САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АСАНИНА

Юлия Юрьевна

РОЛЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

14.01.04 – внутренние болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Шишкин Александр Николаевич

Санкт-Петербург - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….....стр.4

ВВЕДЕНИЕ……...……стр.6

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность – основные понятия……..стр.10

1.2. Особенности развития недостаточности питания у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом……стр.13

1.3. Характер патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов на ГД…. …….……стр. 20

1.4. Роль грелина в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом……стр. 24

1.5. Методы оценки нутриционного статуса у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом……..…стр. 31

1.5.1. Лабораторные показатели……... стр.31

1.5.2. Антропометрические показатели и показатели состава тела……...стр.33

1.5.3. Оценка потребления питательных веществ……..стр. 36

1.5.4. Функциональные тесты……...……стр. 37

1.6. Влияние недостаточности питания на клинические исходы……..…….....стр. 38

Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..…...стр.40

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных……стр.40

2.2. Методика клинико-лабораторного обследования пациентов……..стр.41

2.3. Методика антропометрического обследования и анализа состава тела……...…стр.42

2.4. Методы оценки потребления питательных веществ……стр.47

2.5. Методы обследования функционального состояния органов ЖКТ пациентов……...стр. 48

2.6. Методы исследования желудка и определение персистенции хеликобактерной инфекции.....стр.48

2.7. Методы обследования гормонального статуса пациентов…….….стр.51

2.9. Методы статистического анализа…….….стр.52

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……стр.54

3.1. Характеристика нутриционного статуса у больных, получающих лечения программным ГД…….стр.54

3.2.Результаты ФГДС у больных, получающих программный ГД……....стр.63

3.3. Ацил-грелин сыворотки крови у больных, получающих хронический ГД……...……..стр. 83

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ…….....стр.95

ВЫВОДЫ ……..стр.106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...стр.107

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...… стр.108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛАТ – Аланинаминотрансфераза

АМТ - Активная масса тела

АСАТ - Аспартатаминотрансфераза

Ацил-грелин – Ацилированный грелин

БЭН – Белково-энергетическая недостаточность

ГД – Гемодиализ

ГКС – Глюкокортикостероидные гормоны

ДБСТ - Диффузные болезни соединительной ткани

Дезацил – грелин – Дезацилированный грелин

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИК - Индекс Кетле

ИМТ - Индекс массы тела

ИФА - Иммуноферментный анализ

НС – Нутриционный статус

ОБ – Общий белок

ОМП - Окружность мышц плеча

РМТ - Рекомендуемая масса тела

СОЖ – Слизистая оболочка желудка

ТПН - Терминальная почечная недостаточность

тРНК – Транспортная рибонуклеиновая кислота

ФМТ - Фактическая масса тела

ФГДС - Фиброгастродуоденоскопия

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХГН - Хронический гломерулонефрит

ХПН – Хроническая почечная недостаточность

ХС - Холестерин

CRF - Кортикотропин-релизинг фактор

IGF-1 - Инсулиноподобного фактора роста-1

nPCR - Normalized Protein Catabolic Rate – скорость катаболизма белка

nPNA - nPNA- protein equivalent of total nitrogen appearance normalized to body weight - белковый эквивалент выведения азота

Hp - Helicobacter pylori

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы.

Заболевания почек и терминальная почечная недостаточность, приводящие к инвалидизации и повышенной смертности среди данной когорты больных, являются одной из значимых медико-социальных проблем в настоящее время. Несмотря на то, что благодаря методам заместительной почечной терапии удается значительно продлить жизнь пациентам с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), высокая частота различных осложнений ухудшает качество жизни данных больных, повышает процент госпитализаций и смертности.

Видное место среди заболеваний гемодиализных пациентов занимает патология желудочно-кишечного тракта (Рысс Е.С. и соавт., 1997; Canan O. et al., 2012). У 90% пациентов с ТПН выявляются различные патологические изменения со стороны тех или иных органов ЖКТ, которые преимущественно выявляются при инструментальном и лабораторном обследованиях (Hirako M. et al., 2005). По данным C.Var et al. (1996) гистологически подтверждённый хронический гастрит более распространен у пациентов с ХПН по сравнению с лицами без почечной недостаточности. Важную роль в возникновении поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных с ХПН многие исследователи отводят микроорганизму Hp (Iwabuchi H., 2002). M. Nieves et al. (1992) указывают на высокую частоту встречаемости Hp у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (54,5%).

Ряд авторов отмечает наличие эндоскопических, гистологических (Misra V. et al., 2006) изменений слизистой оболочки желудка у гемодиализных больных, затрагивающих также эндокринные клетки (Kasacka I., 2003). Выявленные модификации слизистой оболочки желудка (эрозивные, атрофические, дисрегенераторные) могут способствовать как острым -

кровотечениям, - так и хроническим осложнениям (развитие недостаточности питания (НП)). Недостаточность питания, в свою очередь, имеет важное прогностическое значение для выживаемости пациентов, получающих заместительную почечную терапию (Lowrie E.G. et al., 1994; Beto J.A. et al., 1999).

Помимо экстреторной, клетки желудка также выполняют инкреторную функцию, вырабатывая грелин.

Грелин – это орексигенный гормон, состоящий из 28 аминокислот. Основной сайт синтеза грелина – желудок, на 2 месте – двенадцатиперстная кишка, менее выраженные концентрации присутствуют на всем протяжении ЖКТ, убывая в дистальном направлении. В пределах желудка синтез грелина осуществляется энтероэндокринными клетками в кислотопродуцирующей слизистой оболочке.

Данный гастроинтестинальный гормон может проявлять различные биологические свойства, однако можно выделить несколько главных эффектов: стимуляция высвобождения гормона роста, стимуляция аппетита, анаболическое действие, влияние на углеводный обмен (Korbonits M. et al., 2004)

В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня грелина сыворотки крови при наличии атрофических, дегенеративных изменений слизистой оболочки желудка, при наличии хронической хеликобактерной инфекции (Osawa H., 2008), широко распространенной у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Принимая во внимание этот факт, а также частое выявление недостаточности питания у гемодиализных пациентов, целесообразно исследование морфологических и функциональных изменений слизистой оболочки желудка, роли Hp, грелина в развитии НП у данных пациентов.

Цель исследования:

Изучить влияние морфологических и функциональных изменений слизистой оболочки желудка на развитие недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, для выявления новых путей коррекции нутриционного статуса.

Задачи исследования:

У больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом:

1. Уточнить характер изменений слизистой оболочки желудка и определить частоту персистенции инфекции Helicobacter pylori.
2. Определить уровнь ацил-грелина в сыворотке крови.
3. Оценить взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и выраженностью атрофических изменений слизистой оболочки желудка.
4. Оценить вклад ацил-грелина в развитие недостаточности питания.
5. Уточнить показания для определения концентрации ацил-грелина в сыворотке крови.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При адекватном потреблении основных нутриентов и адекватной гемодиализной терапии у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, отмечается широкое распространение признаков недостаточности питания.

2. У пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, наблюдаются атрофические изменения слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся снижением ее функциональной активности.

3. Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови играет патогенетическую роль в развитии недостаточности питания у гемодиализных больных.

4. Дополнение общепринятых методов обследования определением уровня ацил-грелина сыворотки крови позволяет улучшить коррекцию недостаточности питания у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом.

Практическая значимость работы.

В ходе работы показана клиническая значимость определения морфологического состояния слизистой оболочки желудка у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, для предотвращения развития недостаточности питания; выявлены дополнительные показания для проведения эрадикационной терапии; показана необходимость определения уровня ацил-грелина сыворотки крови при наличии недостаточности питания.

Научная новизна.

В данной работе впервые в Российской Федерации была доказана патогенетическая роль ацил-грелина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Апробация и внедрение в практику

Результаты настоящего исследования представлялись на Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2010; 2011 гг.), на Пятнадцатой и Шестнадцатой Российских Гастроэнтерологических Неделях (г. Москва, 2009,2010), на заседаниях кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (2013 г.).

Теоретические и практические данные, полученные в ходе проведённого исследования, внедрены в практическую деятельность в лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга: на отделение хронического ГД ООО "Центр диализа – Санкт-Петербург", СПбГБУЗ «Городская поликлиника №104». Результаты исследования также используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 — в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, представленных в 4 главах, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 12 рисунками. Библиографический список литературы содержит 203 источника, из которых 26 отечественных и 177 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность – основные понятия.

В современной литературе отсутствует единый термин, отражающий состояние питания человека. Часто употребляемыми являются такие понятия, как: нутриционный, пищевой, трофологический, белково-энергетический, алиментарный, нутритивный статус - являющиеся по своей сути синонимами. Кроме того, существуют разногласия в определении этих понятий различными авторами. Мы использовали термин нутриционный статус (НС) как наиболее близкий к международной терминологии и отражающий в своем названии пищевой и метаболический компоненты состояния больного (Pupim L. B., Ikizler T. A., 2003).

«Нутриционный статус» (НС) - статус, характеризующий сугубо состояние здоровья и физического развития организма, непосредственно связанное с процессом его питания (Луфт В. М., Хорошилов И. Е.,1997). Это определение является наиболее устоявшимся в литературе, но в последние годы стали появляться и другие интерпретации такого статуса. Например, Дружинин П.В. и соавт. (2010) стали употреблять такое определение, как пищевой статус (алиментарный, нутритивный статус, трофологический статус) - состояние нутритивной обеспеченности организма в данный период времени, который определяет работу (функционирование) органов и метаболических систем организма. Милованов Ю.С. (2010) определяет нутритивный статус как комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Существует также понятие нутриционного статуса, которое понимают как фактическое структурно-функциональное состояние организма (активной массы тела, жировых

запасов, белков крови, мышц и др.), обусловленное как предшествующим питанием, так и конституциональными, половыми, возрастными особенностями организма, а также изменениями в обмене веществ (катаболизм, гиперметаболизм) вследствие заболеваний и травм (Хорошилов И.Е. и соавт., 2009)

Прогностическая важность определения НС для клинического исхода и тактики ведения больных неоднократно подчеркивалась различными исследователями (Lowrie E.G. et al., 1994; Schofield C., Ashworth A., 1996; Kopple J.D., 2001). Существенное влияние особенности НС оказывают на качество жизни больных (Шостка Г. Д. и др., 1999; Larsson J. et al., 1994). В основном нутриционный статус необходимо определять для диагностики белково-энергетической недостаточности и контроля ее лечения или прогрессирования, для прогнозирования течения различных заболеваний (хроническая болезнь почек, терминальная стадия; муковисцидоз; сердечная недостаточность и т.п.) и оценки риска оперативных и небезопасных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия и др).

Под белково – энергетической недостаточностью (БЭН) подразумевают состояние, при котором потребность организма в белке и энергии не обеспечивается питанием (Torun B., Chew F., 1994; Sardesai V.M., 1998).

Термин «белково-энергетическая недостаточность» является синонимом нарушения нутритивного статуса (Шилова Е.М. и соавт, 2009).

На основании Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра выделяют 3 основные формы БЭН: маразм, квашиоркор и маразм – квашиоркор.

Основными характеристиками маразма являются: пониженная масса тела, истощение энергетических (подкожно-жировая клетчатка) и периферических белковых (соматический пул) запасов (атрофия скелетных мышц), при сохранной функции печени и других внутренних органов (висцеральный пул

белка) на фоне возможного иммунодефицита. Для квашиоркора характерно: повышенная или нормальная масса тела, сохраненные запасы жира и соматического пула белка, сниженные висцеральные белки (гипопротеинемия), отеки, десквамация кожи и изменение ее дериватов, анорексия, дистрофические и функциональные нарушения висцеральных органов, в первую очередь, гепатомегалия и печеночная дисфункция, возможен иммунодефицит. Сочетанной форме присущи: сниженная масса тела, черты белкового (периферического и висцерального), энергетического, а также иммунологического дефицита (Луфт В. М., Хорошилов И. Е., 1997; Torun B., Chew F., 1994).

1.2. Особенности развития недостаточности питания у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом.

У пациентов с хронической болезнью почек, получающих терапию гемодиализом, отмечается более низкое потребление белка и калорий вследствие мальдигестии и связанной с уремией анорексией (Kopple J.D., 2001). Однако НП тяжелой степени, обусловленная несбалансированностью диеты, встречается у пациентов на ГД достаточно редко (Pupim L.B., Ikizler T.A., 2003). Данный факт наводит на мысль о мультифакторном генезе НП у этой группы пациентов. Кроме того, определение БЭН не объясняет наблюдаемого сочетания метаболических и гормональных нарушений, приводящих к состояниям катаболизма белка и утрате обезжиренной массы тела (тощей массы тела). Данный факт, а также ряд научных работ (Pupim L.B., Ikizler T.A., 2003; Yao Q. et al., 2004), позволяют предполагать, что неудовлетворительное состояние питания, наблюдаемое у больных на ГД, правильнее называть «уремическая недостаточность питания», поскольку данный термин более полно описывает весь комплекс факторов, приводящих к НП. Данный факт требует более детальной оценки причин развития НП у каждого пациента. В одном случае для устранения НП требуется коррекция

потребления питательных веществ, в другом – модификация факторов, связанных с уремией и ГД. Кроме того, следует отметить, что у отдельно взятого пациента может быть сочетание этих двух причин.

По данным разных авторов от 20 до 60 % пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение ГД, имеют разнообразные нарушения гомеостаза из-за недостаточности питания (Chertow G.M. et al., 1996; Ikizler T.A. et al., 1996; Walser M., 1999). Данный факт объясняется причинами, обусловленными уремией, а также рядом особенностей процедуры гемодиализа. (Hakim R.M., Levin M., 1993; Kopple J.D., 2001). К ним относятся (А.А. Яковенко и соавт., 2008):

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Недостаточная адекватность диализа, способствующая диспепсии.

3. Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов - инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста – 1, и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон.

4. Низкая физическая активность гемодиализных больных.

5. Сопутствующие заболевания, центральное место среди которых занимают заболевания желудочно-кишечного тракта, нередко сопровождающиеся кровотечениями, нарушением аппетита, ситофобией, мальдигестией.

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

7. Лечение различными медикаментами, которые влияют на аппетит и состояние питания в целом.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

9. Повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками.

10. Хронический воспалительный синдром, инфекции

Во время каждого сеанса ГД происходят неизбежные потери в диализат олигопептидов, аминокислот и белка (Delege M.H., Kirby D.F., 1994). Через диализную мембрану происходит также потеря глюкозы, водорастворимых витаминов, микроэлементов. Установлено снижение уровня тиамина, фолиевой кислоты и пиридоксина, которые принимают участие в обмене аминокислот (Gilmour E.R. et al., 1993).

Потери крови, связанные с техническими особенностями процедуры гемодиализа, частыми заборами крови для проведения анализов, оцениваются от 2-х до 5 л крови в год (Beto J.A., 1995), что требует дополнительной коррекции потребления питательных веществ, макроэлементов. Следует отметить, что анемия является фактором снижения физической активности, влияя на снижение мышечной массы.

Некоторые больные при лечении ГД в связи с сопутствующей патологией вынуждены получать различные препараты (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, антациды, альгинаты, антибиотики, гормоны и.т.д), которые способны непосредственно влиять на аппетит и изменять вкусовые ощущения. Ряд лекарственных средств (препараты железа, различные антибактериальные препараты и другие медикаменты) вызывают развитие тошноты, рвоты, расстройства стула, что негативно влияет на состояние питания больных и ускоряет темпы развития НП (Bergstrom J., 1995; Carvalho K.T. et al., 2004).

Большое значение имеют также эндокринные нарушения. Известна анаболическая активность инсулина, приводящего к нарастанию мышечной массы за счет стимуляции синтеза и торможения распада белка (Louard R.J. et al., 1992; Nair K.S. et al., 1995). У пациентов с ХБП, получающих терапию

гемодиализом, формируется инсулинорезистентность, обусловленная пострецепторным нарушением восприимчивости клеток к инсулину (Brungger M. et al., 1997; Pupim L. B., Ikizler T.A., 2003). Хорошо изучена связь инсулинорезистентности и вторичного гиперпаратиреоза (DeFronzo R.A. et al., 1981; Mak R.H. et al., 1985), практически всегда присутствующего у больных с терминальной почечной недостаточностью. Гиперпаратиреоз сам по себе является мощным катаболическим фактором (Garber A.J., 1983).

К анаболическим гормонам относятся также глюкогон, гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), при участии которых происходит стимуляция синтеза белка, усиление глюконеогенеза, мобилизация жирового депо (Krieg R.J.Jr. et al., 1995; Ikizler T.A., Hakim R.M., 1996). У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих терапию хроническим ГД, не только снижена концентрация гормон роста и IGF-1, но и отмечается нарушение их действия на тканевом уровне за счет снижения экспрессии тРНК IGF-1 и дефекта в трансдукции сигналов гормона роста (Chan W. et al., 1993; Schaefer F. et al., 2001).

Следует учитывать терапию сопутствующих заболеваний, присущих пациентам на ГД. Системные васкулиты, диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ) и аутоиммунные заболевания печени и кишечника и ряд других подразумевают лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). Катаболический эффект этих гормонов изучен достаточно хорошо. Нередко при назначении препаратов данной группы развивается отрицательный азотистый баланс за счет распада мышечного белка (Kayali A.G. et al., 1987; Johansen K.L. et al., 1999). Помимо медикаментозной терапии ГКС у гемодиализных больных может иметь значение повышение концентрации эндогенных ГКС вследствие голодания и метаболического ацидоза (Mitch W.E. et al., 1994). Метаболический ацидоз неоднократно указывался как значимый фактор повышения катаболизма, при этом происходит увеличение скорости белкового распада и ускорение окисления аминокислот (Reaich D. et

al., 1993; Mitch W.E., 1996; Louden J.D. et al., 1999). Данный эффект реализуется через АТФ-зависимые протеолитические системы. При наличии уремии стимулируется окисление эссенциальных аминокислот в мышцах (Rosman J.B. et al., 1990; Garibotto G., 1999). В исследованиях J.Bergstrom et al. (1990) доказана положительная взаимосвязь между степенью ацидоза и концентрацией свободного валина - одной из незаменимых аминокислот - в мышцах гемодиализных больных.

Учитывая вышесказанное, следует отметить, что на характер НС оказывает влияние тип проводимого ГД. Предпочтительным является применение бикарбонатного ГД, по сравнению с ацетатным, за счет лучшей коррекции ацидоза (Bastani B. et al., 1996).

Центральное место, среди факторов, определяющих состояние метаболизма у гемодиализных больных, является адекватность дозы диализа. Адекватность дозы диализа можно определяется по кинетике мочевины во время сеанса диализа (Daugirdas J.T., 1995). Методика сводится к вычислению клиренса мочевины (Kt/v), т.е. рассчитывается количество мочевины, удаляемой из плазмы во время сеанса диализа, и эта величина делится на объем распределения мочевины, соответствующий общему содержанию жидкости в организме (К – клиренс диализатора по мочевине, v – объем распределения мочевины, t – время сеанса диализа). Оптимальной величиной Kt/v большинство авторов полагает 1.2 – 1.4 (Alvestrand A. et al., 1996). Другим методом является определение снижения уровня мочевины крови в процессе сеанса диализа (в процентах). Адекватным считается диализ, при котором данный показатель не ниже 65% от исходной величины (Owen W.F. et al., 1993; Alvestrand A. et al., 1996). Более низкие значения говорят о недостаточности диализа, ведущим к прогрессированию уремии (Alvestrand A. et al., 1996).

Важное значение имеют психосоматические заболевания. Роль терапии хроническим гемодиализом в развитии депрессивный синдрома широко изучена в мире. По данным разных исследователей депрессивный синдром

присутствует у половины данных больных. Доказанным фактом являются снижение жизненной, физической активностей, подавление аппетита, инсомния, обусловленные депрессивным синдромом. Все вышеперечисленные факторы влияют на сбалансированность питания (Kalender B. et al., 2007).

Нерешенной проблемой в настоящее время является анемия у пациентов на ГД. В условиях кислородного голодания тканей ухудшается течение интеркуррентных заболеваний, повышается утомляемость, что приводит к снижению физической активности, атрофии мышц, с последующим развитием негативного азотистого баланса и утрате обезжиренной массы тела (ОМТ) (Яковенко А.А., 2010). Данному процессу также способствует широко распространенная у пациентов на ГД патология опорно-двигательного аппарата (Foley R.N. et al., 1996; Alem A.M. et el., 2000; Heaf J., 2007).

У пациентов на ГД необходимо анализировать состав потребляемой пищи. Учитывая рекомендованную на додиализном этапе лечения малобелковую диету, следует ожидать формирование определенных пищевых привычек (Oldrizzi L. et al., 1990).

У пациентов на ГД терапии происходит повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов». В настоящем доказано, что ряд «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками, при процедуре ГД не проходят диализную мембрану, в связи с чем растет их концентрация в крови. Особую роль в развитии уремической НП отводят лептину – анорексигенному гормону, который секретируется адипоцитами в кровь и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии. Действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне (Wajchenberg B.L., 2000; Fain J.N. et al., 2004). Лептин устраняется из

кровотока путем клубочковой фильтрации с последующим метаболическим расщеплением в канальцах почек (Fruhbeck G. et al., 1998). Доказана прочная отрицательная связь между лептином и уровнем клубочковой фильтрации у больных с различной степенью ХПН (Nordfors L. et al., 1998). Гиперлептинемия у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, способствует развитию недостаточности питания и прочно ассоциирована со снижением мышечной массы тела (А.А. Яковенко и соавт., 2008).

В ряде исследований показано, что у 30 - 50 % больных с терминальной стадией ХПН, получающих лечение хроническим ГД, фиксируется повышенная концентрация маркеров воспаления (Kimmel P.L. et al., 1998; Owen W.F., Lowrie E.G., 1998; Don B.R., Kaysen G.A., 2000; Bayes B. et al., 2003). Причины хронического воспаления у гемодиализных больных обусловлены следующими факторами (Bergstrom J. et al., 2000; Kaysen G.A., 2001; Yao Q. et al., 2004; Coskun C. et al., 2007):

1) Факторы, не связанные с гемодиализом:

- сниженный почечный клиренс цитокинов
- накопление «потенциальных уремических токсинов», таких, как конечные продукты продвинутого гликолиза, которые стимулируют синтез цитокинов реакции воспаления (Yao Q. et al., 2004).
- хроническая сердечная недостаточность с отеками (Niebauer J. et al., 1999) и сам по себе атеросклеротический процесс (Ross R., 1999).
- хронические персистирующие инфекции, такие как Chlamydia pneumoniae (Stenvinkel P. et al., 1999), Helicobacter pylori (Aguilera A. et al., 2001; Yao Q. et al., 2004), Hepatitis B, C (Malatino L.S. et al., 2000), зубные и десневые инфекции (Rahmati M.A. et al., 2002)

- генетические факторы, способные влиять на степень выраженности воспалительной реакции у гемодиализных больных различных рас (Kaysen G.A., Kumar V., 2003; Suhardjono, 2006; Noori N. et al. 2011).

2) факторы, связанные с гемодиализом:

- инфекция катетера, трансплантата, фистулы
- биологическая несовместимость диализных мембран
- активация системы комплемента
- воздействие эндотоксинов и других цитокин-индуцирующих субстанций из диализата
- обратная фильтрация

Высокая частота инфекций и септицемии у гемодиализных пациентов обусловлена нарушением иммунологического ответа в условиях уремии. (Kimmel P.L. et al., 1998). Доказанным фактом является повышенная потребность в белках, витаминах, железе, цинке и других микроэлементах в условиях возросшего катаболизма на фоне инфекционного процесса (Lesourd B.M., Mazari L., 1997). С увеличением длительности гемодиализной терапии происходит нарастание уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8), которые являются важным патогенетическим звеном в развитии недостаточности питания у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом (Яковенко А.А. и соавт., 2010).

1.3. Характер патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов на ГД.

Учитывая, что одно из первых мест в ряду интеркуррентных заболеваний у гемодиализных больных занимает патология желудочно-кишечного тракта, особое внимание привлекают изменения в слизистой оболочке органов пищеварения.

Согласно данным Iwabuchi H., Matsuzaki K. (2002), более, чем у 60% пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, следует ожидать морфологически верифицированный хронический гастрит.

К основным формам хронического гастрита относят поверхностный и атрофический. Поверхностный гастрит характеризуется дистрофическими (с уплощением апикальных отделов клеток, где содержатся секреторные гранулы с нейтральными мукополисахаридами, и их трансформацией из цилиндрической формы в кубическую) и дисрегенераторными изменениями клеток поверхностного эпителия, наличием воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Для оценки степени выраженности воспаления слизистой оболочки желудка используют визуально-аналоговую шкалу (Аруин Л.И. и соавт., 1998). В зависимости от степени распространенности дистрофически измененных клеток среди «нормальных» клеток поверхностного эпителия в поле зрения, а также глубины проникновения воспалительной инфильтрации в толщину слизистой оболочки, выделяют слабо выраженный (первая стадия воспалительной активности), умеренно выраженный (вторая стадия воспалительной активности) и сильно выраженный (третья стадия воспалительной активности) поверхностные гастриты. При слабо, умеренно и сильно выраженном поверхностном гастрите дистрофически измененные клетки среди «нормальных» клеток поверхностного эпителия занимают разный процент в поле зрения слизистой оболочки. При этом воспалительная инфильтрация проникает вглубь собственной пластинки слизистой оболочки не уровне желудочковых ямок (слабо выраженная), на уровне верхних и средних отделов желез (умеренно выраженная) и до мышечной пластинки слизистой оболочки (сильно выраженная). Атрофический гастрит характеризуется дистрофическими и дисрегенераторными изменениями клеток поверхностного эпителия, сплошной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки желудка (как при сильно выраженном поверхностном

гастрите) и уменьшением числа (атрофией) нормальных желез. В зависимости от уменьшения количества желез в собственной пластинке слизистой оболочки желудка выделяют начальную, умеренную и выраженную степени атрофии (менее 50% поля зрения и более 50% поля зрения окуляра микроскопа). Клетки эпителия сохранившихся желез желудка подвергаются дисрегенераторными изменениям, например, с появлением в эпителии фундальных желез среди главных и париетальных клеток - клеток, содержащих в секреторных гранулах нейтральные мукополисахариды, – клеток-гибридов (клетка содержит признаки двух разных клеток), кишечных ферментов (щелочная фосфатаза и сукцинатдегидрогеназа). В 50% случаев атрофический гастрит сочетается с элементами «структурной перестройки» слизистой оболочки (кишечная метаплазия) (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

В желудке выделяют кардиальный, фундальный (тело желудка) и пилорический отделы. В слизистой оболочке, которая в большинстве случаев является предметом гистологического исследования, различают эпителиальную выстилку, собственную и мышечную пластинки. Следует подчеркнуть, что для морфолога наиболее ценным является биоптат, в препарате которого можно проследить все составляющие уровни и компоненты слизистой оболочки.

Слизистая оболочка отделов желудка неоднородна по строению из-за разной гистоархитектоники желез и различий функциональных типов эпителия, образующего железы.

Поверхностно-ямочный эпителий представлен однослойным, высоким, призматическим эпителием. Наиболее многочисленная группа желез, занимающая слизистую оболочку дна и тела желудка – фундальные (или иначе – главные желудочные железы). Они вырабатывают соляную кислоту (париетальные или обкладочные клетки), слизь (добавочные клетки) и протеолитические проферменты – пепсиноген – (главные клетки). Кроме того, выделяют еще кардиальные и пилорические (антральные) железы.

Поверхностно-ямочный эпителий антрального отдела имеет аналогичное строение и функцию, как и в фундальном отделе. В отличие от фундальных желез пилорические железы обеспечивают синтез и секрецию нейтральных мукополисахаридов, выполняя таким образом защитную функцию (Аруин Л.И. 1989).

Эпителиальная выстилка слизистой оболочки желудка включает значительное количество разнообразных эндокринных и паракринных клеток, вырабатывающих полипептидные гормоны и биогенные амины.

В фундальном отделе наиболее значительная часть эндокринных клеток (до 35%) представлена Ecl- клетками (энтерохромаффиноподобными, гистаминпродуцирующими), в антральном отделе преобладают G-клетки (гастринпродуцирующие), B- клетки (соматостаин-продуцирующие и EC-клетки (энтерохромаффинные, серотонинпродуцируюцие). К настоящему времени количество разновидностей эндокринных и паракринных клеток, желудочно-кишечных гормонов и кандидатов в гормоны насчитывает более тридцати (В.Ю. Голофеевский, 2005).

Энтероэндокринные клетки в кислотопродуцирующей слизистой оболочке желудка, которые ранее назывались «X\A-подобными - клетками», продуцируют недавно открытый орексигенный гормон грелин. Большинство этих клеток примыкают к базальной мембране, не контактируют непосредственно с просветом желудка, выделяя грелин непосредственно в кровь (Kojima M, Kangawa K., 2006).

Мнения о характере превалирующих изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, у разных исследователей расходятся. Часть из них утверждают о преобладании больных с эрозивно-язвенными изменениями (Nardone G et al., 2005; Rocco A, Fiorillo M. 2005; Cano A.E. et al., 2007), другие в своих исследованиях отмечают

увеличение количества поражений слизистой гастродуоденальной зоны атрофического характера (Райхельсон К.Л., 1999; Kawashima J. et al., 2009).

Исследование степени инфицированности (обсемененности) Hp биопсийного материала среди пациентов с патологией почек демонстрирует довольно большой процент образцов, слизистая желудка в которых в том или ином количестве заселена этим микроорганизмом, что совпадает с общероссийской статистикой в общей популяции (Анашкин В. А. и соавт., 2003).

По данным Е.В. Матюшечкина (2007), у больных с 5 стадией хронической болезни почек в слизистой желудка преобладают изменения атрофического характера (82,26 % биопсий), которые в ряде случаев (около 23 % биопсий) приводят к развитию тонкокишечной метаплазии и дисплазии. С увеличением длительности заместительной почечной терапии у пациентов, получающих лечение хроническим ГД, растет степень обсемененности Helicobacter pylori и выраженность воспалительных изменений слизистой желудка.

Японскими исследователями также выявлены гистологические изменения слизистой оболочки желудка при терминальной почечной недостаточности, затрагивающие эндокринные клетки желудка (Kasacka I., 2003), в связи с чем, учитывая важное клиническое значение НС, особый интерес вызывает метаболизм орексигенного гормона грелина у данной группы больных.

1.4. Роль грелина в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

В последние годы особый интерес вызывают гистологические изменения слизистой оболочки желудка у больных с ТПН (Misra V. et al., 2004).

В 1999 году при исследовании гормона роста в Японском Национальном центре сердечно-сосудистых заболеваний в Осаке был выявлен гормон, состоящий из 28 аминокислот и обладающий молекулярной массой 3,3 кДа, который усиливает выработку гормона роста в организме (Meier U., Gressner A., 2004), что было отражено в названии: данный гормон был назван грелином, от Индо – Европейского корня «ghre», соответствующему «grow», – таким образом подчеркивалась способность гормона стимулировать секрецию гормона роста. В дальнейшем были выявлены и другие функции грелина.

Основной сайт синтеза грелина – желудок, на 2 месте – двенадцатиперстная кишка, менее выраженные концентрации присутствуют на всем протяжении ЖКТ, убывая в дистальном направлении.

В пределах желудка синтез грелина осуществляется энтероэндокринными клетками в кислотопродуцирующей слизистой оболочке, которые ранее назывались «X\A- подобными - клетками» с неуточненной функцией. Количество данных клеток составляет приблизительно 20% среди общего числа эндокринных клеток слизистой оболочки желудка. В настоящее время ряд авторов выделяет их в отдельную группу так называемых грелин-продуцирующих клеток (ghrelin-producing cells (Gr cells) (Date Y. et al, 2000). Большинство этих клеток примыкают к базальной мембране, не контактируют непосредственно с просветом желудка, выделяя грелин непосредственно в кровь (Kojima M., Kangawa K., 2006). Этот характерный тип "закрытой" конфигурации указывает на то, что функционально эти клетки не зависят от влияния физико-химичских стимулов содержимого желудка.

В небольших количествах грелин также продуцируют легкие, островки поджелудочной железы, гонады, кора надпочечников, плацента, гипоталамус. Гормон обнаружен в нейронах, сопредельных регулирующим энергетический баланс, и образующих синапсы с нейронами, которые синтезируют хорошо известный возбуждающий аппетит нейропептид Y и белок Agrp (агути), а

также с другими нейронами, вовлеченными в энергетический гомеостаз. Тем не менее, факт центральной продукции грелина спорен, так как обсуждается возможность его прохождения в гипоталамус через гемато-энцефалический барьер (Popovic V., 2006).

Грелин образуется из более крупного предшественника – препрогрелина. Предшественники грелина как у мышей, так и у человека состоят из 117 аминокислот (Kojima M., Kangawa K., 2006). Пептид подвергается посттрансляционной модификации, при этом радикал серин-3 ковалентно связывается с со среднецепочечными жирными кислотами через сложноэфирную связь. Этот тип ацилирования уникален для грелина и необходим для того, чтоб пептид связывался с его рецептором GHS-R1a. Активация грелина происходит за счет действия фермента грелин-О-ацилтрансферазы (Taylor M.S. et.al., 2012).

Таким образом, для реализации биологических эффектов грелина необходимо его ацилирование (Kojima M. et al., 1999).

Соотношение ацилированного грелина к дезацильным формам приблизительно одинаково в тканях, которые его синтезируют (желудок), а также в крови. Это наводит на мысль, что ацилирование происходит в клетках источника. Данные некоторых работ позволяют предположить, что очень высокие уровни дезацильного грелина могут ингибировать некоторые из воздействий ацилированного грелина (Popovic V., 2006).

Дезацил – грелин модулирует клеточную пролиферацию в клетках карциномы, стимулирует адипогенез, обладает кардиоваскулярным эффектом и ингибирует апоптоз в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Все эти эффекты могут осуществляться посредством еще не идентифицированного рецептора грелина (van der Lely A.J. et al., 2004). Важным сайтом выведения и деградации дезацил-грелина являются почки (Yoshimoto A. et al., 2002).

Центральные мишени для действия грелина локализуются в регионах гипоталамуса (дугообразное ядро) и ромбовидного мозга. Почти все нейроны дугообразного ядра экспрессируют рецепторы грелина, который активирует эти нейроны (посредством нейропептида Y и Agrp), вследствие чего поддерживается положительный энергетический баланс. Фармакологическая или генетическая блокада передачи сигналов как нейропептида Y, так и Agrp, подавляет стимулирующее аппетит действие грелина (Popovic V., 2006).

Недавние исследования показали, что грелин может влиять на аппетит не только прямой передачей сигналов в ромбовидный мозг, но и опосредованно через блуждающий нерв, так как эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют высвобождение грелина (Simonian H.P. et al., 2005).

При проведении электрофизиологических исследований (Jobst E. et al., 2004) было показано, что грелин дозозависимо стимулирует электрическую активность нейронов дугообразного ядра гипоталамуса, ингибирующих лептин.

Периферические рецепторы грелина, посредством которых гормон проявляет свои биологические функции, представлены в различных тканях и органах, включая легкие, сердце, печень, почки, поджелудочную железу, желудок, тонкий и толстый кишечник, жировую ткань, иммунные клетки.

В настоящий момент известны следующие эффекты грелина:

1. Влияет на секрецию гормонов: повышает высвобождение гормона роста. Стимуляция высвобождения гормона роста осуществляется тремя известными путями: прямым воздействием циркулирующего грелина на гипофиз, опосредованно через блуждающий нерв, и помимо этого описан прямой эффект грелина, находящегося в гипоталамусе. Рецептором грелина, посредством которого он является сильным эндогенным стимулятором гормона роста, является GHS-R1a, что подтверждают опыты с введением

центральных и периферических антагонистов GHS-R1a, при которых существенно снижались уровни гормона роста (Zizzari P. et al., 2005).

2. Грелин слабо повышает высвобождение аденокортикотропного гормона, кортизола, пролактина, оказывает неоднозначное влияние на высвобождение инсулина (Kojima M., Kangawa K., 2006).

3. Анаболические эффекты: повышает аппетит, способствует ожирению, способствует нарастанию мышечной массы, повышает уровень глюкозы в крови. Грелин блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез и, предположительно, может прямо стимулировать глюконеогенез (Broglio F. et al., 2003)

4. Влияет на ЖКТ: повышает продукцию соляной кислоты желудком, повышает двигательную активность желудка, повышает обновление слизистой оболочки желудка и кишечника (Kojima M., Kangawa K., 2006).

5. Влияет на сердечно – сосудистую систему: увеличивает сердечный выброс, снижает АД. Улучшает функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности (Wittert G., Chapman I., 2006).

6. Влияет на костную ткань: влияет на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, повышает ИМТ (Kojima M., Kangawa K., 2006).

7. Предположительно, может ингибировать иммуноглобулин Е прямым или непрямым способом (Matsuda K. et al., 2006)

8. Регуляция аппетита – одна из важнейших функций грелина (Korbonits M. et al, 2004).

Грелин способствует предобеденному голоданию и участвует в инициировании приема пищи. Возбуждающее аппетит действие грелина среднебыстрое и короткодействующее. Уровень грелина плазмы у человека быстро снижается после приема пищи, в суточном профиле грелина плазмы

отмечается значительное предпрандиальное увеличение до величин, стимулирующих прием пищи и аппетит, постпрандиальное снижение грелина.

Механизм, посредством которого питательные вещества ингибируют синтез грелина, в настоящее время изучен недостаточно. Известно, что углеводы делают это более эффективно, чем белки, белки – чем липиды. Сравнительно слабая супрессия этого возбуждающего аппетит гормона жирами может объяснять механизм прибавки веса, индуцированный диетой с высоким содержанием жира.

Неожиданным является тот факт, что постпрандиальная супрессия грелина не требует воздействия питательных веществ непосредственно на полость желудка и 12пк – большее значение имеют процессы, происходящие после абсорбции в кишечнике (Wittert G., Chapman I., 2006).

Уровни грелина обнаруживают обратную корреляцию между ожирением, уровнями лептина и инсулина. Грелин повышается в ответ на потерю веса (низкокалорийные диеты, модификация образа жизни (аэробика), раковая кахексия, нервно-психическая анорексия, хронические - сердечная, почечная, печеночная – недостаточности. При прибавке веса (лечение глюкокортикоидами) грелин снижается.

При тотальной гастроэктомии, проводимой для лечения рака или язвенной болезни, отмечалась редукция концентрации грелина плазмы, измеренной через 30 мин после операции, на 30-50 %. В дальнейшем также наблюдалось постепенное снижение уровня грелина плазмы (Kojima M., Kangawa K., 2006).

В недавних исследованиях, посвященных изучению хронической хеликобактерной инфекции и вызванного ею хронического атрофического гастрита, неоднократно отмечалась негативная корреляция между выраженностью атрофического процесса в желудке и уровнем циркулирующего грелина плазмы (Osawa H., 2008). Выявлено, что

хроническая Hp инфекция способствует уменьшению желудочных грелин-иммунореактивных клеток (Méndez-Sánchez N., 2007).

Эти находки послужили поводом для исследований в области педиатрии. В результате было обнаружено, что у детей в препубертатном возрасте с недостаточностью питания концентрация сывороточного ацил-грелина обратно пропорциональна выраженности Hp-ассоциированного гастрита. У детей эрадикация Hp сопряжена со значительным повышением ИМТ, тощей и жировой массы (Yang Y.J. et al., 2012). Заслуживающие внимания данные об ассоциированном со снижением ацил-грелина ухудшением нутриционного статуса получили Büscher A.K. et al. (2010). Они же выявили и нарушение пропорции между ацил- и дезацилированными формами грелина у детей, получающих терапию гемодиализом. Аналогичные же данные получены Naufel M.F. et al. (2010).

Вызывают интерес и работы Deboer M.D. et al. (2008), показавших, что при введении грелина и агонистов его рецепторов отмечается повышение потребления пищи, увеличение прироста тощей массы тела и снижение деградации мышечного белка у мышей после нефроэктомии. Похожие результаты получили Barazzoni R. et al. (2010), продемонстрировавшие комбинированный эффект грелина на аппетит и митохондрии мышц, проявляющийся увеличением тощей массой и лучшей выживаемостью пациентов с ТПН.

Однако при этом при определении уровня общего грелина в плазме у пациентов с ТПН в ряде работ (Jarkovska Z. et al., 2005; Guebre-Egziabher F. et al., 2005; Elsayed N.M. et al., 2009) было продемонстрировано повышение концентрации указанного гормона среди пациентов данной группы. При оценке полученных результатов, противоречащих ожидаемым, высказывались предположения о возможном развитии резистентности гипоталамических центров к грелину при наличии его в высоких концентрациях. Тем не менее однозначного объяснения данному факту получено не было.

Но в недавно проведенных исследованиях (Mafra D., 2010) было выявлено снижение именно активной ацилированной формы грелина у больных, получающих терапию хроническим гемодиализом. Учитывая, что ацилирование гормона является необходимым условием для выполнения им биологических функций, в том числе орексигенной, складывается впечатление о возможной роли ацил-грелина в развитии недостаточности питания у пациентов на гемодиализе. Таким образом, сопоставляя данные о широком распространении Hp-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с ТПН, получающих лечение ГД, теоретически сопровождающихся снижением продукции ацил-грелина, а также принимая во внимание участие ацил-грелина в регуляции аппетита и частую встречаемость недостаточности питания у таких пациентов, вероятно предположение о вкладе ацил-грелина в развитие НП у больных на гемодиализе.

1.5. Методы оценки нутриционного статуса у больных, получающих лечение хроническим ГД.

Учитывая большую клиническую значимость НП, важную роль играет ее своевременная диагностика. С целью оценки НС используется совокупность лабораторных, антропометрических данных, определение компонентного состава тела, анализ потребления питательных веществ. Кроме того, возможно проведение функциональных тестов (Ikizler T.A. et al., 1996):

1.5.1. Лабораторные показатели.

Для оценки НС используются общедоступные лабораторные показатели: концентрация альбумина, креатинина, холестерина сыворотки, трансферрин, гемоглобин, абсолютное количество лимфоцитов (Blumenkrantz M.J. et al., 1980). Помимо этого некоторыми учеными предложено также включение ряда других критериев для диагностики данного состояния: профиль аминокислот плазмы и мышц (Young G.A. et al., 1982), преальбумин (Cano N. et al., 1987), и инсулиноподобный фактор роста-1 (Jacob V. et al., 1990; Sanaka T. et al., 1994).

Среди перечисленных показателей наиболее хорошо исследованным и часто используемым является уровень сывороточного альбумина благодаря его высокой корреляции с другими критериями НП (Guarnieri G. et al., 1997). Этот факт послужил причиной широкого использования альбумина как единственного показателя для оценки НС (Kaysen G.A., Levin N.W., 2002).

Однако следует принимать во внимание, что на концентрацию альбумина могут влиять и другие факторы, не связанные с недостаточным потреблением питательных веществ, например, инфекции, травмы, сниженный синтез, большие потери и т.д. (O'Keefe S.J., Dicker J., 1988; Law M.R. et al., 1994). Следует учитывать также, что большая часть альбумина находится вне сосудистого русла и его концентрация в сыворотке регулируется изменениями соотношения внутри- и внесосудистой жидкости (Kaysen G.A., 1998).

Снижение уровня альбумина свидетельствует о длительном белковом голодании, что связано с периодом полураспада данного белка, составляющего 20 дней (Kaysen G.A. et al., 1995).

Для оценки эффективности проводимой нутритивной поддержки, с целью более быстрой коррекции БЭН более информативным является определение уровня трансферрина, представляющего собой гликозилированный белок, который прочно, но обратимо связывает ионы железа, являясь его переносчиком. Период биологического полураспада трансферрина составляет 8 дней. Учитывая, что его внесосудистый пул весьма незначительный, а период полураспада значительно меньше, чем у альбумина, уменьшение его концентрации в сыворотке позволяет выявлять недостаточность питания в более ранние сроки. Однако значимость определения трансферрина существенно снижается у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, в связи с необходимостью применения у данных больных препаратов железа, гемотрансфузий, эритропоэтина (Hakim R.M., Levin M., 1993). Кроме того, концентрация трансферрина снижается при

воспалительных процессах, циррозе печени, гемохроматозе и некоторых других состояниях.

Существуют белков с еще более коротким периодом полураспад (так называемых «преальбуминов») выделяют тироксин-связывающий преальбумин (транстиретин) с периодом полураспада 2 суток и ретинол-связывающий белок с периодом полураспада 12 часов. Определение данных белков может быть рекомендовано прежде всего для оценки эффективности проводимой коррекции НС (Avram M.M. et al., 1994; Ingenbleek Y., Bernstein L., 1999; Holland D.C. et al., 2001). Однако в условиях уремии альбумин является более точным маркером висцерального пула белка, поскольку концентрация в плазме других белков-маркеров в большей степени подвержена влиянию экскреторной и метаболической функции почек (Druml W., 1997; Holland D.C. et al., 2001).

Важным является определение уровеня креатинина сыворотки, поскольку его низкий уровень, не соответствующий скорости клубочковой фильтрации, свидетельствует об истощении пула соматических белков (Lowrie E.G., Lew N.L., 1990).

О достаточности энергоценности рациона говорит уровень холестерина сыворотки – при снижении данного показателя следует думать о недостаточном энергопотреблении (Verdery R.B., Goldberg A.P., 1991).

Для выявления недостаточности питания возможно определение незаменимых аминокислот, которые в условиях нарушенного НС снижаются в первую очередь (Young G.A. et al., 1982).

При белковом голодании всегда имеется супрессия иммунной системы. Маркерами этой супрессии может служить снижение абсолютного количества лимфоцитов и С-3 фракции комплимента (Wolfson M. et al., 1984). Определение кожной реактивности малоинформативно для нефрологических

больных, поскольку наличие кожной анергии часто связано с ХПН и ее осложнениями (Райхельсон К.Л., 1999).

1.5.2. Антропометрические показатели и показатели состава тела.

Антропометрия – один из основных методов нутриционной оценки. Сооотношение массы тела и роста – наиболее простые и информативные показатели, энергетическую адекватность питания (Chen Y.C. et al., 2000). Среди существующих в настоящее время многочисленных росто-весовых соотношений экспертами ФАО/ВОЗ рекомендовано использование индекса Кетле (отношение массы тела в кг к росту человека в м2). Нормальные показатели составляют от 19 до 25 кг/м2, снижение ниже 18,9 - рассматривают как показатель недостаточного питания, превышение 26 кг/м^2 - как ожирение (FAO / WHO, 1973).

Так же используется такой показатель, как % отклонения массы тела больного от рекомендуемой, которая является расчетным показателем и определяется по формуле: для женщин - 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый сантиметр сверх 152 см; для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр роста сверх 152 см (Рудман Д., 1993). Уменьшение величины соотношения масса тела/рекомендуемая масса тела, измеренной в %, до 80 % у больных, не имеющих отеков, обычно означает слабую степень недостаточности питания; снижение этой величины в пределах от 70-80 % - на умеренную; снижение этой величины до 70 % и менее указывает на тяжелую степень недостаточности питания (Рудман Д., 1993).

Более ценным, чем ИМТ, является определение компонентного состава тела, который определяется соотношением соматических составляющих, обладающих различной метаболической и функциональной активностью. Изменение компонентного состава тела имеет большое прогностическое значение и тесно связано с показателями заболеваемости и смертности.

В основу деления положено рассмотрение 2-х или 4-х компонентного состава тела. В первом случае масса тела делится на жировую и тощую (обезжиренную), а во втором тощая масса подразделяется на мышечный, костный и водный компоненты. Последнее требует различных инструментальных методик с использованием ультразвуковых, радиоизотопных и других методов обследования, как, например, анализа активации быстрых нейтронов (Cohn S.H. et al., 1983; Pollock C.A. et al., 1990), который позволяет оценивать содержание в организме общего азота. Нейтронно-активационный анализ дает самую точную оценку запасов белка в организме (Pollock C.A. et al., 1995). Другой метод - адсорбциометрия сдвоенной энергией рентгеновского излучения - дает полное представление о 4-х компонентном составе тела (Ishimura E. et al., 2001). Анализ биоэлектрического сопротивления наиболее точно отражает содержание жировой массы и воды в организме (Chertow G.M. et al., 1995). К настоящему моменту в ряде работ доказано преимущество биоимпедансометрии для оценки обезжиренной массы тела по сравнению с общепризнанным «золотым стандартом» – методом оценки содержания в организме общего азота (Chertow G.M. et al., 1997; Cooper B.A. et al., 2002).

Применение большинства этих методов в клинической практике ограничено их стоимостью, обусловленной необходимостью приобретения специального оборудования и обучения персонала.

Более удобным и достаточно достоверным способом является окружностно - калиперометрический метод (Луфт В. М., Хорошилов И. Е., 1997).

Измеренная калипером кожно-жировая складка над трицепсом коррелирует с общей жировой массой, а окружность бицепса, вычисленная из окружности плеча, отражает в целом соматический, т.е. мускульный пул белка (Луфт В. М., Хорошилов И. Е., 1997).

Измерение большего числа складок (над бицепсом, трицепсом, под углом лопатки, на животе) позволяет точно оценить количество жира в организме и далее вычислить активную массу тела, изменение которой у больных без отеков соответствует изменениям мышечной массы тела (Мартиросов Э.Г., 1993; Рудман Д., 1993).

1.5.3. Оценка потребления питательных веществ.

При оценке состояния питания важно оценить суточное потребление больными питательных веществ - белков, жиров, углеводов, общей калорийности пищи, так как низкая энергообеспеченность повышает потребность в белках, и чем ниже энергоценность рациона, тем больше должна быть доля белков (Рудман Д., 1993). Одним из способов является сбор пищевого анамнеза путем составления больными пищевых дневников в течение нескольких (не менее 5-7) дней. Данный метод необходим для диагностики и контроля коррекции недостаточности питания (Григорьева Н.Д., 1999).

Общепринятыми показателями состояния больных с ХПН, получающих заместительную почечную терапию, являются «скорость катаболизма белка» (protein catabolic rate, PCR) или «белковый эквивалент выведения азота» (protein equivalent of nitrogen appearance, PNA), нормализованные по массе тела (nPCR, nPNA) (Grzegorzewska A., 1999). Однако в настоящее время ценность данного показателя для оценки НС представляется спорным, поскольку существуют данные, что nPCR коррелирует скорее с дозой диализа (Kt/v) и клиренсом креатинина, чем с результатами антропометрии, уровнем альбумина и наличием недостаточности питания, а также показателями выживаемости (Movilli E. et al., 1995). В связи с этим было предложено рассматкивать nPNA лишь как показатель адекватности гемодиализа и прогностический фактор. Кромк тому же в условиях гиперкатаболизма уровень nPCR не соответствует количеству потребляемого белка и не может служить основой для диетических рекомендаций (Movilli E. et al., 1998). В то

же время, другие исследователи отмечают связь между nPCR, суточным потреблением белка, показателями антропометрии и другими нутриционными параметрами (Marcen R. et al., 1997) и не находят корреляций между Kt/v и nPCR в условиях адекватного диализа (Panzetta G., 1995). Таким образом, существуют разные мнения, является ли nPNA (nPCR) независимым фактором, относящимся к НС, или же это показатель, лишь математически связанный с Kt/v (Kloppenburg W.D. et al., 1999). Считается, что у стабильных больных при условии адекватности диализа этот метод достоверно отражает суточное потребление белка, но у пациентов, находящихся в состоянии катаболизма, показатели могут завышаться за счет высокого уровня мочевины в крови, возникающего из-за разрушения эндогенного белка, что требует проведения дополнительных исследований для диагностики этого состояния (Uribarri J., 1999).

1.5.4. Функциональные тесты.

В 1993 г. G.Enia et al. Была предложена модифицированная система «субъективной глобальной оценки» специально для больных, получающих лечение диализом. Данная система является показателем состояния здоровья, а не состояния питания. Однако недостатки этой методики – субъективность, невозможность сравнения даных – потребовали использование других методов (Druml W., 1997; Cooper B.A. et al., 2002). Так как критериями недостаточности питания ФАО/ВОЗ помимо прочего являются физические и когнитивные показатели, необходимо включить в диагностику недостаточности питания функциональные параметры, отражающие качество жизни гемодиализных больных, посредством определения психосоматического статуса (Петрова Н.Н. и др., 1996; Gokal R., 1993) и уровня физической тренированности. Часто встречающийся у данных пациентов депрессивный синдром сказывается на аппетите, что может привести к недостаточному потреблению питательных веществ (Beto J. A., 1995). Регулярные физические нагрузки у гемодиализных пациентов за счет

снижения катаболизма белков способствуют достижению адекватности гемодиализа и улучшают НС (Румянцев А.Ш., Коростелева Н.Ю., 1998).

1.6. Влияние недостаточности питания на клинические исходы.

Недостаточность питания редко указывается как причина смерти гемодиализных больных. Тем не менее в группе пациентов с неудовлетворительным НС отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций (Beto J.A. et al., 1999; Yao Q. et al., 2004). Проблеме недостаточности питания у гемодиализных пациентов посвящены многочисленные работы различных исследователей (Parker T.F. et al., 1983; Owen W.F. et al., 1993; Kopple J.D., 1994; Kopple J.D., 2001).

Наиболее масштабное исследование по этой проблеме было проведено в США E.G.Lowrie и N.L.Lew в 1990 году (Lowrie E.G., Lew N.L., 1990). Было обследовано более 12000 больных, получавших лечение хроническим гемодиализом, в результате чего доказана связь более высокой смертности при нарастении степени недостаточности питания, а альбумин обозначен как наиболее значимый предиктор смертности.

Аналогичные данные других авторов подтвердили эту закономерность (Collins A.J. et al., 1994; Goldwasser P. et al., 1993; Iseki K. et al., 1993).

Учитывая сложность и неоднозначность механизмов развития НП у гемодиализных пациентов, работы по узучению факторов, влияющих на НС велись и в дальнейшие годы (Scholze A. et al., 2007).

Как следует из вышеизложенного, заболеваемость и смертность больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, находится в зависимости от нутриционного статуса, причем с течением времени распространенность НП у таких пациентов возрастает до 40-50% (к 5-му году заместительной почечной терапии) (Kopple J.D., 2001). При этом влияние НП на выживаемость пациентов и качество их жизни также увеличивается.

В связи с важностью факта наличия НП у пациентов на ГД, нерешенностью ряда вопросов, касающихся данной проблемы, выявление новых факторов риска развития НП, изучение специфических черт ее патогенеза и механизмов прогрессирования является весьма значимым, поскольку может значительно облегчить реабилитацию больных, получающих ЗПТ.

ГЛАВА 2.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.

Настоящая работа посвящена изучению морфологических характеристик слизистой оболочки желудка и связанной с ними функциональной роли слизистой оболочки желудка в патогенезе НП у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Исследование проводилось на отделении хронического ГД ООО "Центр диализа – Санкт-Петербург". Все больные получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1.2 – 2.0 $м^2$ и синтетическим типом мембран. Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4 - 5 часов, длительность гемодиализной терапии составила 6,5±2,5 лет.

В исследовании приняли участие 102 человека, из них 50 женщин и 52 мужчин, что составило 49,1 % и 50,9 %, соответственно.

Возраст больных колебался от 34 до 58 лет, в среднем – 49,7 ± 7,7 лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Больные первичным гломерулонефритом, получающие лечение хроническим гемодиализом более года.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Больные с другими вариантами нефропатий, получающие лечение хроническим гемодиализом (вторичные гломерулопатии, в том числе диабетическая, гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, аутосомно-доминантный поликистоз почек, хронический пиелонефрит).

2. Пациенты с острыми воспалительными реакциями или обострениями хронических воспалительных заболеваний в течение месяца до момента обследования, а также в состоянии гипергидратации на момент обследования.

3. Больные с синдромами мальдигестии и мальабсорбции.

4. Больные после оперативных вмешательств на органах ЖКТ, сопровождающихся резекцией желудка или двенадцатиперстной кишки.

5. Больные с онкопатологией.

2.2. Методика клинико-лабораторного обследования пациентов.

Перечень лабораторных исследований включал в себя традиционные методики, применяемые на отделении хронического гемодиализа: клинический анализ крови, общий белок (ОБ), белковые фракции, холестерин (ХС), триглицериды, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, аспартатаминотрансфераза (АСАТ), аланинаминотрансфераза (АЛАТ), кислотно-основное состояние, протромбин, фибриноген, С – реактивный белок, определяемые до начала сеанса ГД, и показатели биохимического гомеостаза – креатинин, мочевина, натрий, калий, кальций, фосфор сыворотки крови, которые определялись дважды – до и после сеанса ГД. Общий белок определялся биуретовым методом, абсолютное значение альбумина бромкризоловым пурпурным синхрон методом (реактив фирмы Beckman coulter, США). Уровень СРБ определялся полуколичественным методом.

Проводился сбор анамнеза с целью установления диагноза, повлекшего за собой развитие ТПН, а также сбор жалоб и симптомов с целью выявления сопутствующей патологии, которая могла стать самостоятельной причиной развития недостаточности питания у гемодиализных больных. Заболевание почек у пациентов было верифицировано ранее при обследовании в нефрологических отделениях г. Санкт – Петербурга. Как уже указывалось выше, у всех 102 больных был диагностирован хронический первичный гломерулонефрит (ХГН). У 74 (72, 5 %) больных диагноз ХГН был установлен

по результатам перкутанной нефробиопсии. Гистологическое исследование проводилось в различных морфологических лабораториях г. Санкт-Петербурга. Адекватность дозы диализа рассчитывалась по уравнению кинетики мочевины, предложенному J.T.Daugirdas (1995):

$$spKt/V = - \ln (Vb/Va - 0{,}008 \cdot t) + (4 - 3{,}5 \cdot Vb/Va) \cdot 0{,}55UF/V$$

где Va – концентрация мочевины до сеанса диализа, ммоль/л; Vb – концентрация мочевины после сеанса диализа, ммоль/л; t – длительность процедуры ГД, час; UF – объем жидкости, удаленной во время диализа, литр; V – объем распределения мочевины после ГД, литр. Адекватной дозой диализа считался уровень Kt/V 1.2-1.4.

2.3. Методика антропометрического обследования и анализа состава тела.

Для решения поставленных в работе задач определялись следующие параметры:

- антропометрические показатели: измерение роста и массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча; вычисление по формулам росто-весовых показателей рекомендуемой массы тела, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, абсолютной и % жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча.

- показатели состава тела: измерение абсолютной и % жировой массы тела, мышечной массы тела.

Рост тела был измерен антропометром с точностью до 0,5 см, масса тела определялась на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Толщина кожно-жировых складок измерялась специальным прибором – калипером, который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. Окружность плеча измерялась сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см. Все измерения проводились после сеанса ГД.

Кожно-жировые складки измерялись в миллиметрах на не фистульной стороне тела над трицепсом, бицепсом, на уровне нижнего угла лопатки и в паховой области на 2 см выше середины пупартовой связки, после чего производился расчет жировой массы тела по методу Durnin – Womersley (Барановский А. Ю. и др., 2012):

$D = m \cdot (4.95/P - 4,5)$,

где D – жировая масса тела в кг; m – масса тела в кг; P – плотность тела, г/мл, вычисляемая по формуле, зависящей от пола и возраста с учетом логарифма суммы кожно-жировых складок.

Процентное содержание жира в организме определялось по формуле:

$$Жир\ (\%) = D \cdot 100\ \%/\ m,$$

где D – жировая масса тела в кг, m – масса тела в кг.

Также процентное содержание жира в организме определялось по средней толщине кожно – жировой складки (S1 + S2 + S3…+Sn/n, где S1 – кожно – жировая складка в мм над трицепсом, S2 – над бицепсом, и т.д., n – число измеренных складок) по таблице (Мартиросов Э.Г., 1993).

Нормальным или желательным содержанием жира в организме обоих полов считался диапазон от 9 до 24 %.

Активная масса тела (тощая масса тела) (АМТ) определялась путем вычитания жировой массы из общей:

$АМТ\ (\%) = (m - D) \cdot 100\ \%/\ m$,

где D – жировая масса тела в кг, m – масса тела в кг.

Также проводилось определение абсолютной, процент жировой и мышечной массы тела методом интегральной двухчастотной импедансометрии с помощью прибора КМ – АР – 01 фирмы «Диамант», Россия. Нормальным или желательным содержанием жира в организме обоих

полов считался диапазон от 9 до 24 %, а мышечной массы не менее 30 % от обезжиренной (тощей) массы тела (Chertow G.M. et al., 1997).

Рекомендуемая масса тела определялась по формуле, предложенной Европейской ассоциацией диетологов: для женщин - 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый сантиметр сверх 152 см; для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр сверх 152 см.

Процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой вычислялся по формуле: m1 • 100 %/ m2, где m1 – масса тела больного, m2 – рекомендуемая масса тела (Луфт В. М., Хорошилов И. Е., 1997; Oksa H. et al., 1991; Рудман Д., 1993). Процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой в пределах 90 – 100 % характеризовался как нормальный, 80 – 89 % - соответствующий легкой степени НП, 70 – 79 % - средней степени и ниже 70 % - тяжелой степени НП.

Окружность мышц плеча (ОМП) определялась следующим образом:

ОПМ (см) = ОП (см) – 0,314 • КЖСТ (мм),

где ОП – обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом в месте измерения обхвата (Oksa H. et al., 1991). Нормы данных антропометрических показателей представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Нормы антропометрических показателей.

Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см		Кожно-жировая складка над трицепсом в месте измерения обхвата, мм		Окружность мышц плеча, см	
мужчины	женщины	мужчины	Женщины	мужчины	женщины
29-26	28-25	10.5-9.5	14.5-13.1	25.5-23	23-21

Антропометрические показатели, равные 90 – 100 % от общепринятых норм, характеризовались как нормальные, 80 – 89 % - соответствующие легкой степени НП, 70 – 79 % - средней степени и ниже 70 % - тяжелой степени НП.

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле (ИК), кг/м2 определялся по формуле:

ИМТ= масса тела (кг)/рост2 (м)

ИМТ в пределах 25.0 – 19.0 кг/м2 соответствовал нормальному значению, в пределах 18.9 – 17.5 кг/м^2 - соответствует легкой степени НП, 17.4 – 15.5 кг/м^2 - средней степени и ниже 15.5 кг/м^2 - тяжелой степени НП.

Оценка нутриционного статуса больного производилась с помощью комплексного метода нутриционной оценки (Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2003; Fouque D. et al., 2007).

Данный метод включает в себя определение следующих показателей:

1. Индекс массы тела, кг/м2
2. Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от рекомендуемой массы тела (РМТ), %
3. Кожно-жировая складка над трицепсом, мм
4. Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см
5. Окружность мышц плеча, см
6. Общий белок, г/л
7. Альбумин, г/л
8. Абсолютное число лимфоцитов, тыс.
9. Трансферрин, г/л

Каждый из показателей оценивается в баллах от 0 до 3 в зависимости от отношения к общепринятым нормам, данные представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Градация нутриционных показателей в зависимости от степени НП.

Показатель	Пол	Нормы	Степень недостаточности питания		
			легкая	средней тяжести	тяжелая
Баллы	-	3	2	1	0
Индекс массы тела, кг/м^2	-	25.0 - 19.0	18.9 - 17.5	17.4 - 15.5	ниже 15.5
Отклонение ФМТ от РМТ, %	-	100 - 90 %	89 - 80 %	79 - 70 %	ниже 70 %
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	мужчины	10.5 - 9.5	9.5 - 8.4	8.4 - 7 4	ниже 7.4
	женщины	14.5 - 13	13 - 11.6	11.6 - 10.1	ниже 10.1
Окружность мышц плеча, см	мужчины	25.7 - 23	23 - 20.5	20.5 - 18	ниже 18
	женщины	23.5 - 21	21 - 18.8	18.8 - 16.5	ниже 16.5
Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см	мужчины	29 - 26	26 – 23	23 - 20	ниже 20
	женщины	28 - 25	25 - 22.5	22.5 - 19.5	ниже 19.5

После градации нутриционных показателей по баллам, их количество суммируется: 27 баллов соответствует нормальному состоянию питания, 27 – 18 - легкой степени НП, 18 – 9 - средней степени и ниже 9 - тяжелой степени НП.

2.4. Методы оценки потребления питательных веществ.

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи. Так как в недавно проведенных исследованиях была показана меньшая достоверность часто используемых 3-дневных дневников, пациентам рекомендовалась запись пищевых воспоминаний в течение недели (Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation, 2000), обсчет пищевых дневников производился с помощью компьютерной программы Xenical Food and Activity Planner, version: 2,04. F. Hoffmann – La Roche, Ltd. 1999. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные американской ассоциацией диетологов (EBPG on haemodialysis. 2007):

- потребление белка - 1.2 (50% белок высокой биологической значимости) г/кг/день.
- потребления калорий – 35 ккал/кг/день до 60 лет и 30 – 35 ккал/кг/день после 60 лет.
- потребление жиров - 30-35 % от калорий в целом.

Также производилось вычисление скорости катаболизма белка и, соответственно, дневного потребления белка исходя из кинетики мочевины, по формуле (Sargent J.A., Gotch F.A., 1980):

$$PCR = ((V3 \cdot C3 - V2 \cdot C2)/T + 1{,}2) : 0{,}145,$$

где C2 и C3 – концентрация мочевины после и перед последующим диализом (ммоль/л), V2 и V3 – объем распределения мочевины после гемодиализа и перед последующим диализом, равный 0,58 массы тела (л), T – междиализный промежуток времени (ч).

2.5. Методы обследования функционального состояния органов ЖКТ пациентов.

Использовалась шкала оценки желудочно-кишечных симптомов методом GSRS-опросника. Опросник GSRS (Gastrointestinal Simptom Rating Scale) разработан отделом изучения качества в ASTRA Hassle и используется для оценки качества жизни больных желудочно-кишечными заболеваниями (Armstrong D. et al., 2005). Русскоязычная версия опросника GSRS была создана исследователями Межнационального Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 году.

Анкета заполняется пациентом. В опроснике представлены шкалы, отражающие следующие синдромы в течение предшествующей недели:

1. диарейный
2. диспепсический
3. констипационный
4. синдром абдоминальной боли
5. рефлюксный синдром

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. Данный опросник отражает проблемы, наиболее важные для патологии желудочно-кишечного тракта.

2.6. Методы исследования желудка и определение персистенции хеликобактерной инфекции.

Всем пациентам было проведено фиброгастроскопическое обследование желудка (ФГДС). Обследование выполнялось фиброгастроскопами фирмы «Pentax» (Япония) в эндоскопическом отделе гастроэнтерологического отделения Городского диагностического консультативного центра №1. ФГДС

выполнялось натощак, по общепринятой методике. Перед осмотром проводилась местная анестезия ротоглотки 10% раствором лидокаина в аэрозоле.

Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (Аруин Л.И, 1997). С целью объективизации результатов исследования был использован способ количественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка – от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность признака). При этом учитывались следующие характеристики слизистой оболочки желудка:

- гиперемия
- отек
- рыхлость, ранимость
- атрофия (уменьшение размеров органа и площади поверхности СОЖ, истончение СОЖ, изменение фовеолярной поверхности)
- наличие петехий, геморрагий, эрозий, язв
- дуодено-гастральный рефлюкс

При фиброгастроскопии у всех больных с помощью стандартных щипцов под визуальным контролем была выполнена биопсия слизистой оболочки желудка, и получены 5 гастробиоптатов: 2 из антрального отдела желудка, 1 – из нижней трети желудка в области угла, 2 – из средней трети желудка. Изучение гистологических изменений слизистой оболочки в биопсийном материале проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (Аруин Л.И., 1997) и оценивали (в баллах) по трем группам признаков: по активности воспалительного процесса и дисрегенераторных изменений эпителия, по наличию атрофии (0 баллов –

отсуствует; 1 балл – начальные признаки; 2 балла – умеренная выраженность признака; 3 балла – значительная выраженность признака).

Для морфологического изучения состояния слизистой оболочки желудка биопсийный материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном по Лилли формалине и заливался в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином в сочетании с альциановым синим в модификации проф. В.А. Самсонова (1975).

Наличие Helicobacter pylori определяли при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате (при помощи быстрого уреазного теста), цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского-Гимзы (Giemsa G, 1904), и гистологически. При этом наличие и выраженность микробного обсеменения слизистой оболочки желудка изучали согласно рекомендациям Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (The European Helicobacter pylori Study Group, 1997) полуколичественно: отсутствие бактерий – 0 баллов, до 20 микробных тел в поле зрения (слабая обсемененность) – 1 балл, до 21 до 50 микробных тел в поле зрения (умеренная обсемененность) – 2 балла, свыше 50 микробных тел в поле зрения (выраженная обсемененность) – 3 балла.

На рисунке 1. представлена фотография Helicobacter pylori, выполненная при помощи электронного микроскопа.

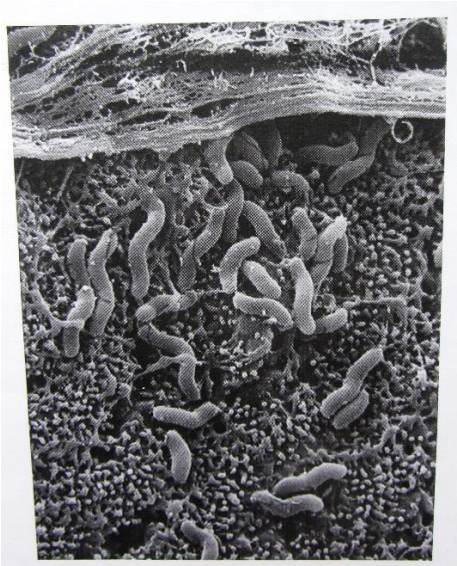

Рис.1. Helicobacter pylori в слизистой оболочке желудка.

2.7. Методы обследования гормонального статуса пациентов.

Гормональное обследование образцов крови больных проводилось в лабораториях Научно-методического Центра по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И.П. Павлова.

Определение уровня ацил-грелина сыворотке крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montigny le Bretonneux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормальных значений для ацил-грелина сыворотке крови был взят с учетом аналогичных показателей, полученных в ходе обследования 20 практически здоровых добровольцев, из них 9 женщин и 11 мужчин, что составила 45 % и 55 % соответственно, возраст добровольцев колебался от 32 до 60 лет, средний возраст 50,3 ± 3,42 лет, что полностью сопоставимо по полу и возрасту с исследуемой группой больных. У добровольцев строго контролировалось отсутствие эпизодов острых воспалительных реакций или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение месяца до момента

обследования. Диапазон нормального значения уровня ацил-грелина сыворотке крови составлял – 70,7 ± 4,06 пг/мл.

Материал для исследования был получен вне зависимости от состояния натощак и собран непосредственно перед сеансом ГД. Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа Vacutainer (Becton Dickenson, США), и доставляли в лабораторию в течение одного часа. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин, а затем помещали в пластиковые пробирки для микропроб однократного применения 1,5 см3 (ОАО “Фирма Медполимер”, СПб) и хранили при температуре -25°С вплоть до момента исследования.

2.8. Методы статистического анализа.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Характеристики выборок были представлены в виде «средняя арифметическая ± ошибка средней». Для оценки междугрупповых различий применяли – t–критерий Стьюдента и $\chi 2$-критерий Пирсона. При сравнении частотных величин пользовались биномиальным тестом, при анализе сложных таблиц распределения – $\chi 2$–критерием Пирсона. Оценку характера статистического распределения анализируемых величин производили с использованием $\chi 2$–критерия Пирсона, критерия Колмогорова–Смирнова. Использовались также методы одно–, двух– и трехфакторного дисперсионного анализа (по Фишеру), линейного и нелинейного корреляционного анализа (критерии Пирсона и r-Кендалла).

Для выявления прогностически значимых параметров у больных с изменчивостью многих показателей за время наблюдения применяли метод множественного пошагового линейного регрессионного анализа. Данный метод позволяет определять значимость показателей с учетом остальных

групповых различий и, следовательно, корректно проводить анализ во всей группе больных, несмотря на ее неоднородность (различный возрастной состав и т.д.). При использовании многофакторного анализа создавались модели, которые объясняли совместное влияние факторов и позволяли с помощью формул предсказывать значения показателей на каждом последующем этапе течения заболевания.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ.

3.1. Характеристика нутриционного статуса у больных, получающих лечения программным ГД.

С учетом данных о заболеваниях, приведших к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к ТПН.

Диагноз		Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего		102	52	50	49,7±7,7
первичный хронический гломерулонефрит	мембранозно-пролиферативный	52	27	25	48,1±2,4
	мезангиально-пролиферативный	21	9	12	47,8±1,8
	мембранозный	11	6	5	56,2±5,1
	без морфологической верификации	18	10	8	50,3±2,1

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Как видно, преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (50,9 %)) ($p<0,001$). Число женщин оказалось несколько меньше, чем мужчин, однако различия были недостоверны.

При анализе додиализного этапа было выявлено, что у подавляющего количества больных (83,1 %) терапия ГД начиналась в плановом порядке ($p<0,001$). Трансплантация почек в анамнезе проводилась редко ($p<0,001$) у 5 больных, что соответствует 4,9 % от общего количества обследуемых больных.

У 9 (8,8 %) больных имел место гепатит В, у 11 (10,7 %) был диагностирован гепатит С, ни у одного пациента не было диагностировано сочетание гепатита С+В, у большинства больных – 80,5 % (82 пациента) гепатит диагностирован не был ($p<0,001$). При этом следует отметить, что при обследовании больных с гепатитами клинических и лабораторных данных в пользу активности заболевания получено не было.

Основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных.

Показатель	Величина
Лимфоциты, тыс.	1,56±0,27
Гемоглобин, г/дл	11,06±0,14
Общий белок, г/л	60,42±0,71
Альбумин, г/л	29,84±0,38
Трансферрин, г/л	1,80±0,03
Холестерин, ммоль/л	4,70±0,11
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,92±0,02
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,27±0,6
Калий, до ГД, ммоль/л	5,29±0,05

Натрий, до ГД, ммоль/л	136,41±0,29
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28±0,02
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,84±0,04
Kt/V, у.е.	1,34±0,03
pH	7,25±0,01
SB, ммоль/л	21,1±0,2
BE	–5,21±0,39

В целом группа характеризовалось наличием анемии, легкой степени тяжести, лимфопении, гипоальбуминемии, сочетающейся с уменьшением уровня общего белка и трансферрина. Показатели общего холестерина колебался в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали терминальной почечной недостаточности. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно – основного состояния свидетельствовали о наличии незначительного метаболического ацидоза.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Взаимосвязь антропометрических показателей с полом пациентов.

Показатель	Женщины (N – 50)	Мужчины (N – 52)	P
Фактическая масса тела, кг	70,1±1,9	75,3±2,1	НД
Рекомендуемая масса тела, кг	68,76±0,51	74,39±0,73	НД

ФМТ/РМТ, %	98,1±2,0	98,8±0,2	НД
ИМТ, кг/м^2	23,1±0,4	22,9±0,4	НД
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	9,63±0,20	12,4±0,19	0,0001
жировая масса по данным калиперометрии, %	24,3±0,7	21,5±0,7	0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	19,9±0,4	21,9±0,4	0,001
жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,4±0,6	19,2±0,7	0,018
мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	21,6±0,2	21,4±0,3	НД

Показатели фактической массы тела и ИМТ достоверно не отличались между мужчинами и женщинами, при этом ИМТ как у мужчин, так и у женщин варьировал в пределах варианта нормы. С учетом отношения ФМТ/РМТ женщины и мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормального веса. По данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы варьировали в пределах варианта нормы, а у женщин – по данным калиперометрии были незначительно повышенными ($p<0,007$), а по данным биоимпедансометрии не превышали предельно допустимые значения, но при этом были достоверно выше, чем у мужчин ($p<0,018$) Показатели мышечной массы были снижены у мужчин и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным калиперометрии мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,001$), по данным биоимпедансометрии эти различия были недостоверны.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие данные, представленные в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Результаты оценки степени тяжести недостаточности питания в зависимости от пола.

	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Женщины	25	24	1	50
%	50,0 %	48,0 %	2,0 %	
Мужчины	25	24	3	52
%	48,0 %	46, 2 %	5,8 %	
всего	50	48	4	102

У всех пациентов выявлены признаки НП, НП 1 степени определялась у 50 больных (49 %), НП 2 степени у 48 больных (47 %), 3 степень НП выявлена у 4 пациентов (4 %).

Результаты анализа потребления основных питательных веществ приведены в таблице 3.5.

Таблице 3.5.

Результаты анализа потребления основных питательных веществ.

Показатели	Женщины (N – 50)	Мужчины (N – 52)	P
Потребления белка, г/кг	1.27±0.04	1.32±0.01	НД
Потребления жиров, г/кг	1.72±0.08	1.79±0.06	НД

Потребления углеводов, г/кг	3.57±0.2	3.41±0.1	НД
Энергообеспеченность, ккал/кг	34.5 ±1.6	34.9±0.9	НД

Как у мужчин, так и женщин, отмечалось адекватное потребление основных компонентов питания и энергообеспеченность, достоверных различий между мужчинами и женщинами в потребление белков, жиров, углеводов и энергообеспеченности не отмечалось.

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рисунке 2.

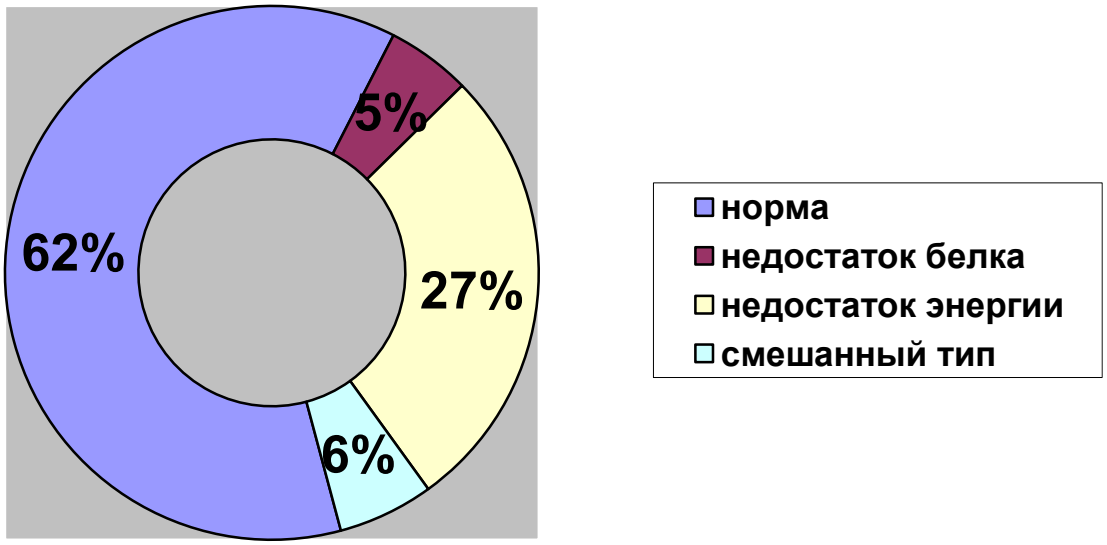

Рис. 2. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ.

Примечание: норма – нормальное питание, недостаток белка – недостаточное потребление белка, недостаток энергии – недостаточное потребление калорий, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли более половины всех обследованных (62 %). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность (27 %) ($p<0,001$).

При оценке основных клинико-лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести недостаточности питания.

Показатели	НП 1 ст. (N= 50)	НП 2 ст. (N= 48)	НП 3 ст. (N= 4)	Р
Гемоглобин, г/дл	11,1±0,2	11,1±0,2	11,0±0,1	НД
Общий белок, г/л	66,3±0,5	55,3±0,6	47,7±1,4	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0005
Альбумин, г/л	32,7±0,3	27,5±0,4	22,5±0,5	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0002
Трансферрин, г/л	1,96±0,04	1,67±0,03	1,32±0,08	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0002
Холестерин, ммоль/л	4,8±0,2	4,5±0,2	5,0±0,4	НД
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,95±0,03	0,90±0,03	0,82±0,10	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	21,2±0,9	21,6±0,8	18,8±2,5	НД
Калий до ГД, ммоль/л	5,31±0,07	5,27±0,08	5,25±0,23	НД

Натрий до ГД, ммоль/л	136,4±0,5	136,3±0,3	136,7±0,5	НД
Кальций до ГД, ммоль/л	2,26±0,02	2,31±0,04	2,17±0,07	НД
Фосфор до ГД, ммоль/л	1,85±0,06	1,85±0,06	1,73±0,26	НД

Показатели общего белка, трансферрина и альбумина крови достоверно снижались по мере прогрессирования НП ($p<0,0001$ и $p<0,0001$, $p<0,0001$ соответственно). Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от степени тяжести НП.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от наличия НП представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести недостаточности питания.

Показатели	НП 1 ст. N= 50	НП 2 ст. N= 48	НП 3 ст. N= 4	Р
ИМТ, кг/м^2	24,8±0,3	21,4±0,2	19,7±0,7	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=НД
ФМТ/РМТ, %	107,1±2,1	90,4±0,8	87,1±0,9	½=0,0001 1/3=0,0001

				2/3=НД
Жировая масса по данным калиперометрии, %	26,7±0,5	19,6±0,5	15,3±0,4	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,029
ОМП по данным калиперометрии, см	23,2±0,3	18,9±0,3	16,7±0,6	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,035
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,7±0,5	17,3±0,5	13,3±0,7	½=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,023
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,6±0,3	20,5±0,2	20,3±0,6	½=НД 1/3=0,003 2/3=НД

По данным таблицы ИМТ у пациентов всех степеней тяжести НП оставался в пределах нормальных значений. Отношение ФМТ/РМТ при 1 степени НП было выше нормы, а при 2 и 3 степени НП несколько ниже нормы. При нарастании степени тяжести НП достоверно снижались ИМТ и отношение ФМТ/РМТ ($p<0,0001$ и $p<0,0001$, соответственно). Выявлено достоверное снижения величины жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести НП. Также получены достоверные различия между величиной мышечной массы и по данным биоимпедансометрии, и по данным калиперометрии в зависимости от степени тяжести НП.

Зависимость степени тяжести недостаточности питания от длительности ГД представлена на рисунке 3.

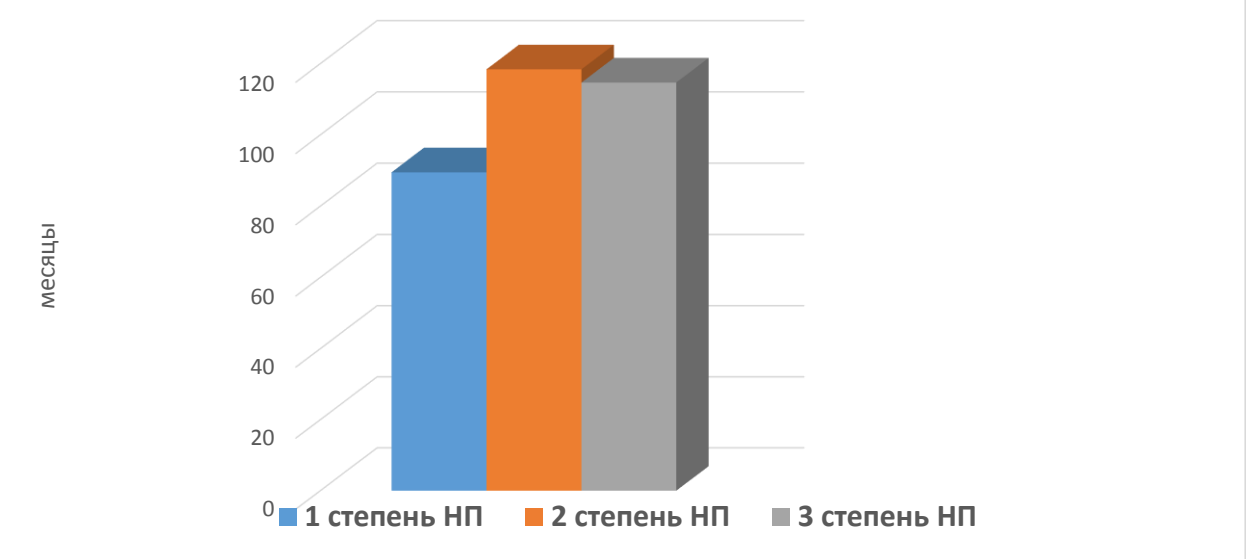

Рис. 3. Зависимость степени тяжести недостаточности питания от длительности ГД. F=1.42, p=0.236.

Достоверной зависимости степени тяжести недостаточности питания от длительности ГД выявлено не было.

3.2. Результаты ФГДС у больных, получающих программный ГД.

Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (Аруин Л.И., 1997). С целью объективизации результатов исследования был использован способ количественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка – от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность признака). При этом учитывались характеристики слизистой оболочки желудка, представленные в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка

Признак	Баллы	Тело желудка		Антральный отдел желудка	
		%	Кол-во чел-к	%	Кол-во человек
	0	44	45	16	17

Гиперемия	1	47	48	56	57
	2	8	8	26	26
	3	0	0	2	2
Отек	0	2	2	0	0
	1	33	34	75	77
	2	33	34	25	26
	3	32	32	0	0
Рыхлость, ранимость СОЖ	0	31	31	25	26
	1	58	59	69	70
	2	11	11	5,5	6
	3	0	0	0	0
Наличие язв, эрозий	0	75	76	47	48
	1	22	23	16	17
	2	0	0	20	20
	3	3	3	6	6
Дуодено-гастральный рефлюкс	0	44	45	44	45
	1	25	26	25	26
	2	19	19	19,5	20
	3	11	11	11	11
Атрофия	0	39	40	44	45
	1	41	42	33	34
	2	17	17	27	28
	3	3	3	5	5

При проведении ЭГДС у всех (100%) пациентов были выявлены какие-либо отклонения от нормальных параметров СОЖ. Эрозивно-язвенные изменения были представлены в 25% случаев гастробиоптатов из тела желудка и в 42% случаев из антрального отдела желудка. Воспалительные изменения в виде гиперемии, отечности, рыхлости, ранимости СОЖ в том или ином виде присутствовали у всех пациентов. При определении атрофических изменений при визуальном осмотре СОЖ атрофия в теле желудка определялась в 41% образцов, в антральном отделе – в 67%. Нарушение моторики в виде дуодено-гастрального рефлюкса наблюдалось более, чем в половине случаев.

На представленных ниже рисунках - фотографиях, выполненных во время ЭГДС, - изображена картина атрофических изменений СОЖ тела и антрального отдела желудка.

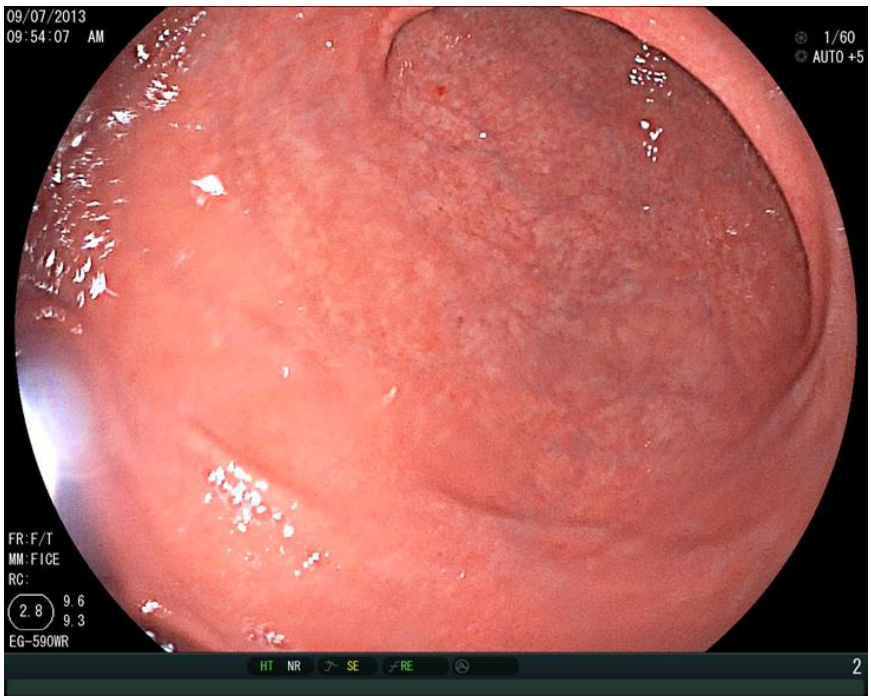

Рис. 4. Пациентка С. -ЭГДС, слизистая оболочка антрального отдела желудка (эндоскопические признаки атрофических изменений слизистой).

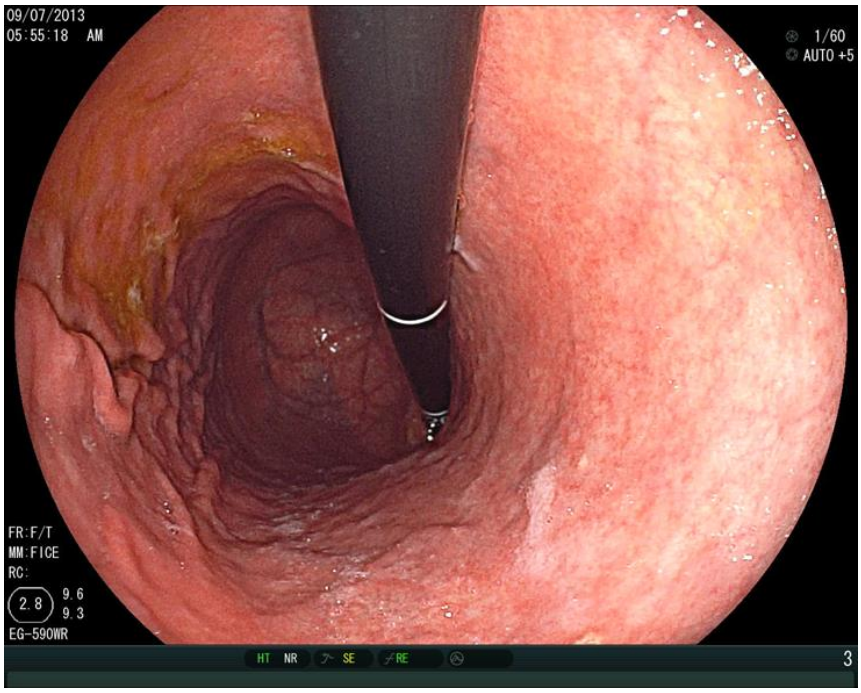

Рис.5. Пациент К., эндоскопическая картина атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

Изучение гистологических изменений слизистой оболочки в биопсийном материале проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (Аруин Л.И., 1997) и оценивали (в баллах) по трем группам признаков: по активности воспалительного процесса и

дисрегенераторных изменений эпителия, по наличию атрофии (0 баллов – отсуствует; 1 балл – начальные признаки; 2 балла – умеренная выраженность признака; 3 балла – значительная выраженность признака). В таблице 3.9 представлены результаты морфологического исследования гастробиоптатов.

Таблица 3.9.

Морфологическое состояние слизистой оболочки желудка.

	Антральный отдел желудка		Тело желудка	
	баллы	Кол-во чел-к,%	баллы	Кол-во человек, %
Активность	0	9 (8%)	0	14 (14%)
	1	67 (65%)	1	68 (66%)
	2	17 (21%)	2	17 (17%)
	3	9 (8%)	3	3 (2%)
Дисрегенерация	0	3 (3%)	0	15 (14,5%)
	1	71 (68%)	1	43 (42%)
	2	30(29 %)	2	38 (37,5%)
	3	0	3	6 (5%)
Атрофия	0	37 (35%)	0	40 (39%)
	1	35 (33%)	1	42 (41%)
	2	28 (27%)	2	17(16%)
	3	6 (5%)	3	3 (2%)

Отсутствие признаков активности гастрита было выявлено в 8% гастробиоптатов из антрального отдела и в 14% случаев из СОЖ тела желудка. В большинстве образцов преобладали признаки активности 1 (65% биопсий из антрального отдела и 66% из тела желудка) и 2 (21% биопсий из антрального отдела и 17% из тела желудка) степеней. Признаки гастрита с высокой активностью (3 ст) были определены в 8% и 2% образцов из антрального отдела и тела желудка, соответственно.Нарушение процессов регенерации было выявлено в подавляющем количестве гастробиоптатов (97% и 85,5%

биопсий из антрального отдела и тела желудка, соответственно). Атрофические изменения отсутствовали в 35% случаев при исследовании биоптатов из антрального отдела и в 39% случаях при исследовании материала из тела желудка. Во всех остальных образцах определялась атрофия СОЖ преимущественно 1 и 2 степеней. Тяжелая степень атрофии СОЖ (3 ст) была выявлена в 5% и в 2% случаев биопсий из антрального отдела и тела желудка, соответственно.

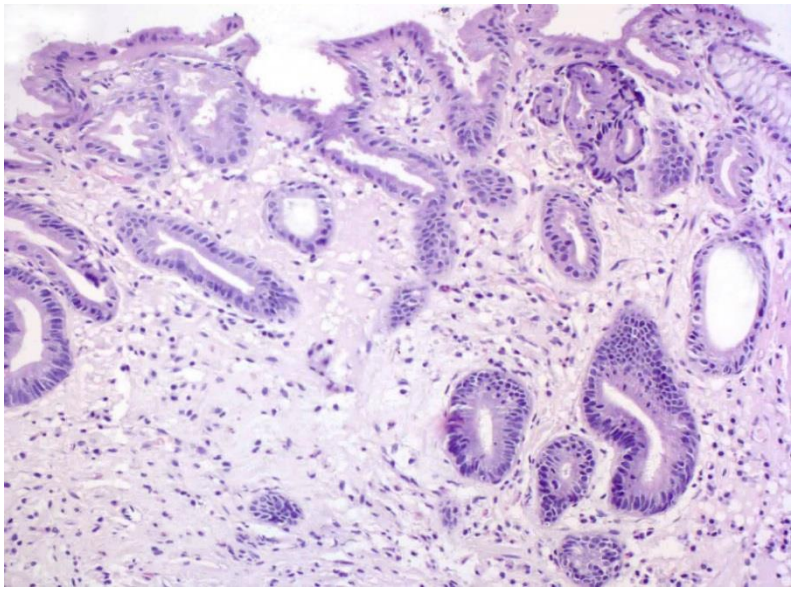

Рис. 6. Выраженная атрофия желез, слабый воспалительный компонент, х400.

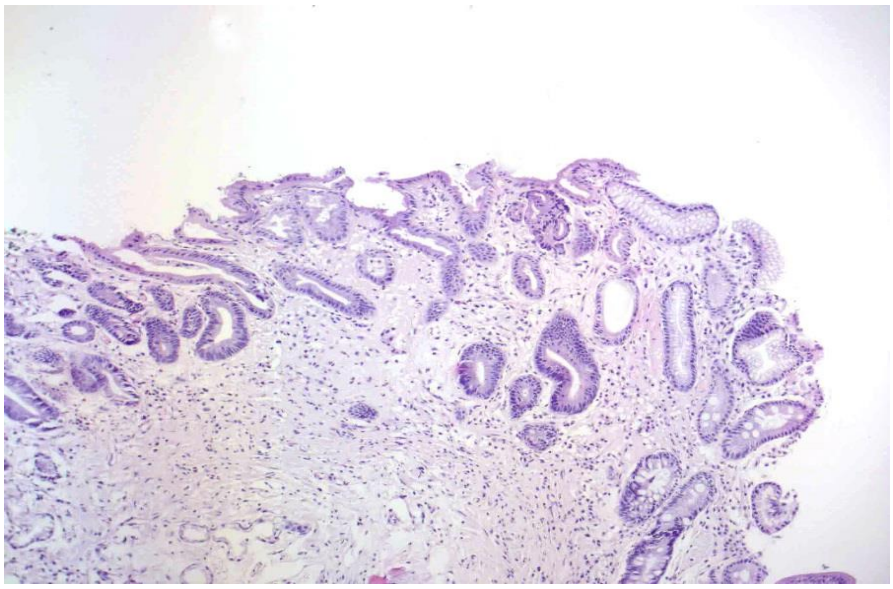

Рис.7. Атрофический выраженный гастрит с очаговой кишечной метаплазией, х 100.

При проведении ФГДС каждому пациенту была проведена оценка атрофических изменений слизистой тела и антрального отдела желудка, как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования.

Данные об изменении слизистой тела желудка у пациентов с различной степенью НП по данным визуального метода оценки атрофии слизистой желудка представлены в таблице 3.10

Таблица 3.10.

Процент выявляемости атрофии слизистой тела желудка по данным визуального метода оценки атрофии слизистой желудка у пациентов с различной степенью НП.

Показатели	Недостаточность питания 1 ст. N= 50	Недостаточность питания 2 ст. N= 48	Недостаточность питания 3 ст. N= 4
Атрофия 1 ст.	25 (59,6%)	16 (38,1%)	1(2,4%)
Атрофия 2 ст.	4 (23,5%)	11 (64,7%)	2 (11,8%)
Атрофия 3 ст.	0	3 (100%)	0
Нет атрофии	21 (52,5%)	18 (45,0%)	1 (2,5%)

При нарастании степени тяжести НП не выявлено значимого увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой оболочки тела желудка при визуальном осмотре.

Данные об изменении слизистой антрального отдела желудка у пациентов с различной степенью НП по данным визуального метода оценки атрофии слизистой желудка представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Процент выявляемости атрофии слизистой антрального отдела желудка по данным визуального метода оценки атрофии слизистой желудка у пациентов с различной степенью НП.

Показатели	Недостаточность питания 1 ст. N= 50	Недостаточность питания 2 ст. N= 48	Недостаточность питания 3 ст. N= 4
Атрофия 1 ст.	17(50%)	17(50%)	0
Атрофия 2 ст.	8(28,6%)	17(60,7%)	3(10,7%)
Атрофия 3 ст.	2(40%)	3(60%)	0
Нет атрофии	23(65,7%)	11(31,5%)	1(2,8%)

При нарастании степени тяжести НП не выявлено значимого увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой антрального отдела желудка при визуальном осмотре.

Данные об изменении слизистой тела желудка у пациентов с различной степенью НП по данным морфологического метода оценки атрофии слизистой желудка представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

Процент выявляемости атрофии слизистой тела желудка по данным морфологического метода оценки атрофии слизистой желудка у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания 1 ст. N= 50	Недостаточность питания 2 ст. N= 48	Недостаточность питания 3 ст. N= 4

Атрофия 1 ст.	16(64%)	9(36%)	0
Атрофия 2 ст.	10(32,3%)	19(61,3%)	2(6,4%)
Атрофия 3 ст.	2(11,1%)	14(77,8%)	2(11,1%)
Нет атрофии	22(78,6%)	6(21,4%)	0

При нарастании степени тяжести НП не выявлено значимого увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического метода оценки атрофии слизистой желудка.

Данные об изменении слизистой антрального отдела желудка у пациентов с различной степенью НП по данным морфологического метода оценки слизистой желудка представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13.

Процент выявляемости атрофии слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического метода оценки атрофии слизистой желудка у пациентов с различной степенью НП.

Показатели	Недостаточность питания 1 ст. N= 50	Недостаточность питания 2 ст. N= 48	Недостаточность питания 3 ст. N= 4
Атрофия 1 ст.	20(60,7%)	11(33,3%)	2(6%)
Атрофия 2 ст.	8(27,6%)	20(68,9%)	1(3,5%)
Атрофия 3 ст.	1(8,3%)	10(83,4%)	1(8,3%)
Нет атрофии	21(75%)	7(25%)	0

При нарастании степени тяжести НП не выявлено значимого увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой оболочки антрального отдела

желудка по данным морфологического метода оценки атрофии слизистой желудка.

Следует отметить, что частота выявляемости атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка и антрального отдела желудка, как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования, была практически одинакова. Тем не менее, ряд авторов (Wee A. et al., 1990; Nieves M. et al., 1992; Chattopadhyay G. et al., 1997) отмечает наличие значимой разницы между заключениями эндоскописта и описаниями гистологических препаратов, в связи с чем было проведено статистическое сравнения оценки атрофических изменений слизистой желудка визуальным методом и по данным морфологического обследования.

Результаты сравнения частоты встречаемости атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным визуального метода и по данным морфологического метода оценки слизистой желудка представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14.

Атрофия СОЖ тела желудка по данным визуального и морфологического методов.

	морфологический метода оценки слизистой желудка (N/%)				
визуальный метод оценки слизистой желудка.	Нет атрофии	Атрофия 1 ст.	Атрофия 2 ст.	Атрофия 3 ст.	всего
Нет атрофии	13 32,5	10 25	12 30	5 12,5	40

Атрофия 1 ст.	14 33.3	14 33,3	8 19,0	6 14,4	42
Атрофия 2 ст.	1 5,9	1 5,9	10 58,8	5 29,4	17
Атрофия 3 ст.	0 0	0 0	1 33,3	2 66,7	3
всего	28	25	31	18	102

χ^2=0.840 p=0.358. Вероятность ошибки выявления и невыявления атрофии слизистой тела желудка визуальным методом оценки слизистой желудка практически одинакова. Чувствительность визуального метода оценки слизистой желудка 75,8%, специфичность 32,5%, визуальным методом оценки слизистой желудка атрофия выявляется у больных в 1,7 раза чаще, чем у здоровых (отношение правдоподобия положительного результата), а отсутствие атрофии по данным визуального метода оценки слизистой желудка у больных в 1,36 раза реже, чем у здоровых (отношение правдоподобия отрицательного результата). Следовательно, визуальный метод оценки слизистой желудка слабо специфичный метод для выявления атрофии слизистой тела желудка.

Результаты сравнения частоты встречаемости атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным визуального метода и по данным морфологического метода оценки слизистой желудка представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15.

Атрофия СОЖ антрального отдела по данным визуального и морфологического методов.

	морфологический метода оценки слизистой желудка (N/%)				
визуальный метод оценки слизистой желудка.	Нет атрофии	Атрофия 1 ст.	Атрофия 2 ст.	Атрофия 3 ст.	всего
Нет атрофии	16 45,7	11 31,4	4 11,4	4 11,4	35
Атрофия 1 ст.	9 26,5	17 50	8 23,5	0 0	34
Атрофия 2 ст.	3 10,7	4 14,3	16 57,1	5 17,9	28
Атрофия 3 ст.	0 0	1 20,0	1 20,0	3 60,0	5
всего	28	33	29	12	102

χ^2=11,2 p=0.010.

Вероятность ошибки выявления атрофии слизистой антрального отдела желудка по данным визуального метода оценки слизистой желудка при отсутствии атрофии по данным морфологического метода оценки слизистой желудка – выше, чем при ее наличии. Чувствительность эндоскопии 74 %, специфичность 57,1%, по данным визуального метода оценки слизистой желудка атрофия выявляется у больных в 1,21 раза чаще, чем у здоровых

(отношение правдоподобия положительного результата), а отсутствие атрофии по данным визуального метода оценки слизистой желудка у больных в 2,22 раза реже, чем у здоровых (отношение правдоподобия отрицательного результата). Следовательно, визуальный метод оценки слизистой желудка слабо специфичный метод для выявления атрофии слизистой антрального отдела желудка. С учетом более высокой чувствительности и специфичности морфологического метода оценки слизистой желудка для выявления атрофических изменений слизистой желудка, в дальнейшем для статистического анализа были использованы данные об атрофии слизистой оболочки желудка по данным морфологического метода оценки слизистой желудка.

Характер изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 3.16.

Таблица 3.16.

Лабораторные показатели в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой тела желудка по данным морфологического метода оценки слизистой желудка.

Показатели	Атрофии нет (N =28) 1	Атрофия 1 ст. (N =25) 2	Атрофия 2 ст. (N =31) 3	Атрофия 3 ст. (N =18) 4	P
Гемоглобин, г/дл	10,8±0,3	11,7±0,2	11,1±0,2	10,6±0,4	½=0,037 1/3 =0,020
Общий белок, г/л	65,2±1,2	63,0±1,1	58,0±1,0	53,4±1,4	1/3=0,0001 ¼=0,0001

					2/4=0,0005 ¾=0,009
Альбумин, г/л	31,9±0,6	30,7±0,7	28,9±0,5	26,8±0,8	1/3=0,001 ¼=0,0001 2/3=0,002 2/4=0,0001 ¾=0,047
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,17	4,66±0,23	4,85±0,23	4,52±0,26	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,880±0,033	0,942±0,048	0,976±0,041	0,862±0,035	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,6±1,1	21,0±0,9	21,9±1,3	19,9±1,2	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,18±0,07	5,30±0,11	5,45±0,12	5,17±0,12	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,7±0,51	136,9±0,7	136,3±0,5	135,2±0,3	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,27±0,03	2,29±0,05	2,24±0,03	2,35±0,06	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,83±0,07	1,86±0,08	1,87±0,09	1,78±0,08	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,06	1,36±0,04	1,36±0,03	1,34±0,05	НД
pH	7,363±0,007	7,347±0,007	7,350±0,006	7,357±0,005	НД
BE	-4,36±0,44	-5,49±0,44	-5,21±0,43	-4,92±0,55	НД

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, выявленных по данным морфологического

исследования, отмечается достоверное снижению уровня альбумина и общего белка (p<0,0001 и p<0,0001 соответственно). Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменялись в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, выявленных по данным морфологического исследования.

Характер изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 3.17.

Таблица 3.17.

Лабораторные показатели в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического метода оценки слизистой желудка.

Показатели	Атрофии нет	Атрофия 1 ст.	Атрофия 2 ст.	Атрофия 3 ст.	P
Гемоглобин, г/л	10,7±0,2	11,6±0,2	11,0±0,2	10,2±0,4	½=0,041 1/3 =0,034
Общий белок, г/л	65,0±1,0	61,9±1,2	57,3±0,9	52,8±1,9	1/3=0,001 ¼=0,001 2/4=0,004 ¾=0,008
Альбумин, г/л	31,7±0,6	30,3±0,7	28,5±0,5	27,2±1,1	1/3=0,001 ¼=0,001 2/3=0,004 2/4=0,001

					¾=0,032
Холестерин, ммоль/л	4,57±0,18	4,93±0,19	4,65±0,24	4,49±0,32	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,879±0,034	0,951±0,040	0,949±0,041	0,867±0,049	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,4±1,0	21,4±0,8	21,5±1,4	19,8±1,5	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,23±0,08	5,31±0,10	5,34±0,12	5,27±0,15	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,3±0,4	136,9±0,6	136,1±0,5	135,5±0,4	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,32±0,05	2,26±0,02	2,22±0,04	2,42±0,09	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,71±0,06	1,93±0,07	1,90±0,09	1,77±0,11	НД
Kt/V, у.е.	1,34±0,03	1,33±0,04	1,36±0,02	1,34±0,05	НД
pH	7,36±0,01	7,34±0,01	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-1,40±0,46	-5,42±0,38	-4,98±0,48	-5,24±0,65	НД

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка, выявленных по данным морфологического исследования, отмечается достоверное снижению уровня альбумина и общего белка ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменялись.

Характер изменений показателей нутриционного статуса в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 3.18.

Таблица 3.18.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени выраженности атрофии тела желудка по данным морфологического обследования.

Показатели	Атрофии нет (N =28)	Атрофия 1 ст. (N =25)	Атрофия 2 ст.(N =31)	Атрофия 3 ст.(N =18)	P
ФМТ/РМТ, %	108,7±3,5	97,7±1,5	95,3±2,0	88,8±1,2	½=0,001 1/3=0,0001 ¼=0,0001 2/4=0,021
ИМТ, кг/м^2	24,6±0,6	23,6±0,3	22,3±0,4	20,9±0,5	1/3=0,001 ¼=0,0001 2/4=0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,1±0,3	10,9±0,3	10,4±0,3	10,1±0,3	½=0,021 1/3=0,0001 ¼=0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	26,5±0,9	23,8±0,7	21,7±0,9	18,1±0,6	½=0,026 1/3=0,0001 ¼=0,0001 2/4=0,0001 ¾=0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	22,4±0,4	22,3±0,4	20,3±0,4	17,6±0,5	1/3=0,001 ¼=0,0001

					2/3=0,002 2/4=0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,6±0,8	20,7±0,7	18,8±0,7	16,6±0,8	½=0,013 1/3=0,0001 ¼=0,0001 2/4=0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,6±0,3	21,3±0,3	21,3±0,3	20,3±0,2	½=0,001 1/3=0,004 ¼=0,004 ¾=0,036

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования выявлено достоверное снижение всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии. Схожие взаимосвязи были выявлены и при анализе влияния степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка на основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии.

При выполнении ФГДС был проведен тест на Helicobacter pylori (Hp) результаты которого приведены на рисунке 8.

Рис. 8. Частота выявляемости Helicobacter pylori у больных, получающих лечения программным ГД.

Пациенты, у которых было выявлено наличия Hp, - 77 %, достоверно преобладали, над пациентами с отрицательным результатом теста на Hp – 23% (p<0,001).

Данные о влиянии обсемененности Helicobacter pylori (Hp) на основные лабораторные показатели представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19.

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от обсеменённости Helicobacter pylori (Hp).

Показатели	Helicobacter pylori нет (N=23)	Helicobacter pylori есть (N=79)	P
Гемоглобин, г/л	10,8±0,3	11,1±0,1	НД
Общий белок, г/л	64,0±1,4	59,3±0,7	0,006
Альбумин, г/л	31,0±0,6	29,4±0,4	НД
Трансферрин, г/л	1,96±0,04	1,67±0,03	0,001

Холестерин, ммоль/л	4,9±0,2	4,6±0,1	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,949±0,039	0,913±0,024	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,6±1,3	21,1±0,6	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,38±0,10	5,26±0,06	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,3±0,6	136,4±0,3	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,25±0,03	2,29±0,02	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,86±0,09	1,83±0,05	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,06	1,36±0,03	НД
pH	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-4,96±0,40	-5,00±0,28	НД

Наличие инфекции Hp в слизистой желудка приводит к достоверному снижению уровня общего белка сыворотки крови ($p<0,006$) и достоверному снижению уровня трансферрина сыворотки крови ($p<0,001$), при этом присутствие Hp в слизистой желудка достоверно не влияет на уровень альбумина сыворотки крови. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от обсемененности слизистой желудка Hp.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии

в зависимости от обсеменённости Helicobacter pylori представлен в таблице 3.20.

Таблица 3.20.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от обсеменённости Helicobacter pylori.

Показатели	Helicobacter pylori нет (N=23)	Helicobacter pylori есть (N=79)	P
ФМТ/РМТ, %	106,0±3,6	96,2±1,3	0,002
ИМТ, кг/м^2	24,3±0,5	22,7±0,3	0,016
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	11,7±0,4	10,8±0,2	0,053
Жировая масса по данным калиперометрии, %	25,9±1,1	22,0±0,5	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	22,1±0,5	20,6±0,3	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,2±1,0	19,3±0,4	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,3±0,3	21,2±0,2	0,013

Наличие Helicobacter pylori приводит к достоверному снижению всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии.

3.3. Ацил-грелин сыворотки крови у больных, получающих хронический ГД.

При определении уровня ацил-грелина сыворотки крови снижения гормона ниже нормальных значений выявлялось у 62 больных (60,7 %), у 40 пациентов (39,3 %) было выявлено нормальное или несколько превышающее норму значения уровня ацил-грелина сыворотки крови. В среднем уровень ацил-грелина сыворотки крови составил – 55,43 ± 2,66 пг/мл.

Данные среднего уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола приведены в таблице 3.21.

Таблица 3.21.

Среднее значения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола, X±m.

Показатель	Женщины	Мужчины	P
ацил-грелин, пг/мл	58,43±3,73	52,54±3,79	0,271

Достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола выявлено не было (p=0,271).

Показатели среднего уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от длительности ГД приведены в таблице 3.22.

Таблица 3.22.

Среднее значения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от длительности ГД, X±m.

Показатель	длительность ГД более 5 лет (N – 71)	длительность ГД менее 5 лет (N – 31)	P
ацил-грелин, пг/мл	55,79±3,19	54,60±4,90	0,837

Достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от длительности ГД выявлено не было (p=0,837).

Значения среднего уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от наличия инфицированности гепатитами приведены в таблице 3.23.

Таблица 3.23.

Среднее значения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от наличия инфицированности гепатитами.

Показатель	гепатит В (N – 9)	гепатит С (N – 11)	нет гепатита (N – 82)	P
ацил-грелин, пг/мл	69,13±8,48	49,91±8,40	54,66±2,96	½=0,114 1/3=0,127 2/3=0,582

Достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от наличия инфицированности гепатитами выявлено не было.

При оценке основных клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.24.

Таблица 3.24.

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина N=40	Пониженный уровень ацил-грелина N=62	P
Гемоглобин, г/л	11,2±0,2	11,0±4,5	НД
Общий белок, г/л	67,5±0,4	55,8 ±0,6	0,0001
Альбумин, г/л	33,2 ±0,3	27,6 ±0,3	0,0001
Трансферрин, г/л	1,93 ±0,05	1,71 ±0,03	0,0001
Холестерин, ммоль/л	4,94 ±0,16	4,54 ±0,14	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,95±0,03	0,89±0,02	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,4±0,1,1	21,1±0,6	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,26±0,07	5,31±0,07	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,2±0,5	136,5±0,2	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,27±0,02	2,93±0,03	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,83±0,07	1,85±0,05	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,04	1,32±0,02	НД
pH	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-5,29±0,42	-6,59±0,77	НД

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалась достоверное снижения уровня общего белка, альбумина и уровня трансферрина крови. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови. Величина показателя Kt/V, показатели кислотно – основного состояния также достоверно не изменились в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови представлен в таблице 3.25.

Таблица 3.25.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина N=40	Пониженный уровень ацил-грелина N=62	P
ФМТ/РМТ, %	108,6±2,4	91,8±0,9	0,0001
ИМТ, кг/м^2	25,1±0,4	21,6±0,2	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,4±0,3	10,1±0,1	0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,3±0,5	20,0±0,5	0,0001

ОМП по данным калиперометрии, см	23,5±0,3	19,3±0,3	0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	24,5±0,5	17,5±0,4	0,0001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,8±0,3	20,7±0,2	0,0001

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалась достоверное снижения как ИМТ, так и отношение ФМТ/РМТ. Выявлено достоверное снижения величины жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови. Также получены достоверные различия между величиной мышечной массы и по данным биоимпедансометрии, и по данным калиперометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

При проведении корреляционного анализа уровня ацил-грелина сыворотки крови с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, клинико-лабораторными данными получены результаты, представленные в таблице 3.26.

Таблица 3.26.

Результаты корреляционного анализа уровня ацил-грелина сыворотки крови с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, лабораторными данными.

Показатели	N	R	P

Общий белок, г/л	102	0,957	< 0,0001
Альбумин, г/л	102	0,851	< 0,0001
Трансферрин, г/л	102	0,481	< 0,0001
ИМТ, кг/м^2	102	0,645	< 0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	102	0,622	< 0,0001
ОМП по данным калиперометрии, см	102	0,616	< 0,0001
мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	102	0,667	< 0,0001

Выявлена достоверная ($p<0,0001$) положительная корреляция между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и уровнем общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки крови, ИМТ, величиной кожно-жировой складки над трицепсом по данным калиперометрии, ОМП по данным калиперометрии и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

Результаты проведения однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) уровня ацил-грелина сыворотки крови и уровня трансферрина сыворотки крови представленны на рисунке 9.

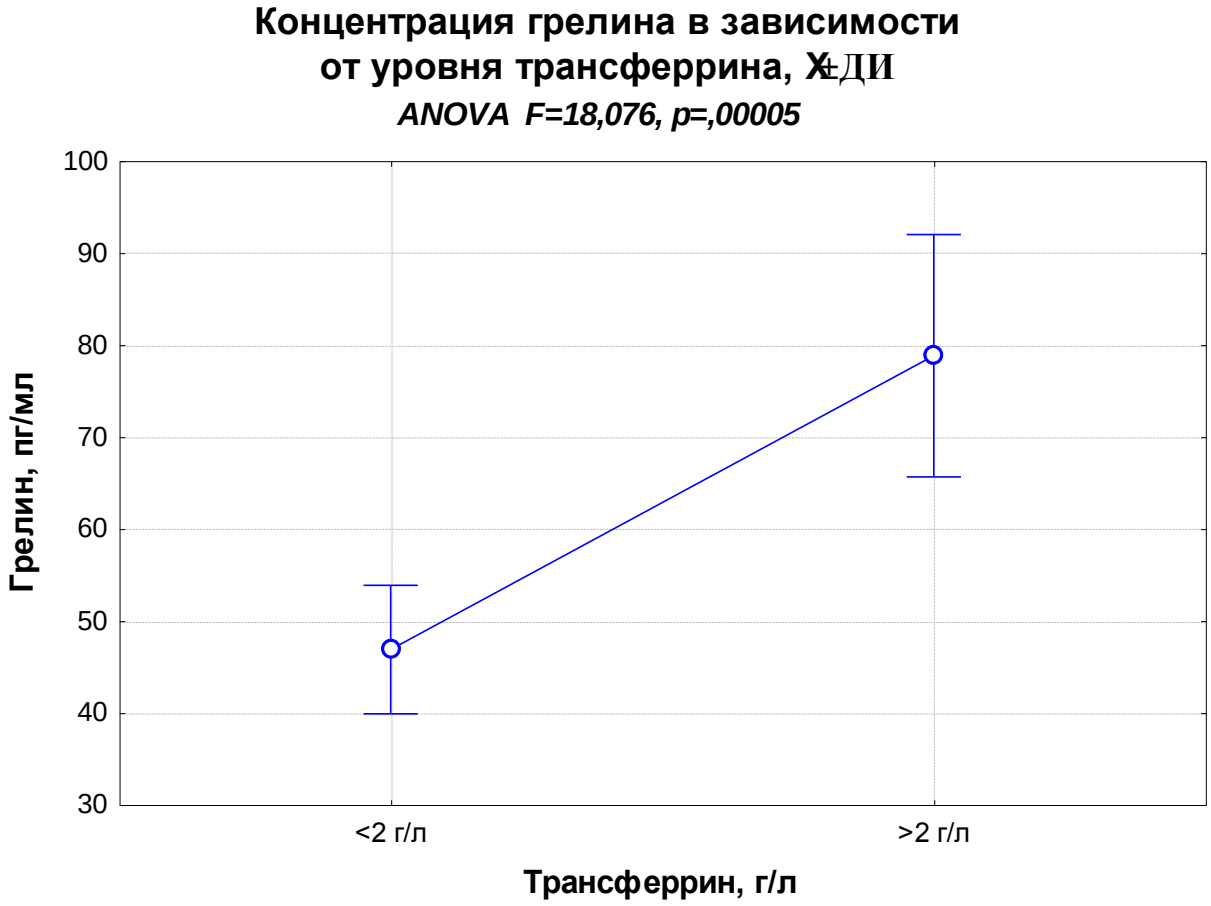

Рис. 9. Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и уровня трансферрина сыворотки крови.

Продемонстрирована достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и уровнем трансферрина сыворотки крови.

Характер изменений уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 3.27.

Таблица 3.27.

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой тела желудка по данным морфологического метода оценки слизистой желудка.

Показатель	Нет атрофии (0 ст.) (N – 28)	Атрофия 1 ст. (N – 25)	Атрофия 2 ст. (N – 31)	Атрофия 3 ст. (N – 18)	P
ацил-грелин, пг/мл	73,69±4,42	65,57±4,20	45,85±4,06	29,43±4,26	0/2=0,0001 0/3=0,0001 1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,012

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характер изменений уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического обследования представлен в таблице 3.28.

Таблица 3.28.

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Показатель	Нет атрофии (0 ст.) (N – 28)	Атрофия 1 ст. (N – 33)	Атрофия 2 ст. (N – 29)	Атрофия 3 ст. (N – 12)	P
ацил-грелин, пг/мл	72,69±4,06	62,30±4,38	41,47±3,87	29,99±6,17	0/1=0,0001 0/2=0,0001 0/3=0,0004 1/3=0,0004

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического обследования выявлено достоверного снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Результаты выявления взаимосвязи уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования представлены на рисунке 10.

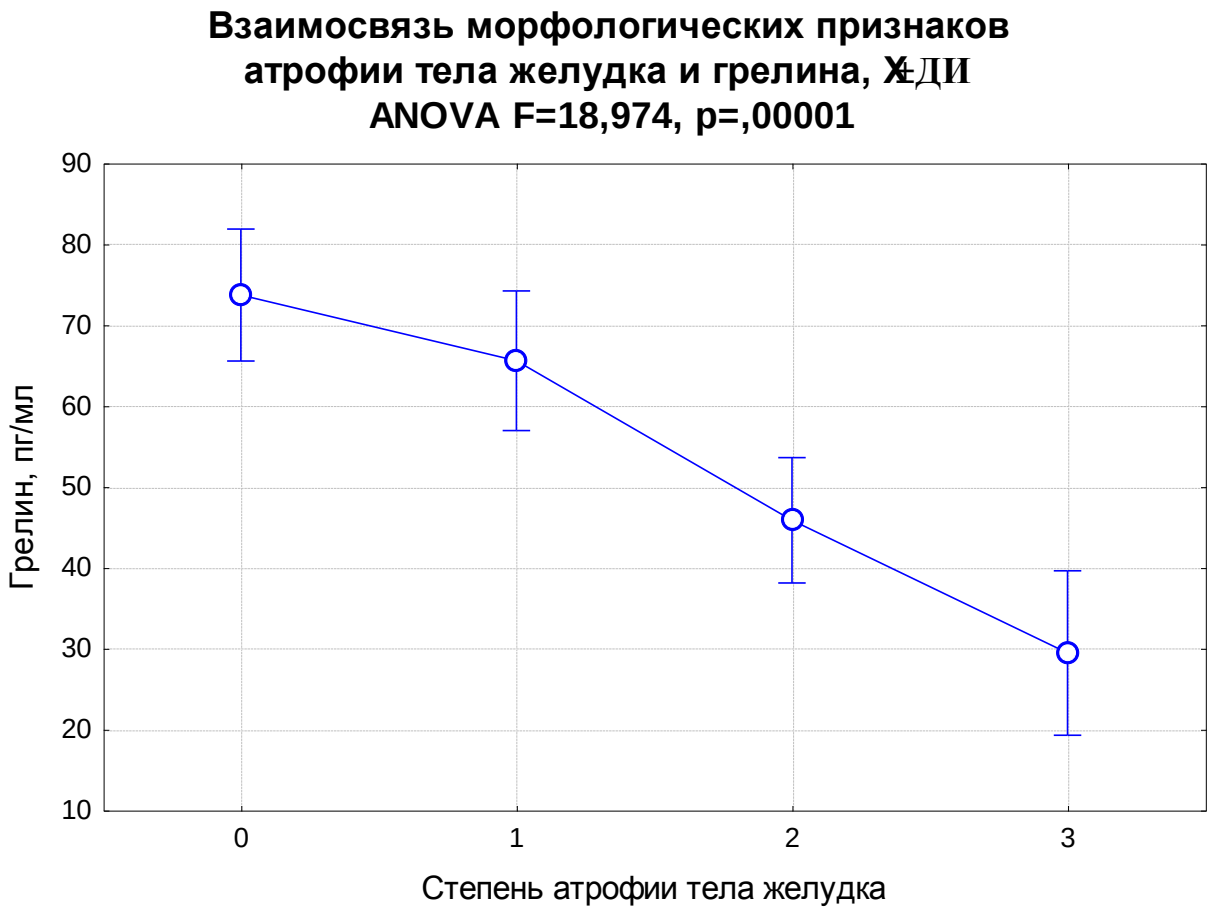

Рис. 10. Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка.

Выявлено достоверное снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой тела желудка по данным морфологического обследования.

Результаты выявления взаимосвязи уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка по данным морфологического обследования представленны на рисунке 11.

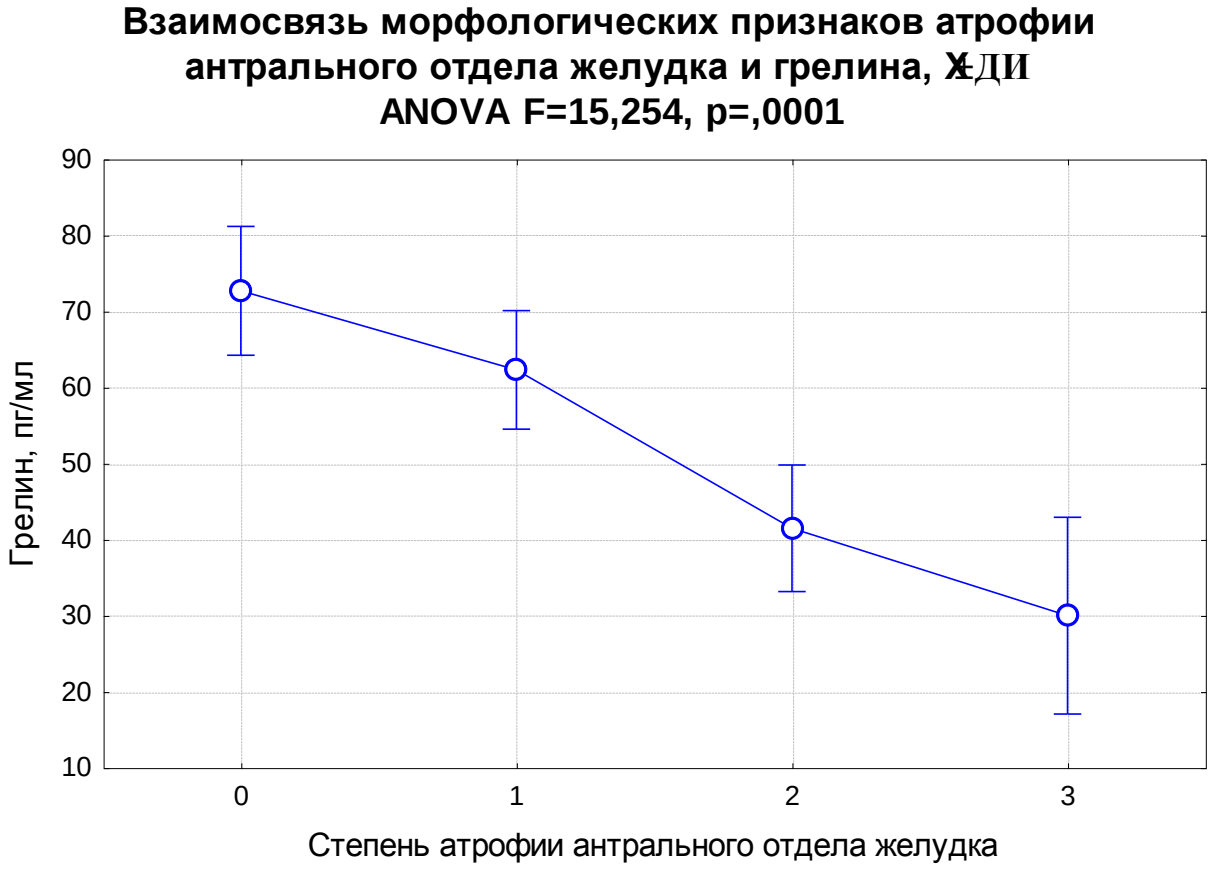

Рис. 11. Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка.

Выявлено достоверное снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка.

При изучении влияния обсеменённости Helicobacter pylori (Hp) на уровень ацил-грелина сыворотки крови получены следующие результаты представленные на рисунке 12.

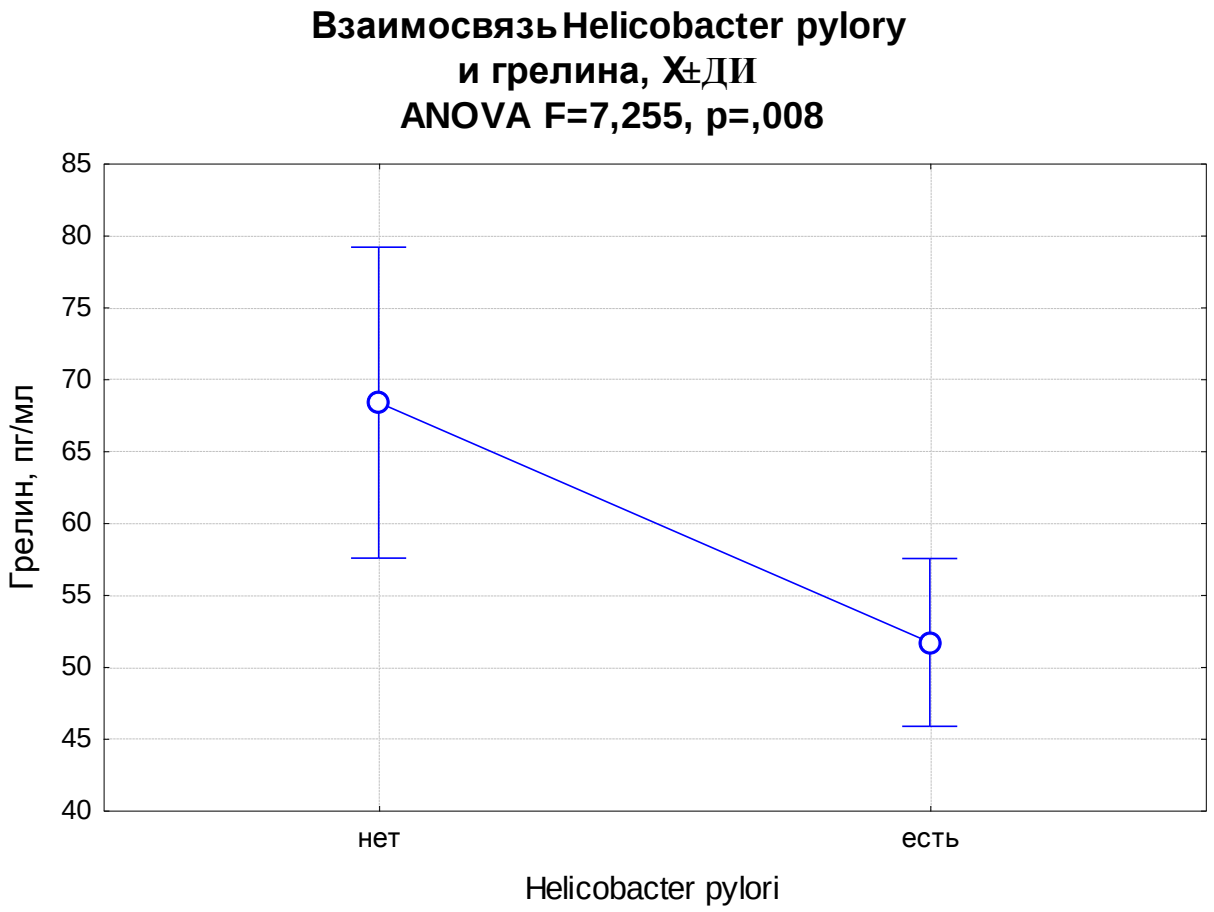

Рис. 12. Показатели уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от обсеменённости Helicobacter pylori (Hp).

Выявлено достоверное снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от наличия обсеменённости Helicobacter pylori (Hp).

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Недостаточность питания является важной проблемой пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом. Не вызывает сомнения взаимосвязь состояния нутриционного статуса и неблагоприятных исходов – заболеваемости и летальности. Всеми авторами подчеркивается актуальность своевременного выявления и соответствующей коррекции недостаточности питания.

Под недостаточностью питания чаще всего понимают БЭН, то есть нарушения, вызванные неадекватным потреблением нутриентов. Однако подобное узкое использование этого термина не всегда корректно для описания таких процессов, как потеря мышечной массы, снижение уровня белков плазмы и других изменений, присутствующих у пациентов на ГД. Более того, ряд авторов подчеркивает неудовлетворительный результат попыток коррекции нутриционного статуса только лишь путем интенсивного питания пациентов на диализе, без учета вклада анорексигенных и орексигенных гормонов (Graf L. et al., 2007). Метаболизм данных гормонов у указанной когорты пациентов изучен недостаточно хорошо, в результате чего в настоящий момент далеко не все механизмы формирования НП у пациентов на ГД хорошо понятны.

Все это позволило предпринять исследование с целью уточнения механизмов, участвующих в развитии НП, а также поиска наиболее точных и эффективных методов диагностики и коррекции НП у гемодиализных больных.

Для решения поставленных задач исследования были отобраны 102 пациента с терминальной почечной недостаточностью, получающие терапию хроническим гемодиализом. Строго контролировалось отсутствие у больных клинических состояний, которые сами по себе способны вызывать развитие

НП. Пациенты с синдромами мальдигестии и мальабсорбции исключались из исследования, контролировалось отсутствие эпизодов острых воспалительных реакций или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение месяца до момента обследования.

Потребление основных нутриентов по данным анализа пищевых дневников за 7 дней у большинства пациентов (62%) соответствовало нормативам, определенными европейскими рекомендациями по диализу ERA-EDTA (2007). Тем не менее, при определении нутриционного статуса с помощью комплексного метода нутриционной оценки у всех 100% пациентов выявлены признаки НП. Преимущественно определялась НП 1 и 2 степени тяжести: НП 1 степени определялась у 50 (25 мужчин и 25 женщин) больных (49 %), НП 2 степени у 48 (24 мужчины и 24 женщины) больных (47 %), 3 степень НП выявлена у 4 (1 женщина и 3 мужчин) пациентов (4 %). Два этих факта, а также литературные данные (Stenvinkel P. et al., 2000; Yao Q. et al., 2004), подтвердили факт мультифакторности генеза НП у пациентов на ГД: несмотря на адекватное потребление питательных веществ, под воздействием каких-либо иных причин развивается нарушение нутриционного статуса.

Изменение лабораторных показателей (общего белка, трансферрина и альбумина крови) по мере прогрессирования НП выявлялось даже при сохранении ИМТ в пределах нормы как у мужчин, так и у женщин. Несмотря на выявленную НП у 100% больных комплексным методом нутриционной оценки, расчетные показатели ФМТ/РМТ у женщин и мужчин характеризовались тенденцией к норме. Это подтверждает факт, что гипоальбуминемия - более чувствительный и надежный маркер наличия и тяжести НП (Chertow G.M. et al., 2000; Holland D.C. et al., 2001; Kaysen G.A., Levin N.W., 2002) по сравнению с инструментальными методами. Данные результаты подтверждают неоднократно высказываемое мнение о неправомочности использования ИМТ как единственного критерия для оценки НС (Kutner N.G., Zhang R., 2001; Beddhu S. et al., 2003). Расчетные

индексы для диализных больных являются "поздними" маркерами изменения нутриционного статуса. В то же время детальная оценка состава тела является намного более точным, а главное, ранним методом, позволяющим улавливать изменения состава тела пациентов как основного показателя нутриционного статуса на ранних этапах развития НП.

При оценке компонентного состава тела как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы варьировали в пределах варианта нормы, а у женщин – по данным калиперометрии были незначительно повышенными, а по данным биоимпедансометрии не превышали предельно допустимые значения, но при этом были достоверно выше, чем у мужчин. Показатели же мышечной массы были снижены и у мужчин, и у женщин, независимо от используемого метода определения. Учитывая данные о ведущей роли для выживаемости больных не столько жировой, сколько мышечной массы у пациентов с почечной недостаточностью (Barazzoni R. et al., 2010), данный факт представляется имеющим важное прогностическое значение.

Принимая во внимание доказанный многокомпонентный генез НП у пациентов на ЗПТ, важную роль органов ЖКТ, мы предположили существование факторов, влияющих на развитие НП, связанных с особенностями морфологических и, соответственно, функциональных изменений слизистой оболочки желудка.

Каждому пациенту была проведена ФГДС, при этом оценивалось состояние органов верхних отделов пищеварительного тракта, морфологические изменения слизистой оболочки желудка, персистенция HP.

При эндоскопическом обследовании у каждого пациента была проведена оценка атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка как визуальным методом (речь идет о видимом ad

oculus рельефе слизистой оболочки, который отражает макроскопические признаки атрофии), так и по данным морфологического исследования.

Следует отметить, что в нашем исследовании частота выявляемости указанных гистологических изменений обоими методами была практически одинакова. Тем не менее, ряд авторов (Wee A. et al., 1990; Nieves M. et al., 1992; Chattopadhyay G. et al., 1997) отмечает наличие значимой разницы между заключениями эндоскописта и описаниями гистологических препаратов, в связи с чем было проведено статистическое сравнения оценки атрофических изменений слизистой желудка визуальным методом и по данным морфологического обследования. В результате было выяснено, что вероятность ошибки выявления и невыявления атрофии слизистой тела желудка визуальным методом оценки практически одинакова. Чувствительность визуального метода оценки слизистой желудка 75,8%, специфичность 32,5%, визуальным методом оценки слизистой желудка атрофия выявляется у больных в 1,7 раза чаще, чем у здоровых (отношение правдоподобия положительного результата), а отсутствие атрофии по данным визуального метода оценки слизистой желудка у больных в 1,36 раза реже, чем у здоровых (отношение правдоподобия отрицательного результата). Следовательно, визуальный метод оценки слизистой желудка слабо специфичен для выявления атрофии слизистой тела желудка. С учетом более высокой чувствительности и специфичности морфологического метода для выявления атрофических изменений слизистой оболочки желудка, именно он использовался нами в дальнейшем для статистического анализа.

Нарушение процессов регенерации, характеризующееся наличием желудочных ямок различной конфигурации, их расширением, штопорообразной извитостью, тесным прилеганием друг к другу, ложными эпителиальными выростами, умеренным клеточным и ядерным полиморфизмом, гиперхромностью ядер, с образованием двух-, трехрядные структур, с клетками без признаков секреции, с большим количеством

митозов, - было выявлено в подавляющем количестве гастробиоптатов (97% и 85,5% биопсий из антрального отдела и тела желудка, соответственно). Достаточно изучена взаимосвязь между наличием Hp-инфекции и нарушением клеточного обмена (дисрегенерацией слизистой оболочки желудка), при длительном течении приводящим в том числе к атрофии, метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка (Шакурова Н.Р., 2009).

Нами были получены данные, говорящие о высокой частоте встречаемости атрофических изменений как в слизистой оболочке антрального отдела, так и тела желудка. В антральном отделе желудка атрофия СОЖ 1 степени была представлена у 33% пациентов, атрофия 2 степени у 27%, атрофия 3 степени у 5%. Отсутвовали атрофические изменения у 35%. При исследовании гастробиоптатов слизистой оболочки тела желудка была выявлена схожая морфологическая картина: атрофия 1 степени у 41%, 2 степени – у 16%, 3 степени – у 2%, отсутствие атрофии определялось у 39% пациентов. Нарушение процессов регенерации было выявлено в подавляющем количестве гастробиоптатов (97% и 85,5% биопсий из антрального отдела и тела желудка, соответственно).

Известно, что центральную роль в развитии атрофических изменений играет обсемененность слизистой оболочки желудка хеликобактером. Сегодня хорошо изучена последовательность структурных изменений СОЖ, возникающих при ее колонизации Hp (так называемый «каскад Correa») (Correa P., 1992). Эти микроорганизмы, благодаря наличию у них ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной, итд) и способности вырабатывать цитотоксины проникают в межклеточные пространства, приводят к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускают каскад иммуновоспалительных реакций. Так протеазы, освобождающиеся полиморфно-ядерными лейкоцитами в ответ на инфекцию, разрушают эпителий желез СОЖ, что в итоге ведет к развитию атрофии (Dixon M.F., 2001) Гастритические изменения, первоначально поверхностные и локализованные

в антральном отделе, со временем распространяются и на фундальный отдел, становлясь диффузными, и в дальнейшем с частотой 1-3% в год приобретают атрофический характер. Кроме того, Hp способствует выработке антител, которые перекрестно реагируют с париетальными клетками и могут вызывать их атрофию (Шептулин А.А., 2012).

В нашем исследовании пациенты, у которых было выявлено наличие HP, - 77 %, достоверно преобладали над пациентами с отрицательным результатом теста на HP – 23%, что не противоречит мировым данным о значительной распространенности хеликобактерной инфекции среди гемодиализных больных (Rasmi Y. et al., 2012).

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка выявлено достоверное снижение всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии. Схожие взаимосвязи были выявлены и при анализе влияния степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка по данным морфологического обследования на основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии. Определялось так же достоверное снижение уровня альбумина и общего белка.

Наличие инфекции Hp в слизистой желудка приводит к достоверному снижению уровня общего белка сыворотки крови и достоверному снижению уровня трансферрина сыворотки крови, при этом присутствие Hp в слизистой желудка достоверно не влияет на уровень альбумина сыворотки крови. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от обсемененности слизистой желудка Hp.

Данная выраженная взаимосвязь атрофии СОЖ и развития НП у пациентов на гемодиализе позволила высказать предположение об участии СОЖ в продукции и метаболизме одного из значимых факторов, влияющих на нутриционный статус.

Абсолютное большинство авторов под атрофическими изменениями в СОЖ понимает уменьшение количества и размеров желез, упрощение их клеточного состава или метаплазию желудочного эпителия в кишечный (Аруин Л.И. и соавт, 2008). Исходя из функции желез, возможно развитие функциональной недостаточности: экзокринной, эндокринной или смешанного типа. При этом наличие признаков экзокринной недостаточности (мальабсорбции, мальдигестии) являлось критерием исключения при формировании группы исследования.

Принимая во внимание данные о важном влиянии орексигенного гормона грелина, образующегося в желудке, на нутриционный статус, а также результаты японских ученых, утверждающих, что атрофические изменения при терминальной почечной недостаточности затрагивают эндокринные клетки желудка (Kasacka I., 2003), представлялось целесообразным исследование концентрации данного гормона в плазме пациентов с верифицированной НП, получающих терапию хроническим гемодиализом.

В современной литературе неоднократно приводились данные о повышенном уровне грелина у пациентов на гемодиализе (Schmidt A. et al., 2004; Jarkovska Z. et al., 2005; Guebre-Egziabher F. et al., 2005). Данный факт вступает в противоречие как с видимым отсутствием биологической активности данного гормона у больных на ГД, так и с положительными результатами эмпирического лечения НП препаратами грелина и агонистов его рецепторов данной категории больных.

Некоторую ясность в данный вопрос вносят работы Yoshimoto A. et al. (2002), показавших, что билатеральная нефрэктомия у мышей вызывала

повышение дезацил-грелина без существенных изменений уровня мРНК грелина и дезацил-грелина в желудке, главном сайте продукции грелина. Они же выявили, что почки играют важную роль как путь выведения и деградации дезацил-грелина. При этом известно, что ацилированный грелин проявляет биологическую активность, в то время как дезацилированный – нет. Влиянии ацилированной формы грелина на развитие недостаточности питания у пациентов с заболеваниями почек обсуждается в исследованиях Oner-Iyidogan Y. (2011), который связывает это воздействие с изменением уровня провоспалительных цитокинов.

Нас интересовал уровень ацил-грелина плазмы именно как активной формы гормона. При определении уровня ацил-грелина сыворотки крови снижение гормона ниже нормальных значений выявлялось у 62 больных (60,7 %), у 40 пациентов (39,3 %) было выявлено нормальное или несколько превышающее норму значение уровня ацил-грелина сыворотки крови. Достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола выявлено не было.

Аналогичные данные были получены Mafra D. (2010) в недавно проведенных исследованиях: выявлено снижение именно активной ацилированной формы грелина у больных, получающих терапию хроническим гемодиализом.

Данный факт имеет важное клиническое значение. В работах Suneja M. et al. (2011) показано, что что комбинация высокого уровня лептина, PPY и NPY в сочетании со сниженным уровнем ацил-грелина может вызывать повышение артериального давления, уменьшение вазодилатации и вызывать гипертрофию сердца, и все это может вызывать сердечно-сосудистые катастрофы, которые часто являются причиной заболеваемости и смертности у гемодиализных пациентов. Об ассоцииации низкого уровеня ацил-грелина с развитием кардиоваскулярной патологии у гемодиализных пациентов говорится и в других работах (Chou C.C. et al., 2010).

Mak R.H. et al. (2011) рассматривают грелин как предиктор смертности гемодиализных больных. Согласно их мнению, пациенты с ТПН, имеющие НП, системное воспаление, низкий уровень ацил-грелина и высокий лептина, имеют самый высокий риск сметности и должны иметь наибольшую пользу от лечения грелином.

Все вышеперечисленны факты побудили нас изучить связь уровня ацил-грелина сыворотки крови и показателей недостаточности питания.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалась достоверное снижения уровня общего белка, альбумина и уровня трансферрина крови. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови. Величина показателя Kt/V, показатели кислотно – основного состояния также достоверно не изменились в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалась достоверное снижения как ИМТ, так и отношение ФМТ/РМТ. Выявлено достоверное снижения величины жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови. Также получены достоверные различия между величиной мышечной массы и по данным биоимпедансометрии, и по данным калиперометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Данные результаты говорят несомненной о связи снижения уровня ацил-грелина и ухудшения нутриционного статуса пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом. Исходя из этого, коррекция уровня ацил-грелина представляется важной клинической задачей.

Причины нарушения баланса активной и неактивной форм гормона остаются неясными и вероятно, могут быть связаны с изменением

функциональной активности слизистой оболочки желудка как основного сайта продукции и активации грелина, обусловленной ее морфологической модификацией. Подобное предположение о роли атрофии слизистой оболочки желудка как ключевого фактор в формировании уровня ацил-грелина плазмы уже было высказано Kawashima J. et al. (2009). С целью предотвращения развития атрофического гастрита целесообразно проведение эрадикационной терапиии. Согласно данным Osawa H. (2008), после эрадикации Hp отмечается многократное повышение экспрессии желудочной мРНК препрогрелина.

В настоящее время активно изучается возможность влияния на уровни ацилированного грелина. Tong J. et al (2013) внесли предложение об инфузии непосредственно ацилированного грелина с целью влияния на углеводный обмен и нутриционный статус.

Другим перспективным направлением для коррекции недостаточности питания, ассоциированной со снижением ацил-грелина, представляется терапия урокортином1 (Wang L. et al., 2013). Центральная роль в этих исследованиях пренадлежит недавно обнаруженному пептиду урокортину 1 (Urocortin 1) - пептиду, гомологичному кортикотропин-релизинг фактору (CRF) (Fatima A. et al., 2013). Исследования возможностей регуляции этой системы находятся в самом начале развития.

Подводя итог вышеизложенному, мы считаем необходимым подчеркнуть, что недостаточность питания у пациентов на гемодиализе является масштабной медицинской проблемой, междисциплинарный характер которой требует объединения усилий врачей различных специальностей (терапевтов, эндокринологов, нефрологов, гастроэнтерологов). В нашем исследовании было показано, что HP-ассоциированный атрофический гастрит тесно связан со снижением уровня ацил-грелина и развитием недостаточности питания у пациентов на гемодиализе. Никто из пациентов, включенных нами в исследование, никогда ранее не обследовался на предмет морфологического состояния СОЖ и уровня ацил-грелина и не получал терапии, направленной

на нормализацию баланса орексигенных и анорексигенных гормонов. Повышение осведомлённости врачей различных специальностей о клиническом значении хеликобактерной инфекции, атрофических изменений СОЖ, уровня ацил-грелина сыворотки крови и совершенствование тактики ведения указанных пациентов, по нашему мнению, является одним из наиболее значимых направлений развития медицинской помощи больным с терминальной почечной недостаточностью, получающим терапию хроническим гемодиализом. Кроме того, целесообразно проведение дальнейших научных исследований, направленных на уточнение механизмов развития НП у гемодиализных пациентов и методов ее коррекции.

ВЫВОДЫ.

1. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом, отмечается высокая распространенность атрофических изменений слизистой оболочки желудка (41-67%) и большой процент (77%) обсемененности слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori.

2. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом, с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка имеется достоверное снижение жировой и мышечной масс тела, что может свидетельствовать о ее патогенетической роли в развитии недостаточности питания.

3. Обсемененность слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori способствует развитию недостаточности питания у пациентов на гемодиализной терапии.

4. Атрофия слизистой оболочки желудка и наличие Helicobacter pylori у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, приводит к снижению ацил-грелина сыворотки крови.

5. Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови является важным патогенетическим звеном в развитии недостаточности питания у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При обследовании пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, целесообразно проведение эзофагогастродуоденоскопии и получение гастробиоптатов для выявления морфологических изменений слизистой оболочки желудка, а также определение персистенции хеликобактерной инфекции.
2. У гемодиализных пациентов с подтверждеными атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и недостаточностью питания необходимо определение уровня ацил-грелина сыворотки крови.
3. У пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, при наличии инфекции Helicobacter pylori для профилактики и адекватной коррекции недостаточности питания показано проведение эрадикационной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л. Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника// М.: «Триада-Х», 1998. –с. 483-496.
2. Аруин Л.И. Значение биопсий при язвенной болезни// арх. Патологии, 1989 – Т.51, №7. – с. 70-76.
3. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1997. T.YIII. N3. с. 82-85.
4. Анашкин В. А., Перлин Д. В., Хасабов Н. Н., Яковенко А. В., Яковенко Э.П., Обуховский Б. И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и распространенность Helicobacter pylori инфекции у больных после трансплантации почки// "Нефрология и диализ", Т. 5, 2003 г., №4.
5. Барановский А. Ю., Кондрашина Е.А., Назаренко Л.И. Диетология: Руководство. 4-е изд. /Под ред. А.Ю.Барановского – СПб.: Питер, 2012.- с.1024.
6. Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки// СПБ. Фолиант, 2005 год – с.6-15.
7. Григорьева Н.Д. Диетическая коррекция метаболических нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05. / СПбГМУ– Санкт-Петербург, 1999 – с.18.
8. Дружинин П.В., Новиков Л.Ф., Лысиков Ю.А. Основы нутрициологии. Концепция рационального и сбалансированного питания (часть 1) // НИИ Питания РАМН. - 2010 – с.120.
9. Луфт В. М., Хорошилов И. Е. Нутриционная поддержка больных в клинической практике// ВмедА, СПб. – 1997- с.120.

10. Мартиросов Э.Г. Методы определения и оценки физического развития // Спортивная медицина и лечебная физкультура / Под ред. А.И. Журавлевой, Н.Д. Граевской. – М.: Медицина, 1993 – с.117-138.

11. Матюшечкин Е.В., Шишкин А.Н., Серебряная Н.Б., Кареев В.Е., Тимоховская Г.Ю. Цитокиновый статус и клинико-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию // Нефрология 2007; 11 (4): с.64-69.

12. Милованов Ю.С. Нутритивный статус у больных ХБП на додиализном этапе// Вестник научно-технического развития, ФППО (В) ММА им. И.М. Сеченова – 2010.- №3(31), с.11-23.

13. Петрова Н.Н., Яковенко И.А. Качество жизни больных при лечении хронической почечной недостаточности методом гемодиализа // Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 г., Санкт-Петербург, Россия – СПб.- 1996.– с. 83 – 85.

14. Райхельсон К.Л. Влияние нутриционного статуса и гастродуоденальной патологии на прогноз и течение терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек): Автореф. дис. канд. мед. наук.– 14.00.05. / МАПО СПб.– Санкт-Петербург, 1999.– с.24.

15. Рудман Д. Оценка состояния питания // Внутренние болезни /Браунвальд Е., Иссельбах К.Дж., Петерсдорф Р.Г.(Пер. с англ., в 10 кн.).– М.: Медицина- 1993.–Кн. 2.– с. 379.

16. Румянцев А.Ш., Коростелева Н.Ю. Влияние физических тренировок на белковый катаболизм при терапии гемодиализом // Нефрология– 1998.–Т. 2, № 2. - с. 80-83.

17.Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б., Панина И.Ю. Пищеварительная система // Лечение хронической почечной недостаточности / Под ред. С.И. Рябова. – СПб.: Фолиант- 1997. – с. 11-25.

18.Самсонов В.А. Язвенная болезнь. Новые материалы к патоморфологии основных ее форм. - Петрозаводск: Карелия -1975. – с.261.

19.Хорошилов И.Е., Панов П.Б., под ред. А.В. Шаброва. Клиническая нутрициология // Учеб.пособие, ЭЛБИ-СПб. - 2009- с.284.

20.Шакурова Н. Р. Особенности патоморфоза слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки при Helicobacter pylori-ассоциированной язвенной болезни с различными вариантами клинического течения. Автореф. дис. канд. мед. наук.– 14.00.05 - внутренние болезни 03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология/ ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.- Томск- 2009. – с.3.

21.Шептулин А.А., Инфекция Helicobacter pylori и рак желудка: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2012.- с. 77-82.

22.Шилова Е.М., Козловской Л.В. Коррекция нутритивных нарушений у больных хронической болезнью почек на додиализном этапе// Учебное пособие, Издательский дом «Русский врач», Москва. - 2009 –с. 4-13.

23.Шостка Г. Д., Долгодворов А. Ф., Команденко М. С. Показания к началу гемодиализной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.–1999.–Т. 3, № 1.–с. 14-19.

24. Яковенко А.А., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г., Бовкун И.В., Румянцев А.Ш., Вадюхина М.В. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом// Нефрология - 2008. Т. 12. № 3. с. 56-65..

25. Яковенко А.А., Кучер А.Г., Румянцев А.Ш. Значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом //Нефрология - 2010. Т. 14. № 1. с. 56-62.

26. Яковенко А.А. Особенности развития недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05. / СПбГУ.– Санкт-Петербург, 2008.– 15 с.

27. Aguilera A., Codoceo R., Bajo M.A. et al. Helicobacter pylori infection: a new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients.// Perit Dial Int.- 2001; 21 Suppl 3:p.152-6.

28. Alem A.M., Sherrard D.J., Weiss N.S. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease // Kidney Int.–2000.–Vol. 58, № 1.–P. 396-9.

29. Alvestrand A., Guttierez A. Relationship between nitrogen balance, protein, and energy intake in hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.–1996.–Vol. 11, Suppl. 2.–P. 130-133.

30. Armstrong D., Veldhuyzen S.J., Chung S.A. et al. Validation of a short questionnaire in English and French for use in patients with persistent upper gastrointestinal symptoms despite proton pump inhibitor therapy: the PASS (Proton pump inhibitor Acid Suppression Symptom) test. // J Gastroenterol. 2005 Jun;19(6): P.350-358.

31. Avram M.M., Goldwasser P., Erroa M. et al. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers // Am. J. Kidney Dis.–1994.–Vol. 23, № 1.–P. 91-98.

32. Barazzoni R., Zhu X., Deboer M., Datta R. et al. Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and

AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease // Clinica Medica-Department of Clinical, Morphological and Technological Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy, Kidney Int. 2010 Jan;77(1): P.269-285.

33. Bastani B., Meneely M., Schmitz P.G. Serum bicarbonate is an independent determinant of protein catabolic rate in chronic hemodialysis // Am. J. Nephrol.–1996.–Vol. 16, № 5.–P. 382-385.

34. Bayes B., Pastor M.C., Bonal J. et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.–2003.–Vol. 18, № 1.–P. 106-112.

35. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis (Review) // J. Am. Soc. Nephrol.–1995.–Vol. 6, № 5.–P. 1329-1341.

36. Bergström J., Alvestrand A., Fürst O. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition // Kidney Int.–1990.–Vol. 38.–P. 108-114.

37. Bergstrom J., Lindholm B., Lacson E. et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? // Seminars Dial.–2000.–Vol. 13.–P. 163-175.

38. Beto J.A. Which diet for which renal failure: making sense of the options // J. Am. Diet. Assoc.–1995.–Vol. 95, № 8.–P. 898-903.

39. Beto J., Bansal V.K., Hart S. et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis // J. Renal Nutr.–1999.–Vol. 9, № 1.–P. 2-8.

40. Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Gutman R.A. et al. Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure // Am. J. Clin. Nutr.–1980.–Vol. 33, № 7.–P. 1567-1585.

41. Broglio F., Gottero C., Arvat E., Ghigo E. Hormone Research, Endocrine and Non-Endocrine Actions of Ghrelin // Hormone Research 2003; 59 (3): P.109-117.

42. Brunger M., Hulter H.N., Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans // Kidney Int.–1997.–Vol. 51.–P. 205-215.

43. Büscher A.K., Büscher R., Hauffa B.P., Hoyer P.F. Alterations in appetite-regulating hormones influence protein-energy wasting in pediatric patients with chronic kidney disease// Pediatr Nephrol. 2010 Nov;25(11): P. 295-301.

44. Beddhu S., Pappas L.M., Ramkumar N. et al. Effect of body size and body composition on survival in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol.–2003.–Vol. 14, № 9.–P. 2366-2372.

45. Canan O., Ozcay F., Ozbay-Hosnut F. et al. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal lesions in children with chronic kidney disease stage V// Pediatr Nephrol. 2012 Dec;27(12): P.2269-74.

46. Cano A.E., Neil A.K., Kang J.Y. et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis // Am J Gastroenterol 2007; 102 (9): P.1990-1997.

47. Cano N., Feinandes J.P., Lacombe P. et al. Statistical selection of nutritional parameters in hemodialyis patients // Kidney Int.–1987.–Vol. 32, Suppl. 22.–P. 5178-5180.

48. Carvalho K.T., Silva M.I.B., Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure // J. of Renal Nutr.–2004.–Vol. 14, № 2.–P. 97-100.

49. Chan W., Valerie K.C., Chan J.C.M. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: Growth hormone resistance and nutritional intake // Kidney Int.–1993.–Vol. 43, № 4.–P. 790-795.

50. Chattopadhyay G., Basu K., Mukherjee S., Hazra B.R. Gastroduodenal mucosa in peptic ulcer: endoscopic and histological assessment// Trop Gastroenterol. 1997 Oct-Dec;18(4): P.156-9.

51. Chen Y.-C., Chen H.-H., Yen J.-C., Chen S.-Y. Body composition in hemodialysis patients – is it different from that of normal subjects? // Clin. Nephrol.–2000.–Vol. 53, № 4.–P. 291-295.

52. Chertow G.M., Bullard A., Lazarus J.M. Nutrition and the dialysis prescription // Am. J. Nephrol.-1996.-Vol. 16, № 1.-P. 79-89.

53. Chertow G.M., Lowrie E.G., Wilmor D.W. et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol.–1995.–Vol. 6, № 1.–P. 75-81.

54. Chertow G.M., Lazarus J.M., Lew N.L. et al. Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients // Kidney Int.–1997.–Vol. 51.–P. 1578-1582.

55. Chertow G.M., Jacobs D.O., Lazarus J.M. et al. Phase angle predicts survival in hemodialysis patients // J. Ren. Nutr.–1997.–Vol. 7.–P. 204-207.

56. Chertow G.M., Ackert K., Lew N.L. et al. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients // Kidney Int.–2000.–Vol. 58, № 6.–P. 2512-2517.

57. Chou C.C., Bai C.H., Tsai S.C., Wu M.S. Low serum acylated ghrelin levels are associated with the development of cardiovascular disease in hemodialysis patients// Intern Med. 2010;49(19): P.2057-64.

58. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation, 2000.

59. Cohn S.H., Brenna B.L., Yasumura S. et al. Evaluation of body composition and nitrogen content of renal patients on chronic dialysis as determined by total body neutron activation // Am. J. Nephrol.–1983.–Vol. 38, № 1.–P. 52-58.

60. Collins A.J., Ma J.Z., Umen A., Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patients survival // Am. J. Kidney Dis.–1993.–Vol. 23, № 2.–P. 272-282.

61. Cooper B.A., Bartlett L.H., Aslani A. et al. Validity of subjective global assessment as a nutritional market in end-stage renal disease // Am. J. Kidney Dis.–2002.–Vol. 40.–P. 126-132.

62. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention// Cancer Res. 1992 Dec 15;52(24):6735-40.

63. Coskun C., Kural A., Döventas Y., Koldas M., Ozturk H., Inal B.B., Gümüs A. Hemodialysis and protein oxidation products.// Ann N Y Acad Sci. 2007 Apr;1100:404-8.

64. Daugirdas J.T. Simplified equations for monitoring Kt/v, PCRn, eKt/v, and ePCRn // Adv. Ren Replace Ther.–1995.–Vol. 2.–P. 295 – 304.

65. Date Y., Kojima M., Hosoda H. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.// Endocrinology. 2000 Nov;141(11): P.4255-61.

66. Deboer M.D., Zhu X., Levasseur P.R., Inui A. et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile // Endocrinology 2008; 149 (2): P.827-835.

67. Delege M.H., Kirby D.F. Nutrition and renal disease // Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice / Kirby D.F., Dudrick S.J. – CRC Press: Boca Ratin-Ann Arbor-London-Tokyo, 1994.-P. 197-214.

68. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia // J. Clin. Invest.–1981.–Vol.67, № 2.–P. 563-568.

69. Dixon M.F. Prospects for intervention in gastric carcinogenesis: reversibility of gastric atrophy and intestinal metaplasia. Gut. 2001 Jul;49(1):P.2-4.

70. Don B.R., Rosales L.M., Levine N.W. et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients // Kidney Int.–2001.–Vol. 59.–P. 1114-1120.

71. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? // Nephrol. Dial. Transplant.-1997.–Vol. 12, № 11.–P. 2225-2227.

72. Elsayed N.M., Hamed S.T., El-Khatib M.M., El-Shehaby A.M. The relation between dual energy x-ray absorptiometry measurement of body fat composition and plasma ghrelin in patients with end-stage renal disease// Saudi Med J. 2009 Jan;30(1): P.109-15.

73. European best practice guidelines on haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant.–2007.–Vol. 22, suppl.2.–P. 45–87.

74. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans // Endocrinology.–2004.–Vol. 145.–P. 2273-2282.

75. FAO/WHO. Energy and protein requirement // Report of a Joint FAO/WHO ad hoc Expert Committee. WHO. Techn. Rep. Ser. № 522. Geneva, 1973.–P. 61-64.

76. Fatima A., Andrabi S., Wolf G., Engelmann M., Spina M.G. Urocortin 1 administered into the hypothalamic supraoptic nucleus inhibits food intake in freely fed and food-deprived rats // Amino Acids. 2013 Mar;44(3): P.879-85.

77. Foley R.N., Parfrey P.S., Hamett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease // Am. J. Kidney Dis.–1996.–Vol. 28.–P. 53-61.

78. Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. et al. EBPG guideline on nutrition.// Nephrol Dial Transplant. 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87.

79. Fruhbeck G., Jebb S.A., Prentice A.M. Leptin: physiology and pathophysiology (Review) // Clinical physiology (Oxford).–1998.–Vol.18, № 5.–P. 399-419.

80. Garber A.J. Effects of paraphyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat // J. Clin. Invest.–1983.–Vol. 71, № 6.–P. 1806-1821.

81. Garidotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure // Nutrition.-1999.-Vol. 15, № 2.-P. 145-155.

82. Gilmour E.R., Hartley G.H., Goodship T.H.J. Trace elements vitamins in renal disease // Nutrition and the Kidney / Mitch W.E., Klahr S.–Boston : Little, Brown and Co., 1993.–P. 114-131.

83. Giemsa G. Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung. 1904, Centralbl f Bakt etc 37: P.308–311.

84. Gokal R. Quality of life in patients on replacement therapy of chronic renal failure // Kidney Int.–1993.–Vol. 43, Suppl.40.–P. 23-27.

85. Goldwasser P., Michel M.A., Collier S. et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationships with patients and vascular access survival // Am. J. Kidney Dis.–1993.–Vol. 22, № 1.–P. 215-225.

86. Graf L., Candelaria S., Doyle M,. Kaskel F. Nutrition assessment and hormonal influences on body composition in children with chronic kidney disease// Adv Chronic Kidney Dis. 2007 Apr;14(2): P.215-23.

87. Grzegorzewska A. Protein catabolic rate (PCR), dietary protein intake (DPI) and metabolic acidosis// Nephrol Dial Transplant. 1999 Sep;14(9):P.2266-7.

88. Guarnieri G., Toigo G., Fiotti N. et al. Mechanisms of malnutrition in uremia // Kidney Int.–1997.–Vol. 52, Suppl. 62.–P. S-41-S-44.

89. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G. Leptin, Adiponectin, and Ghrelin Dysregulation in Chronic Kidney Disease // J Renal Nutrition 2005; 15 (1): P.116-120.

90. Hakim R.M., Levin M. Malnutrition in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis.–1993.–Vol. 21.–P. 125-137.

91. Heaf J. Adynamic bone disease and malnutrition-inflammation-cachexia syndrome.// Kidney Int. 2007 Jun;71(12): P.1326.

92. Hirako M., Kamiya T., Misu N. et al. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure// J Gastroenterol. 2005 Dec;40(12): P.1116-22.

93. Holland D.C., Meers C., Lawlor M.E., Lam M. Serial prealbumin levels as predictors of outcomes in a retrospective cohort of peritoneal and hemodialysis patients // J. Ren. Nutr.–2001.–Vol. 11.–P. 129-138.

94. Jacob V., Le Carpentier J.E., Salzano S. et al. IGF-1 a marker of undernutrition in hemodialysis patients // Am. J. Clin. Nutr.–1990.–Vol. 52, № 1.–P. 39-44

95. Jarkovska Z., Rosicka M., Krsek M., Sulkova S. et al. Plasma ghrelin levels in patiens with End-Stage Renal Disease // Phisiological Research 2005 54: P.403-408.

96. Jobst E., Enriori P., Cowley M. The electrophysiology of feeding circuits. Trends // Endocrinology Metab 2004; 15: P.488-499.

97. Johansen K.L., Mulligan K., Schambelan M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving hemodialysis // J. Am. Med. Assoc.–1999.–Vol. 281, № 14.–P. 1275-1281.

98. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation // Geneva, Switzerland: World Health Organization.–2003.

99. Ikizler T.A., Wingard R.L., Sun M. et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol.–1996.–Vol. 7.–P. 2646-2653.

100. Ikizler T.A., Hakim R.M. Nutrition in end-stage renal disease // Kidney Int.–1996.–Vol. 50, № 2.–P. 343-357.

101. Ingenbleek Y., Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally dependent adaptive dichomony // Nutrition.–1999.–Vol. 25, № 4.–P. 305-320.

102. Iseki K., Kawazoe N., Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients // Kidney Int.–1993.–Vol. 44, № 1.–P. 115-119.

103. Ishimura E., Okuno S., Kim M. et al. Increasing body fat mass in the first year hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol.–2001.–Vol. 12, № 9.–P. 1921-1926.

104. Iwabuchi H., Matsuzaki K. The treatment of peptic ulcer in elderly CRF patients// Nihon Rinsho. 2002 Aug;60(8):P.1601-5.

105. Kalender B., Ozdemir A.C., Yalug I., Dervisoglu E. Antidepressant treatment increases quality of life in patients with chronic renal failure.// Ren Fail. 2007; 29(7): P.817-22.

106. Kasacka I. Review article – involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure // Acta Histochem 2003; 105 (4): P.319-327.

107. Kawashima J., Ohno S., Sakurada T., Takabayashi H., Kudo M., Ro S., Kato S. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis // J Gastroenterol. 2009;44(10): P.1046-54.

108. Kaysen GA, Kumar V. Inflammation in ESRD: causes and potential consequences// J Ren Nutr. 2003 Apr;13(2): P.158-60.

109. Kaysen G.A. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients: How to measure and how to distinguish // Nephrol. Dial. Transplant.–2000.–Vol. 15.–P. 1521-1524.

110. Kaysen G.A. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD // J. Am. Soc. Nephrol.–1998.–Vol. 9, № 12.–P. 2368-2376.

111. Kaysen G.A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences // J. Am. Soc. Nephrol.–2001.–Vol. 12.–P. 1549-1557.

112. Kaysen G.A., Rathore V., Shearer G.C., Depher Th.A. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients // Kidney Int.–1995.–Vol. 48, № 2.–P. 510-516.

113. Kaysen G.A., Levin N.W. Why measure serum albumin levels? // J. Ren. Nutr.–2002.–Vol. 12.–P. 148-150.

114. Kayali A.G., Young V.R., Goodman M.N. Sensivity of myofibrillar proteins to glucocorticoid induced muscle proteolysis // Am. J. Physiol.–1987.–Vol. 252.–P. E621-E626.

115. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // Kidney Int.–1998.–Vol. 54, № 1.–P. 236-244.

116. Kloppenburg W.D., Stegeman C.A., de Jong P.E., Huisman R.M. Relating protein intake to nutritional status in haemodialysis patients: how to normalize the protein equivalent of total nitrogen appearance (PNA)?// Nephrol Dial Transplant. 1999 Sep;14(9): P.2165-72.

117. Kopple J.D. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice.

guidelines for nutrition in chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis.–2001.– Vol. 37.–P. S66-S70.

118. Kopple J.D. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients // Am. J. Kidney Dis.–1994.–Vol. 24, № 6.–P. 1002-1009.

119. Korbonits M., Goldstone A., Gueorguiev M., Grossman A. Ghrelin – a gormone with multiple functions // Front Neuroend crinol 2004; 25: P.27-68.

120. Kojima M., Kangawa K. Drug Insight the function of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone // Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism 2006; 2 (2): P.234-237.

121. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.

Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. // Nature. 1999 Dec 9; 402(6762): P.656-60.

122. Krieg J.Jr., Santos F., Chan J.C.M. Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney // Kidney Int.–1995.–Vol. 48, № 2.–P. 321-336.

123. Kutner N.G., Zhang R. Body mass index as a predictor of continued survival in older chronic dialysis patients // Int. Urol. Nephrol.–2001.–Vol. 32, № 3.–P. 441-448.

124. Hakim R.M., Levin M. Malnutrition in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis.–1993.–Vol. 21, № 2.–P. 125-137.

125. Larsson J., Akerlind I., Permerth J., Hornqvist J.-O. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients // Eur. J. Surg.–1994.–Vol. 160, № 6–7.–P. 329-334.

126. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. et al. Serum albumin and mortality in the BUPA study //British United Provident. Assoc. Int. J. Epidemiol.–1994.–Vol. 23, № 1.–P. 38-41.

127. Lesourd B.M., Mazari L. Immune responses during recovery from protein-energy malnutrition // Clin. Nutr.–1997.–Vol. 16, Suppl. 1.–P. 37-46.

128. Louard R.J., Fryburg D.A., Gelfand R.A., Barrett E.J. Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm skeletal muscle // J. Clin. Invest.–1992.–Vol. 90.–P. 2348-2354.

129. Louden J.D., Roberts R.R., Goodship T.H.S. Acidosis and nutrition // Kidney Int.–1999.–Vol. 56, Suppl. 73.–P. S-85-S-88.

130. Lowrie EG. Chronic dialysis treatment: clinical outcome and related processes of care// Am J Kidney Dis. 1994 Aug;24(2):255-66.

131. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // Am. J. Kidney Dis.–1990.–Vol. 15, № 5.–P. 458-482.

132. Lowrie E.G., Huang W.H., Lew N.L., Liu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients // In: Friedman EA (ed). Death on Hemodialysis. Amsterdam: Kluwer Academic.–1994.–P. 121-141.

133. Mak R.H., Bettinelli A., Turner C. et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia // J. Clin. Endocrinol. Metab.–1985.–Vol. 60.–P. 229 – 233.

134. Mak R.H, Cheung W.W. Is ghrelin a biomarker for mortality in end-stage renal disease?// , Kidney Int. 2011 Apr;79(7): P.697-9.

135. Malatino L.S., Mallamaci F., Benedetto F.A. et al. Hepatocyte growth factor predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness in end-stage renal disease// Am J Kidney Dis. 2000 Nov;36(5): P.945-52.

136. Marcén R., Teruel J.L., de la Cal M.A., Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis// Nephrol Dial Transplant. 1997 Nov;12(11): P.2324-31.

137. Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y., Kojima M. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy // Journal of allergy and clinical Immunology (St Louis MO) 2006; 117 (3): P.705-706.

138. Mafra D. Are Ghrelin and Leptin Involved in Food Intake and Body Mass Index in Maintenance Hemodialysis // J Renal Nutritoin 2010 May;20(3):P.151-7.

139. Meier U., Gressner A. Endocrine regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. Clinical Chemistry 2004; 50 (9):P. 1511-1525.

140. Méndez-Sánchez N. Effect of Helicobacter pylori infection in gastric ghrelin expression and body weight // Gastroenterol 2007; 72 (4): P. 359-364.

141. Misra V., Misra S.P., Shukla S.K. Endoscopic and histological changes in upper gastrointestinal tract of patients with chronic renal failure // Indian J. Pathol Microbiol 2004; 47 (2): P.170-173.

142. Mitch W.E. Metabolic acidosis stimulates protein metabolism in uremia // Miner. Electrolyte Metab.–1996.–Vol. 2.–P. 62-65.

143. Mitch W.E., Price S.R., May R.S. et al. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism // Am. J. Kidney Dis.–1994.–Vol. 23, № 2.–P. 224-228.

144. Movilli E., Zani R., Carli O., Sangalli L. et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study// Nephrol Dial Transplant. 1998 Jul;13(7): P.1719-22.

145. Movilli E., Filippini M., Brunori G. et al. Influence of protein catabolic rate on nutritional status, morbidity and mortality in elderly uraemic patients on chronic haemodialysis: a prospective 3-year follow-up study// Nephrol Dial Transplant. 1995;10(4): P.514-8.

146. Nair K.S., Ford G.C., Ekberg K. et al. Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients // J. Clin. Invest.–1995.–Vol. 95.–P. 2926-2937.

147. Nardone G., Rocco A., Fiorillo M. Helicobarter pylory infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure // Helicobacter 2005; 10 (1): P. 53-58.

148. Naufel M.F., Bordon M., de Aquino T.M., Ribeiro E.B., de Abreu Carvalhaes Plasma levels of acylated and total ghrelin in pediatric patients with chronic kidney disease. JT Pediatr Nephrol. 2010 Dec;25(12): P.2477-82.

149. Niebauer J., Clark A.L., Anker S.D., Coats A.J. Three year mortality in heart failure patients with very low left ventricular ejection fractions.// Int J Cardiol. 1999 Aug 31;70(3): P.24.

150. Nieves M., Sulbarán J., Gaona C. et al. Gastroduodenitis and Helicobacter pylori in uremic patients// G E N. 1992 Apr-Jun;46(2): P.113-20.

151. Noori N., Kovesdy C.P., Dukkipati R. et al. Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation// Am J Nephrol. 2011;33(2): P.157-67.

152. Nordfors L., Lonnqvist F., Heimburger O. et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure // Kidney Int.–1998.–Vol. 54.–P. 1267-1275.

153. O'Keefe S.J., Dicker J. Is plasma albumin concentration useful in the assessment of nutritional status of hospital patients? // Eng. J. Clin. Nutr.– 1988.– Vol. 42, № 1.–P. 41-45.

154. Oksa H., Ahonen K., Pasternack A., Marnela K.-M. Malnutrition in hemodialysis patients // Scand. J. Urol. Nephrol.–1991.–Vol. 25, № 2.–P. 157-161.

155. Oldrizzi L., Rugiu C., De Biase V. et al. Factors influencing dietary compliance in patients with chronic renal failure on unsupplemented low-protein diet // Cotrib. Nephrol.–1990.–Vol. 81.–P. 9-15.

156. Oner-Iyidogan Y., Gurdol F., Kocak H., Oner P., Cetinalp-Demircan P., Caliskan Y., Kocak T., Turkmen A. Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients// J Ren Nutr. 2011 Jul;21(4): P.316-21.

157. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection // World J Gastroenterol 2008; 14 (41): P. 6327-6333.

158. Owen W.F., Lew N.L., Liu Y. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis // N. Eng. J. Med.–1993.–Vol. 329, № 14.–P. 1001-1006.

159. Owen W.F., Lowrie E.G. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients // Kidney Int.–1998.–Vol. 54.–P. 627-636.

160. Panzetta G. Protein intake does not depend on the dose of dialysis delivered--provided Kt/V is adequate.// Nephrol Dial Transplant. 1995 Dec;10(12): P.2286-9.

161. Parker T.F., Laird N.M., Lowrie E.G. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal // Kidney Int.–1983.–Vol. 23, Suppl. 13.–P. 42-49.

162. Pollock C.A., Allen B.J., Warden R.A. et al. Total - body nitrogen by neutron activation in maintenance dialysis // Am. J. Nephrol.–1990.–Vol. 19, № 1.–P. 38-45.

163. Pollock C.A., Ibels L.S., Ayass W. et al. Total body nitrogen as a prognostic marker maintemence dialysis // J. Am. Soc. Nephrol.–1995.–Vol. 16.–P. 82-88.

164. Popovic V. Ghrelin // Current Opinion in Endocrinology @ diabetes 2006; 13: P.70- 75.

165. Pressman M.R., Benz R.L. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure // Kidney Int.–1993.–Vol. 43, № 5.–P. 1134-1139.

166. Pupim L. B., Ikizler T. A. Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem: Review // Seminars in Dialysis (Cambridge, Ma).–2003.–Vol.16, № 3.–P. 224-232.

167. Rahmati M.A., Craig R.G., Homel P., Kaysen G.A., Levin N.W. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients// Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5): P.983-9.

168. Rasmi Y., Farshid S., Makhdomi K. Effect of duration on hemodialysis on prevalence of Helicobacter pylori infection// Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012 May;23(3): P. 489-92.

169. Reaich D., Channon S.M., Scrimgeour C.M. et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation // Am. J. Physiol.–1993.–Vol. 265.–P. 230-235.

170. Rocco A., Fiorillo M. Helicobarter pylory infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure // Helicobacter 2005; 10 (1): P. 53-58.

171. Ross R., Després J.P. Abdominal obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: contribution of physical activity/exercise// Obesity (Silver Spring). 2009 Dec;17 Suppl 3: P.S1-2.

172. Rosman J.B., Brandl M., Langer K. Amino acid profiles during prolonged dietary protein restriction // Contrib. Nephrol.–1990.–Vol. 81.–P. 188-193

173. Sanaka T., Shinole M., Audo M. et al. IGF-1 as an early indicator malnutrition in patients with end-stage renal disease // Nephron.–1994.–Vol. 67, № 1.–P. 73-81.

174. Sardesai V.M. Fundamentals of nutrition // In: Dekker M (ed) / Introduction to Clinical Nutrition. New York: Sardesai.–1998.–P. 1-13.

175. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modeling of dialysis therapy // Kidney Int.–1980.–Vol. 18, № 10.–P. 2-10.

176. Schaefer F., Chen Y., Tsao T. et al. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia // J. Clin. Invest.–2001.–Vol. 108.–P. 467-475.

177. Schmidt A., Fabrizii V., Maier C. et al . Normal regulation of elevated plasma ghrelin concentrations in dialysis patients // Wien Klin Wochenschr. 2004 Apr 30;116(7-8): P.235-9.

178. Schofield C., Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high ? // Bull. World Health Organ.–1996.–Vol. 74, № 2.–P. 223-229.

179. Scholze A., Tepel M. Role of leptin in reverse epidemiology in chronic kidney disease// Semin Dial. 2007 Nov-Dec;20(6): P.534-8.

180. Simonian H.P., Kresge K.M., Boden G.H., Parkman H.P. Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferents stimulation mediating ghrelin release // Neorogastroenterol Motil 2005; 17: P. 348-354.

181. Suneja M., Murry D.J., Stokes J.B., Lim V.S. Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes// Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011 Jan;300(1): P. E55-64.

182. Stenvinkel P., Heimburger O., Paultre F. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure // Kidney Int.–1999.–Vol. 55.–P. 1899-1911.

183. Stenvinkel P., Heimburger O., Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome) // Nephrol. Dial. Transplant.–2000.–Vol. 15, № 7.–P. 953-960.

184. Suhardjono, Malnutrition-inflammation syndrome in a hemodialysis population: the influence of polymorphic IL-6-174 and IL-10-1082 genes// Acta Med Indones. 2006 Jul-Sep;38(3): P.145-9.

185. Taylor M.S., Hwang Y., Hsiao P.Y. Ghrelin O-acyltransferase assays and inhibition// Methods Enzymol. 2012;514: P.205-28.

186. The European Helicobacter pylori Study Group (1997) Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht Consensus Report. Gut, 41: P.8–13.

187. Tong J., Prigeon R.L., Davis H.W. et. al. Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans // J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6): P. 2536-43.

188. Torun B., Chew F. Protein – energy malnutrition // Modern nutrition in Health and Disease. (8th ed.) / Shils M. E., Olson J. A., Shike M. – Williams and Wilkins.–1994.–P. 950-976.

189. Uribarri J., Protein catabolic rate may underestimate dietary protein intake in hemodialysis patients// Nephron. 1999 Jun;82(2): P.97-9.

190. Yang Y.J., Sheu B.S., Yang H.B., Lu C.C., Chuang C.C. Eradication of Helicobacter pylori increases childhood growth and serum acylated ghrelin levels // World J Gastroenterol. 2012 Jun 7;18(21):P.2674-81.

191. Yao Q., Lindholm B., Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients // Hemodialysis Int.–2004.–Vol. 8, № 2.–P. 118-129.

192. Young G.A., Swanepoel C.R., Croft M.R. et al. Anthropometry and plasma valine, amimo acids, and proteins in the nutritional assessment of hemodialysis patients // Kidney Int.–1982.–Vol. 21, № 3.–P. 492-499.

193. Yoshimoto A., Mori K., Sugawara A. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure//J Am Soc Nephrol. 2002 Nov;13(11):P.2748-52.

194. van der Lely A.J., Tschop M., Heiman M., Ghigo E. Biologycal, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin // Endocr Rev 2004; 25:P. 426-457.

195. Var C., Gültekin F., Candan F. et al. The effects of hemodialysis on duodenal and gastric mucosal changes in uremic patients// Clin Nephrol. 1996 May;45(5):P.310-4.

196. Verdery R.B., Goldberg A.P. Hypocholesterolemia as a predictor of death: A prospective study of 224 nursing home residents // J. Gerontol.–1991.–Vol. 46, № 3.–P. M84-M90.

197. Walser M. Dialysis and protein malnutrition // Kidney Int.–1999.–Vol.56, № 1.–P. 353.

198. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // Endocr. Rev.–2000.–Vol. 21.–P. 697-738.

199. Wang L., Stengel A., Goebel-Stengel M., Shaikh A., Yuan P.Q., Taché Y.

Intravenous injection of urocortin 1 induces a CRF2 mediated increase in circulating ghrelin and glucose levels through distinct mechanisms in rats// Peptides. 2013 Jan;39: P.164-70.

200. Wee A., Kang J.Y., Ho M.S. et al., Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter-like organisms// Gut. 1990 Oct;31(10):P.1093-6.

201. Wittert G., Chapman I. Physiology of gut hormones an overview // Current Opinion in Endocrinology and Diabetes (Hagerstown, Md) 2006; 13 (1): P.36-41.

202. Wolfson M., Strong C.J., Minturn D. et al. Nutritional status and limphocyte function in maintenance hemodialysis patients // Am. J. Clin Nutr.–1984.–Vol. 37, № 4.–P. 547 – 555.

203. Zizzari P., Halem H., Taylor J. et al. Endogenous ghrelin regulates episodic GH secretion by amplifying GH pulse amplitude evidence from antagonism of the GHS-R1a receptor // Endocrinology 2005; 146: P.3836-3842.