

© Коллектив авторов, 2020

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ МЫШЕЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ОСОБЕННОСТЯМИ ДИЕТЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

А.С. Кузярова<sup>1</sup>, М.М. Батюшин<sup>2</sup>, А.А. Кастанаян<sup>2</sup>, Е.С. Нассер Эль Дин<sup>1</sup>, И.В. Федорович<sup>1</sup><sup>1</sup>ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** оценка взаимосвязи среднесуточного рациона диализных пациентов с хронической болезнью почек с изменением уровней миостатина и протеинкиназы- $\beta$  с целью определения зон потенциального воздействия на развитие белково-энергетической недостаточности. **Материалы и методы:** обследовано 80 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих терапию программным гемодиализом. У всех участников проводился сбор анамнестических данных, выполнялись общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Среднесуточный рацион оценивался по 3-дневным дневникам питания. Миостатин и протеинкиназа- $\beta$  определялись в крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** в проведенном исследовании распространенность белково-энергетической недостаточности составила 90 %. Предложен индекс катаболизма мышечной ткани, который учитывает комплексное влияние взаимосвязи миостатина и протеинкиназы- $\beta$  в развитии белково-энергетической недостаточности. При оценке рациона питания среднесуточная калорийность и потребление белка в группе обследуемых были значительно меньше рекомендуемых. Определены взаимосвязи диетарных особенностей и маркеров катаболизма мышечной ткани, что представляет зону потенциального интереса для профилактики и развития белково-энергетической недостаточности и требует дальнейшего изучения. **Выводы:** коррекция диеты диализного больного имеет важное значение не только для восполнения алиментарного дефицита, но и контроля катаболического контура миостатина.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек (ХБП), белково-энергетическая недостаточность (БЭН), миостатин (MSTN), протеинкиназа  $\beta$  (АКТ).

**Для цитирования:** Кузярова А.С., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Нассер Эль Дин Е.С., Федорович И.В. Взаимосвязь маркеров мышечного метаболизма с особенностями диеты у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):59-64.

**Контактное лицо:** Ангелина Сергеевна Кузярова, lina.kuzyarova@mail.ru.

## RELATIONSHIP OF MARKERS OF MUSCLE METABOLISM WITH THE FEATURES OF DIET IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

А.С. Кузярова<sup>1</sup>, М.М. Батиушин<sup>2</sup>, А.А. Кастанаян<sup>2</sup>, Е.С. Нассер Эль Дин<sup>1</sup>, И.В. Федорович<sup>2</sup><sup>1</sup>«DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Purpose:** the Assessing of the relationship of the daily diet of dialysis patients with chronic kidney disease with a change in the levels of myostatin and protein kinase- $\beta$  in order to determine the areas of potential impact on the development of protein-energy deficiency. **Materials and methods:** the study included 80 patients with chronic kidney disease 5D. All patients underwent laboratory tests and the average daily diet was estimated from 3-day nutrition diaries. MSTN and AKT levels were determined in the blood by ELISA. **Results:** in the study, the prevalence of PEW was 90%. We have proposed a catabolic muscle tissue index (CMTI), which takes into account the complex effect of the relationship between MSTN and AKT on the development of PEW. The daily calorie and protein in patients were less than recommended. The interconnections of dietary features and markers of catabolism of muscle tissue were determined, which is an area of potential interest in the prevention and progression of PEW and requires further study. **Conclusions:** correction of the diet of dialysis patients is important for nutritional deficiency and control the catabolic way of the myostatin.

**Key words:** chronic kidney disease (CKD), protein-energy wasting (PEW), myostatin (MSTN), protein kinase- $\beta$  (AKT).

**For citation:** Kuzyarova A.S., Batiushin M.M., Kastanayan A.A., Nasser El Dine E.S., Fedorovich I.V.. Relationship of markers of muscle metabolism with the features of diet in patients on hemodialysis. South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(2):59-64.

**Corresponding author:** Angelina S. Kuzyarova, lina.kuzyarova@mail.ru.

## Введение

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) — нарушение пищевого статуса у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), связанное с одновременным истощением белка и энергии и невозможностью их адекватного восполнения организмом [1]. БЭН является одним из основных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз пациентов с ХБП, что связано с увеличением заболеваемости и смертности этих больных [2]. БЭН имеет тенденцию к развитию и усугублению по мере прогрессирования ХБП. Нарушение нутритивного статуса у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на гемодиализе (ГД), выявляется наиболее часто, составляя 18 – 76 % [3].

Долгое время ведущей причиной развития БЭН признавали повышенную потребность организма в белке и энергии при недостаточном их поступлении с пищей. На основании клинических рекомендаций суточное потребление белка у пациентов на ГД должно быть не менее 1,2 г/кг/сут, а энергетическая ценность рациона должна составлять, в среднем, 30 – 35 ккал/кг/сут [1, 4]. На сегодняшний день алиментарный дефицит представляется важной, но не главенствующей причиной развития нутритивного дисбаланса. По современным представлениям, патофизиология БЭН у пациентов с ХПН имеет многофакторный характер, а ведущая роль отводится усилению катаболических процессов посредством активации убиквитин-протеасомной системы, каспазы-3 и аутофагии [5]. Эти механизмы могут быть инициированы состояниями, связанными с ХПН, такими как системное воспаление, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз, анемия, гормональный дисбаланс и гиперэкспрессия миостатина [6, 7]. Одним из ведущих сигнальных путей активации убиквитин-протеасомной системы является путь регуляции миостатина IGF-1/ PI3K/ АКТ, реализация которого связана со сдвигом «метаболических весов» в пользу катаболизма и усилением мышечного протеолиза. Миостатин (MSTN), являясь отрицательным регулятором роста и развития мышц, блокирует фосфорилирование протеинкиназы- $\beta$  (АКТ), усиливает транскрипцию атрогенов лигаз убиквитин-протеасомной системы, подавляя синтез и инициируя деградацию мышечных белков, что приводит к развитию БЭН [8, 9]. MSTN и АКТ выступают в качестве регуляторов мышечного обмена и являются потенциальными претендентами на роль биологических маркеров БЭН [10]. Однако в современной литературе встречается мало данных о взаимосвязи изучаемых молекул и алиментарных факторов риска развития БЭН, что представляет исследовательский интерес.

**Цель исследования** — оценить взаимосвязь среднесуточного рациона (диетических особенностей) пациентов с терминальной ХБП, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, с изменением уровней маркеров мышечного метаболизма с целью определения точек потенциального воздействия на развитие БЭН.

## Материалы и методы

Было обследовано 80 человек (47 мужчин и 33 женщины) с ХБП 5 диализной стадии, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, длительностью от 0,5 до 236 месяцев; средний возраст обследуемых составил  $51,7 \pm 11,6$  лет. У всех пациентов проводился сбор клинико-anamnestических данных, выполнялись общеклинические и биохимические исследования. Среднесуточный рацион оценивался по 3-дневным дневникам питания, заполненным самими пациентами. Стадия БЭН определялась с использованием комплексной методики G.L. Bilbrey и T.L. Cohen. Всем пациентам было выполнено определение уровней MSTN и АКТ (ELISA Kit, США) в сыворотке крови с использованием непрямого иммуноферментного анализа.

Анализ полученных данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Office 2016». Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении признака, а при отличии от нормального — критерия Манна-Уитни,  $\chi^2$ , теста Браун-Форсайта. Корреляционный анализ в зависимости от распределения выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона и коэффициента Спирмена. Проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В настоящем исследовании БЭН встречалась у 90 % диализных пациентов с преобладанием более легких форм (61,25 %), нарушения питательного статуса средней степени тяжести определялись у 27,5 %, тяжелые — у 1,25 % обследованных. Средняя концентрация MSTN составила  $8,47 \pm 1,27$  нг/мл, АКТ —  $3,15 \pm 2,15$  нг/мл. Несмотря на то, что самостоятельной связи исследуемых маркеров мышечного метаболизма с развитием БЭН получено не было, преобразование их лабораторной динамики в статистическую выкладку с разработкой индекса катаболизма мышечной ткани (ИКМТ) позволило подтвердить гипотезу об их взаимосвязи. Так, низкий MSTN и высокий АКТ свидетельствуют о преобладании анаболизма (ИКМТ 0, низкий); низкий MSTN и низкий АКТ или высокий MSTN и высокий АКТ характеризуют равновесие метаболических процессов в мышечной ткани (ИКМТ 1, умеренный); высокий MSTN при низком

АКТ говорит об активации катаболизма (ИКМТ 2, высокий). По данным настоящего исследования, у 25 % обследуемых выявлен низкий ИКМТ, у 25 % — определялось наличие высокого ИКМТ с преобладанием системных катаболических реакций, 50 % участников исследования имели умеренный ИКМТ. Показано, что с увеличением ранга ИКМТ возрастает вероятность развития нарушений нутриционного статуса больного (рис.1). В то же время прогрессирование БЭН ассоциировано со смещением мышечного метаболизма в сторону деградации белка: отсутствие признаков БЭН соотносится с вероятностью отклонения ИКМТ в сторону катаболизма на 21 %, БЭН легкой степени — на 62%, умеренные нутриционные нарушения — на 84 %, а тяжелая БЭН ассоциирована с вероятностью активации катаболизма на 93 % ( $\chi^2=3,67$ ,  $p=0,048$ ).

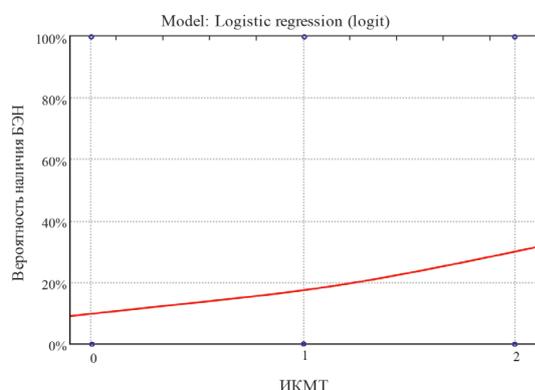


Рисунок 1. Влияние ранга ИКМТ на вероятность развития БЭН

Были оценены особенности диеты обследованных с целью определения соответствия суточной калорийности и белковой ценности рациона имеющимся клиническим рекомендациям по питанию пациентов на ГД (табл. 1).

Анализ компонентного состава дневников питания позволил установить недостаточность как

среднесуточной энергетической ценности рациона, определенной по дневникам питания за 3 дня — 19,5 ккал/кг/сут. против рекомендованных 35 ккал/кг/сут, так и недостаточное потребление белка — 0,9 г/кг/сут. против 1,2 г/кг/сут. Низкое потребление белковых продуктов отражалось на уровне сывороточного креатинина, средняя концентрация которого составила  $959 \pm 184$  мкмоль/л. Кроме того, 30 % обследованных имели уровень креатинина ниже 880 мкмоль/л, что, по современным данным, требует динамической оценки нутритивного статуса больного.

Примечательным оказался вклад снижения суточной калорийности рациона в развитие БЭН, сопровождающейся снижением мышечной силы, что было установлено при изучении взаимосвязи комплексного показателя «БЭН+калораж», где снижение суточной калорийности при отсутствии БЭН было принято за 0, соответствие суточного рациона рекомендованной калорийности при отсутствии БЭН — за 1, наличие БЭН при адекватной калорийности рациона — за 2, развитие БЭН при снижении суточного калоража — за 3. Корреляционный анализ показал, что снижение энергетической ценности до определенного момента не влияет на развитие нарушений питательного статуса, однако стойкий энергетический дефицит со временем способен индуцировать развитие БЭН и мышечную слабость ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ).

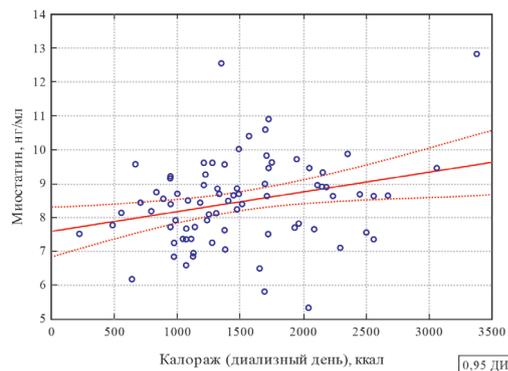
Влияние среднесуточного рациона питания на активацию катаболизма мышечной ткани было оценено посредством изменения уровня MSTN и АКТ. Повышение уровня MSTN было ассоциировано с увеличением энергетической ценности рациона в диализный день, что, вероятнее всего, связано с потребностью в компенсации организмом избыточной потери протеинов в связи с интрадиализной потерей белка и гиперактивацией катаболических процессов, связанных с процедурой диализа (рис. 2). Так увеличение суточного калоража на 500 ккал связано с увеличением MSTN до 23 %, на 1000 ккал — до 36 %, на 2000 ккал — до 64% ( $r=0,28$ ,  $p=0,013$ ).

Таблица 1

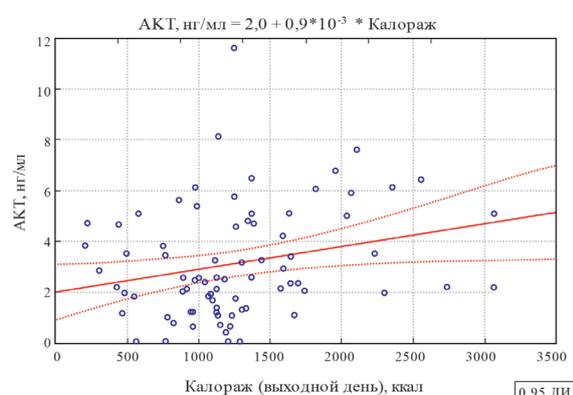
#### Среднесуточная белково-энергетическая ценность рациона обследованных

Диетические параметры	Значение
Суточный калораж (междиализный день), ккал	$1534,8 \pm 788,4$
Калорийность (междиализный день), г/кг/сут	$20,9 \pm 9,9$
Белок (междиализный день), г/кг/сут	$0,93 \pm 0,44$
Суточный калораж (диализный день), ккал	$1500,9 \pm 601,1$
Калорийность (диализный день), г/кг/сут	$20,6 \pm 9,5$
Белок (диализный день), г/кг/сут	$0,95 \pm 0,5$
Суточный калораж (выходной день), ккал	$1263 \pm 596,4$
Калорийность (выходной день), г/кг/сут	$17,1 \pm 8,4$
Белок (выходной день), г/кг/сут	$0,84 \pm 0,4$

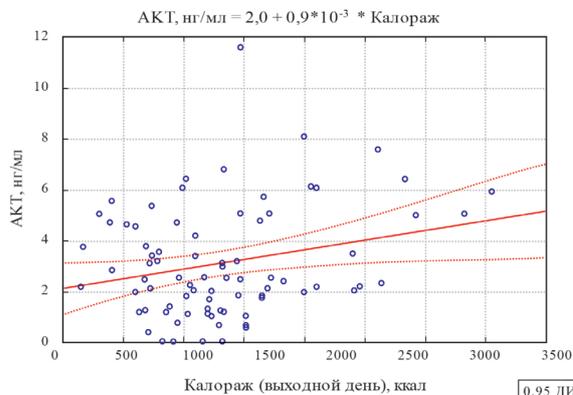
**Примечание:** данные представлены в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD).



**Рисунок 2. Взаимосвязь суточной калорийности рациона в диализный день с уровнем сывороточного MSTN.**

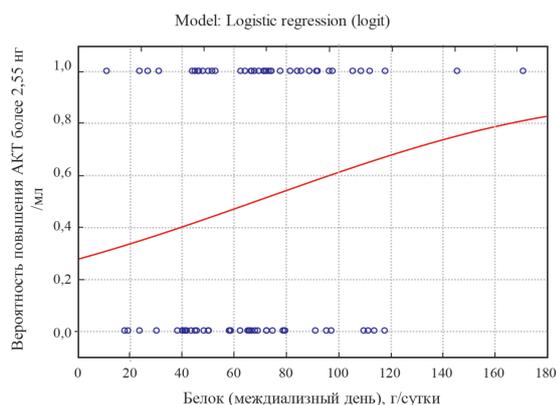


а



б

**Рисунок 3. Взаимосвязь калорийности рациона (а) и суточного потребления жиров (б) с уровнем АКТ.**



**Рисунок 4. Изменение уровня АКТ в зависимости от потребления белка в междиализный день.**

### Обсуждение

Таким образом, коррекция алиментарного фактора является неотъемлемой частью терапии БЭН, однако потенциально интересным представляется гипотеза о возможности воздей-

Было показано, что снижение в выходной день потребления жиров и, прежде всего, полиненасыщенных жирных кислот активирует катаболический путь MSTN ( $p=0,03$ ). Системная активация катаболизма на фоне снижения суточной калорийности рациона в выходной день, в том числе за счет продуктов, богатых жирами, коррелировала со снижением сывороточной концентрации АКТ и подавлением его анаболической роли в мышечной ткани (рис. 3).

В то же время уменьшение потребления белковых продуктов в междиализный день приводит к снижению уровня АКТ ( $p=0,04$ ), вызывая отклонение метаболизма в сторону активации катаболических процессов.

ствия на изученные катаболические механизмы путем изменения диеты диализных больных. В настоящем исследовании были определены потенциальные точки воздействия для дальнейшего изучения.

В смежных исследованиях показано, что сама процедура гемодиализа стимулирует деградацию белка и уменьшает его синтез: эти катаболические реакции максимальны во время процедуры ГД и сохраняются через 2 часа после её завершения [7]. Несмотря на то, что увеличение потребления белковой пищи и аналогов кетокислот улучшает оборот белка, оно не способно в полной мере компенсировать его потерю, если не будет заблокирован катаболический контур. В условиях недостаточного энергообеспечения активация клеточных протеолитических механизмов вызывает деградацию собственных мышечных белков, способствуя индуцированной БЭН атрофии мышц [11]. В настоящем исследовании активация катаболических каскадов, связанная с гиперэкспрессией MSTN, была подтверждена увеличением среднесуточного калоража рациона в день процедуры ГД, прежде всего за счет стимуляции аппетита. После

процедуры ГД активация катаболического каскада поддерживается циркуляцией провоспалительных цитокинов, метаболическим ацидозом, прогрессированием оксидативного стресса и гормональным дисбалансом [12]. Кроме того, мышечный MSTN-АКТ-опосредованный протеолиз связан со снижением потребления белка и калорий в дни, свободные от процедур диализа, когда должны восполняться энергетические и белковые ресурсы организма. Дефицит жиров в рационе диализного больного также способствует деградации собственных мышечных и висцеральных белков посредством дисбаланса изучаемых маркеров убиквитин-протеасомной системы. Также были подтверждены данные о недостаточном среднесуточном потреблении белка и низкой энергетической ценности рациона пациентов на ГД, что многократно отмечалось другими исследователями [1, 3, 13]. Все вышеупомянутые факторы в совокупности с данными об увеличении основного обмена с 12 % до 20 % у диализных больных во время процедуры гемодиализа или при наличии сопутствующих заболеваний (гиперпаратиреоз и дефицит витамина Д, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, отсутствие остаточного диу-

реза) [14, 15] приводят к развитию синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, являющегося патофизиологической основой БЭН.

### Заключение

Обобщив полученные результаты, можно сделать вывод о необходимости коррекции диеты пациентов на ГД, так как открывшиеся перед современной наукой перспективы в связи с разработкой новых маркеров БЭН дают возможность воздействовать на нутритивный статус больного немедикаментозно, что является наиболее простым и доступным методом. Однако полученные данные об активации катаболических процессов в мышечной ткани при сниженном употреблении белка и недостаточном калораже в дни, свободные от процедуры диализа, требуют дополнительной проверки для использования их в качестве рекомендаций в реальной клинической практике.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии. Москва: МОНИКИ 1775; 2015.
2. Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein energy-wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):254–262. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000171>.
3. Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Новые возможности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 2019;21(2):243-249. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2019-2-243-249>.
4. Кучер А.Г., Яковенко А.А., Лаврищева В.Ю., Асанина Ю.Ю. Особенности недостаточности питания и её коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология*. 2008;12(1):14-18. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-1-14-18>
5. 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. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69>
6. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29(9):1655–1665. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft070>.
7. Wang X.H., Mitch W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504–516. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.112>.
8. Delanaye P., Bataille S., Quinonez K., Buckinx F., Warling X., Krzesinski J., et al. Myostatin and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Biomarkers of Muscle Strength, Muscle Mass, and Mortality in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2019;29(6):511-520. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.11.010>.
9. Schardong J., Marcolino M.Z., Plentz R.M. Muscle Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018; In the book. *Atrophy of muscles*, p.393-412. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_18).
10. Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Голубева О.В. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы-β в прогрессировании белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Архив внутренней медицины*. 2019; 9(2):126-132. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132>.
11. Zha Y., Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017;9(3):208. <https://doi.org/10.3390/nu9030208>.
12. Смирнов А.В., Голубев П.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017;21(4):9-29. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29>.
13. Румянцев А.Ш., Вишневский К.А. Скрининг белково-энергетической недостаточности у пациентов диализных центров Санкт-Петербурга. *Нефрология*. 2015; 19(6): 34-38. eLIBRARY ID: 24915669
14. Noori N., Kopple J., Kovesdy C., Feroze U., Sim J., Murali S., et al. Mid-Arm Muscle Circumference and Quality of Life and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2258–2268. <https://doi.org/10.2215/CJN.02080310>.
15. Wang X., Du J., Klein J., Mitch W. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int*. 2009; 76(7):751-759. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.260>.

**Информация об авторах**

**Кузярова Ангелина Сергеевна**, к.м.н., врач-нефролог ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru.

**Батюшин Михаил Михайлович**, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

**Кастанаян Александр Александрович**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней №2, заведующий терапевтическим отделением №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: scan@inbox.ru.

**Нассер Эль Дин Елена Сергеевна**, зам.гл.врача ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alenuchka1982@mail.ru.

**Федорович Иван Вадимович**, зав. отделением №1 ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: vano2292@yandex.ru.

**Information about the authors**

**Angelina S. Kuzyarova**, Cand. Sci. (Med.), LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru.

**Mikhail M. Batiushin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

**Alexander A. Kastanayan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: scan@inbox.ru.

**Elena S. Nasser El Dine**, LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alenuchka1982@mail.ru.

**Ivan V. Fedorovich**, LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vano2292@yandex.ru.