

## ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОФАГИИ, АПОПТОЗА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПЯТОЙ СТАДИИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ – КОНТРОЛЬ»

© Г.А. Прометная<sup>1</sup>, М.М. Батюшин<sup>2</sup>, Н.Б. Бондаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону;

<sup>2</sup>ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

*Для цитирования:* Прометная Г.А., Батюшин М.М., Бондаренко Н.Б. Значение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка для раннего выявления синдрома недостаточности питания у больных с хронической болезнью почек пятой стадии, получающих гемодиализ: результаты проспективного исследования «случай – контроль» // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 29–36. doi: 10.17816/PED9629-36

Поступила: 09.10.2018

Одобрена: 11.12.2018

Принята к печати: 21.12.2018

Синдром недостаточности питания ухудшает течение и прогноз хронической болезни почек (ХБП) 5-й стадии. Раннее его обнаружение представляет собой актуальную задачу.

**Цель исследования** заключалась в выявлении чувствительных маркеров ранней диагностики синдрома недостаточности питания и установлении пригодности для этой цели показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка.

**Методы.** Выполнено проспективное исследование «случай – контроль». Под наблюдением находились пациенты с ХБП 5-й стадии, получающие гемодиализ. Пациенты, которым определяли активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, были разделены на две группы: с синдромом недостаточности питания ( $n = 93/71$ ) и без него ( $n = 13/9$ ). Всем больным проведено физикальное и лабораторное обследования ( $n = 106$ ) и определены уровень Beclin-1, 20S-протеасомы и Bcl-2 в крови ( $n = 80$ ), отражающие активность аутофагии, внутриклеточной деградации белка и апоптоза.

**Результаты.** Частота синдрома недостаточности питания варьировала в зависимости от применяемого для его верификации показателя: при использовании критерия «уровень лимфоцитов < 1,8 тыс.» он выявлен у 71,1 % пациентов (59 из 83 пациентов, у которых измерен показатель), при использовании показателя «насыщение трансферрина < 20 %» – у 34 % (36 из 106), «сывороточный альбумин < 35 г/л» – у 1,9 % (2 из 106), «индекс массы тела < 18,5» – у 0,9 % (1), «дефицит массы тела» – у 5,7 % (6). Высокий уровень 20S-протеасомы (46,2–72,5 нг/мл) повышал шанс развития синдрома недостаточности питания (ОШ = 4,88 [95 % ДИ = 1,09–21,84]). Недостаточность соматического пула белка встречалась чаще, чем висцерального, в группе недостаточности питания: 25,8 % (24 из 93) и 2,2 % (2 из 93;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** С помощью биомаркеров удастся раньше выявить синдром недостаточности питания, чем с помощью антропометрических показателей, а высокий уровень 20S-протеасомы служит ранним независимым предиктором указанного синдрома.

**Ключевые слова:** синдром недостаточности питания; хроническая болезнь почек 5-й стадии; 20S-протеасома.

## IMPORTANCE OF ACTIVITY OF AUTOPHAGY, APOPTOSIS AND INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION FOR EARLY DETECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF 5<sup>TH</sup> STAGE, RECEIVING OF HEMODIALYSIS: THE RESULTS OF CASE-CONTROL STUDY

© G.A. Prometnaya<sup>1</sup>, M.M. Batushin<sup>2</sup>, N.B. Bondarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

*For citation:* Prometnaya GA, Batushin MM, Bondarenko NB. Importance of activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation for early detection of malnutrition in patients with chronic kidney disease of 5<sup>th</sup> stage, receiving of hemodialysis: the results of case-control study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):29-36. doi: 10.17816/PED9629-36

Received: 09.10.2018

Revised: 11.12.2018

Accepted: 21.12.2018

Malnutrition significantly affects the flow and prognosis of chronic kidney disease (CKD) of 5th stage. It's early detection with assistance is actual problem.

**Purpose.** Detect of more sensitive markers for diagnostic assessment of malnutrition and elucidate of availability of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation' markers for the purpose.

**Methods.** It was made prospective case-control study. CKD of 5<sup>th</sup> stage' patients with hemodialysis were included. Objective, laboratory study ( $n = 106$ ) and detection of Beclin-1, 20S-proteasoma and Bcl-2' levels ( $n = 80$ ) prepared. Last three of them indicated of autophagy, intracellular protein degradation and apoptosis activity appropriately. We had two groups: with malnutrition ( $n = 93/71$ ) and without it ( $n = 93/71$ ).

**Results.** Variability of malnutrition' quantity, depending on index for verification of it was detected: for index "lymphocytes  $< 1\ 800$ " – 71,1% (59 of 83 investigated patients), "transferrin saturation  $< 20$ " – 34% (36 of 106), "serum albumin  $< 35\ g/l$ " – 1,9% (2), "body mass index  $< 18,5$ " – 0,9% (1), "body mass deficit" – 5,7% (6). High level of 20S-proteasome (46,2-72,5 ng/ml) increased of malnutrition chance (OR = 4,88 [95% CI = 1,09–21,84]). Somatic protein pool insufficiency was more frequently, than visceral pool is in malnutrition group: 25,8% (24 of 93) и 2,2% (2 of 93;  $p < 0,05$ ).

**Objective.** Biomarkers can find malnutrition earlier than anthropometric indexes, and high level of 20S-proteasome can be early independent predictor of malnutrition.

**Keywords:** malnutrition; chronic kidney disease of 5<sup>th</sup> stage; 20S-proteasome.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) служит одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [18]. Синдром недостаточности питания ухудшает течение и прогноз заболевания [5, 15, 19]. Его верифицируют на основании вычисления индекса массы тела (ИМТ). Снижению массы тела соответствует снижение ИМТ. Низкий ИМТ ассоциирован с высокой летальностью от ХБП [14]. Неоценимую помощь в диагностике синдрома недостаточности питания может оказать выявление ранних чувствительных маркеров. В настоящее время такими маркерами являются уровень сывороточного альбумина, лимфоцитов, насыщение трансферрина и др. [2, 4, 16]. Оптимальный набор таких показателей до конца не определен. Аутофагия, апоптоз и внутриклеточная деградация белка сопровождают течение ХБП 5-й стадии. Известна их негативная роль в течении заболевания [6, 8, 10, 11]. При этом неясно, могут ли показатели, характеризующие указанные патологические процессы, являть-

ся ранними маркерами синдрома недостаточности питания.

*Цель* — выявить чувствительные маркеры ранней диагностики синдрома недостаточности питания и установить пригодность для этой цели показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Дизайн исследования.* Выполнено проспективное исследование «случай – контроль».

*Критерии соответствия.* Критерии включения: пациенты с хронической болезнью почек 5-й стадии, получающие гемодиализ. Критерии невключения: хроническая болезнь почек 1–4-й стадий; отсутствие хронического диализного лечения; хронический перитонеальный диализ; возраст менее 18 и старше 80 лет; патология мышечной ткани; наркомания и алкоголизм; психические заболевания, подтвержденные документально; отказ от участия в исследовании.

*Условия проведения.* Исследования проводили на базе кафедры внутренних болезней

ней № 2 ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Ростов-на-Дону, Россия); диализного центра «ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань» (Ростов-на-Дону, Россия), лаборатории медицинского центра ООО «Новомедицина» (Ростов-на-Дону, Россия).

*Продолжительность исследования:* 01.08.2016–01.12.2017.

*Описание медицинского вмешательства.* Проводили детальный сбор клинико-anamnestических данных, физикальное и лабораторное обследование, включавшие сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, анализ активности внутриклеточной деградации белка (20S-протеасомы), аутофагии (Beclin-1) и апоптоза (Bcl-2).

В исследование вошло 106 пациентов, соответствующих критериям включения, гемодиализ которым осуществляли на аппаратах 5008 CorDiax (Fresenius Care, Германия) с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран FX 50, FX 60, FX 80 или FX 100, площадь поверхности от 1,5 до 2,3 м<sup>2</sup>, три раза в неделю по 4 часа. Средний возраст пациентов составил 50,9 ± 12,3 года, средняя продолжительность диализного лечения — 32,8 (17,5–48,5) месяца. У 80 пациентов определяли активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка. Первую группу составили пациенты с синдромом недостаточности питания ( $n = 71$ ), вторую группу — пациенты без синдрома недостаточности питания ( $n = 9$ ). Средний возраст составил 50,7 ± 12,4 и 52,2 ± 12,0 года ( $p = 0,682$ ) в группах с недостаточностью и без недостаточности питания соответственно. Верификацию аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка выполняли на основании определения уровня Beclin-1, Bcl-2 и 20S-протеасомы соответственно. Активность (уровень) показателей определяли методом количественного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе BRIO-ELISA (RADIM, США): Beclin-1 — при помощи набора ELISA Kit for Beclin 1 (Cloud-Clone Corp., США), 20S-протеасомы — набора ELISA Kit for 20S-Proteasome (Cloud-Clone Corp., США), Bcl-2 — набора ELISA Kit for B-Cell Leukemia/Lymphoma 2 (Cloud-Clone Corp., США). Биоимпедансный анализ выполняли при помощи биоимпедансного анализатора Body Composition Monitor (BCM) — монитор состава тела с программным обеспечением Fluid Management Tool (FMT) фирмы Fresenius (Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662 от 05.02.2009). Уровни активности («высокая»

и «низкая», min–max) определяли с применением кластерного анализа: для Beclin-1 он равнялся 1,9–3,1 и 1,1–1,9 нг/мл, для 20S-протеасомы — 46,2–72,5 и 24,7–46,2 нг/мл; для Bcl-2 — 2,9–6,1 и 1,1–2,7 нг/мл соответственно. Уровни альбумина и трансферрина измеряли в крови с периодичностью 1 раз в месяц в течение двенадцати месяцев по стандартным лабораторным методикам. Для каждого показателя вычисляли средние значения за указанный период. ИМТ рассчитывали по стандартной формуле: ИМТ = масса, кг/(рост, см)<sup>2</sup> [21]. Дефицит массы тела определяли как процент снижения массы тела по отношению к идеальной (ИдМТ). Последнюю вычисляли по формуле В. Devine для мужчин — ИдМТ = 50 + 2,3 (0,394 × рост – 60), для женщин — ИдМТ = 45,5 + 2,3 (0,394 × рост – 60) [9]. Дефицит висцерального пула белка определяли при уровне сывороточного альбумина < 35 г/л, соматического — по стандартной формуле: ОМП (см) = ОП (см) – 0,314 × КЖСТ (мм), где ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча, КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом. За дефицит принимали значение ОМП менее 22 см у женщин и менее 24 см у мужчин [2].

*Этическая экспертиза.* Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 13/18 от 13.09.2018).

*Статистический анализ.* Размер выборки предвзвешенно не рассчитывали. Использовали пакеты прикладных программ Excel-2016 (Microsoft Corp., США), Statistica-12 (StatSoft, США). Количественные показатели при их нормальном распределении представляли в виде  $M \pm SD$ , при распределении, отличном от нормального, —  $Me$  (нижний квартиль —  $LQ$ , верхний квартиль —  $HQ$ ). Характер распределения (нормальное или отличное от нормального) оценивали при помощи одновременного вычисления для каждого показателя критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение считали отличным от нормального, если два и более критериев отвергали нулевую гипотезу. Статистическую значимость различий количественных переменных определяли для двух выборок путем вычисления  $t$ -критерия Стьюдента при нормальном распределении или критерия Манна–Уитни для показателей, распределение которых отличалось от нормального. Статистическую значимость различий для качественных/порядковых переменных определяли при помощи критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности вида  $2 \times 2$  или точного критерия

Фишера, если количество наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было  $<5$ . Вероятность синдрома недостаточности питания при высоком уровне показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка рассчитывали с использованием бинарной одноходовой логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Частоты двух дихотомических переменных, относящихся к одной и той же выборке, сравнивали с применением методики ANOVA и критерия Фридмана. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Синдром недостаточности питания традиционно верифицируют при наличии у пациента одного из следующих признаков: уровень альбумина крови  $<35$  г/л; насыщение трансферрина  $<20$  %; содержание лимфоцитов крови  $<1,8$  тыс.; ИМТ  $<18,5$  [4, 16].

Частота синдрома недостаточности питания варьировала в зависимости от используемого для его верификации показателя. Наибольшая частота указанного синдрома отмечалась при применении критерия «уровень лимфоцитов». У 71,1 % больных (59 из 83 пациентов, у которых измерен показатель) уровень лимфоцитов был ниже референсного предела ( $<1,8$  тыс.). У большинства больных синдром недостаточности питания по уровню лимфоцитов верифицирован как среднетяжелый — 36,1 % (30), у 27,7 % (23) — легкой степени, у 7,2 % (6) — тяжелой степени [4]. Снижение показателя насыщения трансферрина  $<20$  % (по среднему) имело место у 34 % (36 из 106). Уменьшение среднего уровня альбумина  $<35$  г/л (по среднему) отмеча-

лось только у 1,9 % (2 из 106) пациентов. Падение ИМТ  $<18,5$  наблюдалось только у 1 пациента (0,9 %).

В качестве дополнительного критерия синдрома недостаточности питания использовали показатель дефицита массы тела, который был зарегистрирован у 5,7 % (6) пациентов, в том числе у 4,7 % (5) дефицит массы тела соответствовал легкой степени (10–20 %), у 0,9 % (1) — средней (20–30 %). Тяжелого дефицита массы тела зафиксировано не было ( $>30$  %).

Синдром недостаточности питания диагностировали, когда у одного пациента регистрировали один или несколько критериев: уровень альбумина (средний)  $<35$  г/л; насыщение трансферрина  $<20$  %; уровень лимфоцитов  $<1,8$  тыс.; ИМТ  $<18,5$ .

Изучение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка показало более высокий уровень 20S-протеасомы и низкий Beclin-1 в группе с недостаточным питанием (табл. 1).

Установлена сильная корреляционная зависимость между показателями протеасомной деградации белка, аутофагии и апоптоза: отрицательная связь между уровнем 20S-протеасомы и Beclin-1 ( $r = -0,961$ ;  $p < 0,05$ ), положительная — между 20S-протеасомой и Bcl-2 ( $r = 0,780$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательная — между Beclin-1 и Bcl-2 ( $r = -0,792$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ корреляции между показателями, определяющими наличие синдрома недостаточности питания и показателями аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка, показал слабую отрицательную корреляционную связь между насыщением трансферрина и Bcl-2 ( $r = -0,243$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1 / Table 1

Активность показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка в зависимости от наличия синдрома недостаточности питания

Activity of indications of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation depending on malnutrition syndrome

Показатель / Indication	Группы / Groups						<i>p</i>
	С недостаточным питанием ( <i>n</i> = 71) / With malnutrition ( <i>n</i> = 71)			Без недостаточности питания ( <i>n</i> = 9) / Without malnutrition ( <i>n</i> = 9)			
	<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>HQ</i>	<i>Me</i>	<i>LQ</i>	<i>HQ</i>	
Beclin-1, нг/мл / Beclin-1, ng/ml	1,4	1,3	1,8	1,8	1,6	2,1	0,041
20S-протеасома, нг/мл / 20S-proteasome, ng/ml	61,9	51,4	68,2	50,5	45,7	58,9	0,009
Bcl-2, нг/мл / Bcl-2, ng/ml	4,1	3,4	4,5	3,6	2,4	4,3	0,221

В результате изучения ассоциации уровня активности аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с недостаточностью питания было установлено, что высокий уровень 20S-протеасомы повышает шанс развития синдрома недостаточности питания. Доля пациентов с мальнутрицией в группах с высокой и низкой активностью 20S-протеасомы составила 92,4 % (61 из 66) и 71,4 % (10 из 14; ОШ = 4,88 [95 % ДИ = 1,09–21,84]). Для Vec1in-1 и Vec1-2 указанная зависимость не наблюдалась.

Не было выявлено статистически значимого различия частоты встречаемости недостаточности соматического и висцерального пулов белка в исследуемых группах, однако обнаружено, что недостаточность соматического пула встречалась статистически значимо чаще по сравнению с недостаточностью висцерального пула в группе недостаточности питания (табл. 2).

Не выявлено взаимосвязи частоты коморбидной патологии и наличия синдрома недостаточности питания. В обеих исследуемых группах преобладала патология сердечно-сосудистой системы — в группе недостаточности питания 95,7 % (89 из 93), без недостаточности питания — 92,3 % (12 из 13;  $p = 0,673$ ); наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь — 89,2 % (83) и 92,3 % (12;  $p = 0,487$ ) соответственно. В то же время средний уровень систолического артериального давления в группе недостаточности питания был статистически значимо ниже —  $141,6 \pm 14,6$  и  $151,5 \pm 13,0$  мм рт. ст. ( $p = 0,024$ ). Показатели диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений в соответствующих группах не отличались:  $75,6 \pm 11,7$  и  $81,2 \pm 11,3$  мм рт. ст. ( $p = 0,107$ );  $73,3 \pm 10,7$  и  $77,5 \pm 11,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,190$ ). Второе ранговое место принадлежало

сочетанной нефрологической патологии: в группе недостаточности питания — 43 % (40), без недостаточности питания — 38,5 % (5;  $p = 0,756$ ). Наиболее часто отмечался хронический гломерулонефрит — 32,3 % (30) и 38,5 % (5) соответственно ( $p = 0,656$ ). Шесть с половиной процентов (6) пациентов с недостаточностью питания перенесли трансплантацию почки, в то время как в группе без недостаточности питания трансплантации почки не проводилось ( $p = 0,447$ ). Эндокринная патология занимала третье ранговое место и отмечалась в группе недостаточности питания у 21,5 % (20), без недостаточности питания — у 15,4 % (2;  $p = 0,465$ ). У большинства пациентов наблюдалось сочетание двух и более нозологий: 67,7 % (63) и 77,0 % (10;  $p > 0,05$ ).

Показатели эффективности диализного лечения в группах статистически значимо не отличались: длительность диализного лечения составила 33,0 (19,0–51,0) мес. и 23,0 (7,5–35,5) мес. ( $p = 0,088$ ); Kt/V 1,6 (1,4–1,7) и 1,6 (1,5–1,7;  $p = 0,747$ ); коэффициент снижения мочевины 78,3 % (75,7–81,6) и 78,9 % (77,2–81,0;  $p = 0,769$ ); доза диализа  $1,0 \pm 0,2$  и  $1,0 \pm 1,0$  г/кг/сут ( $p = 0,777$ ). Адекватный диализ (Kt/V = 1,2–1,5) был у 51,1 % (47 из 92) и 46,2 % (6 из 13;  $p = 0,739$ ); оптимальный диализ (Kt/V = 1,6–2,2) отмечен у 43,5 % (40) и 30,8 % (4;  $p = 0,299$ ), неадекватный (Kt/V < 1,2) — у 5,4 % (5) и 15,4 % (2;  $p = 0,208$ ) соответственно, идеальный — у 7,7 % (1;  $p = 0,208$ ) только в группе без нарушения питания

При изучении состава тела (сухой вес, вес до диализа, окружность талии, бедра, шеи, плеча, запястья, толщина кожной складки над трицепсом, бицепсом, лопаткой, в подвздошной области, суммарная толщина кожных складок, жировая масса,

Таблица 2 / Table 2

Недостаточность соматического и висцерального пула белка у пациентов с недостаточностью питания и без нее

Insufficiency of somatic and visceral pools of proteins in patients with and without malnutrition

Показатель / Indication	Группы / Groups				p
	С недостаточностью питания (n = 93) / With malnutrition (n = 93)		Без недостаточности питания (n = 13) / Without malnutrition (n = 13)		
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
Недостаточность соматического пула белка (1) / Somatic protein pool' insufficiency (1)	24	25,8	2	15,4	0,332
Недостаточность висцерального пула белка (2) / Visceral protein pool' insufficiency (2)	2	2,2	0	0,0	0,769
$P_{1,2}$	0,000		1,000		–

безжировая масса, активная клеточная масса, общая вода, общий объем жидкости, объем внеклеточной и внутриклеточной жидкости, общий обмен и метаболический возраст) не было выявлено статистически значимых различий средних значений показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием синдрома недостаточности питания. В то же время установлено, что у большинства больных ИМТ превышал референсный интервал — 68,8 % (64 из 93) в группе недостаточности питания и 69,2 % (9 из 13) в группе без недостаточности питания ( $p = 0,624$ ). Увеличение массы тела происходило за счет жировой, активной клеточной и безжировой массы. Абсолютный показатель жировой массы, превышающий референсный предел, зарегистрирован у 60,2 % (56) и 53,8 % (7;  $p = 0,661$ ), абсолютный показатель активной клеточной массы, превышающий референсный предел, — у 95,7 % (89) и 84,6 % (11;  $p = 0,157$ ) в группах с нарушением и без нарушения питания соответственно. Существенно, что при этом почти у половины больных обеих групп относительный показатель активной клеточной массы (в %) был ниже референсного предела — 52,7 % (49) и 46,2 % (6) соответственно ( $p = 0,659$ ). Безжировая (костно-мышечная) масса у большинства пациентов обеих групп была повышена — 78,5 % (73) и 84,5 % (11;  $p = 0,465$ ). Сухой вес превышал референсный предел у подавляющего большинства пациентов: 93,5 % (87) в группе недостаточности питания и 92,3 % (12) без нее ( $p = 0,611$ ); у остальных больных каждой группы сухой вес соответствовал референсному коридору.

Изучение общего объема жидкости показало, что у большинства больных он соответствовал величине референсного интервала — 67,7 % (63) и 61,6 % (8) в группах с недостаточностью питания и без нее ( $p = 0,656$ ). Также у большинства больных объем внеклеточной жидкости не выходил за пределы референсных значений — 75,3 % (70) и 69,2 % (9) соответственно ( $p = 0,432$ ). В то же время снижение объема внутриклеточной жидкости отмечено у большинства пациентов группы недостаточности питания и почти у половины пациентов в группе без нее — 63,4 % (59) и 46,2 % (6) ( $p = 0,231$ ).

Интерес представляет тот факт, что показатель основного обмена превышал верхний референсный предел у 98,9 % (92) в группе с недостаточностью питания и у 100 % (13) без нее ( $p = 0,877$ ).

Не было выявлено существенных межгрупповых различий по показателям мышечной функциональности (динамометрия на ведущей руке, бесфистульной руке, правой и левой руках, проба с поднятием ноги).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди исследуемых пациентов с ХБП 5-й стадии у подавляющего большинства присутствовал синдром недостаточности питания (93 из 106 в общей группе и 71 из 80 среди больных, которым выполнена оценка показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка). Многочисленные исследования продемонстрировали неблагоприятное влияние синдрома недостаточности питания на течение и исход различных заболеваний [5, 14, 15, 20, 22].

Для своевременного назначения корректирующей диетотерапии и других лечебных воздействий большое значение имеет раннее выявление синдрома недостаточности питания. Уровень лимфоцитов <1,8 тыс. у пациентов с ХБП 5-й стадии оказался наиболее чувствительным показателем для установления диагноза синдрома недостаточности питания, поскольку был верифицирован у 71,1 % больных. Чуть менее значимым был показатель «насыщение трансферрина <20 %», зарегистрированный у 34 %. В то же время антропометрический показатель ИМТ был снижен только у 0,9 %, а показатели композиционного состава тела в группах с недостаточностью питания и без нее вообще статистически значимо не различались как по абсолютному значению, так и по частоте отклонений от референсных значений. Выявленные нами факты свидетельствуют, что для ранней диагностики нутритивных нарушений предпочтительны лабораторные методы. Представленные в литературе данные демонстрируют, что лимфоциты служат наиболее тонким индикатором, так как раннее снижение уровня лимфоцитов ассоциировано с нутритивными нарушениями. Использование в рационе пациентов хирургического профиля в возрасте от 46 до 76 лет сбалансированной смеси для клинического энтерального питания, содержащей оптимальное, сопоставимое с суточной физиологической потребностью количество омега-3 жирных кислот, L-карнитина, L-глутамин и аминокислот ВСАА, в течение 5 суток перед операцией (гемиколэктомии, резекции желудка и прямой кишки) показало, что в группе, получавшей указанную смесь через 24 ч, 3–5 и 7–10 суток после операции, абсолютный показатель лимфоцитов, B-lymph CD19, T-lymph CD3, T-helper CD3<sup>+</sup>CD4, T-lymph CD3<sup>+</sup>CD8, NK CD3 (CD16<sup>+</sup>56) и NKT CD3<sup>+</sup>CD(16<sup>+</sup>56) — был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой [3].

Оценка нутритивного статуса посредством определения уровня биомаркеров является значимым предиктором исходов и в онкологии. Доказано снижение общей выживаемости пациентов, стра-

дающих раком мочевого системы, при снижении прогностического трофического индекса (PNI) [22]. Активацию опухолевых клеток контролируют цитокины, количество которых при снижении уровня лимфоцитов также снижается [23]. На фоне ухудшения нутритивного статуса происходило повышение 90-дневной летальности и снижение трехлетней выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря. Синдром недостаточности питания у таких больных выявляли путем определения уровня сывороточного альбумина, предоперационного снижения массы тела и ИМТ [13]. Значимое место прогнозированию нутритивной недостаточности отводится и в педиатрии [1].

В то же время мы установили, что синдром недостаточности питания у пациентов с ХБП 5-й стадии сильнее ассоциирован с соматическим пулом белка, определяемым на основании антропометрических измерений, чем с висцеральным, определяемым исходя из уровня сывороточного альбумина. При этом снижение уровня сывороточного альбумина значимо увеличивает послеоперационную летальность больных с раком мочевого пузыря [17].

Мы выяснили, что высокий уровень 20S-протеасомы, которая является маркером активности внутриклеточной деградации белка, статистически значимо ассоциирован с синдромом недостаточности питания. Аберрация механизмов утилизации белка сочетается с развитием онкологических и дегенеративных заболеваний, а лекарственное воздействие на процесс утилизации улучшает исходы лечения и тормозит прогрессирование заболевания. При этом механизм функционирования убиквитин-протеасомной системы до конца не расшифрован [7, 12].

## ВЫВОДЫ

1. Наибольшая частота синдрома недостаточности питания отмечена при использовании биомаркеров «уровень лейкоцитов < 1,8 тыс.» — у 71,1 % и «насыщение трансферрина < 20 %» — у 34 % пациентов, что позволяет использовать эти показатели для раннего выявления нутритивных нарушений у больных с ХБП 5-й стадии.

2. Показатели антропометрии и биоимпедансного анализа у пациентов с ХБП 5-й стадии и синдромом недостаточности питания существенно не различались, что может означать более позднюю их реакцию на развитие указанного синдрома, в связи с чем их применение менее предпочтительно для ранней диагностики нутритивных нарушений у больных с ХБП 5-й стадии.

3. При синдроме недостаточности питания активируется внутриклеточная деградация белка, о чем

свидетельствует повышение 20S-протеасомы, высокий уровень которой (46,2–72,5 нг/мл) может быть независимым предиктором нутритивных расстройств у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих программный гемодиализ.

4. Синдром недостаточности питания при ХБП 5-й стадии сопровождается истощением прежде всего соматического пула белка, о чем свидетельствует более высокая частота встречаемости его дефицита у больных с нутритивными нарушениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 3. – С. 24–31. [Aleksandrovich YS, Aleksandrovich IV, Pshenisnov KV. Skringingovye metody otsenki nutritivnogo riska u gos-pitalizirovannykh detey. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2015;(3):24-31. (In Russ.)]
2. Громько В., Комиссаров К., Пилотович В. Диагностика и коррекция расстройств статуса питания у больных при хронической болезни почек. – Минск, 2008. [Gromyko V, Komissarov K, Pilotovich V. Diagnostika i korrektsiya rasstroystv statusa pitaniya u bol'nykh pri khronicheskoy bolezni pochek. Minsk; 2008. (In Russ.)]
3. Дорджиев В.Э., Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., и др. Изучение популяции лимфоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с предоперационной нутритивной поддержкой на органах ЖКТ // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – Приложение. – С. 153–156. [Dordzhiev VE, Krasnoselsky KY, Aleksandrovich YS, et al. Study of lymphocytes population by method of flow cytometry in patients with pre-operative nutritive support with surgical intervention on organs of the gastrointestinal tract. *Medsina: teoriya i praktika*. 2018;3(Suppl):153-156. (In Russ.)]
4. Перлин Д.В., Кретов М.А., Лялюев А.М. Нарушения нутритивного статуса при хронической болезни почек. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2014. [Perlin DV, Kretov MA, Lyalyuev AM. Narusheniya nutritivnogo statusa pri khronicheskoy bolezni pochek. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2014. (In Russ.)]
5. Bell JA, Carlslake D, O'Keefe LM, et al. Associations of Body Mass and Fat Indexes with Cardiometabolic Traits. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3142-3154. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.066.
6. Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311(3):C392-403. doi: 10.1152/ajpcell.00125.2016.

7. Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Cell Death Differ.* 2005;12(9):1178-1190. doi: 10.1038/sj.cdd.4401692.
8. Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):681-696. doi: 10.1038/nrneph.2017.129.
9. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies. *Drug Intell Clin Pharm.* 2016;8(11):650-655. doi: 10.1177/106002807400801104.
10. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol.* 2015;224(1):R15-30. doi: 10.1538/JOE-14-0437.
11. Fougeray S, Pallet N. Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(1):34-45. doi: 10.1038/nrneph.2014.201.
12. Gotzl JK, Lang CM, Haass C, Capell A. Impaired protein degradation in FTLN and related disorders. *Ageing Res Rev.* 2016;32:122-139. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.008.
13. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2011;185(1):90-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.021.
14. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):324-32. doi: 10.1093/ajcn/80.2.324.
15. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):268-75. doi: 10.1097/MNH.0000000000000120.
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1251-1263. doi: 10.1053/ajkd.2001.29222.
17. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology.* 2013;81(3):587-592. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.055.
18. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-180. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60178-5.
19. Lin T-Y, Peng C-H, Hung S-C, Tarng D-C. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(3):733-740. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.025.
20. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716.
21. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092.
22. Qi F, Zhou X, Wang Y, et al. Pre-treatment prognostic nutritional index may serve as a potential biomarker in urinary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:207. doi: 10.1186/s12935-018-0708-7.
23. Shigdar S, Li Y, Bhattacharya S, et al. Inflammation and cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2014;345(2):271-278. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.031.

## ◆ Информация об авторах

Галина Александровна Прометная — врач-нефролог, консультативно-диагностическая поликлиника. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону. E-mail: galusik.ru@gmail.com.

Михаил Михайлович Батюшин — д-р мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Николай Борисович Бондаренко — аспирант, кафедра внутренних болезней № 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

Galina A. Prometnaya — Nephrologist, Consultation-and-diagnostic Outpatient medical center. Rostov Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: galusik.ru@gmail.com.

Mikhail M. Batushin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Internal Diseases No 2. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Nikolay B. Bondarenko — Postgraduate Student, Department of Internal Diseases No 2. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.