

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

*А.А. Яковенко¹, Ю.Ю. Асанина¹, А.Г. Кучер¹, И.В. Бовкун¹, А.Ш. Румянцев¹,
М.В. Вадюхина¹*

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*A.A. Yakovenko, U.U. Asanina, A.G. Kucher, I.V. Bovkun, A.Sh. Rumiantsev,
M.V. Vaduhina*

THE FEATURES OF PATHOGENESIS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Уточнить значение лептина в развитии недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ лет. Причиной ТПН во всех случаях был первичный гломерулонефрит. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ лет. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники в течение недели. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию и интегральную двухчастотную импедансометрию помощью прибора КМ – АР – 01 фирмы «Диамант», Россия, с определением мышечной и жировой массы. У 78 пациентов определяли концентрацию лептина плазмы крови посредством радиоиммунного анализа (Active Human Leptin Elisa, 10 – 23100i, DSL, США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена взаимосвязь между гиперлептинемией и недостаточностью питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Показано, что гиперлептинемия способствует развитию недостаточности питания преимущественно на ранних сроках гемодиализной терапии и у больных с повышенной жировой массой тела. Установлено, что биоимпедансометрия является более предпочтительным методом для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гиперлептинемия может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии НП у ряда пациентов с ТПН.

Ключевые слова: недостаточность питания, лептин, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM. To specify the role of leptin in the development of protein-energy malnutrition (MN) in hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 86 HD patients with chronic renal disease stage 5, out of whom 40 women and 46 men of mean age $52,2 \pm 1,3$ years, were evaluated. The cause of ESRD in all cases was primary glomerulonephritis. All patients were treated with programmed hemodialysis during the mean of $6,4 \pm 1,1$ years. For the evaluation of the daily consumption of proteins, fats, carbohydrates, total calorie content the patients filled out food diaries during one week. For the evaluation of the nutritional status caliperometry and integral dual-frequency impedancemetry with the KM-AP- 01 device produced by "Diamant", Russia with the determination of muscular and fatty mass were used. In 78 patients was measured the concentration of leptin in blood serum by means of radioimmuno assay (Active Human Leptine Elisa, 10 – 23100i, DSL, USA). **RESULTS.** The interconnection between hyperleptinemia and malnutrition in chronic hemodialysis patients was determined. It was shown the hyperleptinemia contributes to the development of malnutrition mainly in the early periods of hemodialysis therapy and in patients with increased fat body mass. It was determined that bioimpedancemetry is preferred method for the evaluation of body mass composition of the HD patients, in comparison with caliperometry. **CONCLUSION.** Hyperleptinemia can be one of the pathogenetic factors, participating in the development of MN in various patients with TPI.

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

ВВЕДЕНИЕ

Частота и распространенность терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей при-

менения заместительной почечной терапии (ЗПТ), на протяжении последнего десятилетия увеличались практически в 2 раза [1,2]. Еще более тревожным является чрезмерно высокий коэффициент смертности среди популяции больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

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

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 диализных больных [5]. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД. К основным причинам развития НП относят: снижение потребления основных нутриентов вследствие различных факторов, что приводит к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом; метаболические нарушения, свойственные самой ТПН (в частности, увеличением уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводимых почками); а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД [6]. Не менее важной представляется роль хронического воспаления в развитии НП у больных на ГД [6,7].

Среди «потенциальных уремических токсинов» особый интерес, в связи с развитием НП у больных на ГД, заслуживает открытый в 1994 году гормон лептин. Лептин – это анорексигенный гормон, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида Y (NPY), 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 энзимов окисления липидов, подавления экспрессии гена ацетил – СоА карбоксилазы, синтеза жирных кислот и синтеза липидов, ингибирования липогенеза, стимуляции липолитической активности изолированных адипоцитов, стимуляции апоптоза адипоцитов [8,9]. 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 фактора- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), усиление роста опухолей и их инвазии за счет стимуляции ангиогенеза, участие в регуляции репродуктивной системы, регуляцию остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма, индуцирование Т-клеточной активации и модификация продуцирования общей картины Т-клеточных цитокинов путем поляризации Т-клеточной дифференцировки в направление Th1 реакции, стимулирование термогенеза [10–12]. У больных, получающих лечение хроническим ГД, как мужчин, так и женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [13,14], при том, что после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [15]. Ввиду того, что лептин подавляет аппетит и увеличивает расходование энергии, было высказано предположение, что гиперлептинемия у больных на ГД может являться одним из факторов, опосредующих развитие недостаточности питания у данной популяции больных [14,16].

Цель исследования. Уточнить значение лептина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ лет. Причиной ТПН во всех случаях был первичный гломерулонефрит.

Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ лет. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2$ – $2,0$ м². Сеансы диализа проводились три раза

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели
обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)**

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	87,69 $\pm$ 1,67
Лимфоциты, тыс.	1,7 $\pm$ 0,36
Общий белок, г/л	64,62 $\pm$ 0,51
Альбумин, г/л	30,51 $\pm$ 0,35
Холестерин, ммоль/л	4,62 $\pm$ 0,12
Триглицериды, ммоль/л	1,51 $\pm$ 0,12
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,02
Мочевина, до ГД, ммоль/л	30,02 $\pm$ 0,72
Калий, до ГД, ммоль/л	5,76 $\pm$ 0,08
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,36 $\pm$ 0,32
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,26 $\pm$ 0,03
Фосфор, до ГД, ммоль/л	2,03 $\pm$ 0,07
Kt/V, у.е.	1,35 $\pm$ 0,02
pH	7,36 $\pm$ 0,01
SB, ммоль/л	20,5 $\pm$ 0,3
BE	-5,27 $\pm$ 0,48

в неделю, по 4–5,5 часов. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [17]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела [18]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора KM – AP – 01 фирмы «Диамант» (Россия), с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [18]. У 78 пациентов определяли концентрацию лептина плазмы крови посредством радиоиммунного анализа (Active Human Leptin

Elisa, 10 – 23100i, DSL, США). Диапазон нормальных значений для женщин – 1,1–27,5 нг/мл, а для мужчин – 0,5–13,8 нг/мл. Кровь для определения лептина забиралась непосредственно перед сеансом ГД. Плазму отделяли путем центрифугирования при 4°C, а затем замораживали при -20°C до проведения исследования. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [18, 19]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные американской ассоциацией диетологов [20].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных представлены в табл. 1.

В целом группа характеризовалась наличием умеренной анемии, лимфопении, гипоальбуминемии при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Показатели общего холестерина и триглицеридов колебались в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали терминальной стадии ХПН. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии незначительного метаболического ацидоза.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 2.

Показатели фактической массы тела и ИМТ достоверно не отличались между мужчинами и женщинами, при этом ИМТ у мужчин варьировал в пределах варианта нормы, а у женщин несколько

Таблица 2

**Основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные
по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от пола ($\bar{X} \pm m$)**

Показатель	Женщины	Мужчины	P
Фактическая масса тела, кг	65,6 $\pm$ 2,7	71,9 $\pm$ 1,8	0,059
Рекомендуемая масса тела, кг	53,02 $\pm$ 0,43	71,92 $\pm$ 0,69	<0,001
FMT/РМТ, %	123,62 $\pm$ 0,91	99,69 $\pm$ 0,27	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,3 $\pm$ 0,9	23,5 $\pm$ 0,5	0,072
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	17,26 $\pm$ 0,31	11,31 $\pm$ 0,73	<0,001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	34,08 $\pm$ 0,83	21,63 $\pm$ 0,84	<0,001
Окружность плеча, см	28,3 $\pm$ 0,7	28,1 $\pm$ 0,4	0,840
ОМП по данным калиперометрии, см	22,54 $\pm$ 0,70	24,59 $\pm$ 0,36	0,840
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	25,98 $\pm$ 1,41	16,38 $\pm$ 1,42	<0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,17 $\pm$ 0,22	13,81 $\pm$ 0,19	<0,001

Таблица 3
**Результаты оценки степени тяжести
недостаточности питания в зависимости
от пола**

	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Женщины	35	5	0	40
%	45,5 %	46,7 %	0,00 %	
Мужчины	40	6	0	46
%	54,5 %	53,3 %	0,00 %	
всего	75	11	0	86

превышал предельно допустимые значения. С учетом отношения ФМТ/РМТ у женщин отмечалась склонность к ожирению, при этом мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормального веса ($p<0,001$). Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы были нормальными, а у женщин – повышенными ($p<0,001$). Показатели мышечной массы были снижены у мужчин и у женщин независимо от используемого метода определения. Однако, по данным биоимпедансометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,001$), по данным калиперометрии, эти различия были недостоверны ($p=0,840$). При этом показатели мышечной массы, по данным биоимпедансометрии как у мужчин, так и у женщин, были ниже предельно допустимых величин.

При анализе данных жировой массы, полученных методами биоимпедансометрии и калиперометрии, было обращено внимание на значительную разницу в показателях, в связи с чем результаты определения жировой массы, полученные при помощи калиперометрии и биоимпедансометрии,

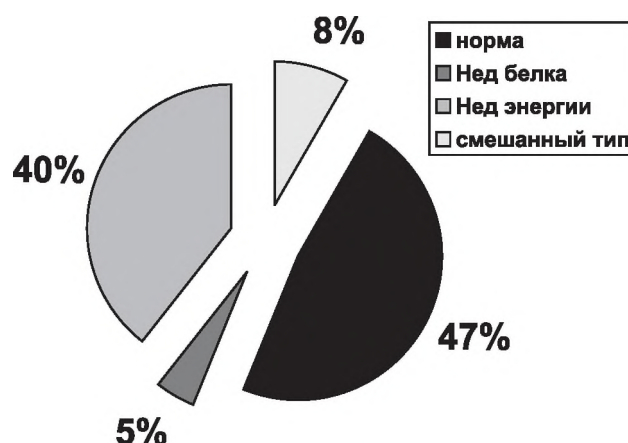


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – нормальное питание, Нед белка – недостаточное потребление белка, Нед энергии – недостаточное потребление калорий, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

сравнили по методу Блэнда-Альтмана. Коэффициент корреляции между показателями составил 0,505 $p<0,0001$. Средняя разность между измерениями составила 24,36%, а стандартное отклонение 7,83%. Коэффициент корреляции между разностью измерений обоими методами и жировой массой, определенной по результатам калиперометрии, составил 0,416 $p<0,0001$. Все это говорит о наличии систематических расхождений данных двух методов. Из табл. 2 видно, что калиперометрия дает завышение жировой массы на 16% у женщин и на 15% у мужчин.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие данные, представленные в табл. 3.

У всех пациентов выявлены признаки НП, НП 1-й степени определялась у 75 больных (87%), НП 2-й степени у 11 больных (13%), более тяжелых степеней НП выявлено не было.

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

Больные, питавшиеся адекватно, составляли не более половины всех обследованных (47%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность (40%) ($p=0,0007$).

При оценке основных клинико-лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания были получены следующие результаты, представленные в табл. 4.

Таблица 4
**Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести
недостаточности питания ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Недостаточность питания 1-й ст. n=75	Недостаточность питания 2-й ст. n=11	P
Гемоглобин, г/л	87,96±1,75	85,81±5,52	0,1
Лимфоциты, тыс.	1662±67	1578±225	0,670
Общий белок, г/л	65,16±0,46	60,9±2,3	0,005
Альбумин, г/л	30,86±0,33	28,09±1,42	0,008
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,13	4,25±0,25	0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,13	1,67±0,17	0,179
Креатинин до ГД, ммоль/л	1,07±0,02	0,90±0,07	0,1
Мочевина до ГД, ммоль/л	30,31±0,73	27,9±2,64	0,1
Калий до ГД, ммоль/л	5,77±0,08	5,66±0,26	0,1
Натрий до ГД, ммоль/л	139,35±0,33	139,43±1,03	0,1
Кальций до ГД, ммоль/л	2,25±0,03	2,31±0,05	0,1
Фосфор до ГД, ммоль/л	2,04±0,07	1,89±0,19	0,1
Kt/V, у.е.	1,36±0,02	1,30±0,07	0,444
pH	7,36±0,01	7,39±0,02	0,199
SB, ммоль/л	20,5±0,3	21,0±1,3	0,657
BE	-5,34±0,49	-4,81±1,80	0,717

Таблица 5

Антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести недостаточности питания ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Недостаточность питания 1-й ст. N=75	Недостаточность питания 2-й ст. N=11	P
ФМТ/РМТ, %	113,2±2,8	94,3±6,0	0,017
ИМТ, кг/м ²	24,9±0,5	20,3±1,1	0,002
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	14,4±0,6	11,5±2,1	0,135
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,52±0,90	26,75±3,4	0,774
ОМП по данным калиперометрии, см	23,98±0,42	21,30±0,79	0,02
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,52±1,24	16,19±2,64	0,161
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,96±0,18	13,61±0,46	0,264

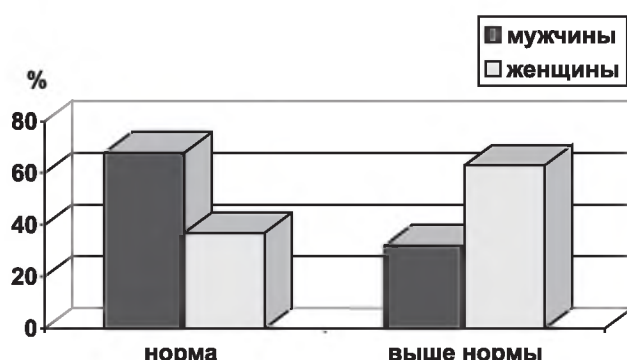


Рис. 2. Частота гиперлептинемии в зависимости от пола.

Среди представленных показателей лишь концентрация общего белка и альбумина крови достоверно снижались по мере прогрессирования НП ($p < 0,005$ и $p < 0,008$, соответственно).

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от наличия НП представлен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, ИМТ у пациентов с 1-2 степенью тяжести НП оставался в пределах нормальных значений. Отношение ФМТ/РМТ при 1-й степени НП было выше нормы, а при 2-й степени НП несколько ниже нормы. При нарастании степени НП достоверно снижался ИМТ и отношение ФМТ/РМТ ($p < 0,002$ и $p < 0,017$, соответственно). Достоверных различий между величиной жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было. Достоверных различий между величиной мышечной массы по данным биоимпедансометрии в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было, в тоже время отмечалось достоверное снижение показателя мышечной массы по данным калиперометрии ($p < 0,02$).

При определении лептина нормальный уровень гормона был выявлен у 37 больных (47%), у 41 пациента (53%) была выявлена гиперлептинемия. Частота гиперлептинемии в зависимости от пола представлена на рис. 2.

Уровень лептина у мужчин чаще был нормальным, у женщин – повышенным $\chi^2=7,47$ $p=0,006$.

При оценке основных клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня лептина плазмы крови были получены следующие результаты, представленные в табл. 6.

Достоверного влияния уровня лептина на основные клинико-лабораторные показатели (гемоглобин, лимфоциты, общий белок, альбумин, триглицериды, креатинин, мочевины, калий, натрий, кальций, фосфор, Kt/V) и показатели кислотно-основного равновесия выявлено не было. Отмечался достоверно более высокий уровень холестерина ($p < 0,008$) у больных с гиперлептинемией, по сравнению с па-

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от уровня лептина плазмы крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный уровень лептина, n=37	Повышенный уровень лептина, n=41	P
Гемоглобин, г/л	85,43±2,78	91,0±2,27	0,1
Лимфоциты, тыс.	1,6±111	1,6±78	0,1
Общий белок, г/л	65,0±0,82	64,51±0,72	0,1
Альбумин, г/л	30,32±0,54	30,56±0,53	0,1
Холестерин, ммоль/л	4,20±0,16	5,16±0,16	0,008
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,23	2,22±0,14	0,1
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05±0,03	1,03±0,03	0,1
Мочевина, до ГД, ммоль/л	29,57±1,07	30,45±1,03	0,1
Калий, до ГД, ммоль/л	5,78±0,1	5,75±0,13	0,1
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,76±0,59	138,89±0,38	0,1
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28±0,04	2,26±0,04	0,1
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,96±0,11	2,08±0,1	0,1
Kt/V, у.е.	1,34±0,04	1,38±0,03	0,1
pH	7,36±0,01	7,37±0,01	0,1
SB, ммоль/л	20,4±0,6	20,6±0,4	0,1
BE	-5,3±0,8	-5,1±0,5	0,1

Таблица 7

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня лептина плазмы крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный уровень лептина, n=37	Повышенный уровень лептина, n=41	P
ФМТ/РМТ, %	96,2±2,0	125,6±4,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,7±0,4	27,0±0,8	<0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	10,8±0,5	17,2±1,0	<0,001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	23,82±0,31	31,16±1,04	<0,003
ОМП по данным калиперометрии, см	22,71±0,48	24,36±0,66	0,054
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	13,92±1,39	27,47±1,16	<0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	14,08±0,18	12,08±0,19	<0,001

циентами с нормальным уровнем лептина крови.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня лептина плазмы крови представлен в табл. 7.

У больных с гиперлептинемией показатели ФМТ/РМТ и ИМТ, кожно-жировая складка над

трицепсом по данным калиперометрии достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем лептина плазмы крови ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). При гиперлептинемии по результатам калиперометрии ($p < 0,003$) и по данным биоимпедансометрии ($p < 0,001$) уровень жировой массы был достоверно выше по сравнению с больными, у которых отмечался нормальный уровень

лептина крови. В противоположность этому у больных с гиперлептинемией показатели мышечной массы были достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых отмечался нормальный уровень лептина крови, по результатам биоимпедансометрии ($p < 0,001$). По данным калиперометрии эти различия были недостоверны ($p < 0,054$).

При проведении корреляционного анализа уровня лептина с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, и клинко-лабораторными данными, данными анамнеза получены результаты, представленные в табл. 9.

Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и величиной % жировой массы по данным калиперометрии оказался ниже, чем по данным биоимпедансометрии ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и объемом мышц плеча по результатам калиперометрии был значительно ниже, по сравнению с коэффициентом корреляции между уровнем лептина и % мышечной массой по данным биоимпедансометрии ($p < 0,0002$). В

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ЛЕПТИНА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ГЕМОДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
 $\text{Leptin} = 82,629 - 0,2362 \cdot \text{длительность ГД}$
 $R = -0,384 \quad p = 0,033$

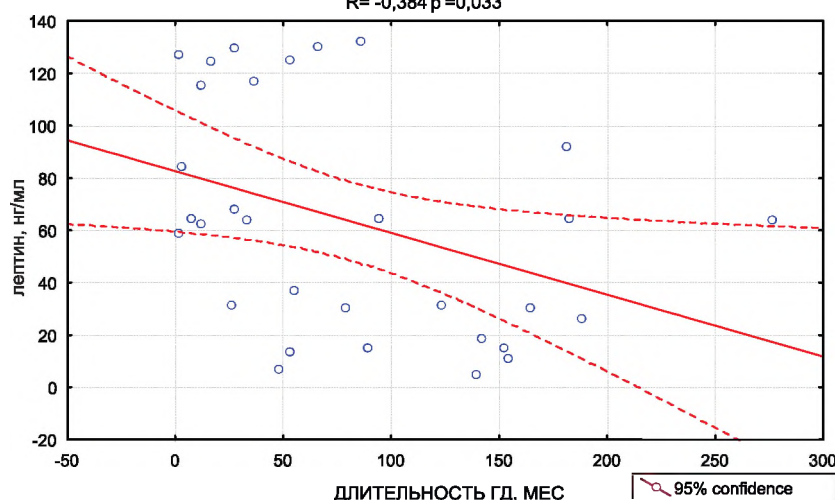


Рис. 3. Данные корреляционного анализа уровня лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД.

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа уровня лептина с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, и лабораторными данными, данными анамнеза

Показатели	n	R	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	78	0,496	< 0,05
ОМП по данным калиперометрии, см	78	0,258	0,022
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	59	0,702	< 0,05
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	59	- 0,732	< 0,05
Длительность ГД, годы	78	- 0,226	0,046
Холестерин, ммоль/л	78	0,319	0,019
Энергообеспеченность, ккал/кг	78	- 0,39	< 0,05

связи с этим при дальнейшем статистическом анализе использовали данные биоимпедансометрии. Проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали лептин, а в качестве независимых – длительность ГД, холестерин, калорийность питания, % мышечной массы тела по данным биоимпедансометрии, % жировой массы тела по данным биоимпедансометрии. В результате получена следующая модель:

$$\text{Лептин} = 322,7 - 19,2 \times f - 0,9 \times K$$

$$R^2 = 0,571 \quad F=37,3 \quad p<0,000001.$$

где f – мышечная масса, %, K – калорийность питания, ккал/кг.

При проведении корреляционного анализа уровня лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД получены результаты, представленные на рис. 3.

Получена достоверная негативная корреляция между уровнем лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД, достоверной корреляции между уровнем лептина у больных с нормальной или пониженной массой тела и длительностью ГД получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования оценивался один из основных показателей нутриционного статуса – процент жировой массы от общей массы тела двумя методами: калиперометрией и интегральной двухчастотной биоимпедансометрией. В ходе анализа данных процент жировой массы по данным калиперометрии был значительно выше по сравнению с результатами биоимпедансометрии. Данный факт и результаты ряда исследований, сравнивающих различные методы оценки состава тела человека [21], склонили нас к выводу о предпочтительности использования биоимпедансометрии для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией, что позволяет получить более достоверную информацию о составе тела пациентов, получающих лечение ГД. При анализе нутриционного статуса выявлено, что изменение состава тела больных на ГД в большей степени связано с достоверным уменьшением мышечной массы при сохранении, а в ряде случаев и увеличении, объема жировой массы тела по сравнению с нормальными показателями. При этом степень НП достоверно не влияла на процент как жировой, так и мышечной массы. Однако уровень альбумина крови, как наиболее надежного маркера НП [22], достоверно снижался в зависимости от степени

тяжести НП. Это подтверждает факт, что гипоальбуминемия более чувствительный по сравнению с инструментальными методами критерий тяжести НП.

При определении уровня лептина крови у 53% больных, получающих лечение ГД, выявлена гиперлептинемия. Она достоверно чаще встречалась у женщин, чем у мужчин. Это доказывает, что у диализных больных, несмотря на измененный гомеостаз, сохраняются половые различия в уровне лептина, подобные тем, что встречаются у здоровых лиц [23]. При анализе влияния гиперлептинемии на лабораторные показатели получена достоверная связь только с уровнем общего холестерина в крови. Нарастание уровня общего холестерина крови при гиперлептинемии, вероятно, может быть объяснено развитием лептинорезистентности с блокадой центрального механизма действия лептина, заключающегося в поддержании липидного обмена на нормальном уровне [8, 9, 24, 25].

Оценка влияния концентрации лептина плазмы крови на состав тела выявила диаметрально противоположные результаты в отношении жировой и мышечной масс тела. Так, процент жировой массы, определяемой как калиперометрически, так и методом биоимпедансометрии, оказался достоверно выше при более высоком уровне лептина плазмы крови, в то время как процент мышечной массы был достоверно ниже у больных с гиперлептинемией.

Парадокс увеличения показателей жировой ткани при гиперлептинемии у гемодиализных больных, с учетом основной функции лептина, заключающейся в противодействии ожирению за счет ограничения объема потребляемых пищевых продуктов и поддержания липидного обмена на нормальном уровне, напоминает схожее нарастание уровня лептина плазмы крови у людей с ожирением [13]. Факт гиперлептинемии у больных на ГД свидетельствует о развитии лептинорезистентности на фоне уремии, характер и причина которой до настоящего времени остаются не вполне ясными [13, 26]. К наиболее вероятным причинам лептинорезистентности у больных на ГД в настоящее время относят [8, 9, 26, 27]:

- нарушения функционирования рецептора $ob-Rb$, что ведет к снижению эффективности действия гормона;
- торможение пострецепторных механизмов проведения гормонального сигнала;
- снижение способности лептина проникать через гематоэнцефалический барьер;
- дисрегуляция синтеза лептина и его секреции в кровь.

С учетом литературных данных, наиболее вероятной причиной лептинорезистентности у больных, получающих лечение хроническим ГД, является нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, в пользу чего свидетельствует падение отношения концентраций лептина в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у больных на ГД [28, 29, 27], а также заметное снижение соотношения плазма/спинномозговая жидкость у крыс *fa/fa* и у крыс *Koletsky* с нарушениями экспрессии мембранных рецепторов лептина [9]. Также у больных на ГД большое значение уделяется возможной дисрегуляции синтеза лептина, заключающейся в изменении соотношения синтеза свободных биоактивных форм лептина и биологически активных фрагментов лептина в сторону последних [30]. Увеличение синтеза биологически активных фрагментов лептина, которые обладают значительно менее выраженным центральным механизмом действия, чем свободные биоактивные формы лептина, ведет к значительному уменьшению выраженности основной функции лептина в целом [31]. Ряд экспериментальных работ [28,32] наводит на мысль, что резистентность к лептину может быть частичной или завершённой. Если резистентность частичная, как при ожирении, индуцированном несбалансированным питанием, то при высоких концентрациях лептин сохраняет способность влиять на жировую ткань и обмен липидов; если резистентность завершённая, как это наблюдалось у мышей *db/db* при отсутствии функционального *ob-Rb*, то даже при высоких концентрациях лептин утрачивает свой центральный механизм действия. Наличие лептинорезистентности ведет к блокированию центрального действия лептина, заключающегося во влиянии его на нейропептиды, участвующие в регуляции аппетита. В результате лептин утрачивает способность как ограничивать объем потребляемых пищевых продуктов, так и поддерживать липидный обмен на нормальном уровне. Таким образом, полученные нами данные о нарастании показателей жировой ткани при гиперлептинемии у гемодиализных больных подтверждают наличие лептинорезистентности на фоне уремии у данной популяции больных, а факт об отрицательном влиянии лептина на калорийность питания у этих же больных, вероятнее всего, служит доказательством развития у гемодиализных больных не полной, а частичной лептинорезистентности. При этом следует отметить, что достоверное нарастание ИМТ, соотношения ФМТ/РМТ также может быть объяснено нарастанием процента жировой ткани на фоне лептинорезистентности.

Снижение мышечной массы на фоне гиперлептинемии у больных на ГД, вероятно, связано с одним из периферических цитокиноподобных действий лептина [33]. В ходе различных работ показано отрицательное влияние лептина на мышечную ткань [32,34]. Оно осуществляется благодаря нескольким механизмам, а именно за счет:

1. Увеличения гидролиза белка и расщепления мышечного белка путем активации ядерного фактора транскрипции- κB (NF- κB) или ubiquitin-proteasome proteolytic system.
2. Увеличения термогенеза.
3. Повышения потребности в кислороде.
4. Экспрессии тРНК несопряженного белка (UCP).
5. Увеличения двигательной активности.

Все эти факторы вместе или по отдельности ведут к развитию негативного азотистого баланса и утрате обезжиренной массы тела.

Отрицательное влияние длительности ГД на уровень лептина у больных с избыточной массой тела, и отсутствие этой связи у больных с нормальными или низкими показателями жировой массы тела, вероятнее всего, может быть объяснено постепенным снижением массы жира, начиная со второго года гемодиализной терапии, и с последующим нарастанием скорости снижения, начиная с 7 года ГД терапии [21], так как подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в меньшем количестве – бурой жировой тканью (внутренний жир) [35] и лишь небольшое количество лептина синтезируется в других органах и тканях [8]. Данный факт позволяет говорить о лептине как о факторе, способствующем развитию НП у больных на ранних стадиях ГД терапии, с постепенным ослаблением данного влияния, начиная с 7 года ЗПТ.

Принимая во внимание значимую роль гиперлептинемии в патогенезе НП у больных, получающих лечение хроническим ГД, особое внимание следует уделить проблеме коррекции этого состояния у данной популяции больных. В настоящем все методы коррекции гиперлептинемии можно разделить на 2 основных типа:

- 1). применение новейших методов ЗПТ;
- 2). применение фармакологических препаратов.

При применении обычных методик ГД не происходит удаления «потенциальных уремических токсинов», в том числе лептина, как с применением синтетических, так и других типов мембран [36], что подтверждается данными нашего исследования. При этом использование ГД на основе полисульфоновых диализаторов со сверхвысокой скоростью тока крови (High-flux ГД) в хроничес-

ком режиме способствует стойкому удалению лептина из крови [36]. Также применение наиболее современных методов ЗПТ, а именно on-line гемодиализации, ведет к стойкому снижению уровня лептина плазмы крови [37].

К лекарственным препаратам, способным блокировать побочные эффекты гиперлептинемии, относят препараты, избирательно блокирующие МК4-Р, основной рецептор α -меланоцитстимулирующего гормона. К этой группе относят препараты на основе белка, родственного белку agouti, которые разрабатываются компаниями Amgen и Roche [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Биоимпедансометрия является более предпочтительным методом для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией.
2. Выявлена взаимосвязь между гиперлептинемией и недостаточностью питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.
3. Гиперлептинемия способствует развитию недостаточности питания преимущественно на ранних сроках гемодиализной терапии и у больных с повышенной жировой массой тела.

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. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
5. 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
6. 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
7. Stenvinkel P, Heimburger 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
8. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34: 3-20
9. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual Review of Physiology (Palo Alto, CA)* 2000; 62: 413-437
10. Leibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutr Rev* 2002; 60 (10, pt2): 15-19
11. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Review article. *Clin Endocrinol (Los Angeles, CA)* 2006; 64 (4): 355-365
12. 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
13. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant (Oxford)* 2006; 21 (4): 1125-1126
14. 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
15. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2276-2280
16. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist 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; 11 (7): 1303-1309
17. Румянцев АШ, Кучер АГ, Костерева ЕМ и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе. *Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 Санкт-Петербург, Россия.* СПб. 1996: 55
18. Барановский АЮ, ред. Руководство по диетологии. Питер, СПб., 2001; 544 – (Серия «Современная медицина»)
19. 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
20. 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
21. Ishimura E, Okuno S, Kim M et al. Increasing body fat mass in the first year hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (9): 1921-1926
22. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (11): 2225-2227
23. 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
24. Koszaczky B, Foris G, Paragh G et al. Leptin stimulates endogenous cholesterol synthesis in human monocytes: New role of an old player in atherosclerotic plaque formation. *Leptin-induced increase in cholesterol synthesis. Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (9): 1637-1645
25. Taskapan MC, Taskapan H, Sahin I et al. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail* 2007; 29 (2): 147-154
26. Chen K, Li F, Li J, Cai H et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006; 12 (4): 425-432
27. Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav* 2007; 91 (4): 366-374
28. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348 (9021): 159-161
29. Munzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; 8 (5): 566-570
30. Koo JR, Pak KY, Kim KH et al. The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic haemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 1999; 14 (5): 546-551
31. Stamatidis DN, Chan JL, Cogswell R et al. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2004; 60 (4): 434-441
32. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clin Physiol (Oxford)* 1998; 18 (5): 399-419
33. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Reviews. *Nat Rev Immunol (London)* 2006; 6 (10): 772-783
34. Tang CH, Lu DY, Yang RS et al. Leptin-Induced IL-6 Production Is Mediated by Leptin Receptor, Insulin Receptor Substrate-1, Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, NF- κ B,

and p300 Pathway in Microglia. *J Immunol* 2007; 179 (2): 1292-1302

35. 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 (5): 2273-2282

36. van Tellinghen A, Grooteman MP, Schoorl M et al.

Enhanced long-term reduction plasma leptin concentration by super-fluxpolysulfone dialysers *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1198-1203

37. 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

Поступила в редакцию 17.01.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.