

© М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, 2019

УДК 616.61-008.64-036.12-073.27-06 : 616.74

Для цитирования: Гасанов М.З.*, Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом. Нефрология 2019; 23 (3): 65–69. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69

For citation: Gasanov M.Z.*, Batyushin M.M. mTOR and sarcopenia indicators in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 65–69 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69

М.З. Гасанов^{1}, М.М. Батюшин²*

mTOR И ПОКАЗАТЕЛИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

¹Кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; ²кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Россия

M.Z. Gasanov^{1}, M.M. Batyushin²*

mTOR AND INDICATORS OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT

¹Internal Medicine Department #1, Rostov State Medical University, ²Internal Medicine Department #2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) и снижения мышечной силы у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии (ХБП 5Д), а также определить роль mTOR в процессах деградации белка и развитии саркопении в исследуемой группе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 80 пациентов с ХБП 5Д (47 мужчин и 33 женщины), получающих лечение гемодиализом. Средний возраст составил 51,7±11,6 года. Всем пациентам были выполнены кистевая динамометрия, биоимпедансометрия и определение уровня mTOR («ELISA Kit», США) в сыворотке крови с использованием открытого иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность БЭН (по Bilbrey, Cohen) в группе составила 91,5 % у мужчин и 87,9 % у женщин. Снижение мышечной силы выявлено у 12,8 % мужчин и 27,3 % женщин. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь уровня mTOR и «сухим весом», основным обменом, флюктуацией дозы препарата железа, среднемесячной дозой препарата железа. Выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между мышечной силой и суточной калорийностью пищи ($r=0,22$, $p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наши данные подтверждают участие mTOR в активации катаболических процессов у пациентов с ХБП 5Д и развитии саркопении, клинически проявляющейся снижением мышечной силы. mTOR можно рассматривать в качестве перспективного прогностического молекулярного маркера в оценке риска саркопении у пациентов с ХБП 5Д.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, белково-энергетическая недостаточность, белок-мишень рапамицина млекопитающих (mTOR)

ABSTRACT

THE AIM: to assess the prevalence of protein-energy wasting (PEW) and reduction of muscle strength in patients with chronic kidney disease C5D stage (CKD5D), and to determine the role of mTOR in the processes of protein degradation and the development of sarcopenia in the studied group. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD5D (47 men and 33 women) receiving hemodialysis treatment. The average age was 51.7 ± 11.6 years. All patients underwent dynamic dynamometry, bioimpedancemetry, and determination of the level of mTOR («ELISA Kit», USA) in the blood serum using an open enzyme immunoassay. **RESULTS:** The prevalence of PEW (according to Bilbrey, Cohen) in the group was 91.5% in men and 87.9 % in women. A decrease in muscle strength was found in 12.8 % of men and in 27.3 % of women. A statistically significant relationship was found between the mTOR level and the «dry weight», basal metabolism, fluctuation of the dose of iron, average monthly dose of iron. A weak direct correlation between muscle strength and daily caloric intake of food ($r = 0.22$, $p<0.05$) was revealed. **CONCLUSION:** Our data were confirm the involvement of mTOR in the activation of catabolic processes in patients with CKD5D and the development of sarcopenia, clinically manifested by a decrease in muscle strength. mTOR can be considered as a promising prognostic molecular marker in assessing the risk of sarcopenia in patients with CKD5D.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy deficiency, mammalian target of rapamycin (mTOR)

*Гасанов М.В. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ и перитонеальный диализ в настоящее время являются основными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. Около 80 % всех пациентов с хронической болезнью почек V диализной стадии (ХБП 5Д) в мире получают данный вид лечения [2]. Важным аспектом в ведении этой категории больных являются не только надлежащая диализная программа, своевременное выявление и коррекция развивающихся осложнений, но и выживаемость пациентов. Зачастую она зависит от выраженности ассоциированной с ХБП и диализом белково-энергетической недостаточности (БЭН) и саркопении [3, 4]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и снижением функции почек [5, 6]. Вместе с тем, саркопения является одной из причин повышения сердечно-сосудистой смертности и встречается у 37 % пациентов с ХБП 5Д [7]. В связи с чем выявление причин потери мышечной массы и силы в этой категории пациентов представляется прогностически важным.

Известно, что ключевую роль в поддержании мышечной массы у человека играет регуляторный белок mTOR. Этот молекулярный маркер регулирует процессы катаболизма и анаболизма, отвечая за обмен мышечной ткани [8]. Однако при системном воспалении, уремической интоксикации, метаболическом ацидозе, которые являются спутниками терминальной почечной недостаточности, деятельность mTOR нарушается и реализуется через активацию процессов катаболизма и, наоборот, торможение анаболических эффектов [9, 10]. Всё это неминуемо приводит к прогрессирующей генерализованной потере мышечной массы и силы, снижению выносливости скелетной мускулатуры и повышению сердечно-сосудистого риска, увеличению частоты неблагоприятных исходов, снижению качества жизни, инвалидизации и смерти [11].

Межмолекулярные взаимодействия mTOR изучены недостаточно. Представляет интерес роль этого белка в регуляции мышечного метаболизма у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом.

Цель исследования заключается в оценке распространенности БЭН и снижения мышечной силы у пациентов с ХБП 5Д, а также определении роли mTOR в процессах деградации белка и развитии саркопении в исследуемой группе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП 5Д (47 мужчин и 33 женщины), получающих лечение гемодиализом (ГД). Их средний возраст составил $51,7 \pm 11,6$ года, а продолжительность применения ГД была в среднем 33,5 мес. В разработанную анкету вносились данные анамнеза жизни и заболевания, результаты лабораторно-инструментального обследования, кистевой динамометрии (ДМЭР-120-0,5, Россия) и биоимпедансометрии («Диамант АИСТ-мини», Россия), применяемые схемы терапии и программы гемодиализа. Всем пациентам было выполнено определение уровня mTOR (ELISA Kit, США) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа. Статистический анализ осуществляли при помощи пакетов прикладных программ «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США) и «Microsoft Excel 2016» («Microsoft Corporation», США). Статистическая значимость различий двух средних определяли с учетом критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками при нормальном распределении вычисляли коэффициент Пирсона, при ненормальном – коэффициент Спирмена. Для анализа взаимосвязи между категориальными показателями использовался критерий χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Снижение мышечной силы наблюдалось у 12,8 % мужчин и 27,3 % женщин. В частности, мышечная сила на левой руке составила у мужчин $40,7 \pm 1,6$ Н, у женщин – $23,4 \pm 1,0$ Н. На правой руке этот показатель у мужчин был $44 \pm 2,1$ Н, а у женщин – $23,8 \pm 0,9$ Н. БЭН (по Bilbrey, Cohen) была выявлена у 91,5 % мужчин и 87,9 % женщин. Имелись различия по этому признаку в зависимости от стадии процесса: I стадия БЭН определялась у 66 % мужчин и 55 % женщин ($p < 0,05$), II стадия – у 23,4 % мужчин и 33,3 % женщин ($p < 0,05$), БЭН III стадии была установлена только у 2,2 % мужчин.

Средний уровень mTOR в группе обследованных составил $8,42 \pm 1,25$ нг/мл, при этом минимальным значением mTOR в крови было 4,52 нг/мл, а максимальным значением – 12,33 нг/мл. На рисунке представлено распределение уровней mTOR сыворотки крови в обследуемой группе, которое не отличалось от нормального.

Проведенный корреляционный анализ уровня mTOR сыворотки крови с некоторыми клинико-

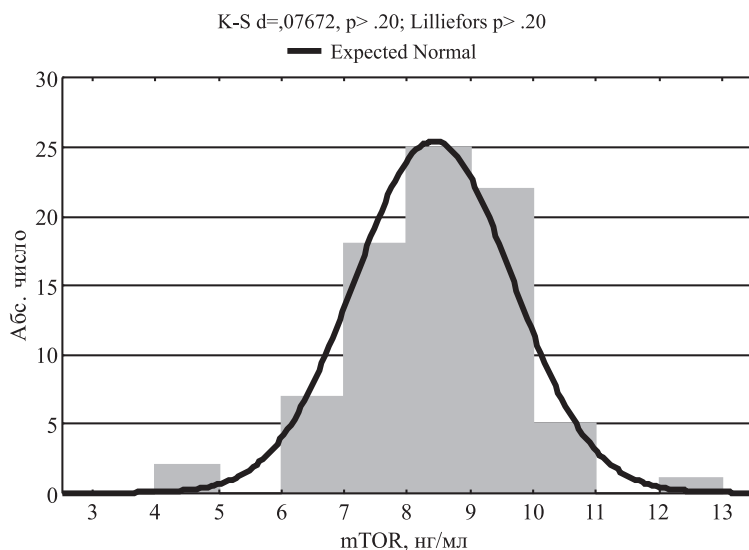


Рисунок. Распределение уровней mTOR сыворотки крови в исследуемой группе.

Figure. Distribution of serum mTOR levels in the study group.

лабораторными параметрами продемонстрировал наличие ряда статистически значимых связей (табл. 1).

В частности, продемонстрировано наличие статистически значимой взаимосвязи уровня mTOR с «сухим весом»: $mTOR, \text{нг/мл} = 6,7 + 0,02 \times \text{«сухой вес»}$. Это объясняется тем, что именно «сухой вес» отражает интенсивность мышечного метаболизма у больных на гемодиализе. При этом

ни индекс массы тела (ИМТ), ни масса тела больного до диализа, ни окружности сегментов тела, ни толщина складок не имели такой связи.

Наличие корреляционной связи уровня mTOR в крови с уровнем основного обмена ($mTOR, \text{нг/мл} = 5,9 + 0,002 \times \text{ОО}$) свидетельствует о том, что достаточная калорийность пищи обеспечивает поддержание должного уровня мышечного метаболизма.

Уровень mTOR в крови повышался в случае роста потребления экзогенного железа: $mTOR, \text{нг/мл} = 8,2 + 8,9 \times 10^{-5} \times \text{среднемесячная доза препарата железа}$. Однако ни уровень сывороточного железа, ни доза эритропоэтина или ее флюктуация не влияли на уровень mTOR в крови. Это свидетельствует, вероятно, о потреблении железа в процессе метаболизма мышечной ткани.

Колебания доз препаратов железа также повышало уровень mTOR в крови ($mTOR, \text{нг/мл} = 8,2 + 1,6 \times 10^{-4} \times \text{флюктуация дозы преп. железа 12 мес}$), что, вероятно, свидетельствовало о способности высоких доз экзогенного железа стимулировать выработку mTOR.

В пользу данного предположения говорит и то, что уровень mTOR нарастал по мере роста флюк-

Таблица 1 / Table 1

Результаты корреляционного анализа mTOR и некоторых клиничко-лабораторных показателей у пациентов в исследуемой группе
The results of the correlation analysis of mTOR and some clinical and laboratory parameters in patients in the study group

Признак	Pirson, r	p
«Сухой вес», кг	0,25	0,024
Основной обмен, ккал	0,22	0,049
Месячная доза препарата железа, мг	0,49	0,003
Флюктуация дозы препарата железа (3 мес), мг	0,39	0,017
Флюктуация дозы препарата железа (6 мес), мг	0,51	0,002
Флюктуация дозы препарата железа (12 мес), мг	0,47	0,004
Флюктуация ферритина (12 мес), мкг/л	-0,47	0,004
АЛТ, ЕД/л	0,78	0,022

Таблица 2 / Table 2

Анализ влияния уровня клинических показателей на уровень mTOR в крови
Analysis of the impact of the level of clinical parameters on the level of mTOR in the blood

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	χ^2	df	p
«Сухой вес», кг	-2,73	0,03	1,04	6,49	1	0,01
БЭН, стадия	0,99	-0,83	0,44	4,82	1	0,028
Трансферрин, г/л	-2,14	1,18	3,24	4,26	1	0,039
Ферритин, мг/л	0,53	-1,44	0,24	3,9	1	0,048

туации ферритина: $mTOR$, нг/мл = $8,7 - 0,0022 \times$ флюктуация ферритина 12 мес.

Повышение уровня АЛТ в крови также сопровождалось ростом уровня $mTOR$, что, вероятно, обусловлено влиянием уремической интоксикации на мышечную ткань и печеночную паренхиму. Интенсификация уремического воздействия приводила к активации феномена цитолиза печеночных клеток, а также активации процессов катаболизма в мышечной ткани.

При проведении логистического регрессионного анализа вероятности повышения уровня $mTOR$ (выше медианы $\geq 8,58$ нг/мл) в крови было установлено, что на уровень $mTOR$ оказывают влияние следующие признаки: «сухой вес», БЭН, уровни трансферрина и ферритина сыворотки крови (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что потеря мышечной массы у пациентов с ХБП 5Д – многофакторный процесс. Развитие системного воспаления на фоне уремической интоксикации играет ключевую роль в нарушении процессов поддержания мышечной массы в пользу усиления катаболизма.

Однако нельзя не учитывать вклад торможения анаболических процессов в развитии саркопении в исследуемой группе. Ведущая роль в контроле обмена мышечной ткани отводится белку-мишени рапамицина млекопитающих $mTOR$. Эта молекула входит в состав двух сложных комплексов, которые выполняют интегративную роль в катаболических и анаболических процессах в организме, осуществляя надлежащий контроль объема мышечной массы.

Было установлено, что у пациентов с ХБП, находящихся на ГД, активность этого маркера изменена, что, вероятно, приводит к дисбалансу процессов синтеза и деградации белка, создавая условия для развития саркопении.

Понимание межмолекулярных взаимодействий $mTOR$ создает условия для оптимизации подходов к диагностике и лечению диализных больных. Дальнейшее изучение молекулярных аспектов патогенеза саркопении позволит уточнить существующие механизмы развития потери мышечной массы у пациентов с ХБП и использовать полученные данные с прогностической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании была выявлена распространенность БЭН и определена частота снижения мышечной массы и силы в группе па-

циентов с ХБП 5Д. Выявлена корреляционная взаимосвязь $mTOR$ и показателей «сухого веса», БЭН, ферритина и трансферрина. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов развития саркопении, в частности, представляет научный интерес определение клеточных концентраций обозначенного фактора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl* 2013;3: 1–150
2. Абасеева ТЮ, Андрусев АМ, Батюшин ММ и др. Нефрология. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 633–745 [Abaseeva TYu, Andrushev AM, Batyushin MM i dr. *Nefrologiya*. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, red. GEOTAR-Media, M., 2016;633–745]
3. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017;21(4):9–29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NYu, Rumyantsev A.S. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4): 9–29 (In Rus.)]
4. Souza V, Oliveira D, Barbosa SR et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017;12(4):e0176230. Doi: 10.1371/journal.pone.0176230
5. Ebner N, von Haehling S. Silver linings on the horizon: highlights from the 10th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(1):176–182. Doi: 10.1002/jcsm.12290
6. Robinder JS Dhillon, Sarfaraz Hasni. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017;33(1): 17–26. Doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002
7. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5(4):253–259. Doi: 10.1007/s13539-014-0161-y
8. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(3):219–228. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000318
9. Laplante M, Sabatini DM. $mTOR$ signaling in growth control and disease. *Cell* 2012;149:274–293. Doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017
10. Yoon MS. $mTOR$ as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Front Physiol* 2017;8:788. Doi: 10.3389/fphys.2017.00788
11. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017;2(22). pii: 95185. Doi: 10.1172/jci.insight.95185

Сведения об авторах:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +7 988-947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Associate prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD.

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988)947-37-50, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2. Phone: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 14.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019