

А.Н. Шишкин

Актуальные клинические проблемы у  
полиморбидных диализных  
пациентов

Кафедра факультетской терапии медицинского  
факультета Санкт-Петербургского  
государственного университета



# Достижения нефрологии XX века

- Создание и внедрение методов заместительной почечной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа, пересадки почки)
- Разработка чувствительных и точных методов диагностики болезней почек
- Открытие аутоиммунной природы гломерулонефрита и разработка иммуносупрессивной терапии
- Изучение неиммунных механизмов прогрессирования болезней почек, разработка принципов нефропротекции



# Достижения нефрологии XX века

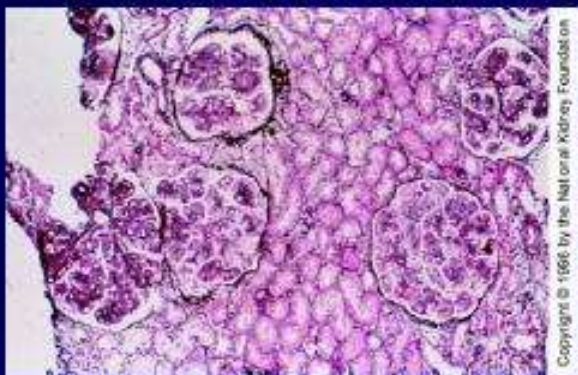
- Создание и внедрение методов заместительной почечной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа, пересадки почки)
- Разработка чувствительных и точных методов диагностики болезней почек
- Открытие аутоиммунной природы гломерулонефрита и разработка иммуносупрессивной терапии
- Изучение неиммунных механизмов прогрессирования болезней почек, разработка принципов нефропротекции

# *Актуальные проблемы современной нефрологии*

1. Рост числа «метаболических» поражений почек
2. Кризис медикаментозных схем терапии
3. Дистанцированность между современными исследованиями по раскрытию патогенетических механизмов прогрессирования заболеваний почек и практической медициной
4. Отсутствие комплексного подхода к вопросам профилактики.
5. Осложнения диализной терапии



**Хр. гломерулонефрит**



**Нефросклероз**

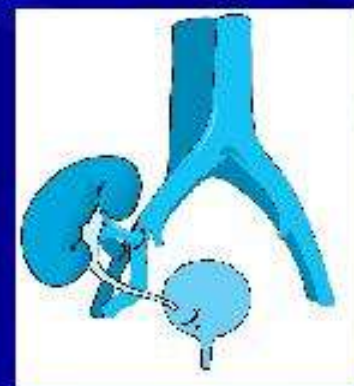
**ГД**



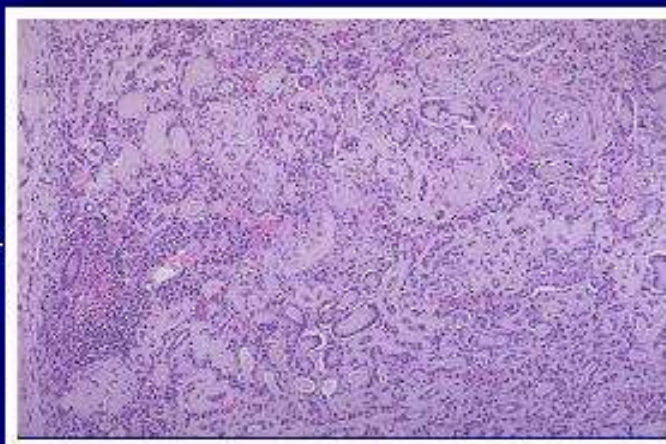
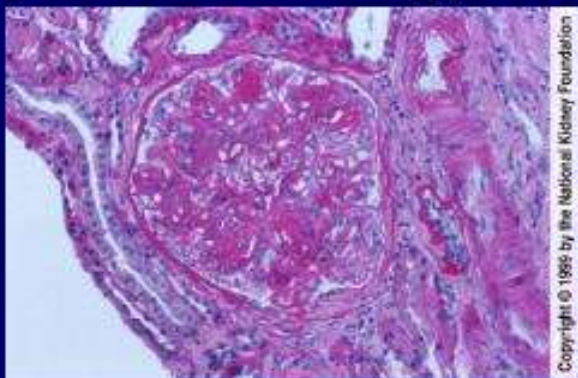
**ПД**



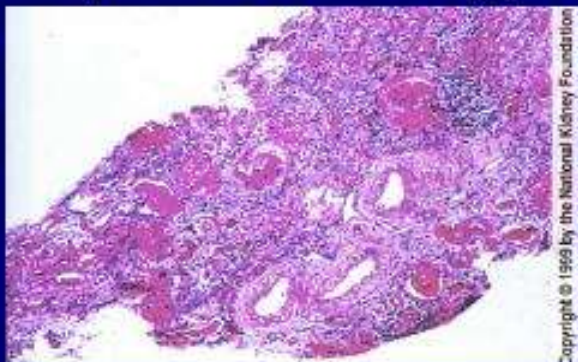
**АТП**



**Диабетическая нефропатия**



**Гипертоническая нефропатия**



**Терминальная ХПН**

# КОМОРБИДНОСТЬ

в 1970 году американский ученый, эпидемиолог, А. R. Feinstein впервые ввел понятие коморбидности (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь): наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него

# КОМОРБИДНОСТЬ

Каждый врач хорошо знает, что пациент сегодня – это носитель нескольких заболеваний, каждое из которых может ухудшать состояние больного, повышать риски инвалидизации и смерти.

Но вместе с тем, особенности медицинской статистики не позволяют судить о количестве подобных больных, поскольку все определяет основная патология, а другая не учитывается.



терапевт

кардиолог

эндокринолог

нефролог

?

ХБП



# Виды коморбидности

**Транссиндромальная коморбидность** — сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов, патогенетически взаимосвязанных между собой

**Транснозологическая коморбидность** — сосуществование у одного пациента двух и/или более заболеваний, не связанных между собой патогенетически

# ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

По данным крупных популяционных регистров (NHANTS III, Okinawa Study), распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет не менее 10%, достигая более 20% у отдельных категорий лиц (пожилые, диабет 2 типа).



## Таблица 1. Критерии определения ХБП

Пациент имеет ХБП при наличии следующих признаков

1. Повреждение почек  $\geq 3$  мес, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ\*, проявляющееся 1 или более признаками:

- изменениями в анализах крови или мочи;
- изменениями, выявленными при визуализационных исследованиях;
- изменениями, обнаруженными при биопсии почки.

2. СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение  $\geq 3$  мес с или без других признаков вышеприведенных повреждений почек

\* СКФ – скорость клубочковой фильтрации

## Таблица 1. Критерии определения ХБП

Пациент имеет ХБП при наличии следующих признаков

1. Повреждение почек  $\geq 3$  мес, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ\*, проявляющееся 1 или более признаками:

- изменениями в анализах крови или мочи;
- изменениями, выявленными при визуализационных исследованиях;
- изменениями, обнаруженными при биопсии почки.

2. СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение  $\geq 3$  мес с или без других признаков вышеприведенных повреждений почек

\* СКФ – скорость клубочковой фильтрации

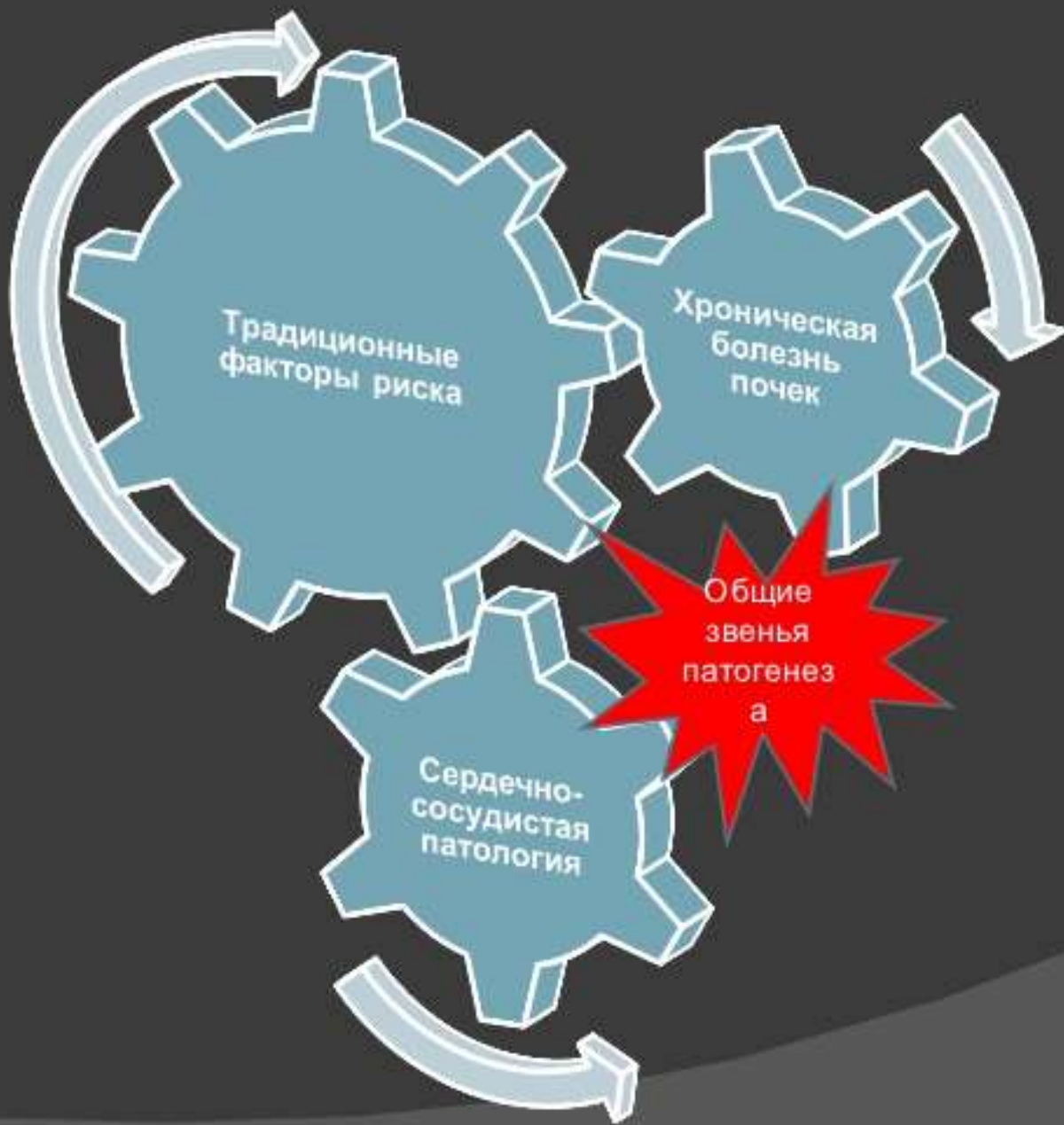
## ЭТИОЛОГИЯ

- Выделяют факторы риска развития ХБП, которые делят на
  - **предрасполагающие,**
  - **инициирующие повреждение почек**
  - **влиятельные на скорость прогрессирования**



**Таблица 2. Риск-факторы ХБП**

<b>Риск-факторы, определяющие возможное развитие ХБП</b>	<b>Риск-факторы, инициирующие ХБП</b>	<b>Риск-факторы, приводящие к прогрессированию ХБП</b>	<b>Риск-факторы конечной стадии ХБП</b>
<b>Семейный анамнез, отягощенный ХБП, снижение размеров и объема почек, низкая масса при рождении или недоношенность, низкий материальный статус и образовательный уровень</b>	<b>Наличие сахарного диабета 1 и 2 типов, гипертензии, аутоиммунные заболевания, инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь, обструкция мочевых путей, токсическое воздействие препаратов</b>	<b>Высокая степень протеинурии или гипертензии, недостаточный контроль гипергликемии, курение</b>	<b>Низкая диализная доза, временный сосудистый доступ, анемия, низкий уровень альбумина, позднее начало диализа</b>



# Система диагностики хронической болезни почек (ХБП)





# ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА

- Нарушения в ходе сеанса диализа (воздушная эмболия, кровопотери, тромбозы, гемолиз)
- Симптомы в ходе сеанса диализа и в междиализный период (головная боль, гипотония, рвота, лихорадка)
- Токсическое действие микроэлементов
- Амилоидоз
- Инфекционные осложнения
- **Сердечно-сосудистые осложнения**
- **Костно-суставные осложнения**
- Опухоли
- **Психические и неврологические нарушения**
- **Нарушения пищеварения**

# Причины смерти пациентов на диализе



# Полиморбидность на диализе



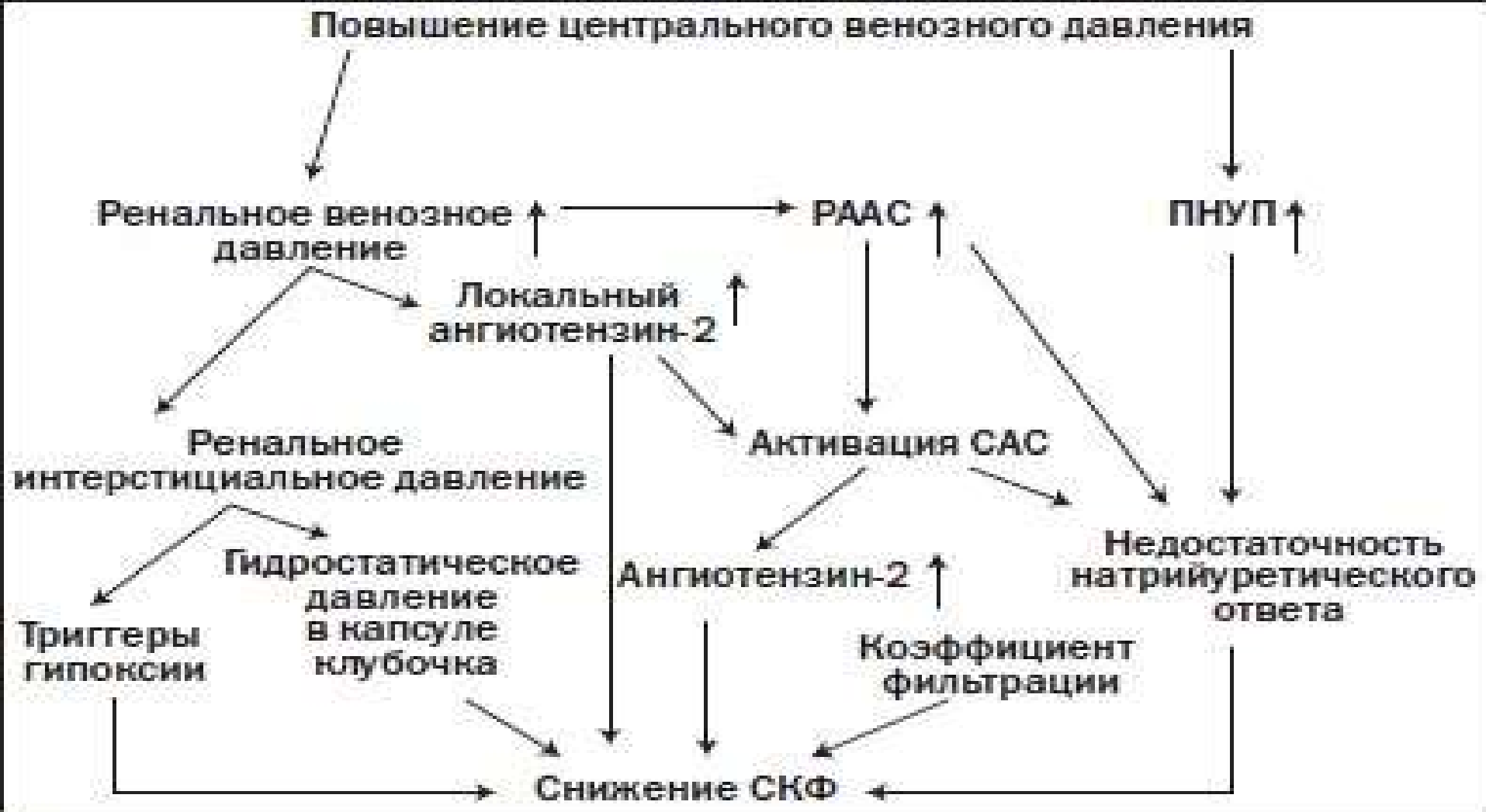
## КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

- **Кардиоренальный синдром** — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.



# Кардио-ренальный синдром

- Особенностью явилась декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома и выделение основных пяти его типов в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности (СН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу.



**Рисунок 2. Основные патофизиологические механизмы формирования кардиоренального синдрома (модифицирован из работы K. Damman, G. Navis, T.D.J. Smilde et al., 2007): ПНУП – предсердный натрийуретический пептид**

**Маркеры миокардиальной ишемии и некроза**

Миелопероксидаза, тропонин Т и I, МВ-КФК, холин, СЖК-связывающий протеин, миоглобин

**Маркеры провоспалительной активации**

sCD40L, ST-2, С-РП, миелопероксидаза, ФНО-альфа

**Маркеры метаболического риска**

Глюкоза натощак, С-РП, ЛПНП/окисленные ЛПНП, HbA1c

**Маркеры кардиоваскулярного ремоделирования**

МНУП, NT-pro-MНУП, NT-pro-ПНУП, MMP

**Маркеры биомеханического стресса**

МНУП, NT-pro-MНУП, NT-pro-ПНУП, ST-2, галектин-3

**Маркеры поражения почек**

Креатинин, микроальбуминурия, цистатин С, NGAL, ИЛ-18, молекула почечного повреждения-1



**Рисунок 3. Биомаркеры кардиоренального синдрома**

# Хроническая болезнь почек и кардиоваскулярная патология: параллельный путь к смерти.

## Кардиоренальный континуум

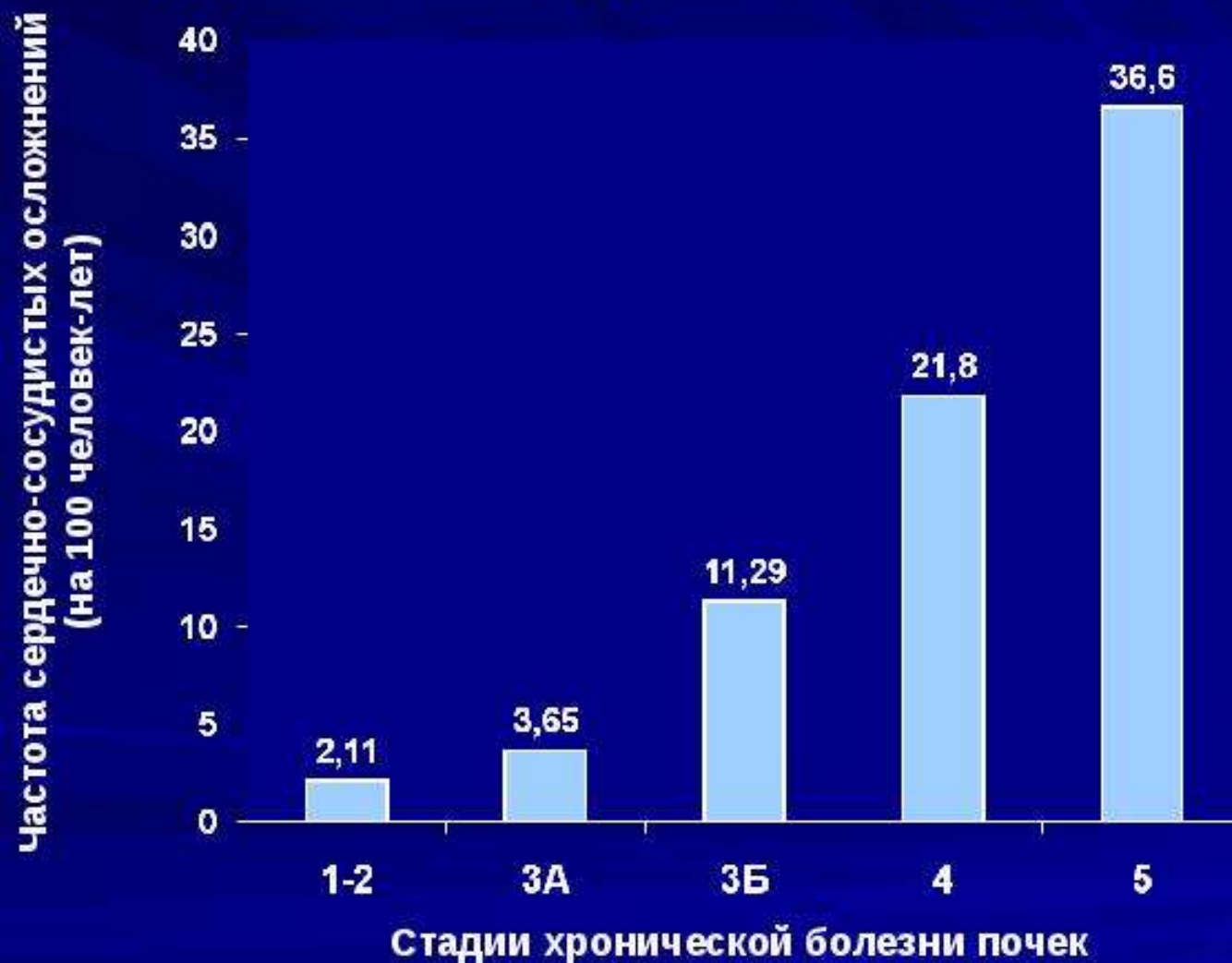


Хроническая болезнь почек

Кардиоваскулярное заболевание



# Хроническая болезнь почек 3-5 стадии многократно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний



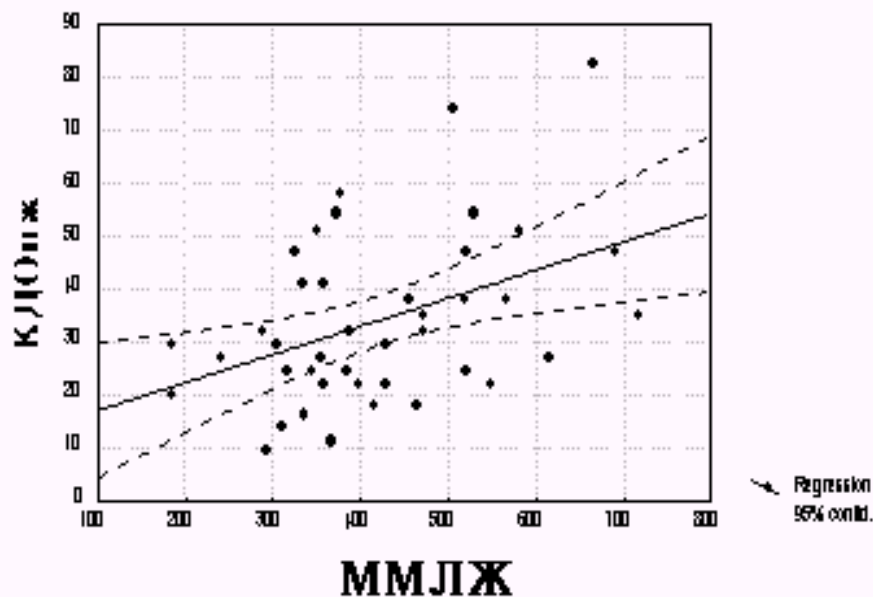
# ДИАЛИЗНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

На миокард влияют

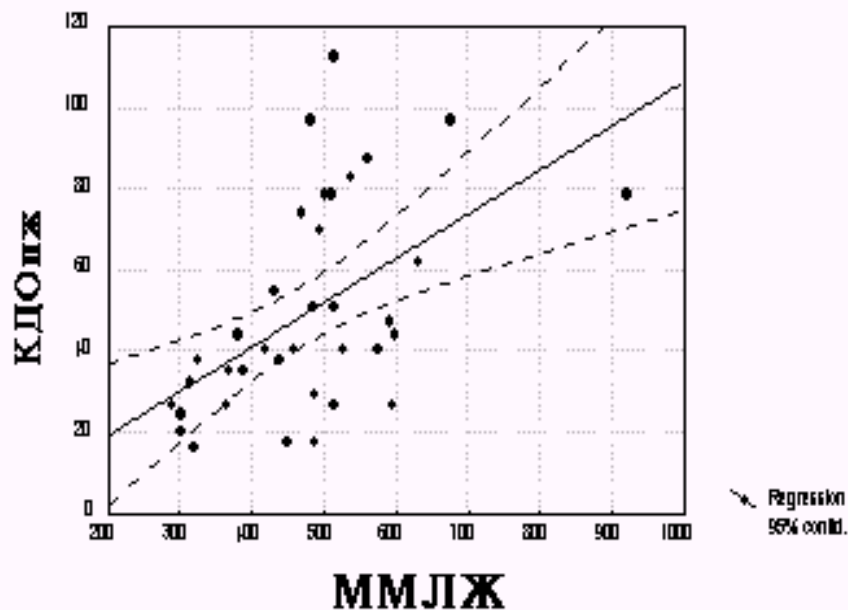
- как факторы преднагрузки (гиперволемическая гипергидратация, почечная анемия, гиперфосфатемия),
- так и постнагрузки (систолическая гипертензия уремический гиперальдостеронизм, синдром обструктивного ночного апноэ, аортальный стеноз за счёт кальцификации клапанов).

# Зависимость между конечным диастолическим объемом правого желудочка (КДОПЖ) и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в додиализной и гемодиализной группе

Correlation:  $r = ,42155$ ;  $p < 0,01$



Correlation:  $r = ,53792$ ;  $p < 0,01$

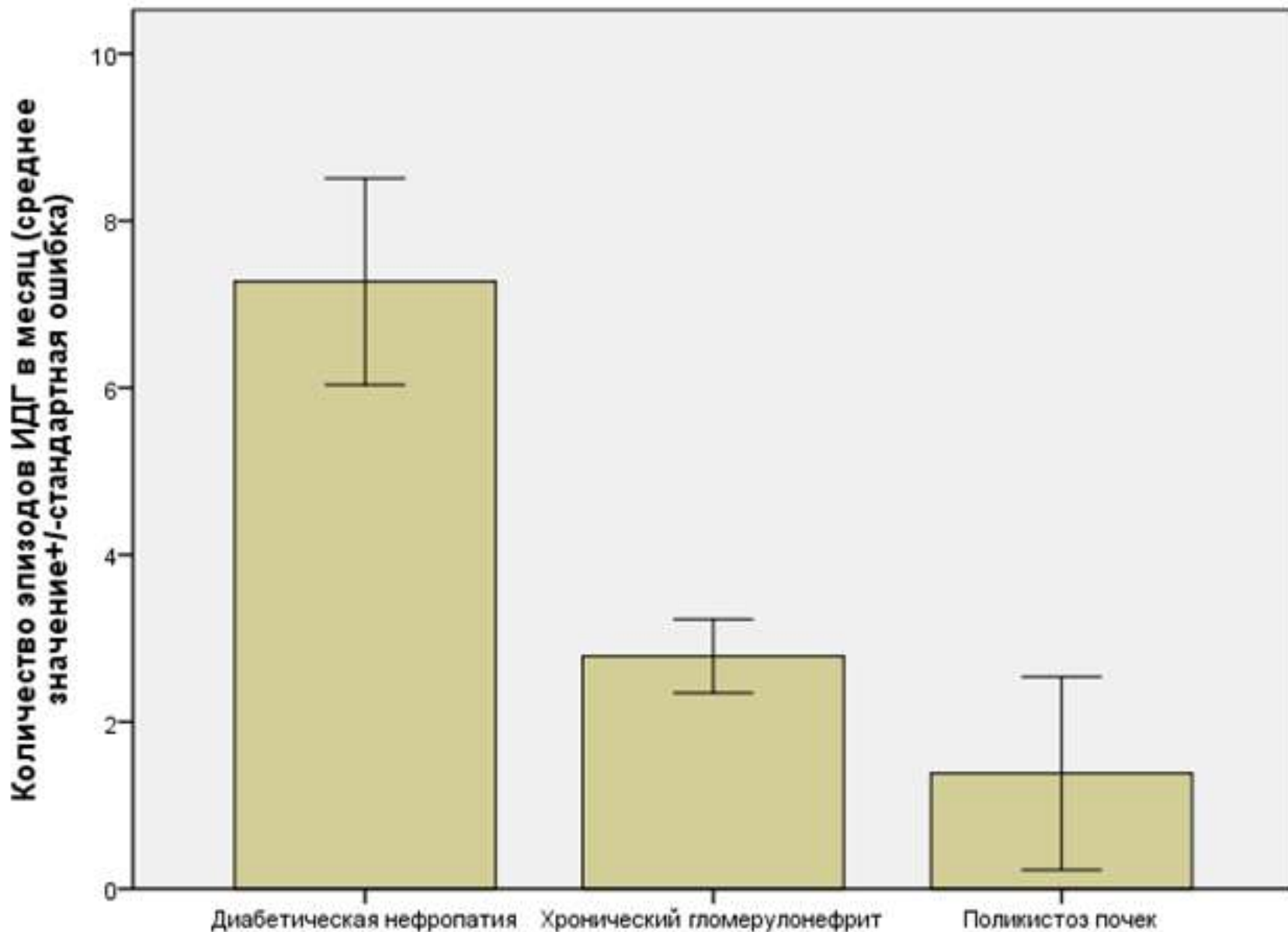


# **ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ГИПОТОНΙΑ**

- **ПРИЧИНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ**
- **ПРИЧИНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОЦЕДУРОЙ ГЕМОДИАЛИЗА**



# СРЕДНЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЭПИЗОДОВ ИДГ В МЕСЯЦ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ХБП



# Интрадиализная гипотония

Среди пациентов с частыми эпизодами интрадиализной гипотонии дефицит массы тела был более распространён, чем среди больных, у которых эпизоды интрадиализной гипотонии не наблюдались.

Отмечены корреляционные связи между интрадиализным систолическим АД и сывороточным уровнем альбумина ( $r_s = 0,515$ ;  $p = 0,041$ ), продолжительностью лечения гемодиализом ( $r_s = -0,458$ ;  $p = 0,042$ ), а также междиализной прибавкой массы тела ( $r_s = -0,469$ ;  $p = 0,037$ ). Наличие эпизодов интрадиализной гипотонии было ассоциировано со сниженными уровнями гемоглобина и гематокрита.

## Кальцификация структур сердца

- Кальцификация сердца у пациентов на программном гемодиализе встречается значительно чаще, чем в общей популяции и проявляется главным образом кальцинозом коронарных артерий и клапанов, но может быть представлена и диффузной кальцификацией миокарда. По данным разных авторов сердечная кальцификация встречается у 46 – 59% гемодиализных больных и связана со сроком пребывания на гемодиализе, общей длительностью ХПН, возрастом и мужским полом

# Кальцификация сосудов

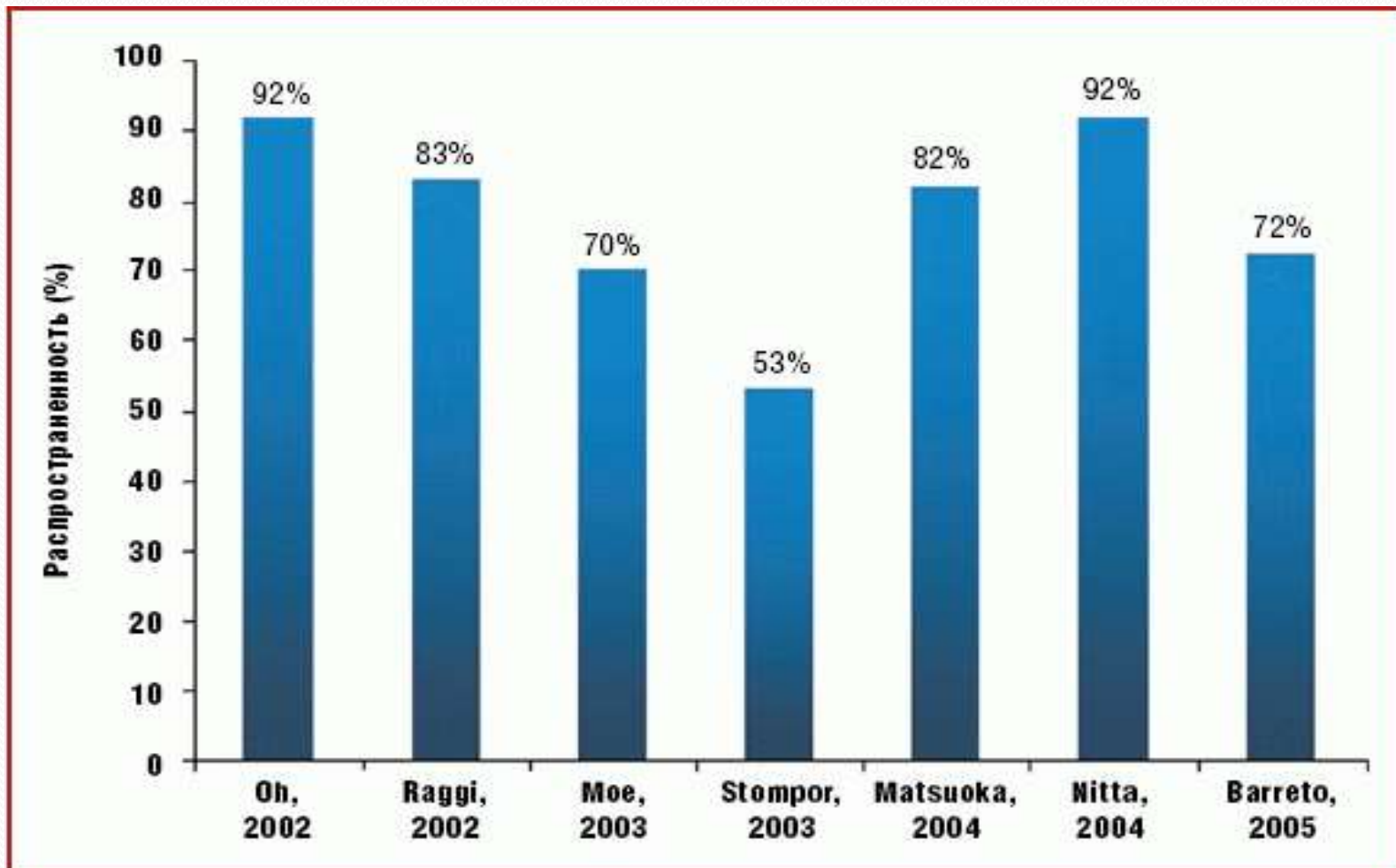
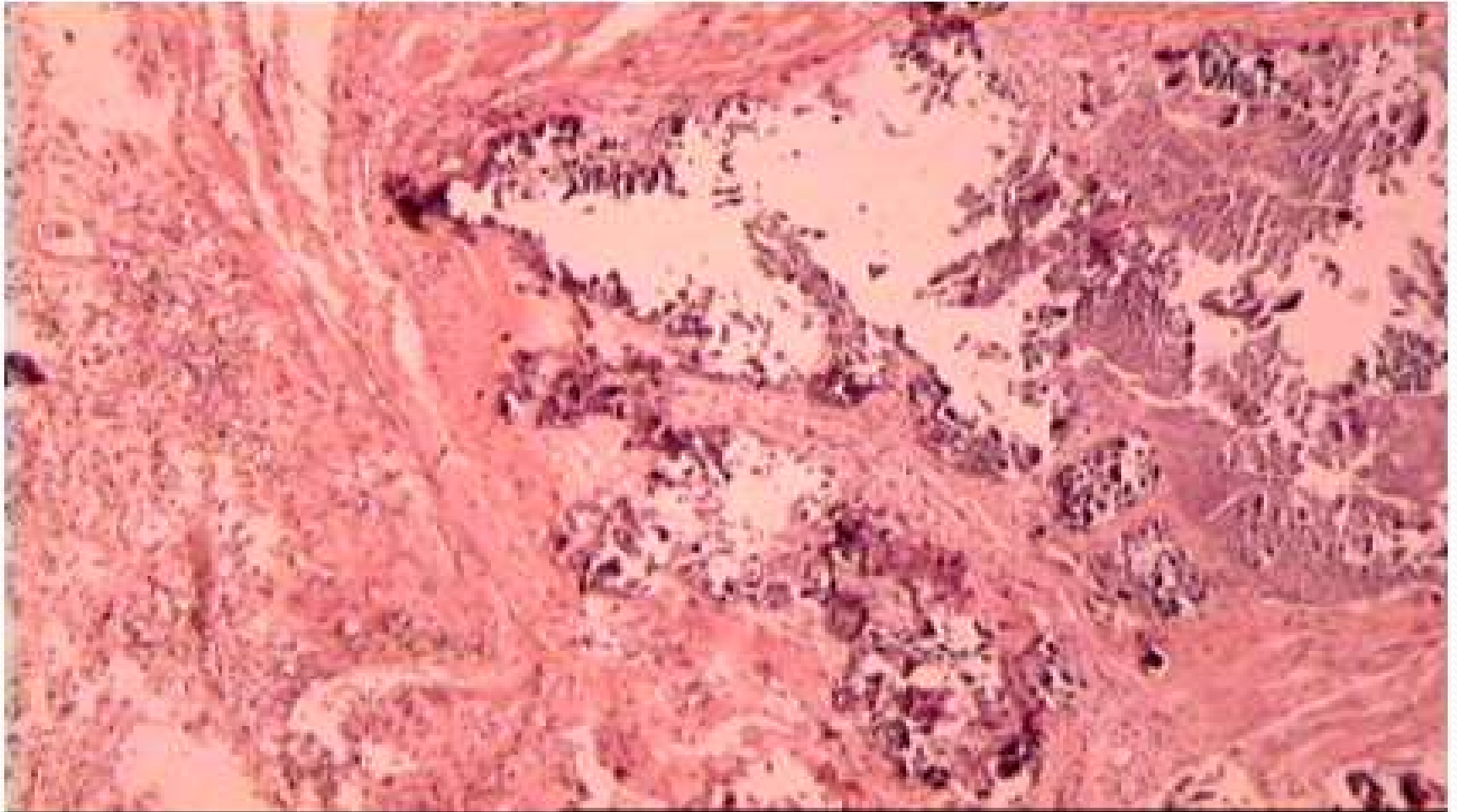


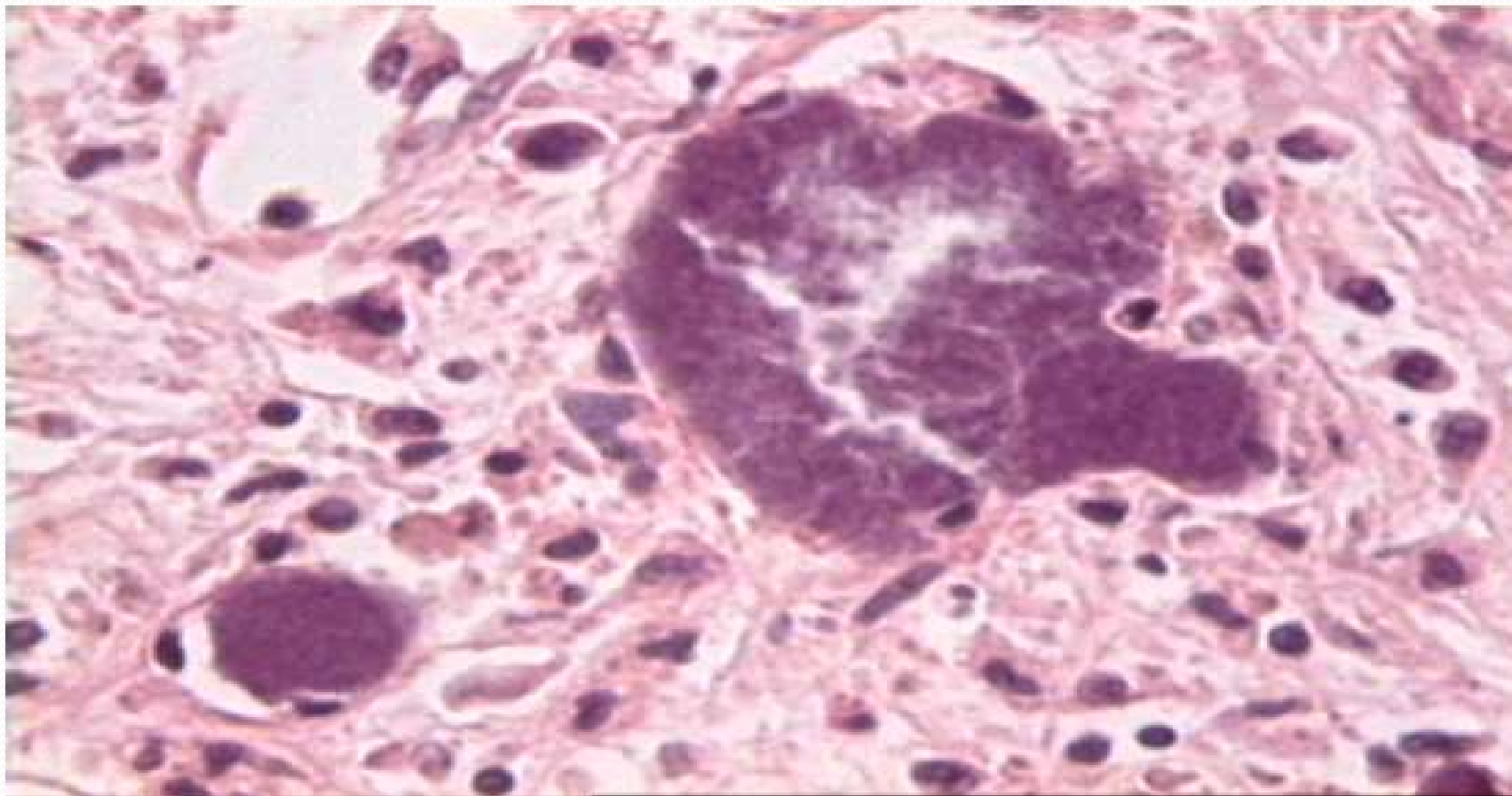
Рис. 3. Распространенность кальцификации коронарных артерий у диализных больных по данным литературы [58]



## Участок обызвествления миокарда с формирующимся фиброзом, х40



**Очаг обызвествления миокарда, в просвете капилляров отложение извести, x200**



# Быстропрогрессирующая ИБС

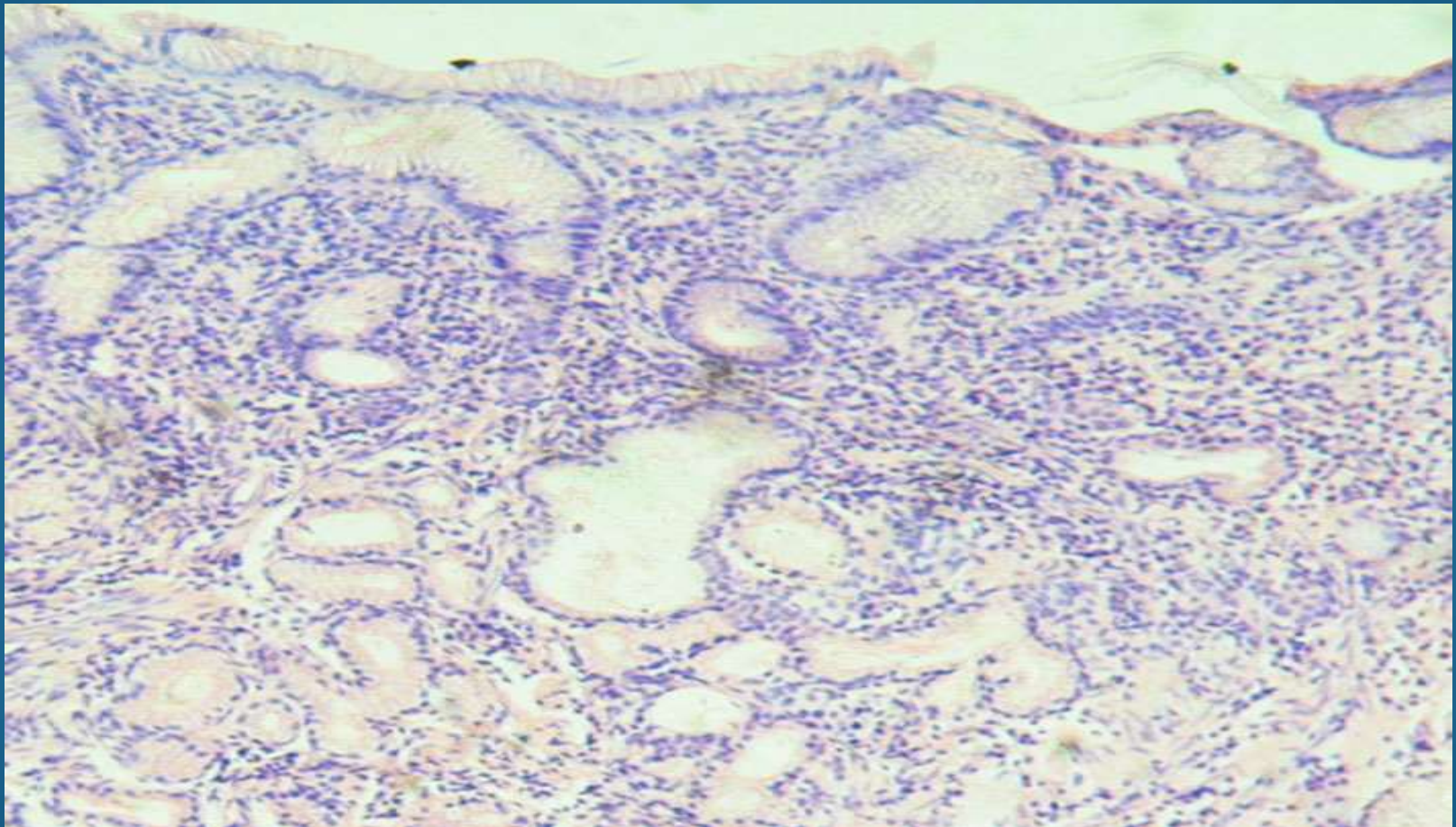
- Диализный атеросклероз – MIA- синдром. (Malnutrition Inflammation Atherosclerosis)
- Быстропрогрессирующий атеросклероз коронарных, мозговых и периферических артерий, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с анорексией, неуклонной потерей массы тела и гипоальбуминемией, эпоэтинрезистентной анемией.

# ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ ПРИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХБП

На сегодня четко доказано наличие функциональной связи между почками и органами пищеварения, которые принимают активное участие в компенсации нарушений азотистого и электролитного обменов при хронической уремии.

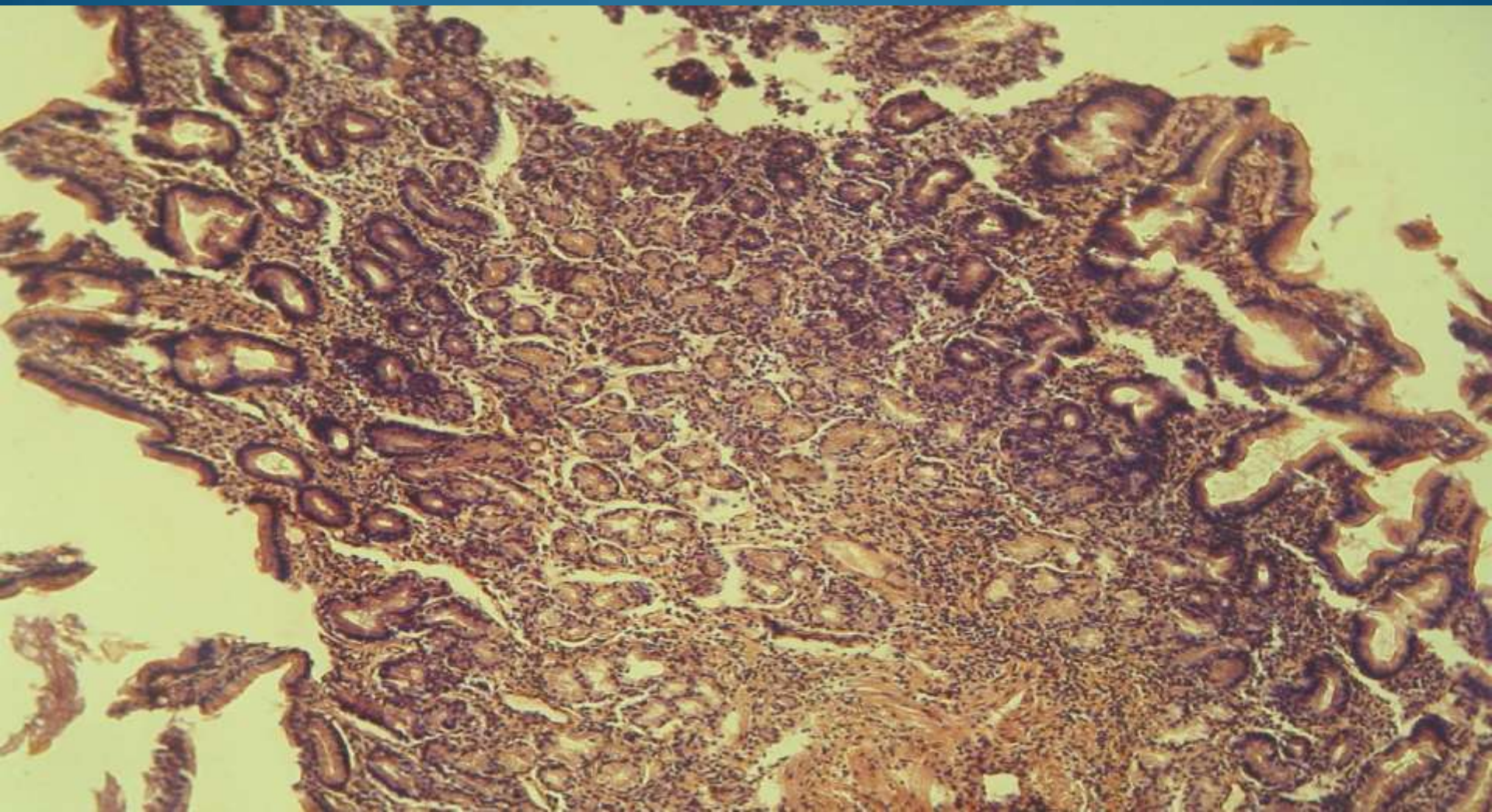


Выраженная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Окр. гематоксилин-эозин, х200.

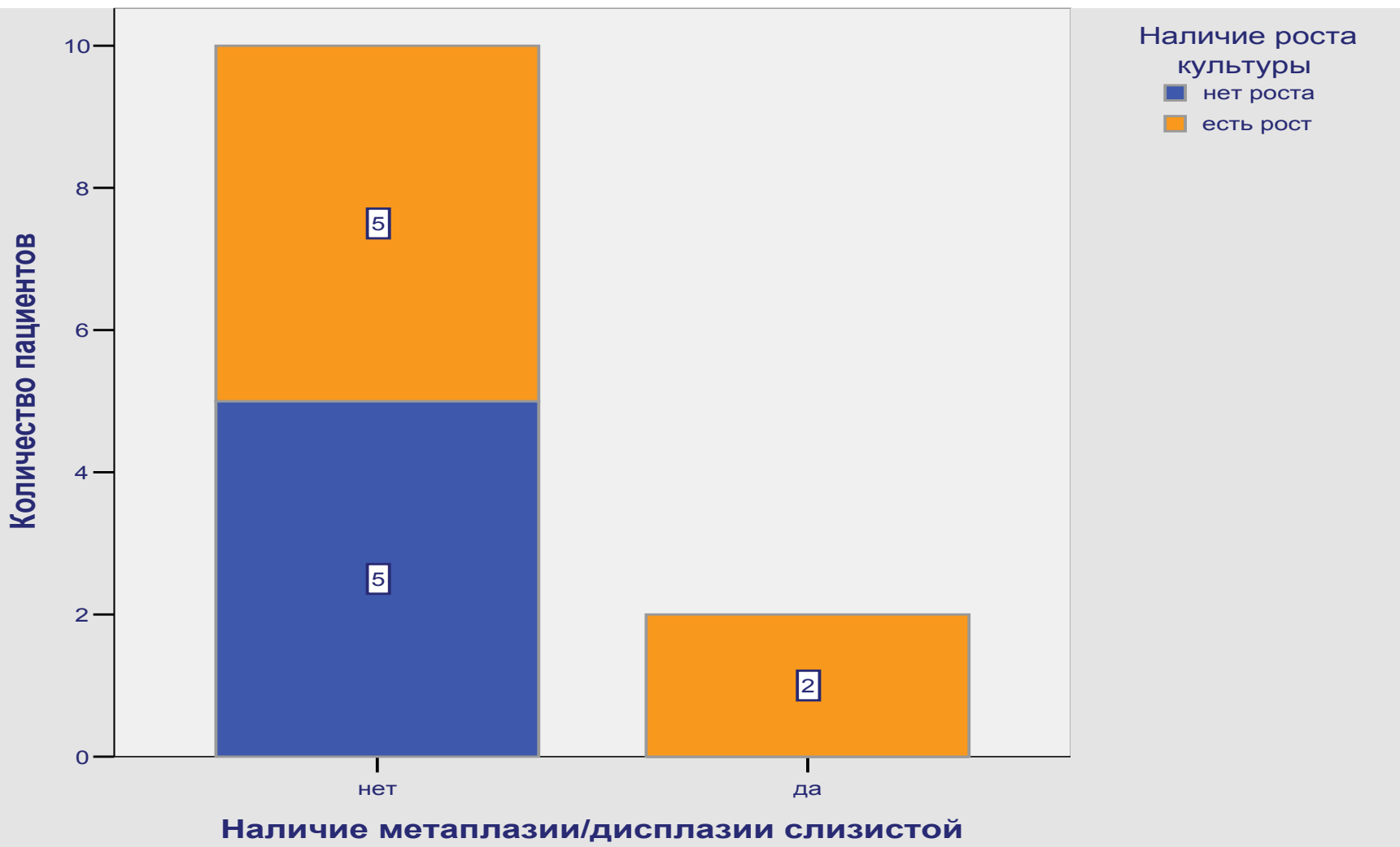




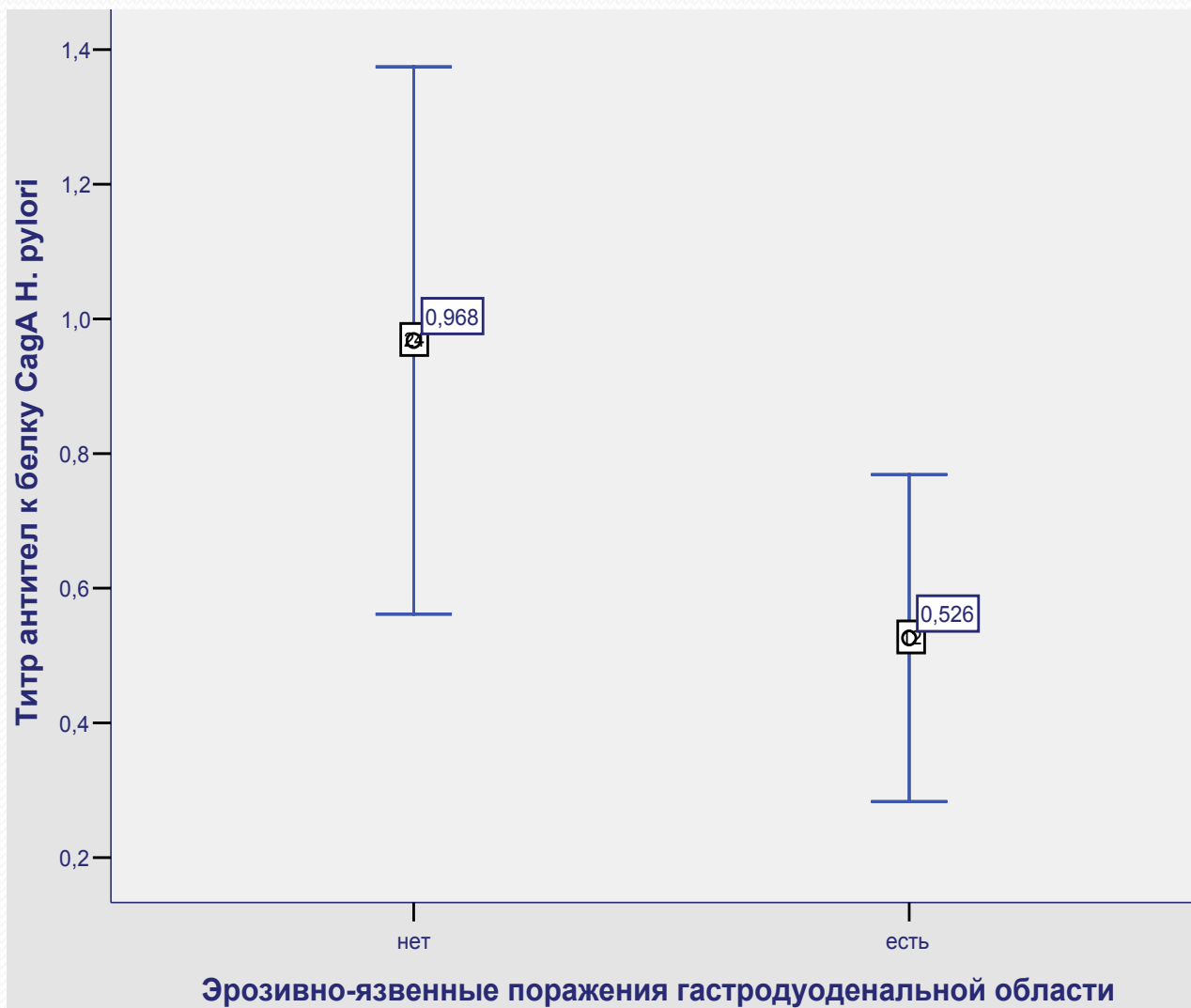
**Отек, воспалительная инфильтрация слизистой оболочки  
антрального отдела желудка при хроническом  
антральном гастрите. Окр. гематоксилин-эозин, x200**



# Метаплазия и дисплазия слизистой желудка у больных с ХБП 5 стадии



# антитела к токсин-ассоциированному белку (CagA) *H. pylori* у пациентов с ХБП 5 стадии



F=2,316, p=0,137



# факторы, влияющие на развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области у пациентов с ХБП 5 стадии

$$p=1/(1 + e^{4,221-3,157xH - 2,592xD - 2,358xV + 0,003xP}),$$

где

р - вероятность развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области у пациентов на хроническом гемодиализе,

Н - наличие отягощенной по заболеваниям желудка наследственности (0-нет, 1-есть),

D - срок гемодиализа свыше 30 месяцев (0-нет, 1-да),

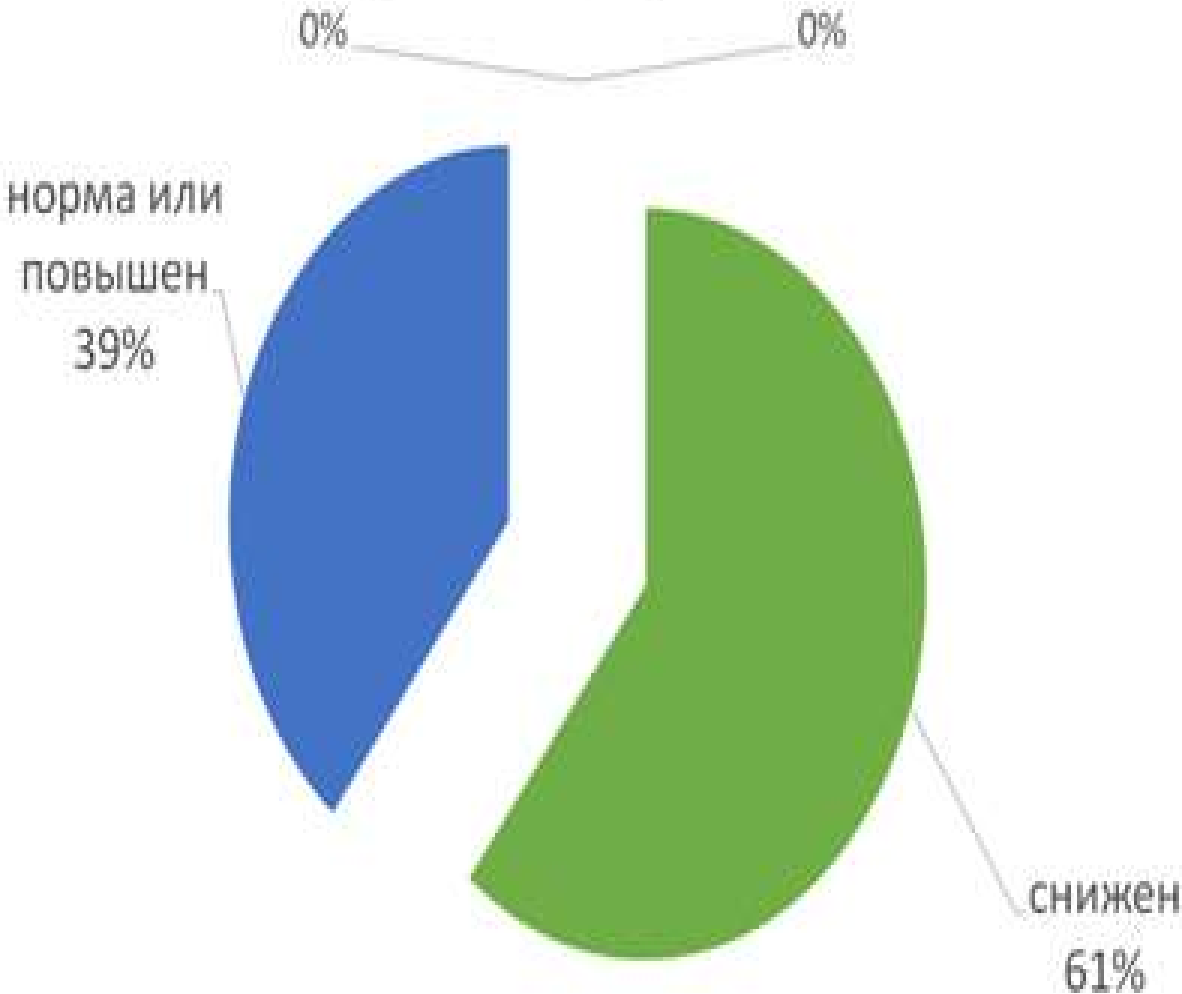
V – результаты посева на *H. pylori* (1 – есть рост колоний, 0 – стерильный посев),

P – концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке (пг/мл),

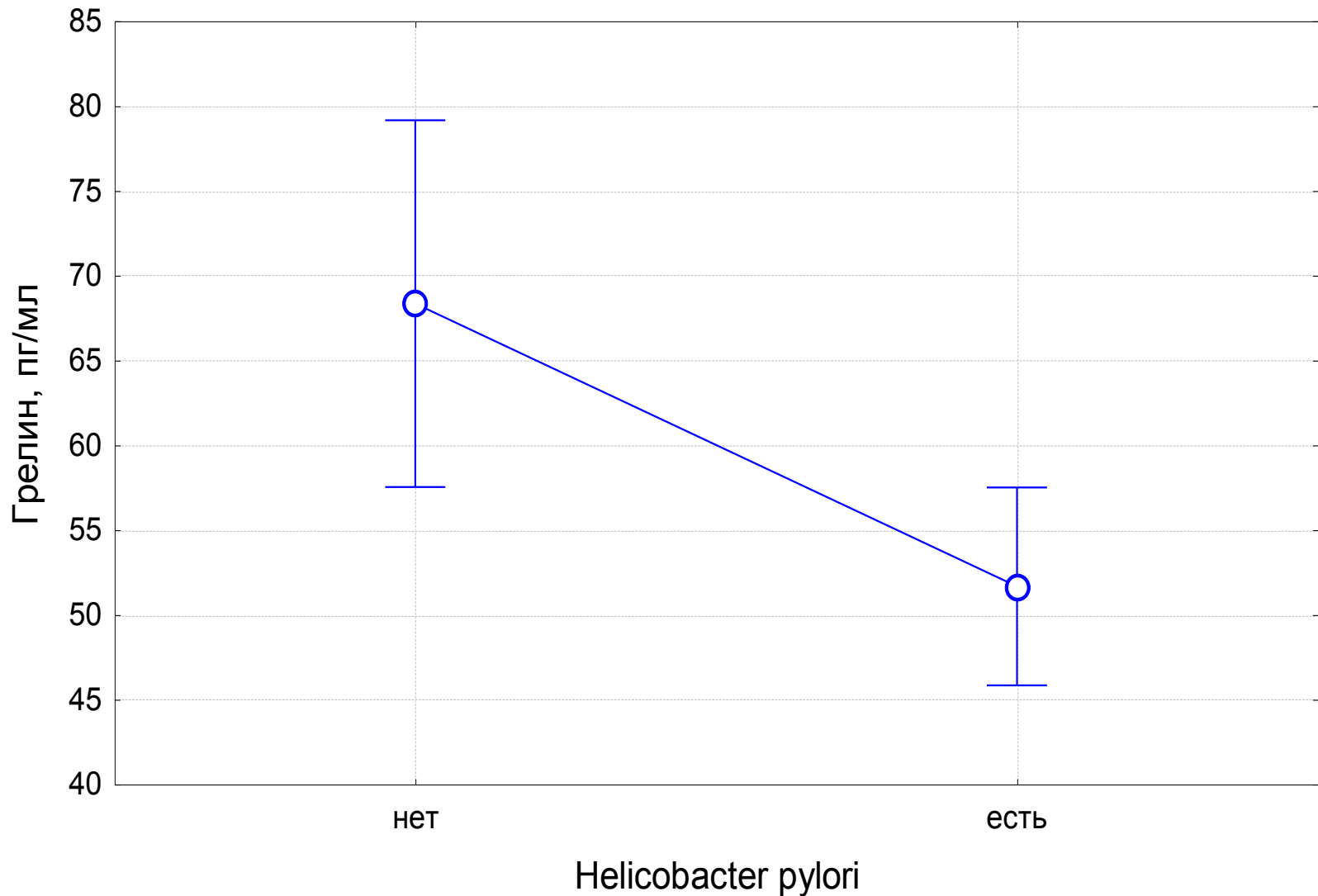
e – математическая константа (приближенно e=2,718).

Чувствительность регрессионной модели – 80,0%, специфичность – 87,0%  
( $\chi^2=14,852$ ,  $p=0,005$ )

**Ацил-грелин сыворотки крови у больных, получающих хронический ГД.**  
уровень ацил-грелина



**Взаимосвязь Helicobacter pylori  
и грелина,  $\bar{X} \pm \text{ДИ}$   
ANOVA F=7,255, p=,008**





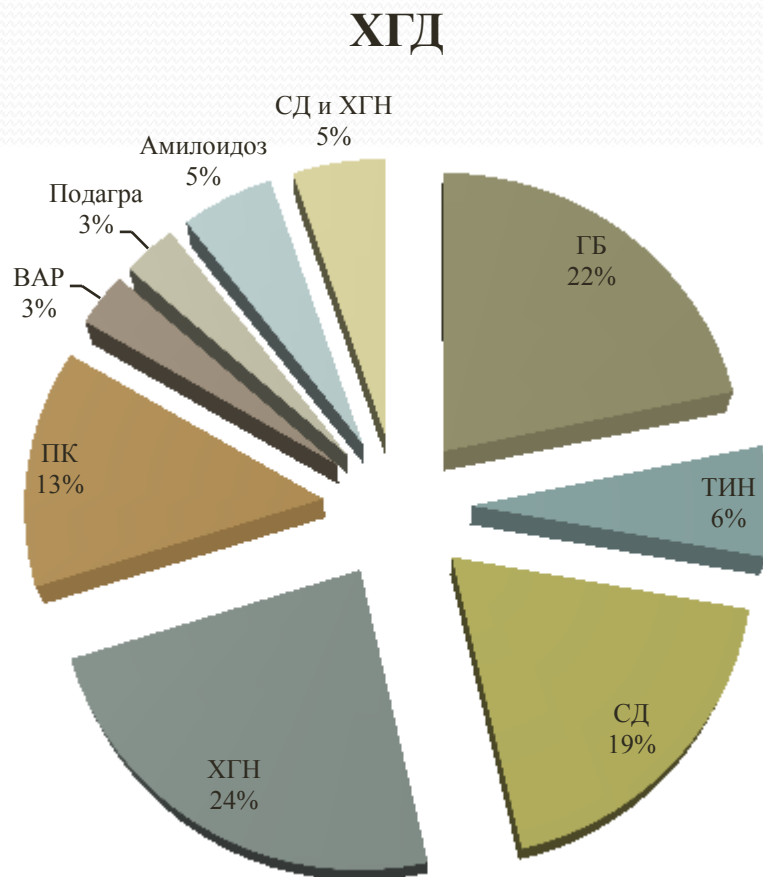
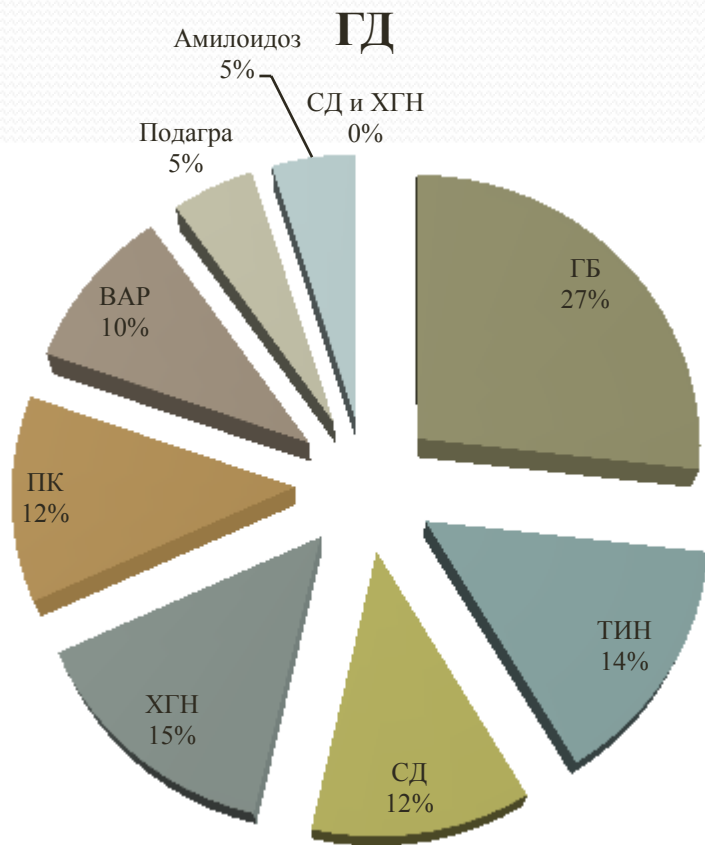
# ДИАЛИЗНЫЙ АМИЛОИДОЗ

- Карпальный синдром (КС) — ущемление срединного нерва в запястном канале между ладонной и поперечной связками, проявляющийся парестезиями с болями в I-II пальцах, усиливающимися ночью или при поднятии руки
- Помимо  $\beta_2$ -МГ, в отложениях амилоида закономерно обнаруживают амилоидный P-компонент (AP), образующийся из сывороточного AP (SAP), кальций, гликозаминогликаны, скопления макрофагов, апо E.

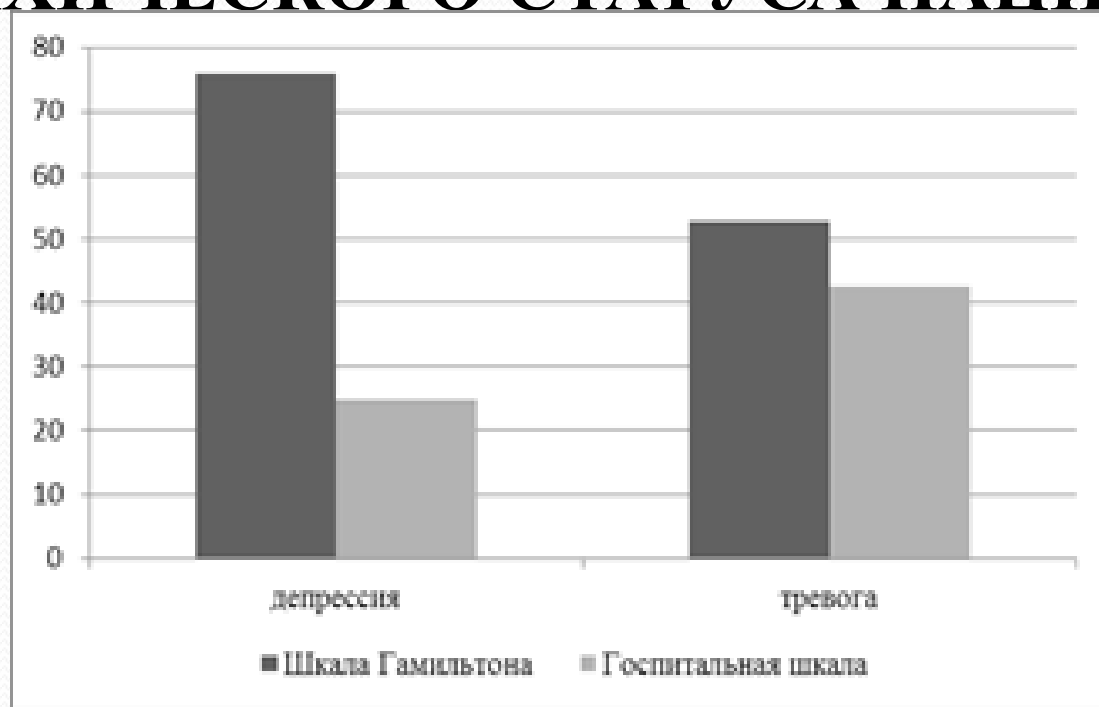
# КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Первая группа(ГД)	Вторая группа(ГДФ)	<i>p</i>
Возраст, лет	48,8± 15,6	46,2± 14,9	>0,05
Соотношение мужчин и женщин	58,5 % / 41,5%	40,4% /59,6%	>0,05
Продолжительность ХПН, лет	12,9±1,5	14,8±2,4	>0,05
ИМТ	25,3±0,8	25,9±1,4	>0,05
Частота артериальной гипертензии	70,7%	87,9%	0,014
Частота дислипидемии	61,0%	54,5%	>0,05
Частота дисэлектролитемии	100%	90,9%	0,046
Частота ГПТ	78%	52,5%	>0,05
Частота СД	31,7%	35,4%	>0,05

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ХБП В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

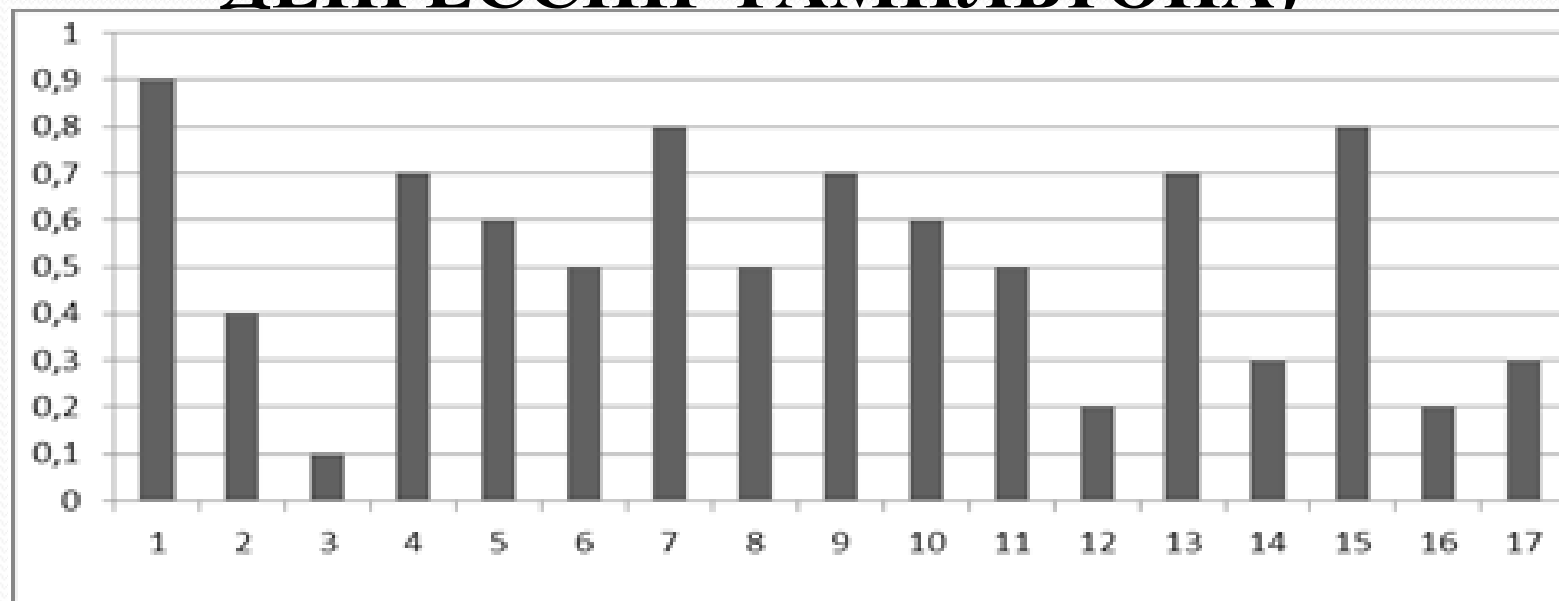


# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ



- По данным шкалы Гамильтона, депрессия отмечалась у 77 (75,8%) больных и достигала  $14,32 \pm 1,01$  балла.
- Повышенный уровень тревоги имел место у 52 (52,7%) больных
- Можно констатировать определенное расхождение объективных и субъективных данных обследования, что обусловлено, по-видимому, тем, что пациенты в большей степени фиксированы на тревожных проявлениях

# СТРУКТУРА ДЕПРЕССИИ (БАЛЛЫ ПО ШКАЛЕ ДЕПРЕССИИ ГАМИЛЬТОНА)



В структуре депрессии преобладали симптомы подавленного настроения, ипохондрия, анергия и общесоматические симптомы.

Примечание. 1 – депрессивное настроение; 2 – чувство вины; 3 – суицидальная настроенность; 4 – ранняя бессонница; 5 – бессонница в середине ночи; 6 – поздняя бессонница; 7 – анергия; 8 – заторможенность; 9 – ажитация; 10 – психическая тревога; 11 – соматическая тревога; 12 – желудочно-кишечные симптомы; 13 – общие соматические симптомы; 14 – генитальные симптомы; 15 – ипохондрия; 16 – потеря массы тела; 17 – критика

# ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА ПСИХИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ, КОМПАЕНС, УРОВЕНЬ КЖ

- У пациентов, менее отягощенных сопутствующими заболеваниями, выраженность депрессивного синдрома и тревоги была меньше, чем в группе с тяжелой сопутствующей патологией. Уровень когнитивного дефицита у пациентов с индексом коморбидности  $>7$  баллов был значительно выше.
- При оценке влияния тяжести сердечной недостаточности (NYHA, 1964) на уровень депрессии, тревоги, когнитивные функции, уровень КЖ было выявлено, что у пациентов с тяжелой СН  $\geq 3$  ст. уровень депрессии и тревоги, когнитивного дефицита были значительно выше, а КЖ ниже, чем в группе с менее тяжелой СН ( $p < 0,05$ ).



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоренальные синдромы — это проблема не только кардиологов и нефрологов, для ее решения необходимо объединение усилий специалистов различного профиля, а также проведение больших, хорошо спланированных исследований, которые позволят лучше понять механизмы, оценить чувствительность и специфичность существующих методов ранней диагностики, а также разработать принципы эффективной профилактики и лечения этих тяжелых состояний.

# Заключение

У пациентов с терминальной ХБП преобладающим изменением слизистой желудка является атрофия (82,26% биопсий).

Имеется достоверная положительная корреляция между атрофией слизистой оболочки желудка и основными показателями недостаточности питания.

Инфицированность *H. pylori* пациентов ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом, снижена по сравнению с пациентами без ХБП.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- У пациентов с ХБП, получающих заместительную терапию диализными методами наблюдается значительная частота коморбидных психических расстройств пограничного уровня, преимущественно тревожного и депрессивного спектра.
- Основными патогенетическими факторами, влияющими на выраженность аффективных расстройств, были сопутствующие соматические осложнения (анемия, СН, онкологические заболевания, сочетанная соматическая патология). Уровень депрессии выше у пациентов старше 50 лет и мужского пола.



