

Ацил-грелин – значимый фактор патогенеза белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом?

А.А. Яковенко^{✉1}, Ю.В. Лаврищева², А.Ш. Румянцев³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить значение ацил-грелина в развитии белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД).

Материалы и методы. Обследованы 645 пациентов, получающих лечение программным ГД, среди них – 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $56,8 \pm 12,8$ года. Все больные получали лечение программным ГД в течение $8,4 \pm 5,3$ года. Оценка нутриционного статуса с целью диагностики БЭН проводилась с помощью метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Для количественного определения ацил-грелина в работе использован иммуноферментный набор Active Ghrelin ELISA Kit (высокочувствительный метод) фирмы Sceti KK (Япония).

Результаты. Распространенность БЭН по методу ISRNM составила 24,9% (160 пациентов). Пониженный уровень ацил-грелина выявлен у 352 (54,5%) пациентов. Средние значения ацил-грелина у пациентов без признаков БЭН составили $50,2 \pm 10,3$ фмоль/мл, а у пациентов с БЭН – $24,9 \pm 9,2$ фмоль/мл ($p < 0,0001$). У пациентов с пониженным уровнем ацил-грелина выявлялись статистически значимо более низкие значения общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина, чем у пациентов с нормальным уровнем ацил-грелина ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Также для пациентов с пониженным уровнем ацил-грелина характерны статистически значимо более низкие значения индексов массы тела, массы скелетной мускулатуры, процентного содержания жировой массы тела ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Заключение. Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, по методу ISRNM составила 24,9%. Пониженный уровень ацил-грелина в сыворотке крови может являться важным патогенетическим звеном в развитии БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Ключевые слова: программный гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, ацил-грелин

Для цитирования: Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Ацил-грелин – значимый фактор патогенеза белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом? *Consilium Medicum*. 2025;27(10):614–619.

DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203171

ORIGINAL ARTICLE

Is acyl-ghrelin a significant factor in the pathogenesis of protein-energy wasting in patients receiving haemodialysis?

Aleksandr A. Iakovenko^{✉1}, Yulia V. Lavrishcheva², Aleksandr Sh. Rumyantsev³

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To clarify the role of acyl-ghrelin in the development of protein-energy wasting of haemodialysis patients (HD).

Materials and methods. A total of 645 patients receiving treatment with programmatic bicarbonate HD for 8.4 ± 5.3 years, including 345 women and 300 men, the average age was 56.8 ± 12.8 years. Nutritional status was assessed using the method proposed by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). For the quantitative determination of acyl-ghrelin, the enzyme-linked immunosorbent assay kit “Active Ghrelin ELISA Kit” (highly sensitive method) from Sceti KK, Japan was used in this work. Reference values: 30–62 fmol/ml.

Results. The prevalence of protein-energy wasting (PEW) using the ISRNM method was 24.9% (160 patients). Reduced levels of acyl-ghrelin were detected in 352 (54.5%) patients. The average acyl-ghrelin values in patients without signs of PEW were 50.2 ± 10.3 fmol/ml, and in patients with PEW 24.9 ± 9.2 fmol/ml ($p < 0.0001$). Patients with reduced acyl-ghrelin levels had statistically significantly lower values of total protein, albumin, prealbumin, total cholesterol, and transferrin than patients with normal acyl-ghrelin levels ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively). Also, patients with reduced acyl-ghrelin levels were characterized by statistically significantly lower values of BMI, skeletal muscle mass, and percentage of body fat mass ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. The prevalence of PEW in HD patients according to the ISRNM method was 24.9%. A reduced level of acyl-ghrelin in the blood serum may be an important pathogenetic link in the development of PEW in HD patients.

Keywords: haemodialysis, protein-energy wasting, acyl-ghrelin

For citation: Iakovenko AA, Lavrishcheva YuV, Rumyantsev ASH. Is acyl-ghrelin a significant factor in the pathogenesis of protein-energy wasting in patients receiving haemodialysis? *Consilium Medicum*. 2025;27(10):614–619. DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203171

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковенко Александр Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и диализа фак-та послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: leptin-rulit@mail.ru

✉ **Aleksandr A. Iakovenko** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: leptin-rulit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1045-9336

Введение

Одним из осложнений терапии программным гемодиализом (ГД) является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) [1]. По данным различных зарубежных исследований, распространенность БЭН у гемодиализных пациентов варьирует от 28 до 54% и имеет тенденцию к нарастанию при увеличении длительности данного вида лечения [2, 3]. БЭН является независимым предиктором заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов [4, 5]. Так, по данным S. Kang и соавт., ее наличие увеличивает риск смерти на 27% [4].

Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на патогенез БЭН у пациентов на ГД [6]. Несомненно, сама почечная недостаточность является панметаболическим и панэндокринным нарушением, воздействующим в той или иной мере на каждый метаболический путь организма. К основным причинам развития БЭН относят снижение потребления основных нутриентов, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности, влияние факторов, связанных с процедурой ГД, интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта [7–9].

В связи с этим пристального внимания заслуживает взаимосвязь обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (Hр)-инфекцией и ее морфофункционального состояния с показателями БЭН у гемодиализных пациентов [10, 11]. Одним из механизмов, обуславливающих эти взаимосвязи, может быть нарушение секреции и функциональной активности ацил-гРЕлина [12, 13]. На это указывают данные ряда исследований, продемонстрировавших снижение уровня ацил-гРЕлина сыворотки крови у пациентов, получающих лечение ГД, на фоне атрофических изменений и Hр-инфекции слизистой оболочки желудка [14, 15].

Цель исследования – оценить взаимосвязь уровня ацил-гРЕлина в сыворотке крови с показателями БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Материалы и методы

Перед началом исследования получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (протокол №195 от 24.04.2017) и локального Этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №13 от 13.12.2017).

Обследованы 645 пациентов, получающих лечение ГД, среди них – 300 мужчин и 345 женщин. Средний возраст больных на момент начала исследования составил $56,8 \pm 12,8$ года (женщин – $58,4 \pm 12,7$ года, мужчин – $54,9 \pm 12,8$ года; $p < 0,001$). Все пациенты получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом реверсивного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7\text{--}2,1$ м². Сеансы ГД проводили 3 раза в неделю по 4–5,5 ч, средняя длительность заместительной почечной терапии составила $8,4 \pm 5,3$ года. Критерий включения в исследование: хроническая болезнь почек, стадия 5 диализ. Критерии исключения: длительность ГД терапии менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, наличие сахарного диабета. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся хронический первичный гломерулонефрит (51,4%).

Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. По результатам лабораторного обследования группа в целом характеризовалась предельно допустимым уровнем показателей белкового обмена: общий белок в сыворотке крови $67,9 \pm 4,6$ г/л (у женщин – $68,6 \pm 4,1$ г/л, у мужчин – $66,1 \pm 4,7$ г/л, $p < 0,01$), альбумин в сыворотке крови – $37,5 \pm 3,4$ г/л (у женщин – $37,8 \pm 3,7$ г/л, у мужчин – $35,6 \pm 4,2$ г/л, $p < 0,01$), преальбумин в сыворотке крови – $32,4 \pm 1,2$ мг/дл (у женщин – $32,9 \pm 1,5$ мг/дл, у мужчин – $31,4 \pm 1,4$ мг/дл, $p < 0,01$); начальным снижением уровня трансферрина сыворотке крови – $1,94 \pm 0,37$ г/л (у женщин – $1,94 \pm 0,51$ г/л, мужчин – $1,93 \pm 0,42$ г/л; $p = 0,272$); нормальным уровнем общего холестерина сыворотки крови – $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л (у женщин – $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, у мужчин – $4,4 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,001$). Доза диализа (spKt/V) – $1,61 \pm 0,11$ у.е. (у женщин – $1,62 \pm 0,32$ у.е., у мужчин – $1,57 \pm 0,11$ у.е.; $p < 0,001$) соответствовала представлению об адекватности ГД.

Всем пациентам проведена диагностика БЭН в соответствии с рекомендациями International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Методика включает в себя определение уровня общего холестерина, преальбумина и альбумина сыворотки крови, измерения индекса массы тела (ИМТ), определение ряда показателей калиперометрии (кожно-жировая складка над трицепсом, окружность мышц плеча – ОМП), а также жировой и мышечной массы тела методом биоимпедансометрии (БИМ). Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультисистемную БИМ на аппарате InBody (Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера «Твес КЭЦ-100-1-Д» (Россия) [16]. Нормальными показателями считали: содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела; ОМП 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см – у женщин. Определение уровня ацил-гРЕлина в сыворотке крови проводилось посредством метода, основанного на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ацил-гРЕлину с использованием коммерческого набора Active Ghrelin ELISA Kit фирмы Sceti KK (Япония), в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения для ацил-гРЕлина составили: 30–62 фмоль/мл.

Случайным образом методом Монте-Карло среди пациентов, включенных в исследования, отобраны 97 пациентов, после подписания информированного согласия им проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия желудка. Обследование выполняли цифровыми видеогастроскопами с высоким разрешением фирмы Pentax EG-2990i и EG-3890TK и фирмы Olympus EVIS EXERA II GIF H180, обследование выполнялось натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA, во время исследования также проводилась оценка кислотности (красителем Конго-рот), и при помощи щипцов под визуальным контролем бралась биопсия из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках. Материал использован для определения Hр-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовка гистологических изменений

Лаврищева Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Yulia V. Lavrishcheva – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-3073-2785

Aleksandr Sh. Rumyantsev – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Таблица 1. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, в который в качестве зависимой переменной включена БЭН, определенная методом ISRNM, в качестве независимой переменной – уровень ацил-грелина сыворотки крови

	Const.B0	БЭН
Коэффициент регрессии	-3,823615	4,051874
Стандартная ошибка	0,5475622	0,515058
χ^2 Вальда	48,76199	61,887
<i>p</i>	0,0001	0,0001
Отношение шансов		57,5051
-95% доверительный интервал		20,91517
+95% доверительный интервал		158,1071

производилась согласно OLGA. Наличие *H. pylori* определяли при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате с помощью быстрого уреазного теста, цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского–Гимзы.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США). Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность БЭН составила 24,9% (160 пациентов), при этом у мужчин и женщин данный синдром выявлялся с одинаковой частотой: 24,6% (74 пациентов) и 24,9% (86 пациентов) соответственно ($\chi^2=3,099$; $p=0,212$). Взаимосвязи между возрастом пациентов и распространенностью БЭН не получено ($R_s=0,031$; $p=0,427$), в то же самое время установлено, что распространенность БЭН возрастает с увеличением длительности ГД ($R_s=0,184$; $p=0,0001$).

Средняя концентрация ацил-грелина в сыворотке крови у мужчин составила $29,6 \pm 14,7$ фмоль/мл, у женщин – $32,5 \pm 14$ фмоль/мл ($p=0,012$). Пониженные значения уровня ацил-грелина в сыворотке крови определены у 352 (54,6%) пациентов, при этом у женщин пониженный уровень ацил-грелина сыворотки крови встречался статистически значимо реже, чем у мужчин: 173 (50,14%) и 179 (59,67%), соответственно ($\chi^2=5,868$; $p=0,01$). Статистически значимой взаимосвязи между уровнем $spKt/v$, у.е., и уровнем ацил-грелина сыворотки крови не получено ($R_s=0,012$; $p=0,743$). Выявлена незначительная статистически значимая взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и длительностью ГД терапии ($R_s=-0,185$; $p=0,0001$). Статистически значимой взаимосвязи между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и возрастом пациента не обнаружено ($R_s=0,008$; $p=0,828$). Средние значения ацил-грелина у пациентов без признаков БЭН составили $35,5 \pm 13,7$, а у пациентов с БЭН – более чем в 2 раза ниже – $18,0 \pm 6,5$ ($p<0,0001$).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в который в качестве зависимой

Таблица 2. Данные основных показателей общего клинико-лабораторного обследования пациентов, антропометрических показателей и показателей компонентного состава тела в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови

Показатель	Ацил-грелин сыворотки крови понижен (n=352)	Ацил-грелин сыворотки крови норма (n=293)	<i>p</i>
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	$1,62 \pm 0,41$	$2,14 \pm 0,36$	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	$65,8 \pm 4,2$	$70,3 \pm 4,1$	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	$35,0 \pm 2,4$	$41,0 \pm 2,5$	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	$32,9 \pm 1,11$	$30,2 \pm 0,89$	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	$4,53 \pm 1,07$	$4,85 \pm 1,15$	0,0002
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	$1,69 \pm 0,36$	$2,23 \pm 0,36$	0,0001
С-реактивный белок, мг/л	$6,9 \pm 3,4$	$7,1 \pm 2,6$	0,328
Креатинин в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	835 ± 203	868 ± 199	0,06
Мочевина в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	$22,1 \pm 6,7$	$22,2 \pm 5,8$	0,77
Мочевина в сыворотке крови после ГД, ммоль/л	$6,2 \pm 2,6$	$6,3 \pm 2,3$	0,40
Фосфор неорганический, в сыворотке крови, ммоль/л	$1,92 \pm 0,55$	$2,01 \pm 0,54$	0,057
ИМТ, кг/м ²	$24,4 \pm 4,5$	$28,1 \pm 4,9$	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	$16,3 \pm 6,2$	$17,8 \pm 7,2$	0,005
Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см	$27,6 \pm 3,6$	$31,5 \pm 4,0$	0,0001
ОМП, см	$22,4 \pm 2,9$	$25,8 \pm 3,1$	0,0001
Процент жировой массы тела по данным БИМ, %	$28,0 \pm 8,6$	$29,9 \pm 8,3$	0,005
Жировая масса тела по Durnin–Womersley, кг	$22,0 \pm 8,7$	$27,2 \pm 10,1$	0,0001
Процент жировой массы тела по Durnin–Womersley, %	$31,8 \pm 8,8$	$33,8 \pm 8,3$	0,003
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	$24,0 \pm 5,3$	$28,4 \pm 6,2$	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры по данным БИМ, кг/м ²	$8,58 \pm 1,38$	$10,05 \pm 1,51$	0,0001

переменной включена БЭН, определенная методом ISRNM, а в качестве независимой переменной – уровень ацил-грелина сыворотки крови, получены результаты, представленные в табл. 1.

Низкий уровень ацил-грелина сыворотки крови увеличивает вероятность развития БЭН, определенной методом ISRNM, в 57,5 раза ($\chi^2=196,94$; $p=0,0001$).

Характер изменения основных показателей общего клинико-лабораторного обследования пациентов, антропометрических показателей и показателей компонентного состава тела в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови представлен в табл. 2.

У пациентов с пониженным уровнем ацил-грелина сыворотки крови выявлялись статистически значимо более низкие значения основных показателей нутриционного статуса (общий белок в сыворотке крови, альбумин в сыворотке крови, преальбумин в сыворотке крови, трансферрин в сыворотке крови, лимфоциты крови, ИМТ, кожно-жировая складка над трицепсом, ОМП, индекс массы скелетной мускулатуры, процент жировой массы тела по

данным БИМ) по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем ацил-грелина сыворотки крови.

Результаты непараметрического корреляционного анализа уровня ацил-грелина сыворотки крови с основными показателями общего клинико-лабораторного обследования пациентов, антропометрическими показателями и показателями компонентного состава тела представлены в табл. 3.

Результаты непараметрического корреляционного анализа выявили положительные статистически значимые взаимосвязи между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и уровнем основных показателей нутриционного статуса (общий белок в сыворотке крови, альбумин в сыворотке крови, преальбумин в сыворотке крови, общий холестерин в сыворотке крови, трансферрин в сыворотке крови, лимфоциты крови, ИМТ, кожно-жировая складка над трицепсом, ОМП, индекс массы скелетной мускулатуры, процент жировой массы тела по данным БИМ).

По данным фагогастродуоденоскопии (ФГДС) и морфологического обследования атрофия слизистой тела желудка выявлена у 71 (73%) пациента. Схожий процент выявляемости атрофии получен и для антрального отдела желудка. При выполнении ФГДС проведен тест на Нр. Доля пациентов, у которых выявлено наличие Нр, – 75 (77%), более чем в 3 раза превышала долю пациентов – 22 (23%) – с отрицательным результатом теста ($\chi^2=16,621$; $p<0,0001$). При оценке влияния атрофии слизистой тела желудка на уровень ацил-грелина сыворотки крови выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при наличии атрофии слизистой тела желудка (ANOVA $F=18,974$; $p=0,0001$). Схожие данные получены при уточнении взаимосвязи уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка. При изучении влияния объема желудка на уровень ацил-грелина сыворотки крови выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при объеме желудка слизистой оболочки желудка Нр (ANOVA $F=7,255$; $p=0,008$).

Обсуждение

Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, согласно данным метаанализа J. Carrero и соавт. [3], варьирует в диапазоне 28–54%, в нашем исследовании мы осознанно выбрали классификацию диагностики БЭН, предложенную ISRNM, для того чтобы иметь возможность сравнить распространенность БЭН обследуемой нами группы гемодиализных пациентов с зарубежными исследованиями. Полученная в данном исследовании распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, по методу ISRNM составила 24,9%, что свидетельствует о среднем уровне распространения БЭН. При этом получены данные, свидетельствующие, что распространенность БЭН у гемодиализных пациентов возрастает с увеличением длительности ГД ($R_s=0,184$; $p=0,0001$), но не зависит от возраста пациента ($R_s=0,031$; $p=0,427$).

Грелин – это пептидный гормон с молекулярной массой 3,3 кДа, состоящий из 28 аминокислот. Основным местом синтеза грелина являются «Х/А-подобные клетки», расположенные в фундальных железах слизистой оболочки желудка [17]. В организме человека грелин существует в трех формах: ацил-грелин, дезаил-грелин и обестатин. Для осуществления эффектов грелина на системный метаболизм необходима его посттрансляционная модификация (ацилирование), которая производится грелин-О-ацил-трансферазой (GOAT), членом семейства О-мембраносвязанных О-ацилтрансфераз [18]. Ацил-грелин является орексигенным гормоном, основной функцией которого является стимулирование секреции нейропептида Y (NPY) и agouti-related peptide (AgRP), которые являются активными ней-

Таблица 3. Результаты непараметрического корреляционного анализа уровня ацил-грелина сыворотки крови с основными показателями общего клинико-лабораторного обследования пациентов, антропометрическими показателями и показателями компонентного состава тела

Показатель	n	R_s	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	645	0,618	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	645	0,566	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	645	0,917	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	645	0,472	0,0001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	645	0,152	0,0001
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	645	0,701	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	645	0,120	0,02
Мочевина в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	645	-0,130	0,436
Мочевина в сыворотке крови после ГД, ммоль/л	645	-0,003	0,931
Фосфор неорганический в сыворотке крови, ммоль/л	645	0,079	0,044
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	645	0,453	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	645	0,216	0,0001
Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см	645	0,565	0,0001
ОМП, см	645	0,570	0,0001
Жировая масса тела по данным БИМ, кг	645	0,313	0,0001
Процент жировой массы тела по данным БИМ, %	645	0,150	0,0001
Жировая масса тела по Durnin–Womersley, кг	645	0,328	0,0001
Процент жировой массы тела по Durnin–Womersley, %	645	0,155	0,0001
Масса скелетной мускулатуры, кг, по данным БИМ	645	0,426	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры по данным БИМ, $\text{кг}/\text{м}^2$	645	0,556	0,0001

ропептидами, стимулирующими аппетит, в гипоталамусе (дугобразное ядро) и ромбовидном мозге [17]. В последние годы установлено, что ацил-грелин оказывает и другие эффекты анаболического характера: способствует нарастанию мышечной массы, повышает в крови уровень глюкозы и гормона роста, блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез, способен к ингибированию сосудистого окислительного стресса, вызывает снижение провоспалительных цитокинов [18, 19].

В нашем исследовании средняя концентрация ацил-грелина в сыворотке крови у мужчин составила $29,6 \pm 14,7$ фмоль/мл, у женщин – $32,5 \pm 14$ фмоль/мл ($p=0,012$). Пониженные значения уровня ацил-грелина определены у 352 (54,6%) пациентов, при этом у женщин пониженный уровень ацил-грелина встречался статистически значимо реже, чем у мужчин: 173 (50,14%) и 179 (59,67%) соответственно ($\chi^2=5,868$; $p=0,01$). Более низкий процент выявления пониженного уровня ацил-грелина сыворотки крови у женщин наиболее вероятно можно объяснить более широким распространением у женщин повышенного уровня жировой массы тела (процент жировой массы тела по данным БИМ у женщин – $34,2 \pm 8,4\%$, мужчин – $27,4 \pm 7,9\%$; $p<0,001$), с учетом доказанности факта, что циркулирующий уровень ацил-грелина прямо пропорционален массе тела и жировой массе тела [12]. Распределение показателя являлось несимметричным (критерий Шапиро–Уилка $W=0,754$; $p=0,001$). Средние значения ацил-грелина у пациентов без признаков БЭН составили $35,5 \pm 13,7$, а у пациентов с БЭН – более чем в 2 раза ниже – $18,0 \pm 6,5$ ($p<0,0001$). Статистически значи-

мой взаимосвязи между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и возрастом пациента не выявлено ($R_s=0,008$; $p=0,828$). В ходе исследования достоверной взаимосвязи адекватности дозы ГД (spKt/V) и уровня ацил-грелина сыворотки крови не выявлено, что подтверждается, в частности, величиной коэффициента корреляции Спирмена ($R_s=0,012$; $p=0,743$), отсутствие влияния адекватности дозы ГД (spKt/V) на уровень ацил-грелина сыворотки крови в нашем исследовании вероятнее всего можно объяснить особенностью выборки данного исследования (отсутствие в исследовании пациентов с неадекватной дозой ГД с учетом уровня spKt/V и средним колебанием spKt/V в диапазоне $1,61 \pm 0,11$ у.е.). При этом выявлена незначительная статистически значимая взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и длительностью ГД ($R_s=-0,185$; $p=0,0001$). Данные однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что низкий уровень ацил-грелина сыворотки крови увеличивает вероятность развития БЭН (по методу ISRM) в 57,5 раза ($\chi^2=196,94$; $p=0,0001$).

У пациентов с пониженным уровнем ацил-грелина сыворотки крови выявлялись статистически значимо более низкие значения общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и уровня лимфоцитов крови, чем у пациентов с нормальным уровнем ацил-грелина сыворотки крови ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,001$, $p<0,0002$, $p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно). Также для пациентов с пониженным уровнем ацил-грелина сыворотки крови характерны статистически значимо более низкие значения ИМТ, процентное содержание жировой массы тела по данным БИМ, массы скелетной мускулатуры, индекса массы скелетной мускулатуры ($p<0,0001$, $p<0,005$, $p<0,0001$, $p<0,0001$ соответственно).

Результаты корреляционного анализа связи ацил-грелина сыворотки крови с основными показателями нутриционного статуса позволяют считать наиболее важными показателями, ассоциированными с пониженным уровнем ацил-грелина, среди биохимических маркеров уровень альбумина и трансферрина в сыворотке крови, а среди антропометрических – ОМП и индекс массы скелетной мускулатуры. При этом величина коэффициентов корреляции для последних двух показателей практически одинакова. Поэтому для практического врача в рутинной практике, вероятно, можно ограничиться определением ОМП при выявлении пациентов, подозрительных на наличие пониженного уровня ацил-грелина сыворотки крови.

С учетом выявленных данных можно говорить о явной взаимосвязи снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови и БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, что позволяет считать уровень ацил-грелина сыворотки крови одним из факторов, способствующих развитию БЭН у данной группы пациентов. Основными причинами снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови у гемодиализных пациентов являются атрофические изменения слизистой оболочки желудка (выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при наличии атрофии слизистой тела желудка – ANOVA $F=18,974$; $p=0,0001$) и обсемененность Нр-инфекцией (выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при обсемененности слизистой оболочки желудка Нр – ANOVA $F=7,255$; $p=0,008$), что приводит к изменению функционирования «Х/А-подобных клеток», расположенных в фундальных железах слизистой оболочки желудка, а как следствие – уменьшению продукции ацил-грелина. Учитывая доказанное влияние обсемененности Нр слизистой оболочки желудка на снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови, теоретически и практически представляется обоснованным внедрение в комплекс мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию БЭН у гемодиализных пациентов, антихели-

кобактерной терапии при подтверждении обсемененности Нр слизистой оболочки желудка по данным ФГДС. Эффективность данного метода коррекции БЭН у гемодиализных пациентов продемонстрирована нами в ранее напечатанной работе [20].

Заключение

Пониженный уровень ацил-грелина в сыворотке крови может являться важным патогенетическим звеном в развитии БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (протокол №195 от 24.04.2017) и локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №13 от 13.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Minutes №195, 24.04.2017) and Mechnikov North-Western State Medical University (Minutes No. 13, 13.12.2017). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

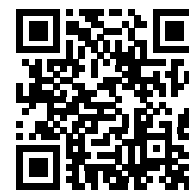
Литература/References

1. Sivagnanam H, Senthilkumar PK, Bhaba Velu K, et al. Comparative analysis of tools for assessment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol.* 2024;34(5):453-60. DOI:10.4103/ijn.ijn_57_23
2. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107. DOI:10.1159/000514550
3. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Renal Nutr.* 2018;28(6):380-92. DOI:10.1053/j.jrn.2018.08.006
4. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nutrients.* 2017;9(4):399. DOI:10.3390/nu9040399
5. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are nutritional composed scoring systems and protein-energy wasting score associated with mortality in maintenance hemodialysis patients? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):183-9. DOI:10.1053/j.jrn.2015.11.003

6. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):479-84. DOI:10.1002/jcsm.12421
7. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-8. DOI:10.1038/sj.ki.5002585
8. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):254-62. DOI:10.1097/MCO.0000000000000171
9. Gregg LP, Carmody T, Le D, et al. A systematic review and meta-analysis of depression and protein-energy wasting in kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(3):318-30. DOI:10.1016/j.ekir.2019.12.009
10. Sabatino A, Regolisti G, Karupiah T, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr*. 2017;36(3):663-71. DOI:10.1016/j.clnu.2016.06.007
11. Sugimoto M, Yasuda H, Andoh A. Nutrition status and Helicobacter pylori infection in patients receiving hemodialysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(15):1591-600. DOI:10.3748/wjg.v24.i15.1591
12. Ichikawa H, Sugimoto M, Sakao Y, et al. Relationship between ghrelin, Helicobacter pylori and gastric mucosal atrophy in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10440-9. DOI:10.3748/wjg.v22.i47.10440
13. Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, et al. Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011;79(7):749-56. DOI:10.1038/ki.2010.487
14. Ichikawa H, Sugimoto M, Sakao Y, et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection improves nutrition status in Japanese hemodialysis patients: a pilot study. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(1):91-5. DOI:10.3164/jcbn.18-61
15. Sakao Y, Ohashi N, Sugimoto M. Gender differences in plasma ghrelin levels in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):65-72. DOI:10.1111/1744-9987.12764
16. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Распространенность саркопении у пациентов с ревматологической патологией. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):568-72 [Lavrishcheva IV, Yakovenko AA, Rumyantsev AS. The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(5):568-72 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200788
17. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev*. 2004;25(3):426-57. DOI:10.1210/er.2002-0029
18. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437-60. DOI:10.1016/j.molmet.2015.03.005
19. Rabbani R, Noel E, Boyle S. Impact of Extremes of Body Mass Index (BMI) in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients. *Cureus*. 2022;14(6):e25892. DOI:10.7759/cureus.25892
20. Яковенко А.А., Борискин А.Г., Румянцев А.Ш., и др. Роль эрадикационной терапии Helicobacter pylori в коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Медицинский Совет*. 2017;(15):118-21 [Yakovenko AA, Boriskin AG, Rumyantsev AS, et al. Role of eradication therapy of Helicobacter pylori in correction of protein-energy insufficiency in patients on hemodialysis. *Medical Council*. 2017;(15):118-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-118-121

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.10.2025



OMNIDOCTOR.RU