки желудка у больных с терминальной почечной недостаточностью (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»,

соответствующему «grow», таким образом подчеркивалась способность гормона стимулировать секрецию гормона роста. В дальнейшем были выявлены и другие функции грелина.

Основной сайт синтеза грелина – желудок, на 2-м 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 примыкают 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 синапсы с нейронами, которые синтезируют хорошо известный возбуждающий аппетит нейропептид Y и белок AgRP (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, чтоб 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 эндоте-

лиальных клетках. Все эти эффекты могут осуществляться посредством еще не идентифицированного рецептора грелина [17].

Центральные мишени для действия грелина локализованы в регионах гипоталамуса (дугобразное ядро) и ромбовидного мозга. Почти все нейроны дугобразного ядра экспрессируют рецепторы грелина, который активирует эти нейроны (посредством нейропептида Y и AgRP), вследствие чего поддерживается положительный энергетический баланс. Фармакологическая или генетическая блокада передачи сигналов как нейропептида Y, так и AgRP, 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 показано, что грелин дозозависимо стимулирует электрическую активность нейронов дугобразного 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, тонкий и толстый кишечник, 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, увеличивает уровень глюкозы в крови. Гре-

лин блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез и, предположительно, может прямо стимулировать глюконеогенез [21].

4. Влияние на ЖКТ: повышает продукцию соляной кислоты желудком, повышает двигательную активность желудка, ускоряет 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. Воздействие на костную ткань: влияет на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, повышает индекс массы тела (ИМТ).

7. Предположительно может ингибировать иммуноглобулин E прямым или непрямым 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 средне-быстрое и короткодействующее. Уровень грелина плазмы у человека быстро снижается после приема пищи, в суточном профиле грелина плазмы отмечается значительное предпрандиальное 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 массы тела, индуцированный диетой с высоким содержанием жира.

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

Уровни грелина обнаруживают обратную корреляцию между ожирением, уровнями лептина и инсулина. Грелин повышается в ответ на потерю массы тела [низкокалорийные диеты, модификация образа жизни (аэробика), раковая кахексия, нервно-психическая анорексия, хронические – сердечная, почечная, печеночная – недостаточности]. При прибавке массы тела (лечение глюкокортикоидами) грелин 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 ей 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 внимания участия грелина в регуляции аппетита и о частой встречаемости недостаточности питания у таких пациентов, было высказано предположение о вкладе грелина в развитие НП у больных на гемодиализе.

Данная теория нашла свое подтверждение в работе M.D. Deboer и соавт. [28], показавших, что при введении грелина и агонистов его рецепторов отмечалось повышение потребления пищи, увеличение прироста тощей массы тела и снижение дегенерации мышечного белка у мышей после нефрэктомии. Похожие результаты получили R. Barazzoni и соавт. [29], продемонстрировавшие комбинированный эффект грелина на аппетит и митохондрию 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.

Однако 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 орексигенной, 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.

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. Кучер АГ, Румянцев АШ, Асанина ЮЮ, Яковенко АА. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10 (4): 23-30
5. Кучер АГ, Румянцев АШ, Яковенко АА. и др. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 56-65
6. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
7. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 61-66
8. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8 (2): 118-129
9. 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
10. Рысс ЕС, Рябов СИ, Лутошкин МБ, Панина ИЮ. Пищеварительная система. Рябов С.И., ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. Фолиант, СПб, 1997; 11-25
11. Матюшечкин ЕВ, Шишкин АН, Серебряная НБ, Кареев ВЕ, Тимоховская ГЮ. Цитокиновый статус и клиноморфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию. *Нефрология* 2007; 11 (4): 64-69
12. Misra V, Misra SP, Shukla SK. Endoscopic and histological changes in upper gastrointestinal tract of patients with chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47 (2): 170-173
13. Kasacka I. Review article – involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure. *Acta Histochem* 2003; 105 (4): 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; 50 (9): 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; 2 (2): 234-237

16. Vera Popovic. Ghrelin. *Current Opinion in Endocrinology @ diabetes* 2006; 13: 70-75

17. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457

18. 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: 348-354

19. Jobst E, Enriori P, Cowley M. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends. Endocrinology Metab* 2004; 15: 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; 146: 3836-3842

21. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. Hormone Research, Endocrine and Non-Endocrine Actions of Ghrelin. *Hormone Research* 2003; 59 (3): 109-117

22. Wittert G, Chapman I. Physiology of gut hormones an overview. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes (Hagerstown, Md)* 2006; 13 (1): 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; 117 (3): 705-706

24. Korbonsits M, Goldstone A, Gueorguiev M, Grossman A. Ghrelin – a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68

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

26. Mendez-Sanchez N. Effect of Helicobacter pylori infection in gastric ghrelin expression and body weight. *Gastroenterol* 2007; 72 (4): 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; 158 (3): 323-332

28. 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

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; 77(1): 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; 54: 403-408

31. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G. Leptin, Adiponectin, and Ghrelin Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *J Renal Nutrition* 2005; 15 (1): 116-120

32. Mafra D. Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease about ghrelin and obestatin. *J Renal Nutritoin* 2010; 20(2): 68-73

Поступила в редакцию 30.11.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.