

Роль эндокринных факторов в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе

Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В.,
Румянцев А.Ш.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Санкт-Петербург, 2022 г.

В РФ с 2015 по 2019 г.г. число пациентов, получающих терапию программным гемодиализом (ГД), увеличилось более чем на 38 % и превысило 46000 человек. Темп прироста количества пациентов в 2019 году по отношению к 2018 году составил 7,6%.

Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Нефрология и диализ. 2021. 23(3):255-329.

Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Одним из осложнений терапии программным гемодиализом является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН).

Sabatino A. et al. Clin Nutr. 2017; 36 (3): 663-671.

БЭН является независимым предиктором заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов: наличие БЭН увеличивает риск смерти в среднем на 27 %.

Kang S.S. et al. Nutrients. 2017; 9 (4): 399.

International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) определяется как патологическое состояние, при котором наблюдается постепенное снижение или истощение запасов белка и энергетических ресурсов, включая потерю жировой и мышечной ткани.

Доклад Яковенко А.А.

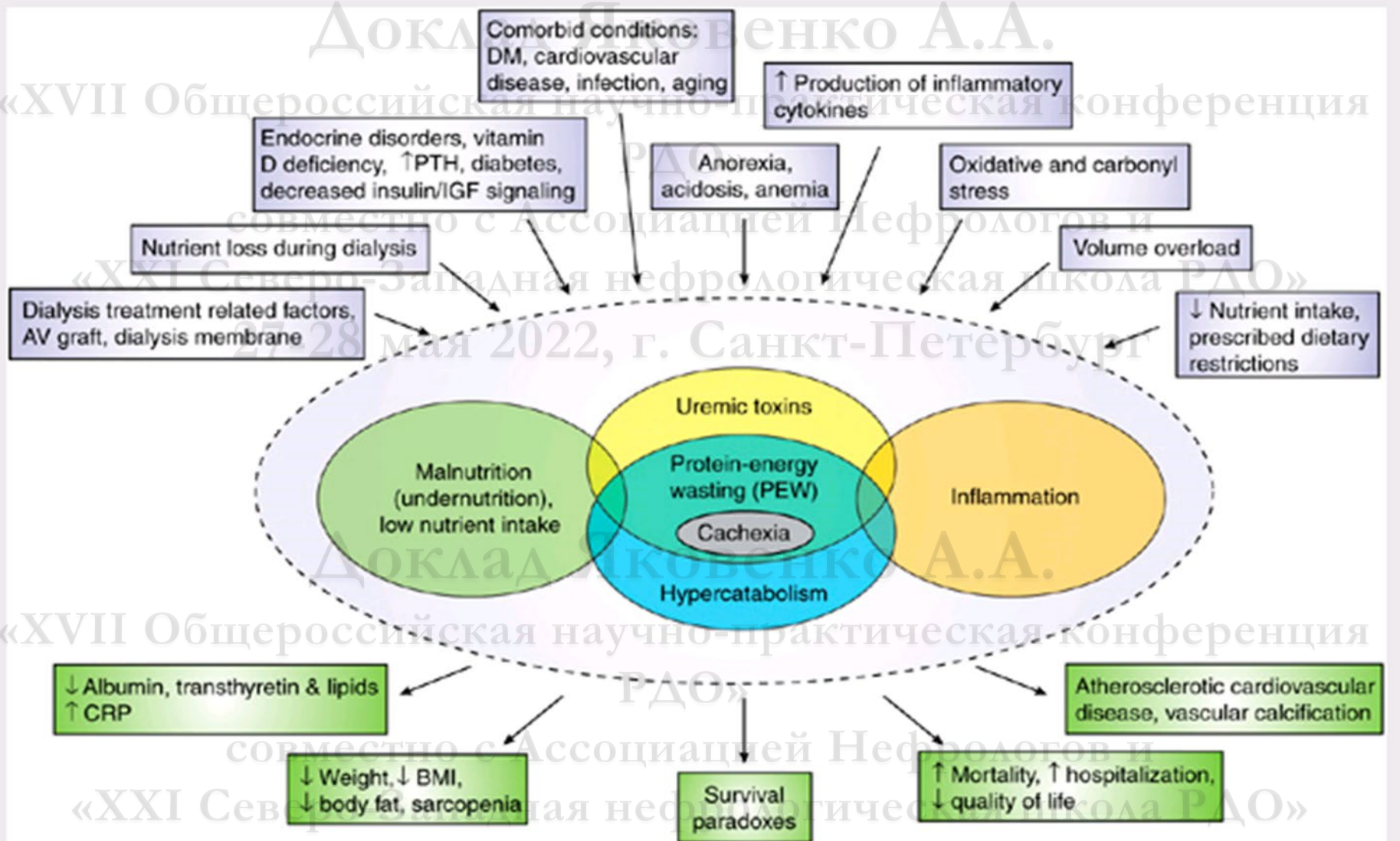
«XVII Общероссийская научная конференция «Современные проблемы нефрологии» совместно с Ассоциацией Нефрологов и
Fouque D. et al. *Kidney Int.* 2008; 73 (4): 391-398.
Obi Y. et al. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18 (3): 254-262.

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

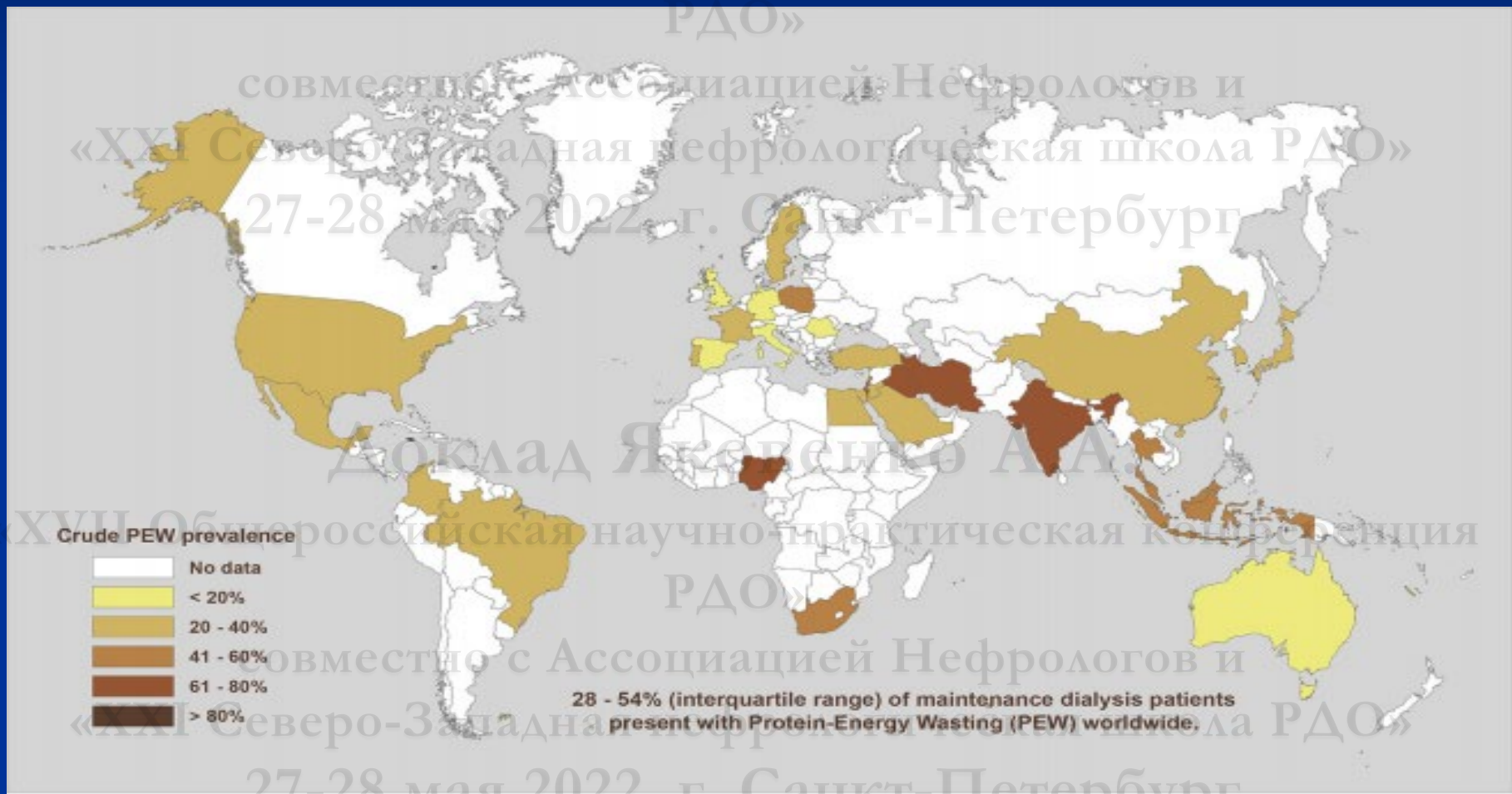
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РАО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Этиология и патогенез белково-энергетической недостаточности



Carrero J.J. et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Journal of Renal Nutrition, 2018; 28 (6): 380-392.



Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Диагностика белково-энергетической недостаточности

Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

от 5 августа 2003 г. № 330

О МЕРАХ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ
ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ В ЛЕЧЕБНО-
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(в ред. Приказов Минздравсоцразвития
РФ от 07.10.2005 № 624, от 10.01.2006 №
2, от 26.04.2006 № 316, 24 ноября 2016 г.
№ 901н)

Показатель	Пол	Нормы	Степень БЭН		
			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
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
Общий белок, г/л	-	более 65	65 - 55	55 - 45	ниже 45
Альбумин, г/л	-	более 35	35 - 30	30 - 25	ниже 25
Абсолютное число лимфоцитов, тыс.	-	более 1.8	1.8 - 1.5	1.5 - 0.9	ниже 0.9
Трансферрин, г/л	-	более 2.0	2.0 - 1.8	1.8 - 1.6	ниже 1.6

После градации нутриционных показателей по баллам, их количество суммируется:

- 24 балла соответствует нормальному состоянию питания
- 24 - 15 – легкой степени БЭН.
- 15 - 6 – средней степени БЭН.
- ниже 6 – тяжелой степени БЭН.

Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), 2008

Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Показатель	Порог для детальной оценки / вмешательства
Диагностика (3 из 4 пункта)	
Лабораторные показатели	
Уровень альбумина крови	Менее 3.8 г/дл или 38 г/л (Bromcresol Green)
Уровень преальбумина крови	Менее 30 мг/дл
Уровень общего холестерина	Менее 100 мг/дл или 2.6 ммоль/л
Масса тела	
ИМТ	Менее 23 кг/м ²
Непреднамеренная потеря веса	Более 5 % за 3 месяца или более 10 % за 6 месяцев
Содержание жира в организме	Менее 10 % от массы тела
Мышечная масса	
Потеря мышечной массы	Более 5 % за 3 месяца или более 10 % за 6 месяцев
Окружность мышц плеча	Снижение более чем на 10 % от нормы
Диетическая оценка	
Снижение потребления белка	Менее 0.8 г/кг/сутки, в течение, по меньшей мере, 2 месяцев
Снижение потребления калорий	Менее 25 ккал/кг/сутки, в течение, по меньшей мере, 2 месяцев

Fouque D. et al. Kidney Int. 2008; 73 (4): 391-398.

Obi Y. et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015; 18 (3): 254-262.

Доклад Яковенко А.А.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция

В 9-ти диализных центрах в 5-ти регионах
Российской Федерации проведено
обследование 645 пациентов,
получающих лечение программным
бикарбонатным гемодиализом в течение
8,4 ± 5,3 лет.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция

РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

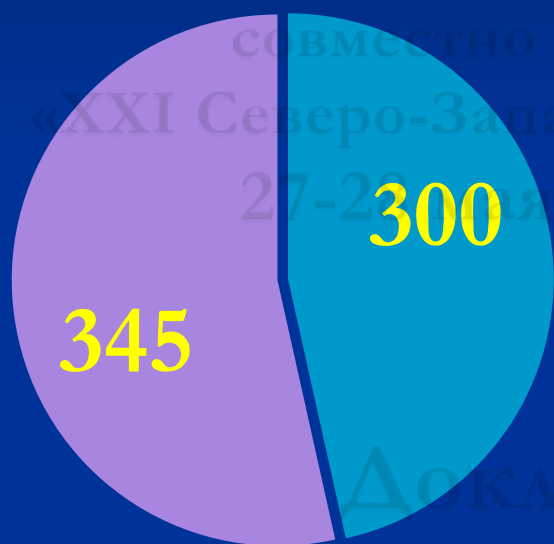
Критерии включения:

- ✓ Пациенты с ХБП С5, получающие лечение программным гемодиализом.
- ✓ Длительность терапии программным гемодиализом не менее 1 года.

Критерии исключения:

- ✓ Наличие сахарного диабета.
- ✓ Наличие хронического вирусного гепатита, ВИЧ, онкопатологии.
- ✓ Признаки острого или обострения хронического инфекционного процесса в течение 3 месяцев до начала исследования.

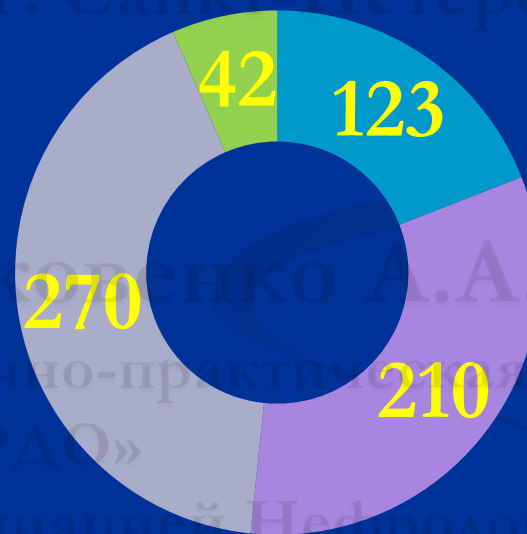
Распределение пациентов в зависимости от пола



■ мужчины
■ женщины

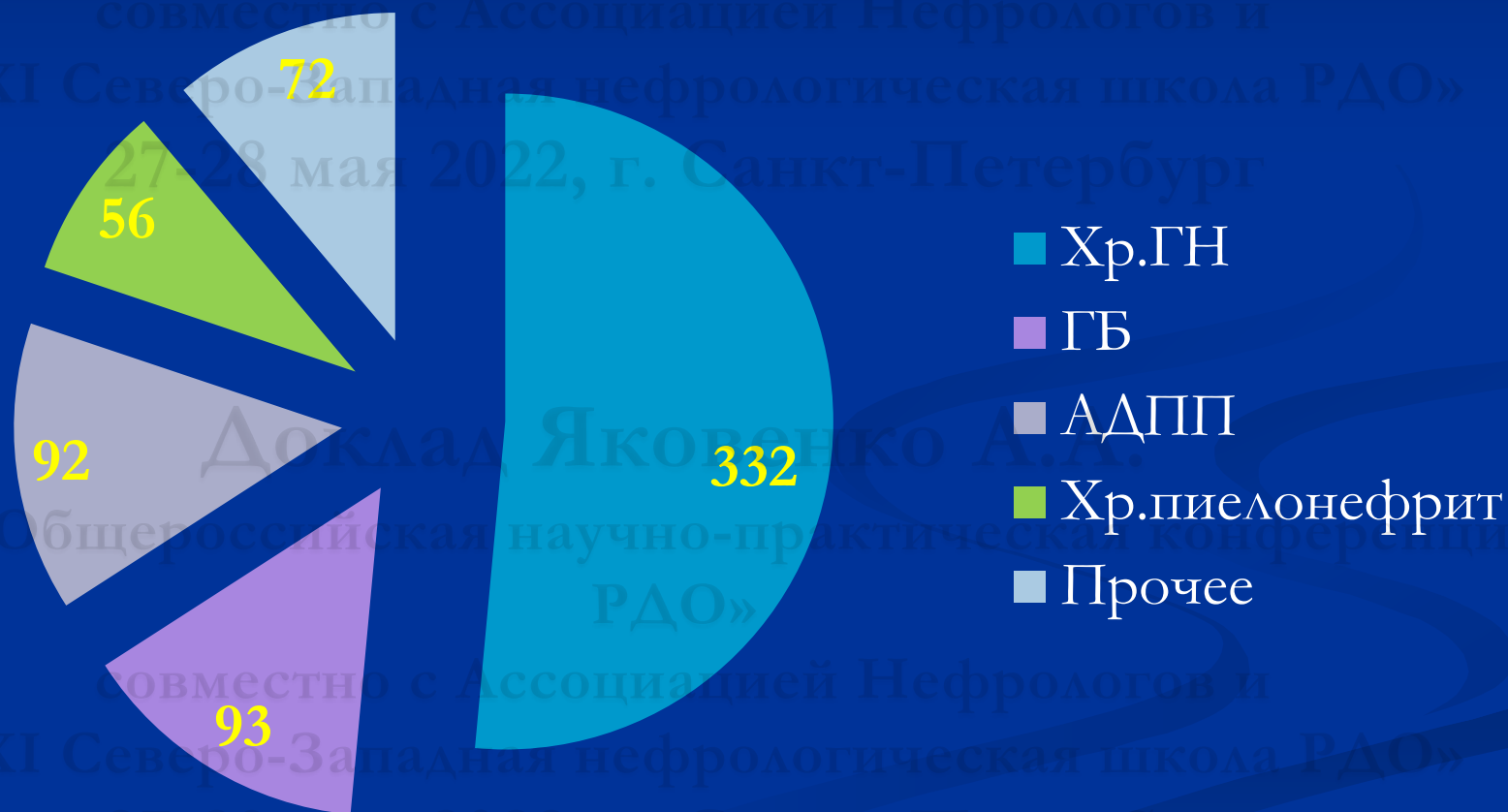
Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст пациентов колебался в диапазоне от 20 до 79 лет, средний возраст на момент включения пациентов в исследования составил $56,8 \pm 12,8$ лет.



■ до 44 лет
■ 45 - 59 лет
■ 60 - 74 года
■ 75 - 89 лет

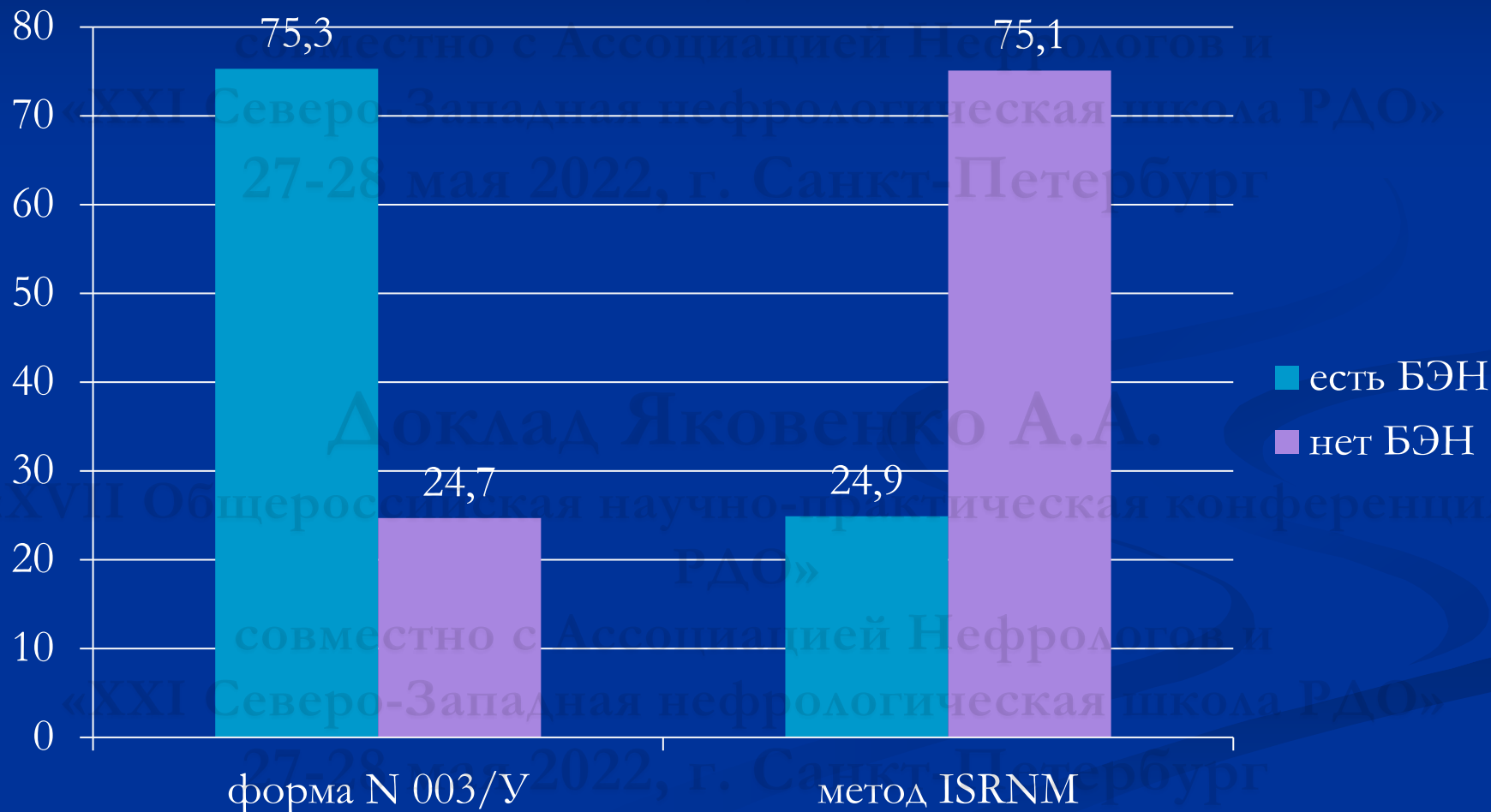
Распределение пациентов в зависимости от диагноза, приведшего к ТПН



Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов.

Показатель	Величина (Mean±σ)
Гемоглобин, г/л	110,0±13,9
Лимфоциты крови, ×10 ⁹ /л	1,86±0,47
Общий белок в сыворотке крови, г/л	67,8±4,71
Альбумин в сыворотке крови, г/л	37,7±3,93
Преальбумин, мг/дл	32,3±5,2
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,68±1,12
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	1,90±0,45
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	850±203
Мочевина в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	22,2±6,3
spKt/V, у.ед. (по Daugirdas)	1,57±0,142

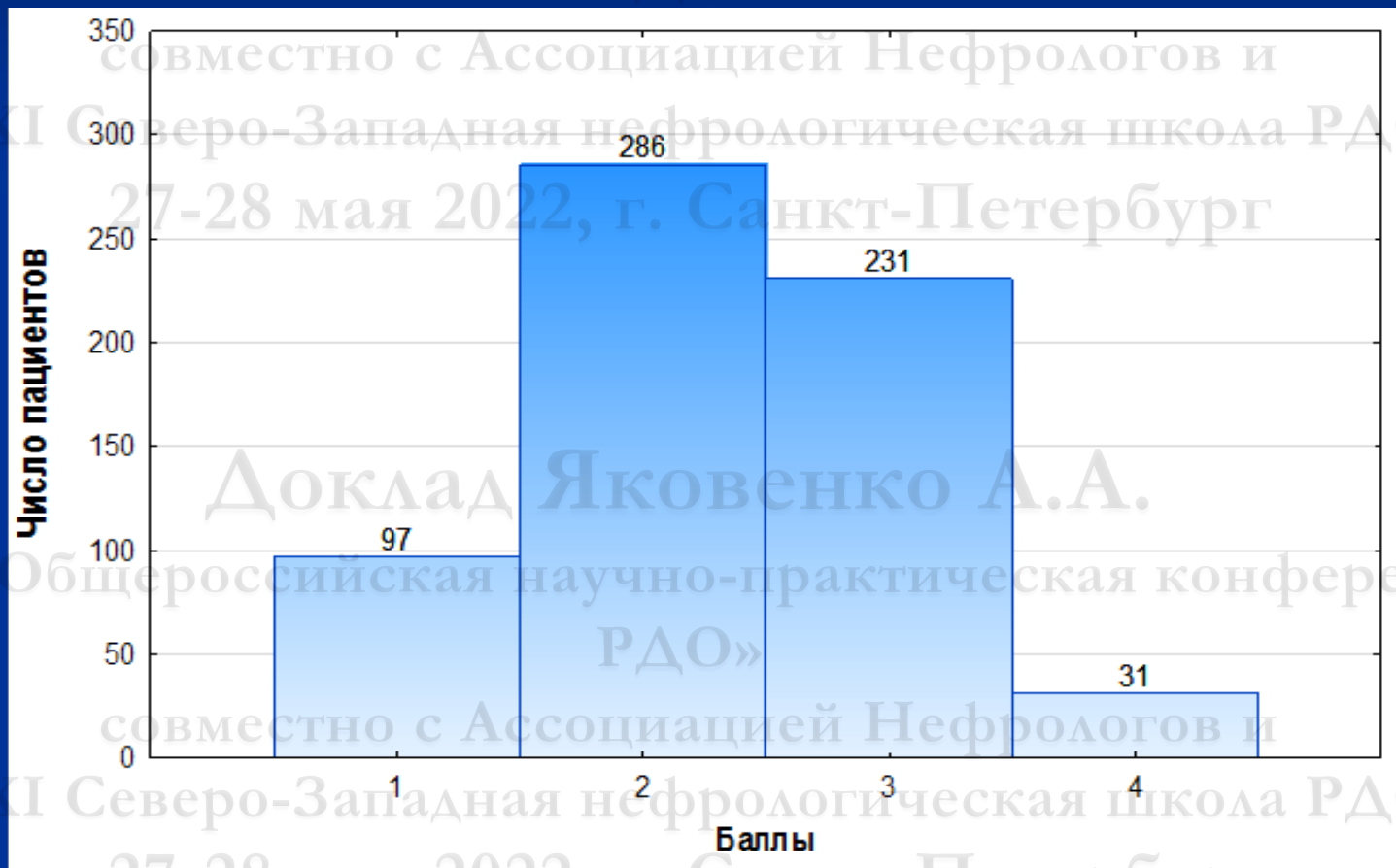
Распространенность БЭН у гемодиализных пациентов в зависимости от метода диагностики БЭН



Изменение уровня основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия БЭН.

показатель	нет БЭН по данным			есть БЭН по		
	учетной форма N 003/У	данным метода ISRNM	ρ	данным учетной форма N 003/У	данным метода ISRNM	ρ
Общий белок в сыворотке крови, г/л	71,3±4,5	69,1±4,57	0,247	66,7±4,2	61,0±2,9	0,001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	41,7±2,9	39,9±3,3	0,146	36,4±3,2	32,1±2,3	0,001
Преальбумин, г/л	0,34±0,08	0,33±0,05	0,342	0,30±0,04	0,25±0,03	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,82±1,14	4,71±1,11	0,054	4,63±1,10	4,48±1,10	0,072
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,41±0,28	2,26±0,42	0,124	1,78±0,38	1,56±0,29	0,001
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	2,29±0,34	1,98±0,43	0,01	1,72±0,42	1,49±0,37	0,001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	865±205	859±203	0,282	845±189	843±176	0,134
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2±5,0	27,8±4,6	0,145	25,1±4,6	21,0±2,2	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м ² , по данным БИМ	10,3±1,3	9,65±1,49	0,086	8,8±1,5	8,05±1,37	0,0001
Содержание жировой ткани в теле, %, по данным БИМ	31,4±7,7	30,6±7,9	0,242	28,0±8,6	23,3±8,0	0,0001

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 31 (4,8 %) пациент отмечал снижение аппетита, при этом 30 (97 %) из них отмечали данные нарушения, согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3), более 1 месяца. Наличие БЭН по данным ISRNM отмечалось у 28 (90,3 %).



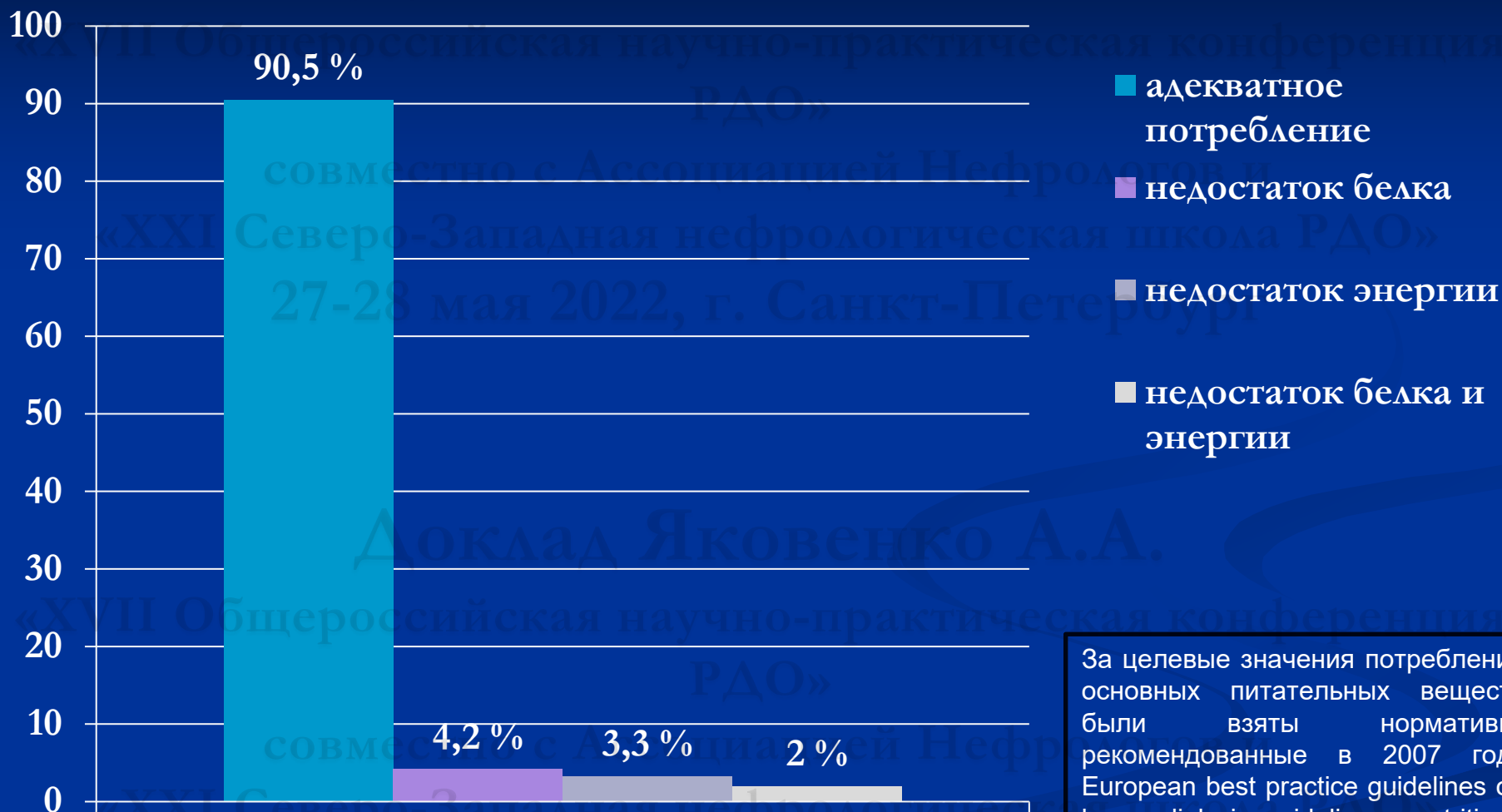
Характеристика аппетита ADAT:

1 - очень хороший, 2 - хороший, 3 - удовлетворительный, 4 - плохой, 5 - очень плохой

Результаты анализа потребления основных питательных веществ.

Показатели	Женщины	Мужчины	P
Потребления белка, г/кг/сутки (белок по данным дневника)	1.24±0.07	1.31±0.05	0.063
Энергообеспеченность, ккал/кг/сутки (ккал по данным дневника)	37.1±1.5	35.4±1.1	0.173
nPNA («белковый эквивалент выведения азота»), г/кг/сутки	1,09±0,11	1,08±0,11	0,247

Распределение пациентов в зависимости от адекватности питания



$\chi^2=63,316$ $p=0,0001$ подавляющее большинство пациентов питались адекватно и по белку и по энергии (90,5 %)

За целевые значения потребления основных питательных веществ были взяты нормативы, рекомендованные в 2007 году European best practice guidelines on haemodialysis, guideline on nutrition.

Всем пациентам в момент проведения диагностики белково-энергетической недостаточности было проведено иммунологическое и гормональное исследование образцов сыворотки крови, включающие в себя определения уровня лептина, адипонектина, ацил-грелина, деацил-грелина, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), миостатин, интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухолей-альфа (альфа-ФНО) (TNF- α),.

XXI Северо-Западная нефрологическая школа (АО)
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Лептин

Распределение пациентов в зависимости от уровня лептина.

Уровень лептина сыворотке крови в зависимости от наличия БЭН выявленной методом ISRNM diagnosis.

Лептин, нг/мл	N (м/ж)	%	p
повышен	204/209	68.0/60.6	0.050
норма	96/136	32.0/39.4	0.064
Всего	300/345	100	

	БЭН нет	БЭН да	p
Лептин, нг/мл	7,28±0,88	12,48±5,40	0,0001

Уровень основных показателей нутриционного статуса в зависимости от уровня лептина.

Показатель	Лептин норма N=232	Лептин повышен N=413	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	2,23 \pm 0,33	1,64 \pm 0,40	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	70,6 \pm 4,1	66,2 \pm 4,2	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	41,6 \pm 2,4	35,5 \pm 2,6	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	34,04 \pm 1,2	30,84 \pm 1,2	0,01
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,86 \pm 1,17	4,57 \pm 1,07	0,001
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,29 \pm 0,35	1,73 \pm 0,37	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 \pm 5,0	24,7 \pm 4,5	0,0000001
Масса жира в теле, кг, БИМ	24,7 \pm 10,0	19,8 \pm 8,4	0,0000001
Процентное содержание жира, %, БИМ	30,1 \pm 8,5	28,1 \pm 8,5	0,006281
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	29,1 \pm 6,0	24,3 \pm 5,4	0,000001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м ²	10,2 \pm 1,4	8,6 \pm 1,4	0,000001

Результаты корреляционного анализа уровня лептина с основными показателями нутриционного статуса (N=645)

Показатель	R	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	-0,425	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	-0,348	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	-0,594	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	-0,629	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	0,008	0,839
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	-0,489	0,0001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,237	0,0001
Масса жира в теле, кг, БИМ	-0,031	0,425
Процентное содержание жира, %, БИМ	-0,284	0,0001
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	-0,670	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,609	0,0001

Логистический регрессионный анализ: независимая переменная лептин, зависимая БЭН (по методу ISRNM)

	Const.B0	БЭН (по методу ISRNM)
Коэффициент регрессии	-5,455321	5,010797
Стандартная ошибка	1,002303	1,007372
χ^2 Вальда	29,62391	24,74194
p	0,0001	0,0001
Отношение шансов		150,0242
-95%: ДИ		20,752
+95% ДИ		1084,583

$\chi^2=387,57$, $p=0.0001$

Ацил-грелин

Распределение пациентов в зависимости от уровня ацил-грелина.

Ацил-грелин	Ж	М	Всего
понижен	173	179	352
% в колонке	50,14%	59,67%	
% в столбце	49,15%	50,85%	
норма	172	121	293
% в колонке	49,86%	40,33%	
% в столбце	58,70%	41,30%	
Всего	345	300	645

Уровень ацил-грелина в сыворотке крови в зависимости от наличия БЭН выявленной методом ISRNM diagnosis.

	БЭН нет	БЭН да	P
Ацил-грелин, фмоль/мл	50,2±10,3	24,9±9,2	0,0001

Результаты корреляционного анализа уровня ацил-грелина с основными показателями нутриционного статуса (N=645)

Показатель	R	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	0,618	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	0,566	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	0,917	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	0,792	0,0001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	0,152	0,0001
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	0,701	0,0001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	0,453	0,0001
Масса жира в теле, кг, БИМ	0,313	0,0001
Процентное содержание жира, %, БИМ	0,150	0,0001
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	0,426	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, $\text{кг}/\text{м}^2$	0,556	0,0001

Логистический регрессионный анализ: независимая переменная ацил-грелин, зависимая БЭН (по методу ISRNM)

	Const.B0	БЭН (по методу ISRNM)
Коэффициент регрессии	-3,823615	4,051874
Стандартная ошибка	0,5475622	0,515058
χ^2 Вальда	48,76199	61,887
p	0,0001	0,0001
Отношение шансов		57,5051
-95%: ДИ		20,91517
+95% ДИ		158,1071

$\chi^2=196,94$, $p=0,001$

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

АДИПОНЕКТИН

Распределение пациентов в зависимости от уровня адипонектина.

Адипонектин	Ж	М	Всего
Норма	127	62	189
% в колонке	36,81%	20,67%	
% в столбце	67,20%	32,80%	
Повышен	218	238	456
% в колонке	63,19%	79,33%	
% в столбце	47,81%	52,19%	
Всего	345	300	645

Уровень адипонектина сыворотке крови в зависимости от наличия БЭН выявленной методом ISRNM diagnosis.

	БЭН нет	БЭН да	P
Адипонектин, мкг/мл	8,4±3,0	12,1±2,6	0,001

Результаты корреляционного анализа уровня адипонектин с основными показателями нутриционного статуса (N=645)

Показатель	R	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	-0,518	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	-0,472	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	-0,764	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	-0,629	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	-0,063	0,109
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	-0,577	0,0001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,332	0,0001
Масса жира в теле, кг, БИМ	-0,131	0,001
Процентное содержание жира, %, БИМ	-0,152	0,0001
Жировая масса тела по Durnin-Womersley, кг	-0,138	0,0001
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	-0,634	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,636	0,0001

Логистический регрессионный анализ: независимая переменная адипонектин, зависимая БЭН (по методу ISRNM)

	Const.B0	БЭН (по методу ISRNM)
Коэффициент регрессии	-3,550461	2,974178
Стандартная ошибка	0,3473937	0,2274453
χ^2 Вальда	104,4541	170,9936
p	0,0001	0,0001
Отношение шансов		19,57353
-95%: ДИ		12,52282
+95% ДИ		30,59399

$\chi^2=211,89$, $p=0,001$

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Миостатин

Распределение пациентов в зависимости от уровня миостатина.

Миостатин	Ж	М	Всего
Норма	201	139	340
% в колонке	58,26%	46,33%	
% в столбце	59,12%	40,88%	
Повышен	144	161	305
% в колонке	41,74%	53,67%	
% в столбце	47,21%	52,79%	
Всего	345	300	645

Уровень миостанина сыворотке крови в зависимости от наличия БЭН выявленной методом ISRNМ diagnosis.

	БЭН нет	БЭН да	Р
Миостатин, нг/мл	43,2±16,2	76,7±25,5	0,0001

Результаты корреляционного анализа уровня миостатина с основными показателями нутриционного статуса (N=645)

Показатель	R	p
Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	-0,546	0,0001
Общий белок в сыворотке крови, г/л	-0,571	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	-0,776	0,0001
Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл	-0,783	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	-0,085	0,031
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	-0,587	0,0001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,449	0,0001
Масса жира в теле, кг, БИМ	-0,273	0,0001
Процентное содержание жира, %, БИМ	-0,115	0,0001
Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ	-0,370	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, $\text{кг}/\text{м}^2$	-0,500	0,0001

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!