

© А.А.Яковенко, А.Г.Кучер, Ю.Ю.Асанина, И.В.Бовкун, А.Ш.Румянцев, С.О.Привалова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39-008.64]-092:612.017.4

*А.А. Яковенко¹, А.Г. Кучер¹, Ю.Ю. Асанина¹, И.В. Бовкун¹, А.Ш. Румянцев¹,
С.О. Привалова¹*

ЗНАЧЕНИЕ «ПОТЕНЦИАЛЬНО УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ» В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

*A.A. Yakovenko, A.G. Kucher, U.U. Asanina, I.V. Bovkun, A.Sh. Rumiantsev,
S.O. Privalova*

THE MEANING OF «POTENTIALLY UREMIC TOXINS» IN THE DEVELOPMENT OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Кратко рассмотрены основные механизмы развития недостаточности питания у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в стадии терминальной почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом (ГД). Подробно описана роль лептина в этом процессе. Лептин является анорексигенным гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, приводит к ограничению объема потребляемых пищевых продуктов и поддержанию липидного обмена на нормальном уровне. Лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови, и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство снижения чувствительности к физиологическому воздействию гормона. У гемодиализных больных имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц. Ввиду того, что лептин участвует в регуляции потребления пищи и расходования энергии, было сделано предположение, что гиперлептинемия у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения). Теоретически эти взаимосвязи кажутся вполне логичными, однако результаты исследований в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания при ТПН оказались противоречивыми. Наличие таких противоречий требует дальнейших научных изысканий в данном направлении.

Ключевые слова: недостаточность питания, лептин, гемодиализ.

ABSTRACT

Basic mechanisms of the development of protein-energy malnutrition in patients with chronic kidney disease (CKD) in the state of terminal renal insufficiency, with hemodialysis (HD) treatment are shortly evaluated. The role of leptin is described in detail. Leptin is anorexigenic hormone, which is secreted by blood adipocytes in various quantities and controls the mass of adipose tissue, by means of lipid exchange stimulation in the organism. Leptin, by influencing the arcuate nucleus of hypothalamus, leads to decreased food intake and maintenance of lipid exchange on a normal level. Leptin is perceived as hormone that prevents overweight. At the same time in most overweight patients was noticed an increased level of leptin in blood, and such hyperleptinemia was interpreted as a proof of decreased sensitivity to physiologic action of hormone. In hemodialysis patients was noticed a higher level of circulating leptin, as opposed to healthy group. Keeping in mind that leptin participates in the regulation of food intake and energy output, was made an assumption that hyperleptinemia in patients with end stage renal disease, can be one of the factors, leading to anorexia and development of malnutrition (or cohexy). Theoretically, this interactions seem quite logical, but the results of the investigations on the connections of hyperleptinemia and excess of malnutrition in end stage renal disease were contradicting. The presence of such contradictions necessitates a more further scientific investigations in such direction.

Key words: protein-energy malnutrition, leptin, hemodialysis.

У 20–60% пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение гемодиализом (ГД), выявляется недостаточность

питания (НП) различной степени тяжести [1-3]. Это обусловлено многообразными причинами, которые свойственны самой терминальной почечной недостаточности, а также присоединением факторов, связанных с процедурой ГД [4,5]. К ним относятся:

Кучер А.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-35-20, факс: (812)-234-91-91, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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 инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта со скрытыми кровотечениями и т.д.

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 уремиических токсинов», в норме выводящихся почками.

10. Признаки хронического воспаления.

Роль лептина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим ГД. Классическими признаками тяжелой уремиической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота [6], которые частично регрессируют после начала заместительной терапии ГД. Данный факт позволил предположить существование «потенциальных уремиических токсинов», выделяющихся в норме с мочой, увеличение концентрации которых при прогрессировании ТПН ответственно за развитие этих симптомов [7, 8]. Подтвердить эту теорию позволило открытие в 1994 году гормона лептина.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (ob) с использованием позиционного клонирования было опубликовано Y. Zhang и соавт. в 1994 году [9]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «leptos» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена ob – лептин – является анорексигенным гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса

16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, цитокины [10]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в незначительном количестве – бурой жировой тканью (внутренний жир) [11, 12], также небольшое количество лептина синтезируется в мышцах, желудке и ряде других тканей и органов [13, 14]. Адипоциты выделяют лептин в кровь пропорционально массе жировой ткани [15]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также множеством других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов (ГКС), эстрогенов, а снижается посредством катехоламинов, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина, ряда цитокинов [16–18]. У женщин содержание лептина выше, чем у мужчин аналогичного возраста и веса вследствие дифференциального распределения жира в организме и влияния половых стероидных гормонов [17]. Половые различия в концентрации лептина с возрастом нивелируются в связи с менопаузой у женщин [19]. Для секреции лептина характерна суточная ритмичность. Максимальный уровень гормона в сыворотке регистрируется в утренние часы, а самые низкие показатели – в вечерние. Сезонность изменений концентрации лептина отсутствует [20]. Уровень лептина в плазме не связан с приемом пищи и не подвержен влиянию изоэнергетической контрольной пищи с низким содержанием или высоким содержанием жира [20, 21].

В 1995 и 1996 г.г. были идентифицированы рецепторы лептина [22–24]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1 класса и характеризуются экспрессией, как в центральной нервной системе, так и на периферии [25]. В организме лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [22]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [23, 24]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb. Только связавшись с ней, лептин может реализовать свое действие [22]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе, жировых и мышечных тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [26].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Леп-

тин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида Y (НПY), белка, родственного белку agouti (БрБА) и меланинконцентрирующего гормона (МКГ) в нейронах, которые стимулируют аппетит, а с другой – активирует экспрессию генов α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и CART (cocaine amphetamine regulated transcript) в нейронах, которые вызывают снижение потребления пищи. В обоих случаях действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне за счет индуцирования экспрессии ферментов окисления липидов, подавления экспрессии гена ацетил – CoA карбоксилазы, синтеза жирных кислот и синтеза липидов, ингибирования липогенеза, стимуляции липолитической активности изолированных адипоцитов, стимуляции апоптоза адипоцитов [13,20,21]. В дальнейшем были описаны другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, повышение экспрессии и действия просклеротического цитокина трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), усиление роста опухолей и их инвазии за счет стимуляции ангиогенеза, участие в регуляции репродуктивной системы, регуляция остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма. Описаны также индуцирование Т-клеточной активации и модификация продуцирования общей картины Т-клеточных цитокинов путем поляризации Т-клеточной дифференцировки в направлении Th1 реакции, стимулирование термогенеза [27–30]. Исходя из основных своих функций, лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови [20], и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство снижения чувствительности к физиологическому воздействию лептина, приводящее к увеличению уровня лептина в плазме. До настоящего времени характер и причина лептинорезистентности остаются не вполне ясными [31].

Лептин устраняется из кровотока путем клубочковой фильтрации с последующим метаболическим расщеплением в канальцах почек [20]. Доказана прочная отрицательная корреляция между лептином и уровнем клубочковой фильтрации у больных с различной степенью хронической почеч-

ной недостаточности [32]. У гемодиализных больных, как у мужчин, так и у женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [31,33,34]. При этом после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [35].

Как уже указывалось выше, для ТПН в целом характерна гиперлептинемия. Ввиду того, что лептин участвует в регуляции потребления пищи и расходования энергии, было сделано предположение, что гиперлептинемия у больных с ТПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения) [36,37]. Теоретически эти взаимосвязи кажутся вполне логичными, однако результаты исследований в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания противоречивы.

Так, в исследовании M. Bossola и соавт. в 2006 году [31] было показано, что уровень лептина сыворотки и показатели соотношения лептин/индекс массы тела не обнаруживают различий у гемодиализных больных с анорексией и без анорексии. Также не было найдено статистически значимых различий, исходя из уровня лептина сыворотки и соотношения лептин/индекс массы тела между больными при потреблении энергии <30 и > 30 ккал/кг/сутки, или между больными при потреблении белка <1,2 или >1,2 г/кг/сутки, что не подтверждает главную патогенетическую роль лептина в анорексии у гемодиализных больных. Наиболее вероятной причиной более высокого уровня лептина сыворотки у гемодиализных больных по сравнению со здоровыми людьми является относительная лептинорезистентность. В работах M. Kayardi и соавт. в 2006 году [38] выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем лептина сыворотки и индексом массы тела, толщиной кожно-жировой складки над трицепсом (которая соответствует процентному содержанию жира в организме), что позволяет использовать лептин как маркер недостаточности питания у гемодиализных больных и ставит под сомнение значимость лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

В то же самое время работа W. Cheung и соавт. в 2005 году [39] показала, что уремическая кахексия ослаблена у мышей db/db – модели недостаточности рецепторов лептина. Нефроэктомию у таких мышей не ведет к изменениям в прибавке веса тела, составе тела, основном обмене и потреблении пищи. Таким образом, лептин может сохранять способность к регуляции аппетита, состава тела и интенсивности обмена веществ при

уремии. Также наглядно показано, что уремиическая кахексия у экспериментальных животных может быть ослаблена за счет центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокирование МК4-Р, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона. У этих животных при применении антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефрэктомия не вызывала изменений аппетита, а при отсутствии применения центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефрэктомия приводила к снижению аппетита. Также в эксперименте показано, что центральное введение белка, родственного белку agouti, у диких мышей после нефрэктомии приводит к уменьшению интенсивности уремиической кахексии (в виде увеличения потребления пищи, приращению веса тела, как за счет обезжиренной, так и за счет жировой массы), что связано с тем, что белок, родственный белку agouti, является антагонистом α -меланоцитстимулирующего гормона.

Кроме того, была выявлена значимая прямая корреляция между лептином и концентрацией С-реактивного белка (СРБ) у больных с ТПН. Это наводит на мысль о том, что воспаление – важный фактор, который способствует гиперлептинемии при ТПН [32]. Исследования показали, что у больных на ГД с высоким уровнем СРБ отмечалось достоверное снижение обезжиренной массы тела. Одновременно у этих больных было выявлено значимое увеличение концентрации лептина сыворотки, чего не отмечалось у пациентов с приростом обезжиренной массы тела. Создается впечатление, что гиперлептинемия может быть важной причиной уремиической кахексии [36]. В исследовании R. Pecoits-Filho и соавт. в 2002 г. [40] с участием 149 гемодиализных больных обнаружена позитивная корреляция между интерлейкином – 6 (IL-6) и уровнем лептина сыворотки. Эти результаты позволяют предположить, что, повышенная при терминальной ТПН, концентрация свободного циркулирующего лептина может быть сопряжена с недостаточностью питания, связанной с воспалением [40]. S. Voegeling и G. Fantuzzi в 2001 году [41] показали, что воспаление, индуцированное инъекциями липополисахаридов, сочетается со значимым увеличением уровня лептина сыворотки и с минимальным увеличением концентрации растворимых лептин-связывающих рецепторов, что, вероятно, свидетельствует в пользу участия гиперлептинемии в развитии кахексии, связанной с инфекцией. Кроме того, Q.H. Huang и соавт. в 1999 году [42] нашли, что анорексия, индуцированная инъекциями липополисахаридов, может быть устранена посред-

ством центрального антагониста \pm -меланоцитстимулирующего гормона.

Наличие столь противоположных данных требует дальнейших научных изысканий в данном направлении с целью уточнения роли лептина, а также других «потенциальных уремиических токсинов», в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chertow GM, Bullard A, Lazarus JM. Nutrition and the dialysis prescription. *Am J Nephrol* 1996; 16(1) 79-89
2. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(2): 343-357
3. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56(1): 353
4. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44(3) 484-494
5. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-S70
6. Bergström J. Anoxia in dialysis patients. *Seminars Nephrol* 1996; 16(3): 222-229
7. Румянцев АШ, Козлов ВВ, Казначеева ИГ. Средние молекулы. В: Рябов СИ, ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. Фолиант, СПб, 1997; 345-367
8. Vanholder RC, De Smet RV, Glorieux GL et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1934-1943
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obesity gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-432
10. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556
11. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrinol Rev* 2000; 21: 697-738
12. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282
13. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34(2): 3-20
14. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138(10): 4501-4504
15. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 191-195
16. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
17. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(6): 318-327
18. Thorn SR, Meyer MJ, van Amburgh ME, Boisclair YR. Effect of estrogen on leptin and expression of leptin receptor transcripts in prepubertal dairy heifers. *J Dairy Sci* 2007; 90(8): 3742-3750
19. Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(5): 835-840
20. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clin Physiol (Oxford)* 1998; 18(5): 399-419
21. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Review Physiol (Palo Alto, CA)* 2000; 62: 413-437

22. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
23. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-495
24. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
25. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
26. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82(1): 4-11
27. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002; 60(10,pt2): S15-S19
28. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function (review). *J Endocrinol (Bristol)* 2004; 181(1): 1-10
29. De Rosa V, Procaccini C, Cali G et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26(2): 241-255
30. Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): 301
31. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 1125-1126
32. Nordfors L, Lonngvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
33. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004; 97(3): 73-75
34. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Mini review *Kidney Int (New York, NY)* 2006; 69(5): 794-797
35. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early posttransplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276-2280
36. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonngvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: 1303-1309
37. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114-1120
38. Kayardi M, Icagasioglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure. *Saudi Medical Journal (Riyadh)* 2006; 27(4): 477-481
39. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-1665
40. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817
41. Voegeling S, Fantuzzi G. Regulation of free and bound leptin and soluble leptin receptors during inflammation in mice. *Cytokine* 2001; 14: 97-103
42. Huang QH, Hruby VJ, Tatro JB. Role of central melanocortins in endotoxin - induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 276: R864-R871

Поступила в редакцию 20.02.2008 г.
Принята в печать 10.06.2008 г.