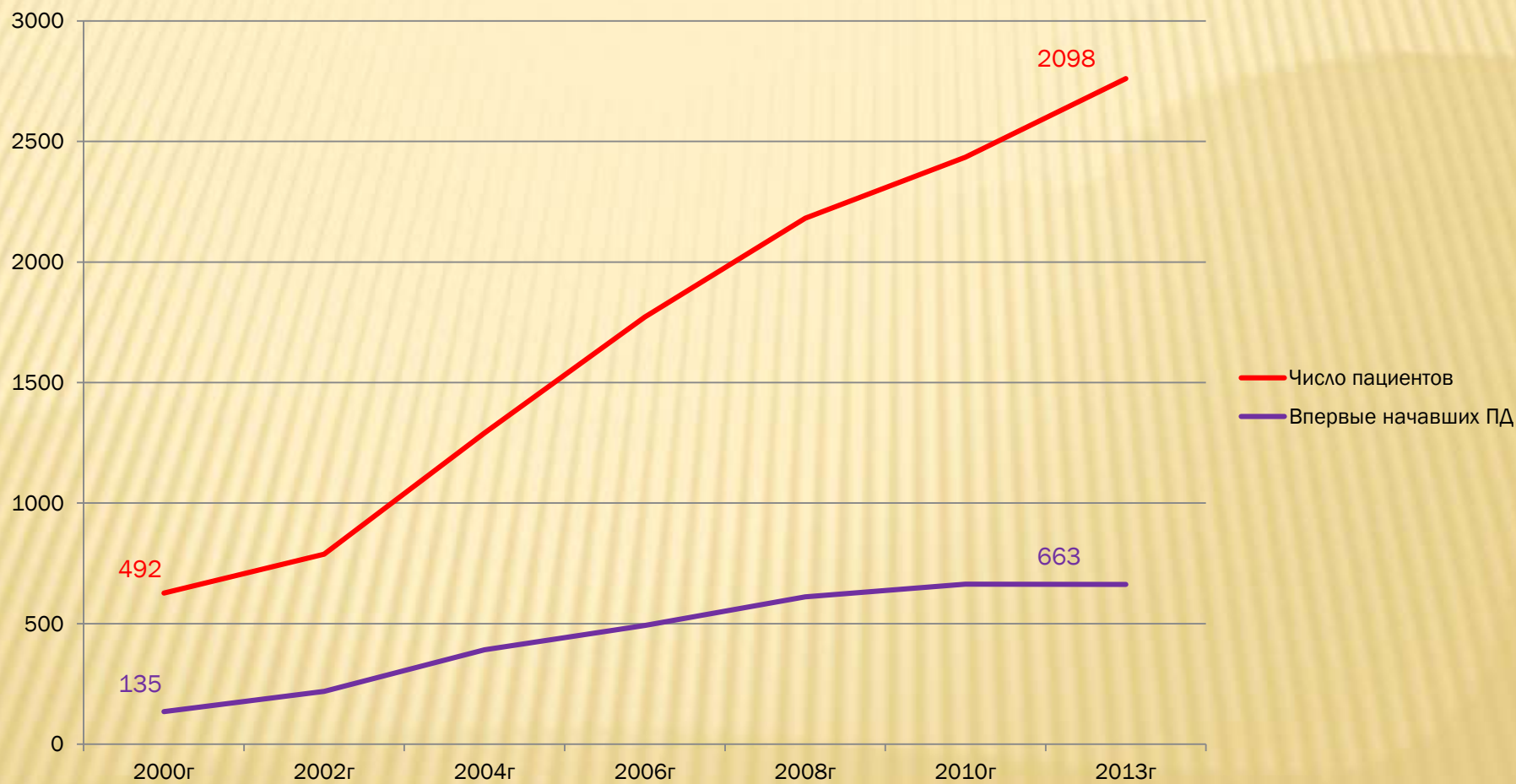




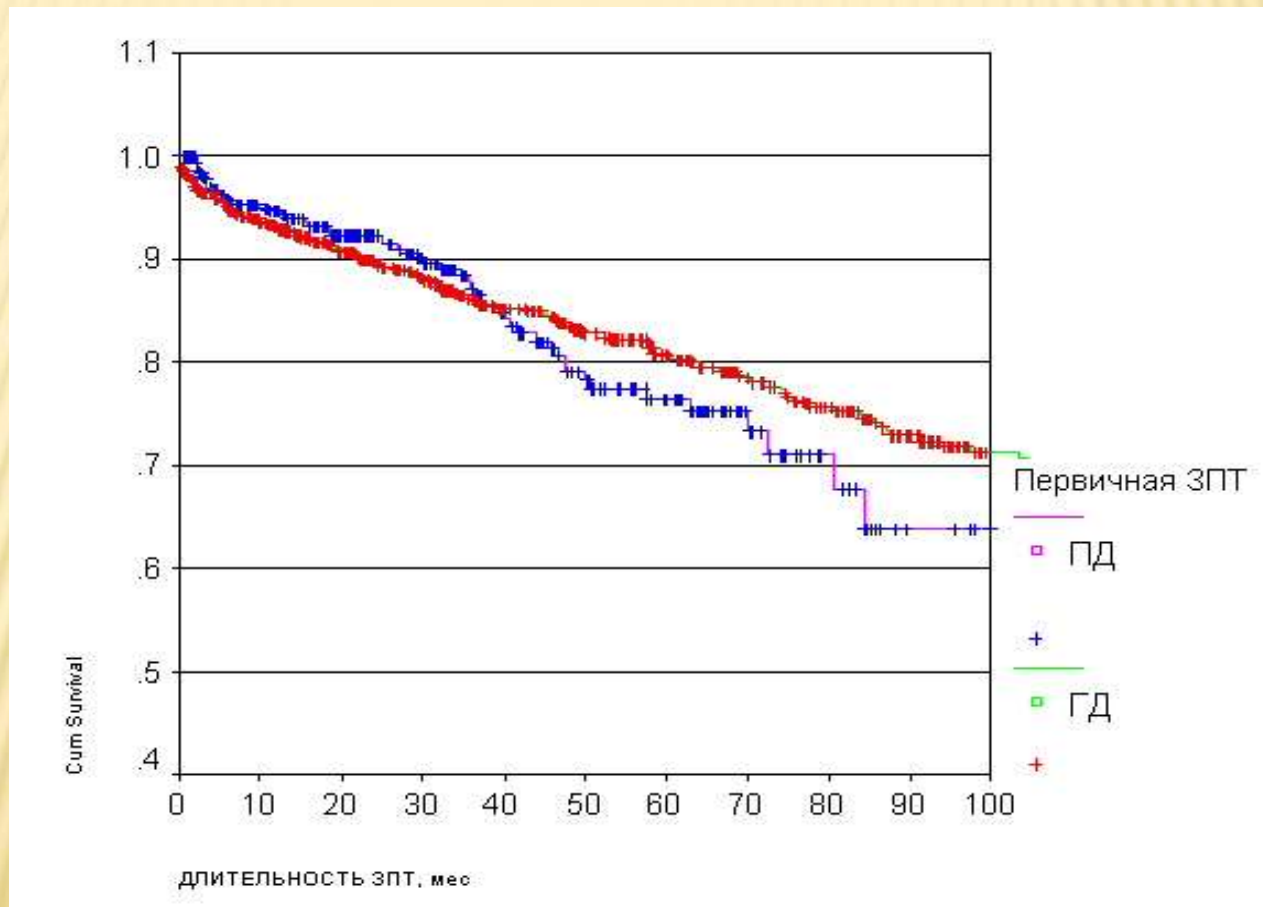
Судьба перитонеальной мембраны

Румянцев А.Ш., Салихова К.А., Герасимчук Р.П.

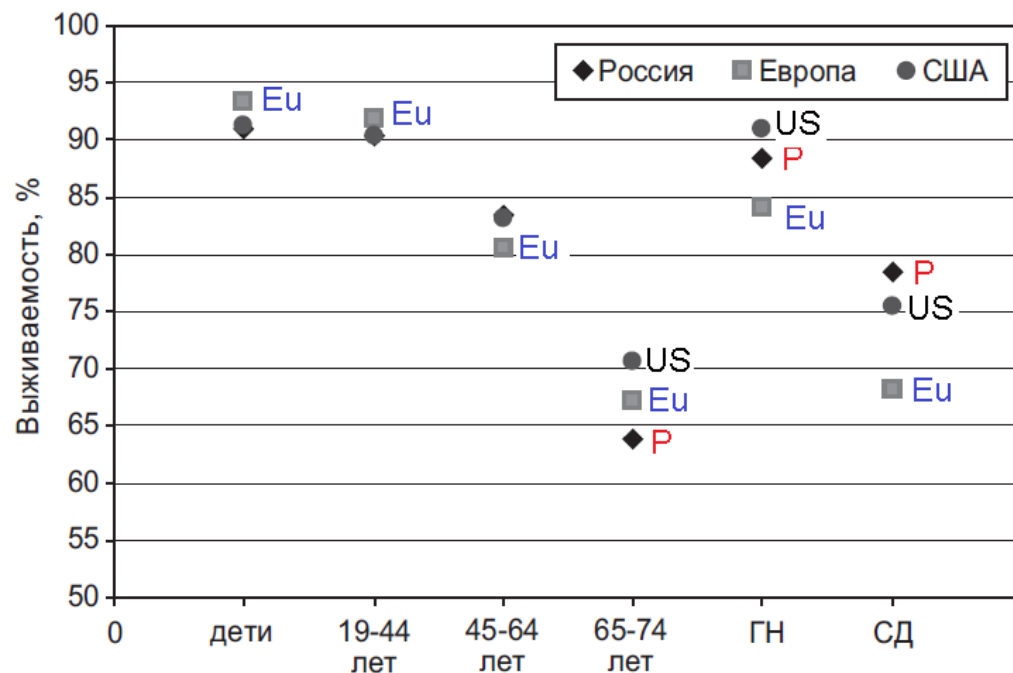
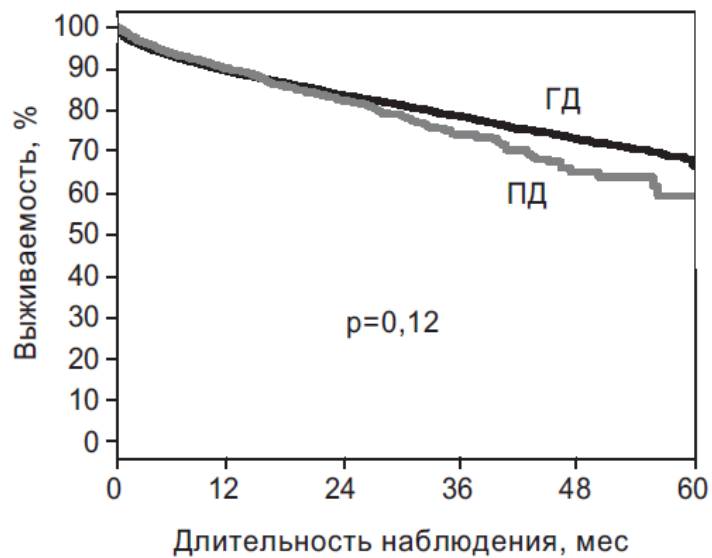
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРВИЧНОГО МЕТОДА ЗПТ

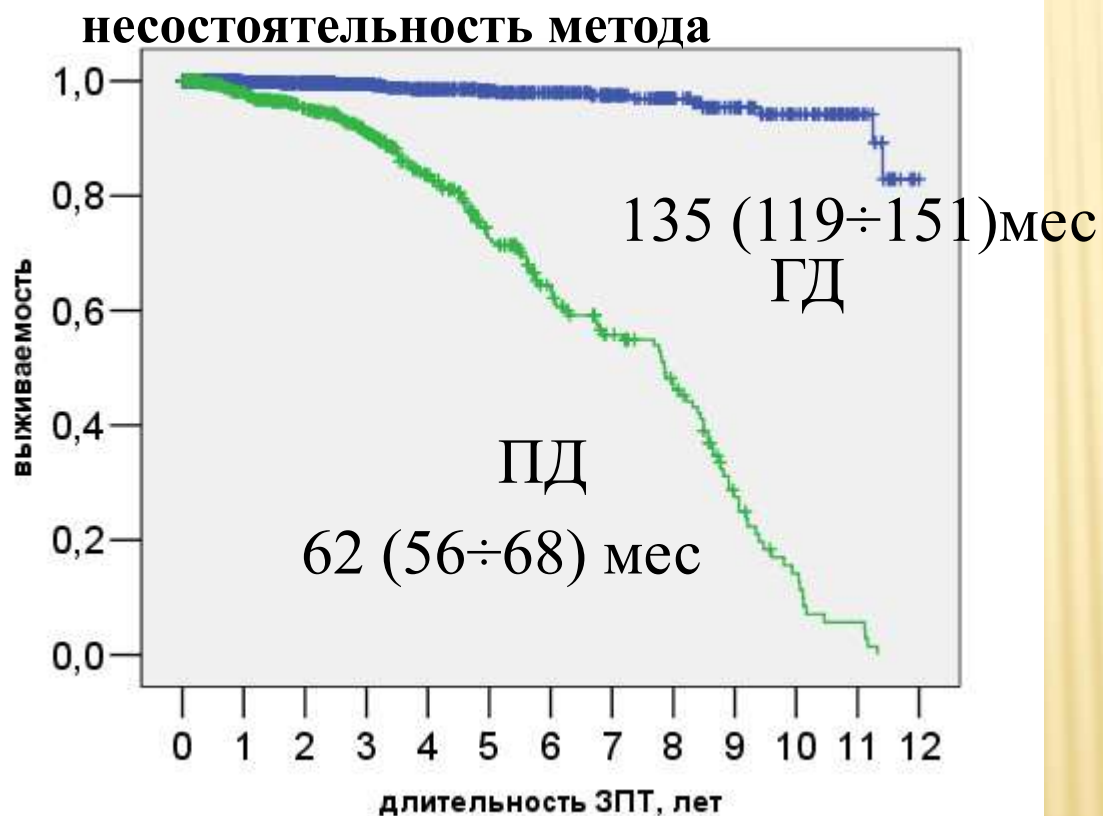


ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПД И ГД: ДАННЫЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕГИСТРОВ: РОССИЯ



Регистр РДО 2014: Нефрология и Диализ: Т. 16,
№ 2 2014

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ, НАЧАВШИХ ДИАЛИЗ С ПД ИЛИ ГД



СПб регистр:
пациенты,
принятые на
диализ с
1995 года

ГД: 1108

ПД: 460

Log Rank (Mantel-Cox)

$p < 0,0001$

СПб регистр пациентов на ЗПТ

ПРИЧИНА ПЕРЕВОДА С ПД НА ГД

	2009	2010	2011	2012	2013
Общее число переводов с ПД на ГД	175	186	225	214	236
Причины перевода					
Диализные перитониты	56,6	65,1	64,9	65,4	54,7
Неадекватный ПД	24,6	14,5	22,2	19,2	26,3
Дисфункция PD-катетера	4,6	3,8	3,6	3,3	5,1
Технические осложнения	3,4	4,3	2,7	0,9	2,1
Оперативные вмешательства на брюшной полости	5,7	3,2	2,2	2,8	3,8
Отказ пациента	3,4	4,3	1,3	2,8	2,5
Прочие	1,7	4,8	3,1	5,6	5,5

ВЛИЯНИЕ ПЕРИТОНИТОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

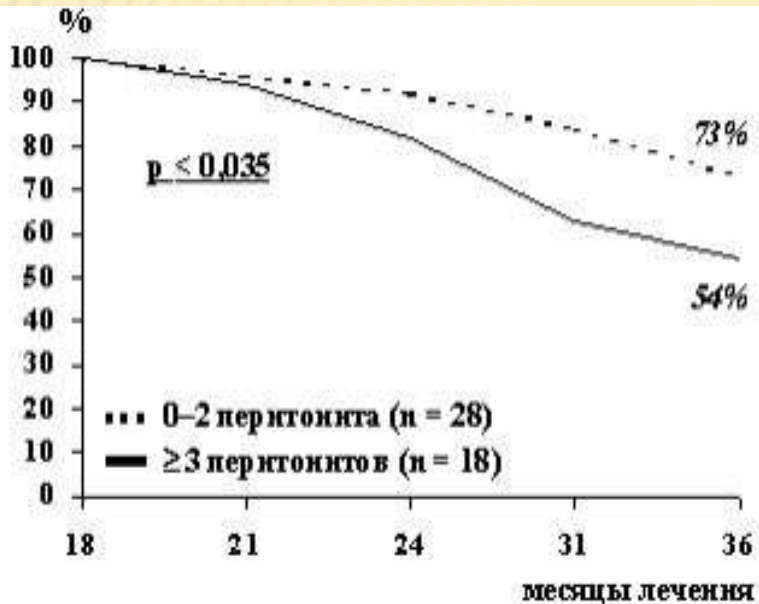


Рис. 11. Влияние перитонитов на выживаемость больных, получавших ПД более 18 месяцев

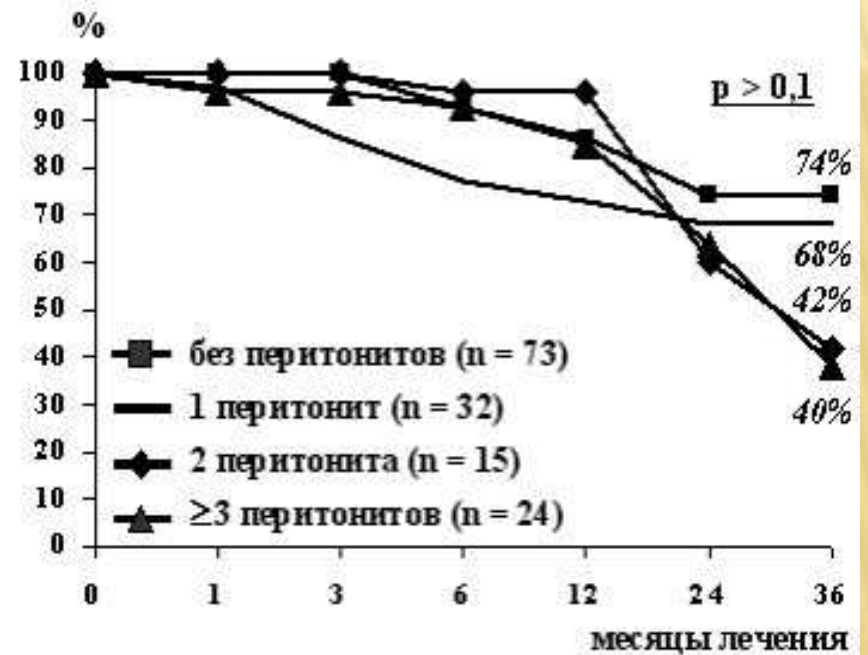


Рис. 13. Связь между числом перитонитов и выживаемостью методики ПД

НЕАДЕКВАТНОСТЬ ПД: МЕХАНИЗМЫ

неуклонное и
неизбежное
снижение остаточной
функции почек

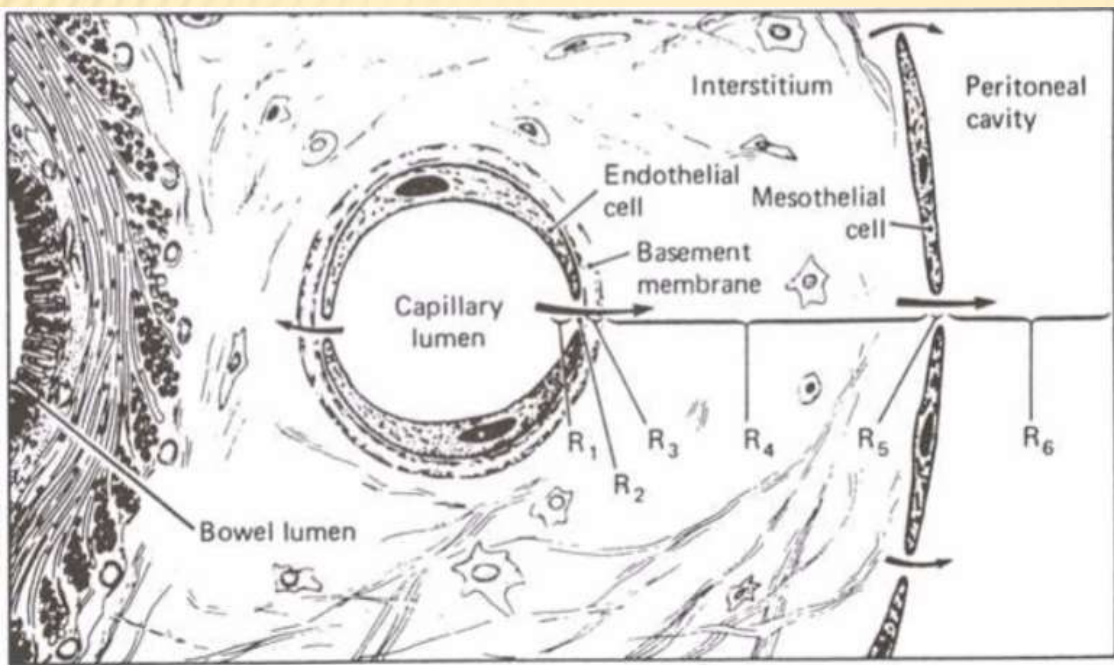


недостаточность УФ

неадекватность
ПД

прогрессирующая
функциональная
недостаточность
брюшины

СТРУКТУРА ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ФИЛЬТРА



R1 – малоподвижный слой
крови в капилляре

R2 – эндотелий капилляра

R3 – базальная мембрана

R4 – интерстиций

R5 – мезотелий

R6 – малоподвижный слой
диализирующего раствора в
ПОЛОСТИ

Nolph KD, Miller F, Rubin J, Popovich R. New directions in peritoneal dialysis concepts and applications. *Kidney Int Suppl.* 1980;10:S111-6.

МЕХАНИЗМЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

повреждающие факторы

глюкоза 83÷236
ммоль/л

pH 5,5

лактат
35 ммоль/л

ПДГ

перитониты

уремия

медиаторы

TNF- α
IL-1 β
IL-6

TGF- β
eNOS

КПГ

ROS

...

морфологический субстрат

эпителиально-мезенхимальный переход

удвоение БМ,
гликирование белков
(AQP)

ангиогенез,
васкулопатия

фиброз / склероз

кальцификация

клинические последствия

изменения клиренсов

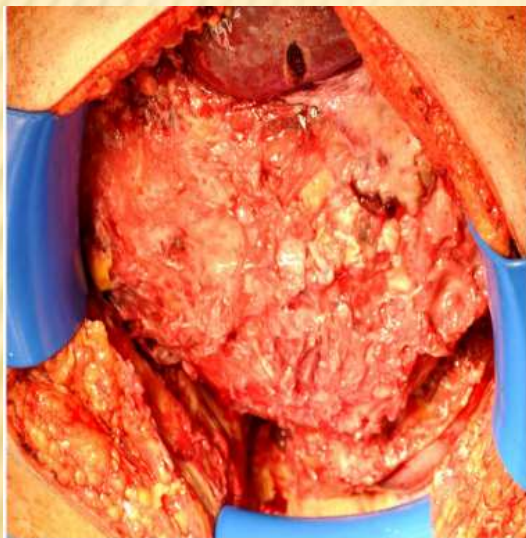
утрата УФ

инкапсулирующий перитонеальный склероз
EPS

ИНКАПСУЛИРУЮЩИЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ПЕРИТОНИТ (ENCAPSULATING SCLEROSING PERITONITIS (ESP))

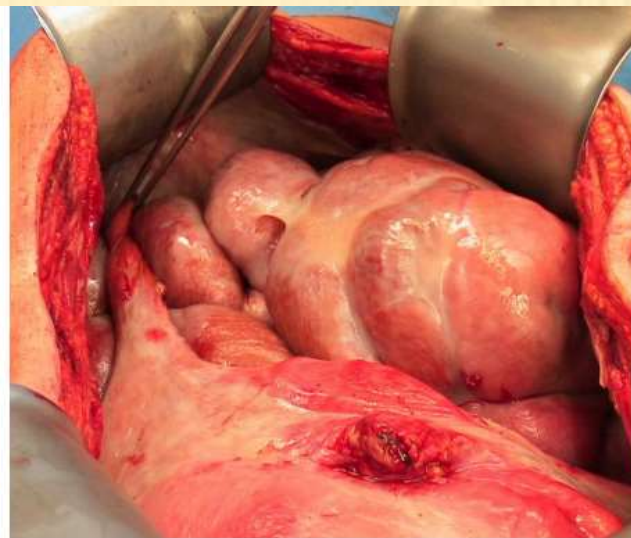
проявляется склеротическим повреждением брюшины и приводящий к развитию кишечной непроходимости.

ТИП 1



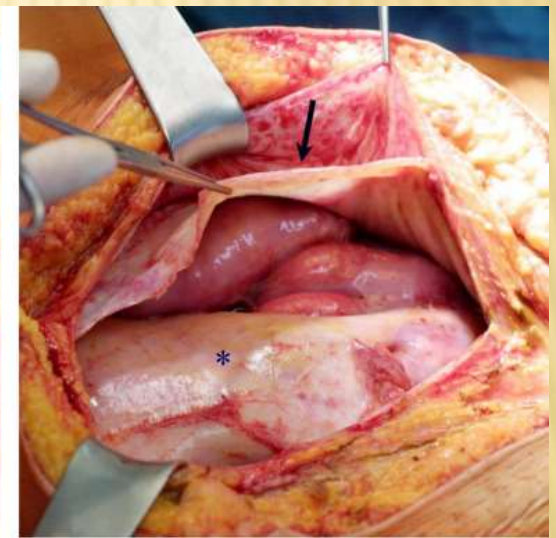
наложение фибрина

ТИП 2



фибринозные нити
(«паутина»), образование
склеротической «крышки»

ТИП 3



инкапсуляция

Нет статистически значимой разницы между всеми представленными типами поражения относительно времени от начала жалоб до операции.

Stanley Fan

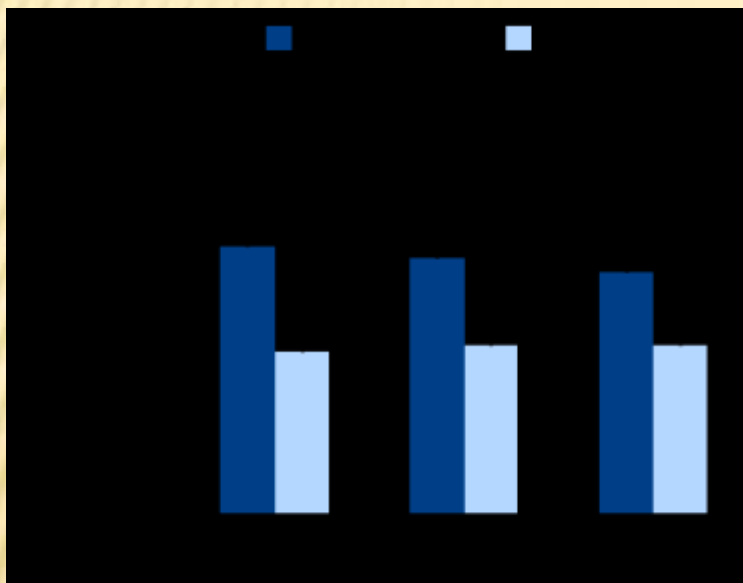


Diagnosis – Definition



- Classical Condition requires:
 - Clinical features of disturbed GI function
 - Evidence of bowel encapsulation (radiological or pathologically)
- Milder cases of EPS? (proposed Nakamoto, 2005)
 - Stage 1: Pre-EPS. Asymptomatic (mild ascites)
 - Stage 2: Inflammatory stage. Mild symptoms, inflammation and fibrin exudation (partial encapsulation)
 - Stage 3: Encapsulation. Classical symptoms, mild to severe inflammation.
 - Stage 4: Chronic Stage. Absolute bowel obstruction caused by thickening of encapsulating fibrous cocoon. Minimal inflammation.

ГЛЮКОЗА В РАСТВОРАХ ДЛЯ ПД ВЛИЯЕТ НА ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ



Результаты биопсии у пациентов на ПД (N=31)¹

Cumulative peritoneal glucose load	N	Time on PD (months)	Submesothelial fibrous tissue diameter (µm)
<250 kg	11	32 ± 20	379 ± 297
>250 kg	14	63 ± 34	579 ± 212*

Результаты биопсии у пациентов на ПД (N=25)²

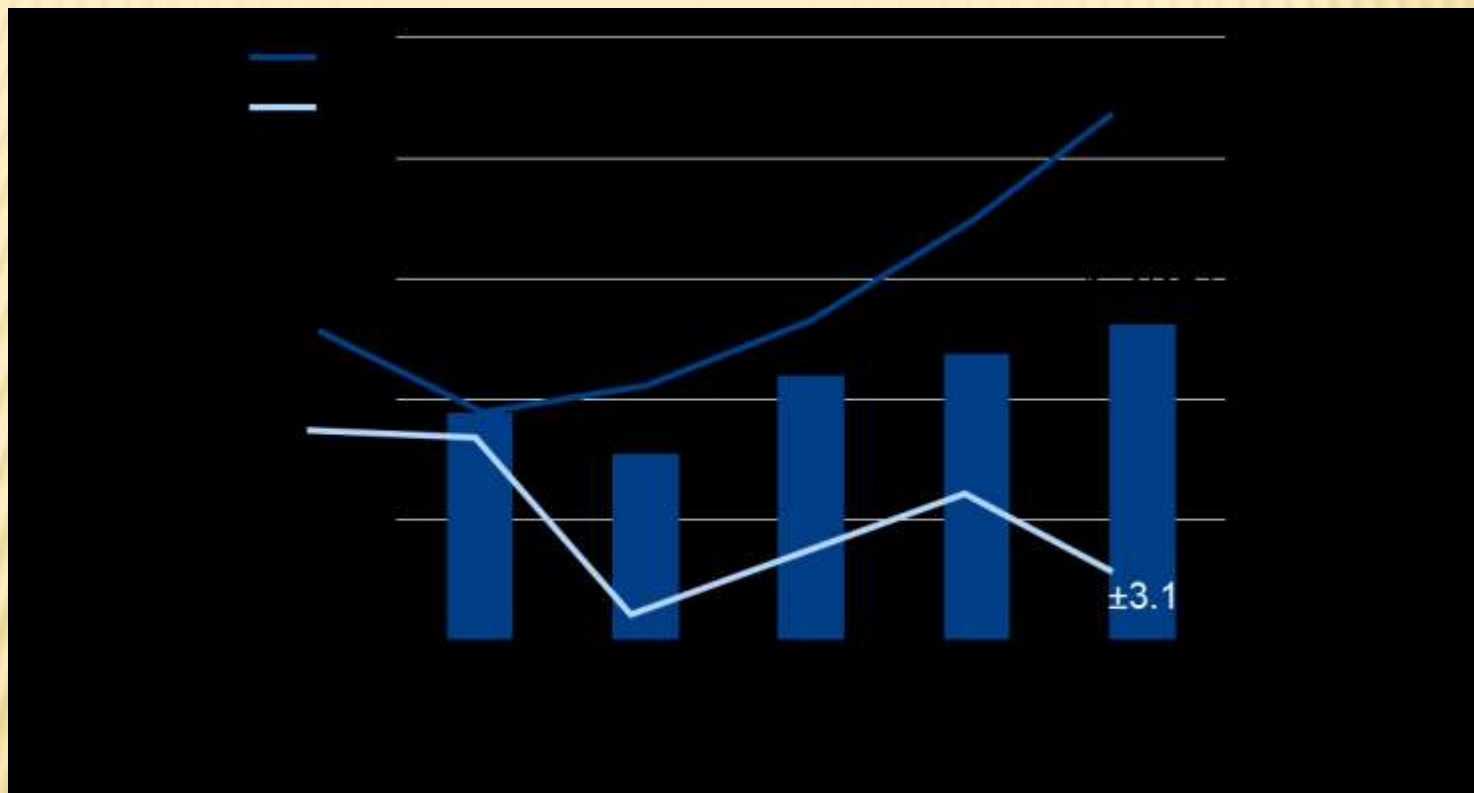
*p<0.05

SCT = мезотелиальная соединительная ткань; SBM = субмезотелиальная базальная мембрана

SVM = субэндотелиальная сосудистая мембрана

¹Bertoli SV, et al. J Nephrol 2003;16:373-8; ²Plum J, et al. Kidney Int 2001;59 (Suppl. 78):S42-7

ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОГО СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ ПОВЫШАЕТ РИСК НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МЕМБРАНЫ



Одноцентровое, ретроспективное КИ пациентов с как минимум 2 функциональными тестами брюшины (N= 275; 1980–2002)

Воздействие высокого количества глюкозы: >75% использовали 2.27% или >25% использовали 3.86%
Fernández-Reyes M, et al. Perit Dial Int 2012; epub ahead of print

АРСЕНАЛ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ БРЮШИНЫ

- Минимизация ПДГ в ПД-растворах
 - изменить рН (Phisioneal / Balance)
 - изменить осмотический агент (Икодекстрин)

ISN WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY 2017 April 29 - May 3, 2017 Mexico City www.wcn2017.org

Stanley Fan

Preventing Membrane Changes using Biocompatible Fluids

- BalANZ trial: Using D/Pcr as marker of membrane change

A Balance B Standard

Johnson: NDT, 2013

- Matched Peritoneal Bx samples: PDI: Kawanishi, 2013
- 12 patients @ group

L/V ratio

PD duration (month)

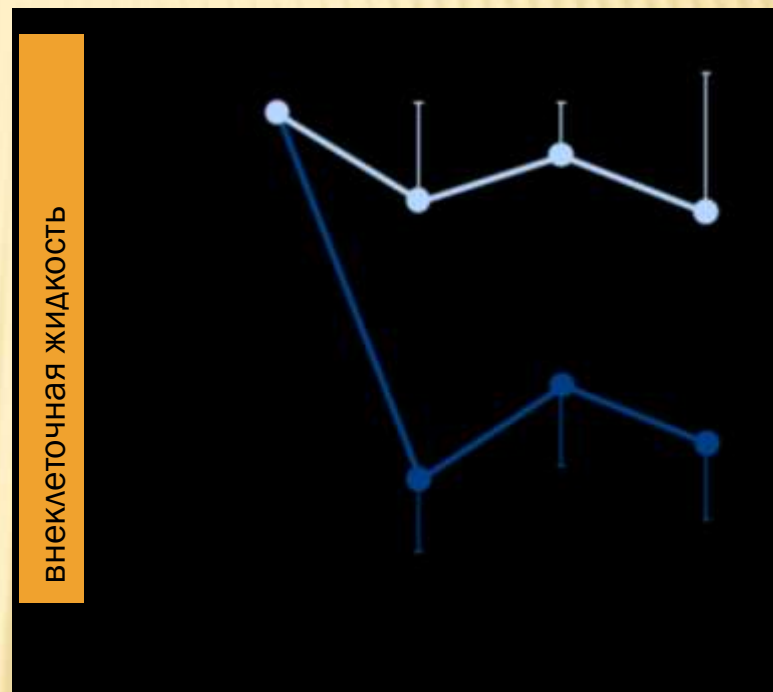
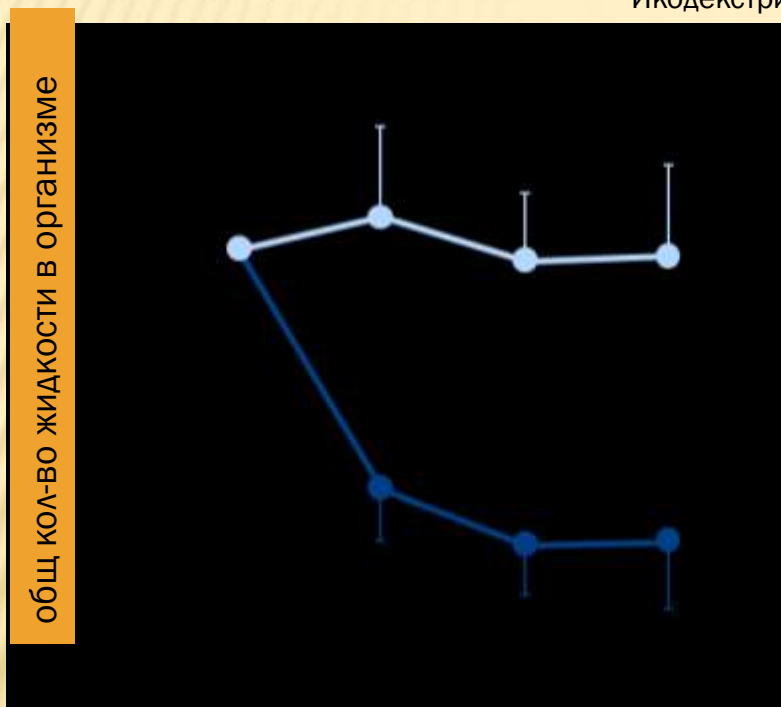
AGEs accumulation (grade)

Standard Biocompat

interstitial AGEs vascular AGEs

НИЗКОГЛЮКОЗНАЯ ТЕРАПИЯ: КОМБИНАЦИЯ РАСТВОРОВ ГЛЮКОЗЫ С РАСТВОРОМ ИКОДЕКСТРИНА УЛУЧШАЕТ ВОДНЫЙ БАЛАНС

● Икодекстрин ● 2.27% Глюкоза

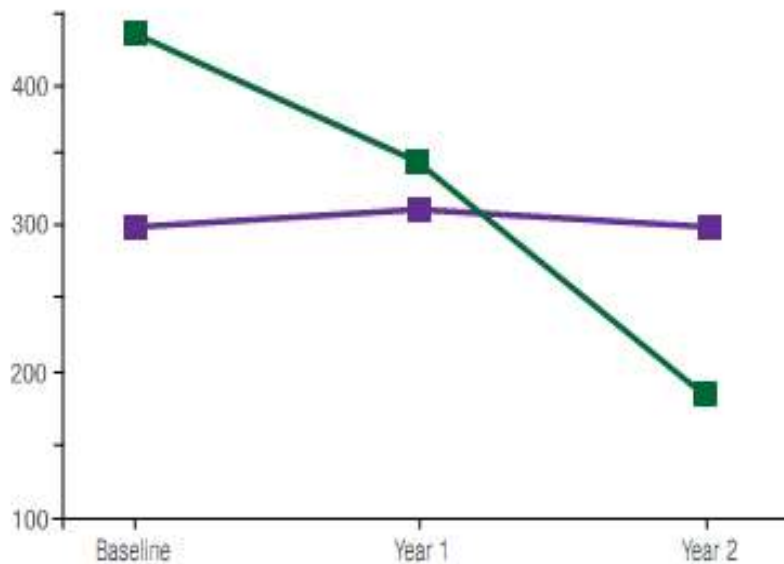


Рандомизированное , двойное слепое мультицентровое , 6-мес. КИ пациентов на ПД (N=50)

Разница между исходными данными: * $p < 0.001$; ** $p < 0.002$; Between-group differences: † $p < 0.04$; ‡ $p < 0.008$
TBW = общ. Кол-во воды в организме; ECF = внеклеточная жидкость
Davies SJ, et al. J Am Soc Nephrol 2003;14:2338–44

ИКОДЕКСТРИН СОХРАНЯЕТ ТРАНСПОРТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

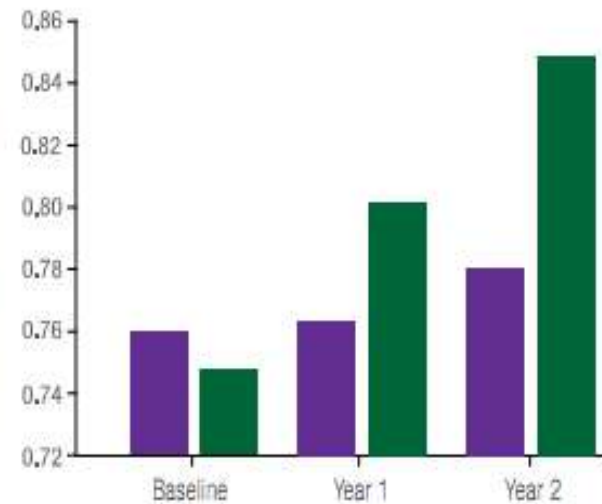
Ультрафильтрация с 2.27% р-ром глюкозы, через 4 часа (стандартный РЕТ – тест перитонеального равновесия) уф/мл



■ Пациенты использующие EXTRANEAL

■ Пациенты использующие только глюкозные растворы

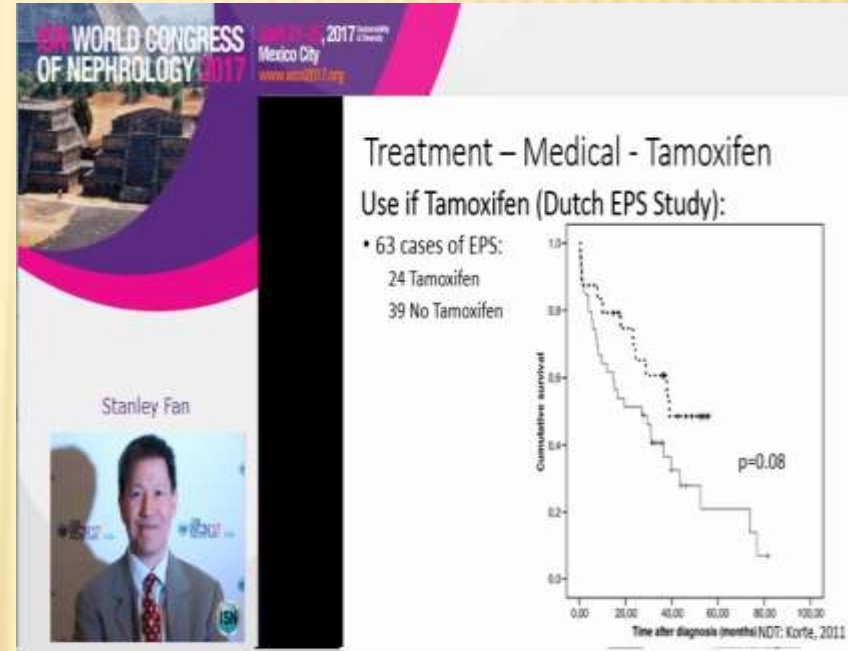
Транспорт солевых (D/P креатинина)



Адаптировано из Davies SJ et al (Долгосрочная функция перитонеальной мембраны у ануричных пациентов, получающих лечение АПД: данные EAPOS по эффективности назначений глюкозы и икодекстрина)

АРСЕНАЛ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ БРЮШИНЫ

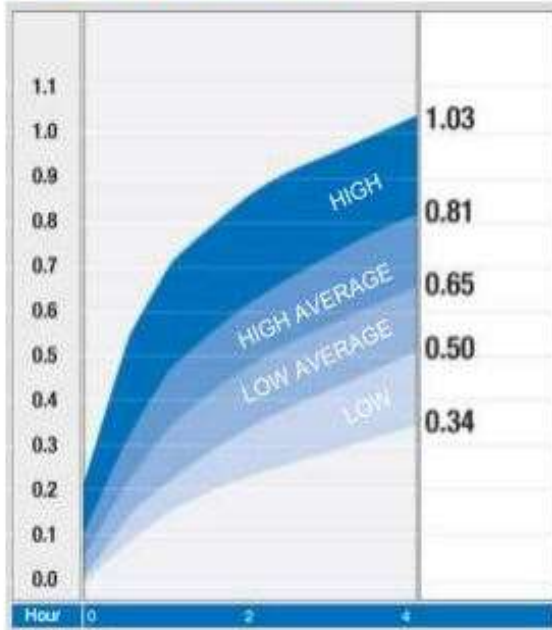
- Медикаментозно
 - иАПФ/БРА
 - тамоксифен (?)



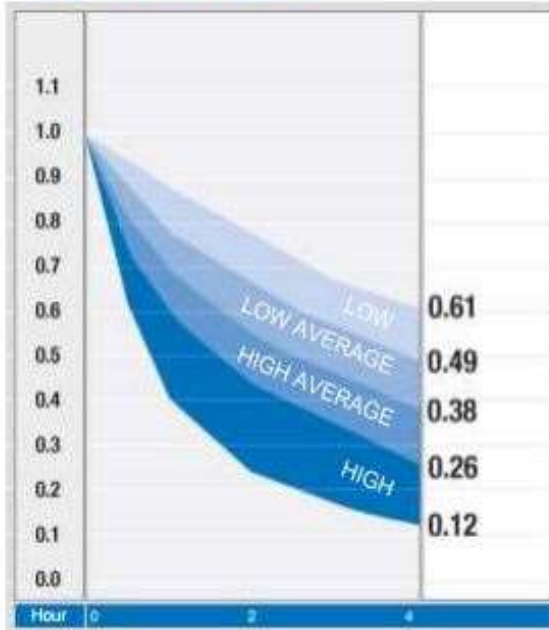
- Peritoneal membrane “resting”
(перерыв в ПД)

ТРАНСПОРТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БРЮШИНЫ (PET, TWARDOWSKI ET AL, 1987 Г.) 2,27% ГЛЮКОЗА

D/P Креатинин



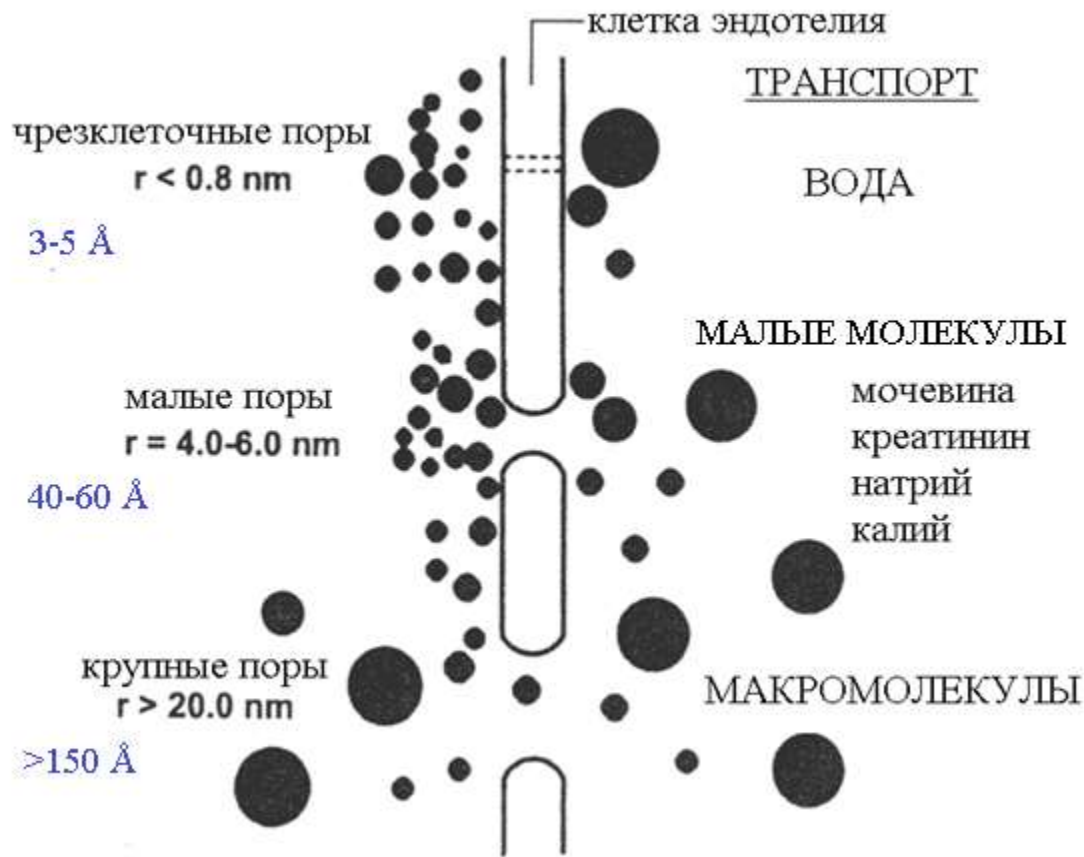
D/D₀ Глюкоза



Типы мембранного транспорта	4-ч Диализат/Плазма Креатинин
ВЫСОКИЙ	.82 - 1.03
СРЕДНЕВЫСОКИЙ	.65 - .81
СРЕДНЕНИЗКИЙ	.50 - .64
НИЗКИЙ	.34 - .49

Для обозначения "низкий" и "высокий" транспортные типы мембран также используют термины «медленный" и «быстрый" .

ТРЕХПОРОВАЯ МОДЕЛЬ ПД ТРАНСПОРТА



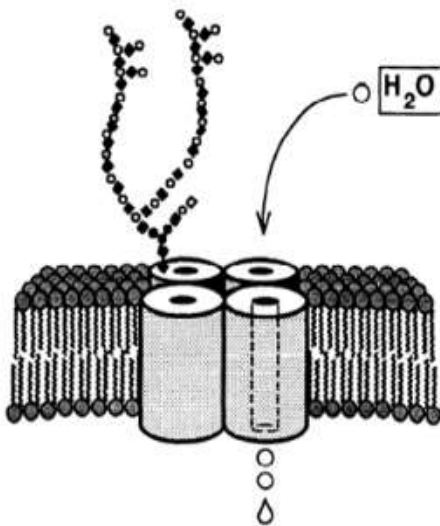
Половина транспорта воды
(без растворенных веществ)

Основная часть транспорта
малых и средних молекул

0,1% всех пор – транспорт
крупных молекул

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ УЛЬТРА-ПОР – АКВАПОРИН

Peter Agre - 2003 Nobel Prize in Chemistry



АКВАПОРИН-1

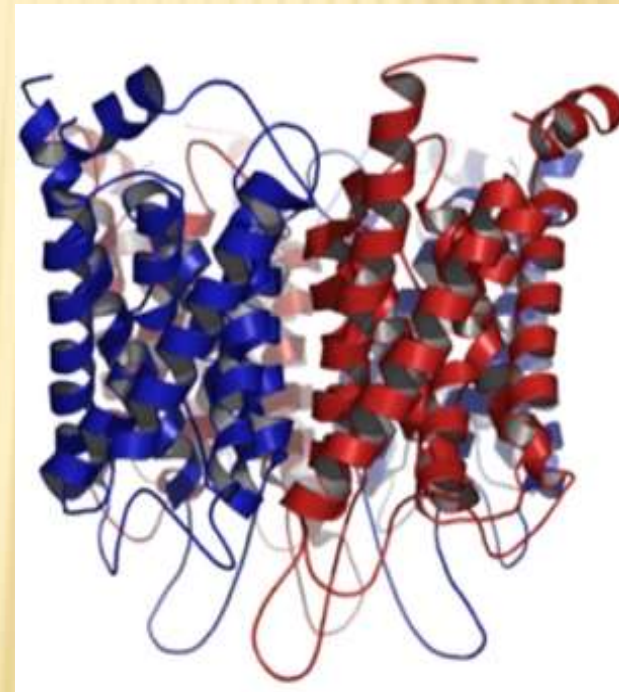


Fig. 1. Schematic model representing CHIP integral membrane protein within the membrane lipid bilayer. Notable features include 1) homotetrameric complex with 1 subunit bearing a polylactosaminoglycan, 2) minimal polypeptide mass extending above or below the lipid bilayer, and 3) possible individual water pore within each subunit.

Agre P et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 2):F463-76. Review.

Sui H et al. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel. *Nature.* 2001; 414(6866):872-8

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ УЛЬТРА-ПОР –АКВАПОРИН

просеивание Na⁺

Nolph K et al. Peritoneal sodium transport during hypertonic peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* **1969**; 70:931-41.



моделирование транспорта воды с участием ультра-пор <8 мкм

Rippe B. et al. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int.* **1989**;35(5):1234-44.



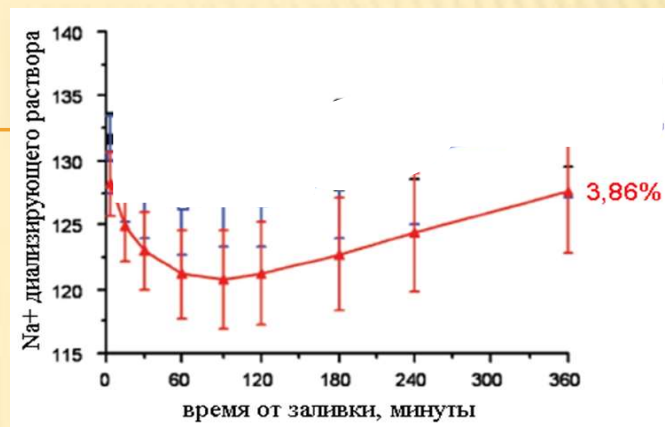
моделирование транспорта воды с участием ультра-пор <8 мкм

Rippe B et al. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* **2004**; 24:10-27



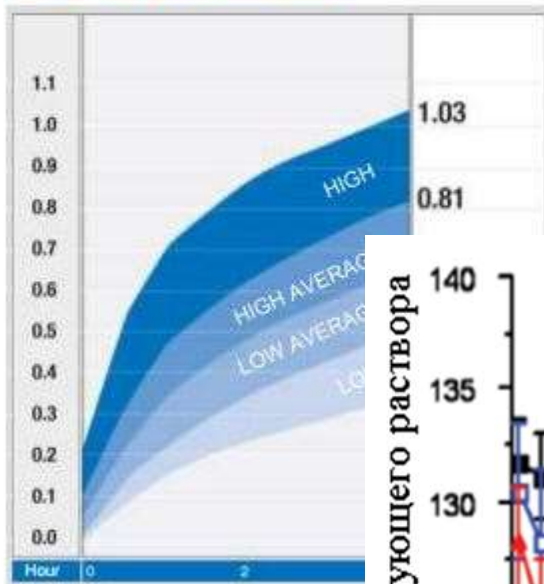
исследование у мышей с «выбитыми» генами AQP-1:
исчезновение эффекта просеивания Na⁺

Ni J, ..., Rippe B, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and UF during PD. *Kidney Int* **2006**; 69:1518-25



ТРАНСПОРТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БРЮШИНЫ (РЕТ, TWARDOWSKI ET AL, 1987 Г.) 2,27% ГЛЮКОЗА

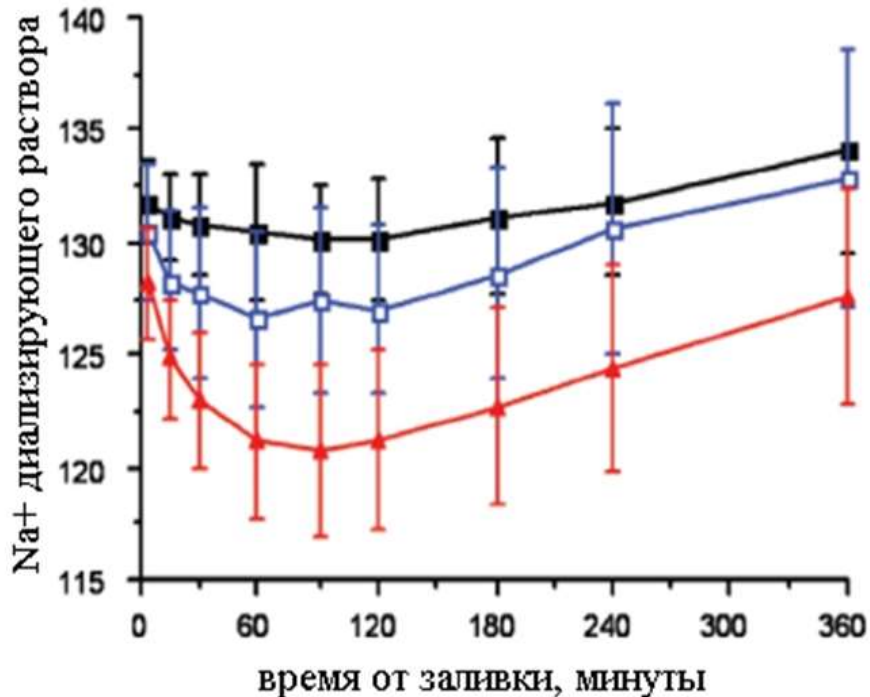
D/P Креатинин



D/D₀ Глюкоза



Типы мембранного транспорта	4-ч Диализат/Плазма Креатинин
ВЫСОКИЙ	.82 - 1.03
СРЕДНЕВЫСОКИЙ	.65 - .81
СРЕДНЕНИЗКИЙ	.50 - .64
НИЗКИЙ	.34 - .49



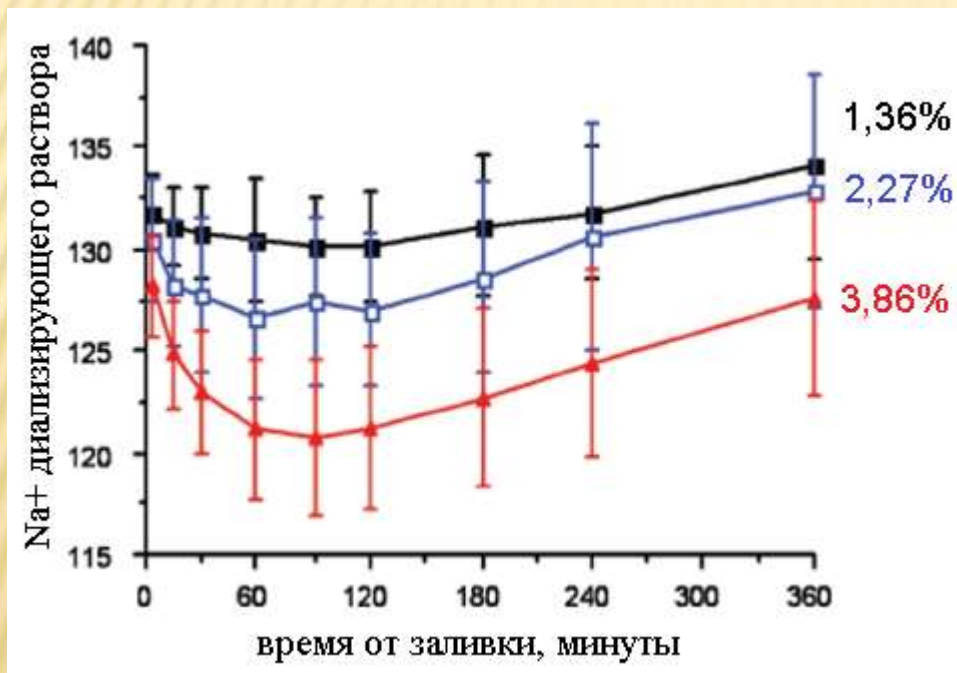
значения "низкий" и 1,36% транспортные типы также используют «медленный" и 2,27% "рый" . 3,86%

ВАРИАЦИИ PЕТ

- ✘ Personal Dialysis Capacity test –
(5 обменов с разными задержками/концентрациями)
- ✘ Standardized Peritoneal Permeability Test –
(Dextran 70)
- ✘ Modified PЕТ – (4,25%; “3×4”)
- ✘ Mini PЕТ – 1 час
- ✘ Modified PЕТ with temporary drainage =Mini PЕТ + Modified PЕТ

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ РЕТ: 3,86%

При использовании гипертонического раствора концентрация Na^+ в диализате сначала снизится вследствие транспорта осмотически свободной воды аквапоринами – ПРОСЕИВАНИЕ Na^+
1 час:



D/P Na

D Na+

D/D0

Δ D

- оценка вклада
аквапоринов в УФ

Определение
недостаточности УФ ISPD
(2000):

< 400 мл УФ

за 4 часа обмена

с 4,25% глюкозой

«3×4»

MINI-PET

малые поры	ультра-поры
60%	40%
<i>УФ с растворенными веществами</i>	<i>чистый транспорт воды</i>
UFSP	FWT

Smit W, Struijk DG, Ho-dac-Pannekeet MM, Krediet RT. **Quantification of free water transport in peritoneal dialysis**. Kidney Int 2004; 66:849–54.

La Milia V, Di Fillipo S, Crepaldi M, Andrulli S, et al.

Mini-peritoneal equilibration test: a simple and fast method to assess free water transport and small solute transport across the peritoneal membrane.

Kidney Int 2005; 68:840–6

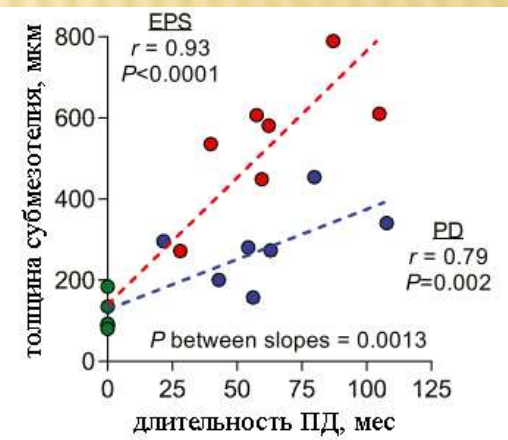
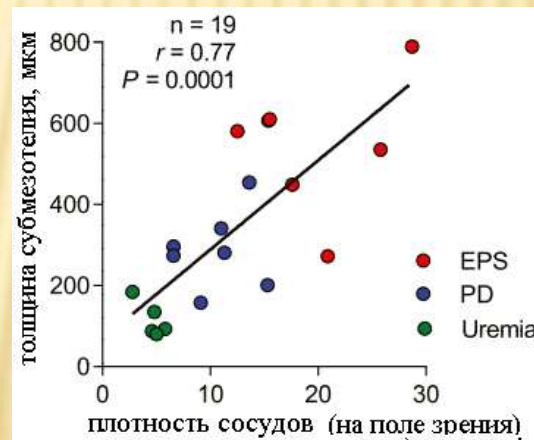
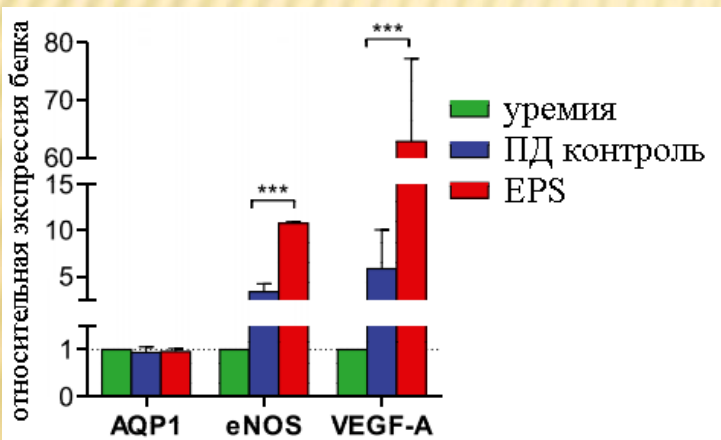
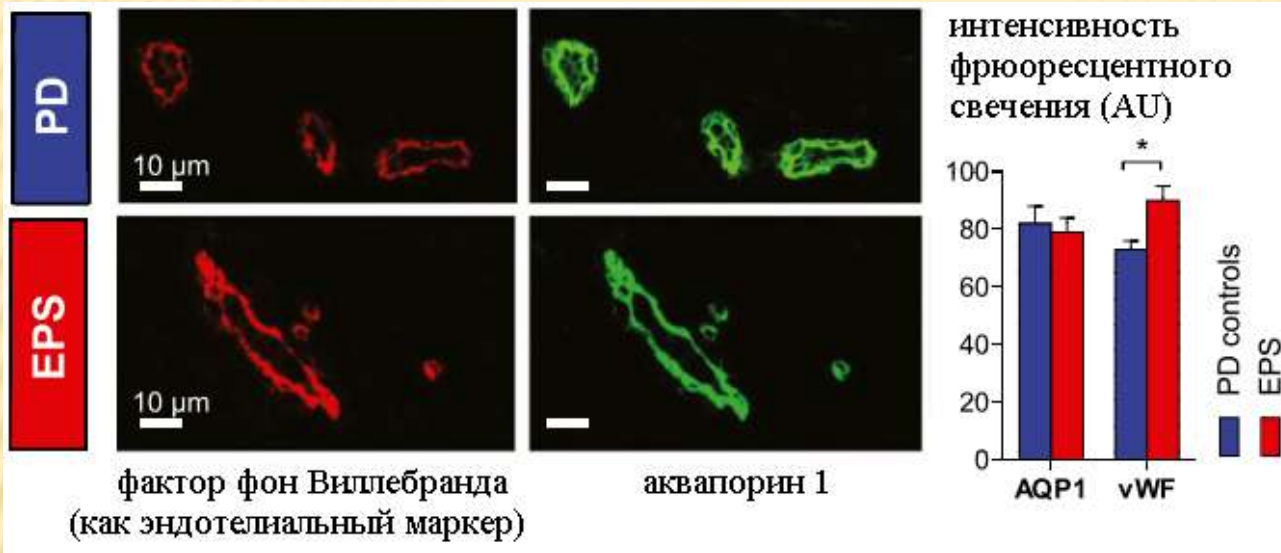
ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРОСЕИВАНИЯ Na^+ ?

«Уплотнение» профиля просеивания Na^+ может иметь различные объяснения

(по крайней мере, теоретически)

- Дефицит аквапоринов
- очень-очень быстрый транспорт (через малые поры)
- фиброз интерстиция («закрытая мембрана», неподатливость)

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ОГРАНИЧИВАЕТ ОСМОТИЧЕСКИЙ ТРАНСПОРТ ВОДЫ ПЕРЕД РАЗВИТИЕМ EPS



EPS – инкапсулирующий перитонеальный склероз

КОНЦЕПЦИЯ ОСМОТИЧЕСКОЙ ПРОВОДИМОСТИ ДЛЯ ГЛЮКОЗЫ

The Osmotic Conductance to Glucose

$OCG = L_p \times S \times \sigma$ – способность глюкозы создавать осмотическое давление, достаточное для поддержания транс-перитонеальной УФ

коэффициент отражения по глюкозе
снижен при **дисфункции аквапоринов**
снижен при **ускоренном транспорте** малых молекул

площадь поверхности
повышена при **ускоренном транспорте** малых молекул

гидравлическая проводимость
снижена при развитии **фиброза интерстиция**

ДВОЙНОЙ МИНИ-РЕТ: ОДНОВРЕМЕННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ «ПРОВОДИМОСТИ» ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ ГЛЮКОЗЫ И ДЛЯ СВОБОДНОЙ ВОДЫ

The effectiveness of the osmotic pressure, due to glucose, to generate UF is the so-called 'osmotic conductance to glucose' (OCG) of the peritoneal membrane - ОПГ

Stelin G et al. Phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. Kidney Int 1990; 38: 465–472.

Потенциальные причины недостаточности УФ

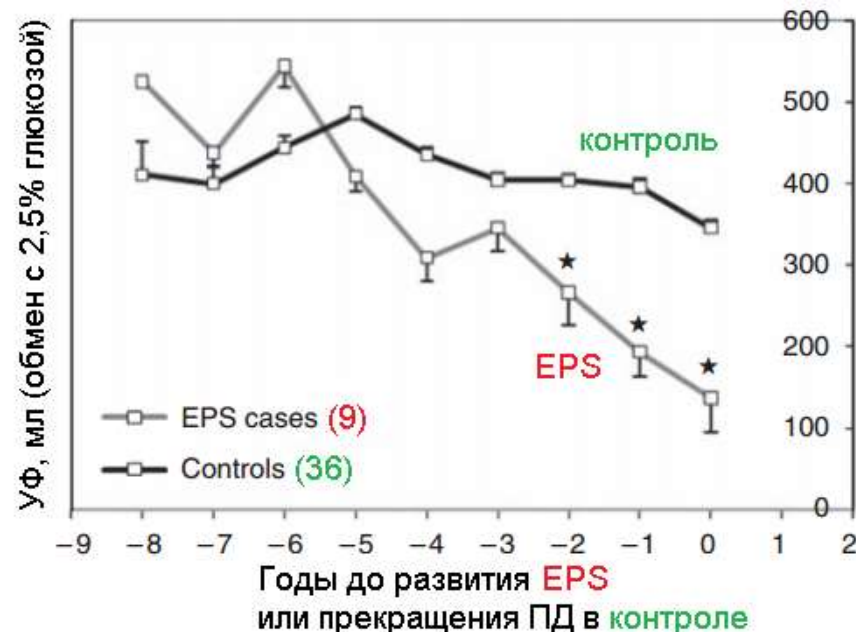
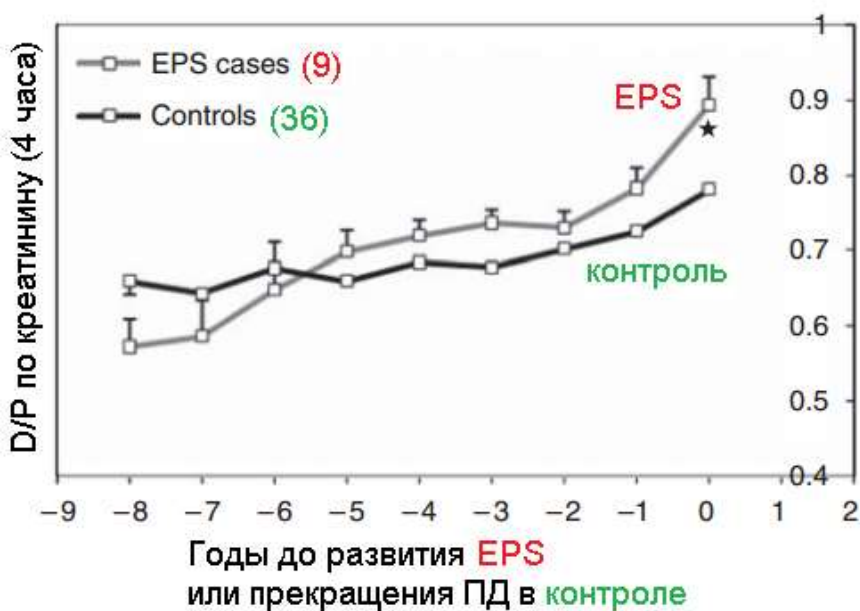
- высокая скорость транспорта веществ
- сниженная ОПГ (дисфункция аквапоринов)
- высокая скорость лимфатической абсорбции
- малая площадь поверхности брюшины

ОСМОТИЧЕСКАЯ ПРОВОДИМОСТЬ СНИЖАЕТСЯ ПЕРЕД ВЫЯВЛЕНИЕМ ИНКАПСУЛИРУЮЩЕГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО СКЛЕРОЗА (EPS)

The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made

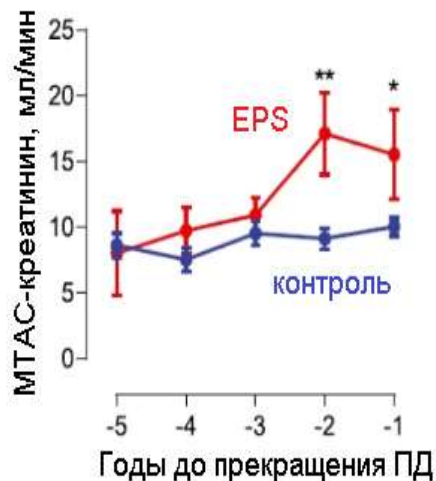
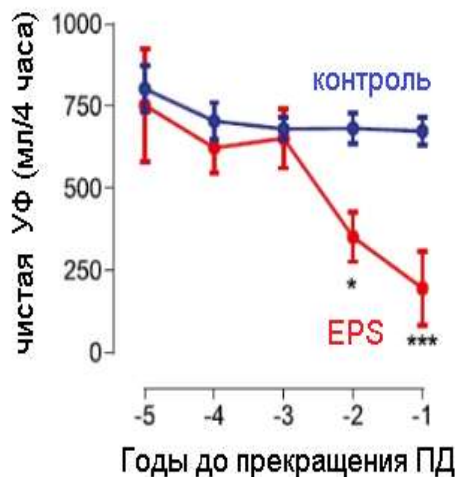
Mark L. Lambie^{1,2}, Biju John^{1,2}, Lily Mushahar^{1,2}, Christopher Huckvale^{1,2} and Simon J. Davies^{1,2}

¹Department of Nephrology, University Hospital of North Staffordshire, Stoke on Trent, UK and ²Institute of Science and Technology in Medicine, Keele University, Stoke on Trent, UK



EPS – инкапсулирующий перитонеальный склероз

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ОГРАНИЧИВАЕТ ОСМОТИЧЕСКИЙ ТРАНСПОРТ ВОДЫ ПЕРЕД РАЗВИТИЕМ EPS

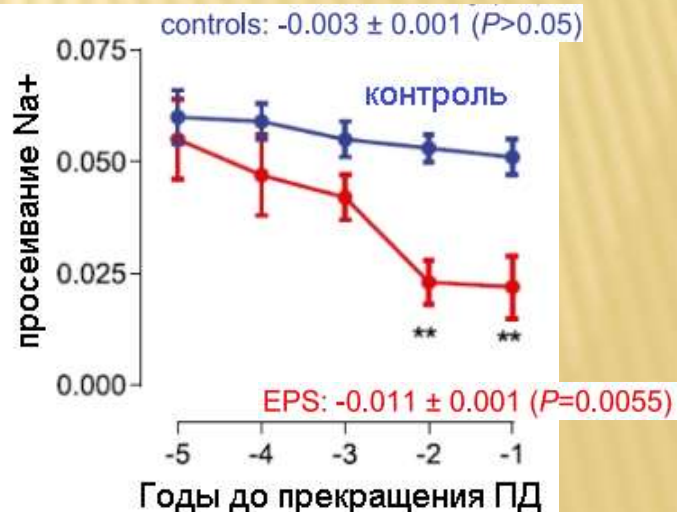
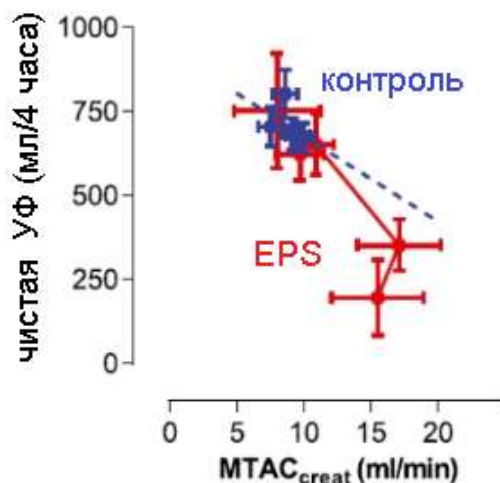


Interstitial Fibrosis Restricts Osmotic Water Transport in Encapsulating Peritoneal Sclerosis

Johann Morelle,^a Amadou Sow,^a Nicolas Hautem,^a Caroline Bouzin,[†] Ralph Crott,[‡] Olivier Devuyst,[§] and Eric Goffin^{*}

^aDivision and Laboratory of Nephrology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Institute of Experimental and Clinical Research, Université Catholique de Louvain Medical School Imaging Platform, Institute of Experimental and Clinical Research, and [†]School of Public Health, Université Catholique de Louvain Medical School, Brussels, Belgium; and [‡]Institute of Physiology, Zurich Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

EPS – инкапсулирующий перитонеальный склероз



ОСМОТИЧЕСКАЯ ПРОВОДИМОСТЬ ПО ГЛЮКОЗЕ

ДВОЙНОЙ МИНИ-РЕТ:

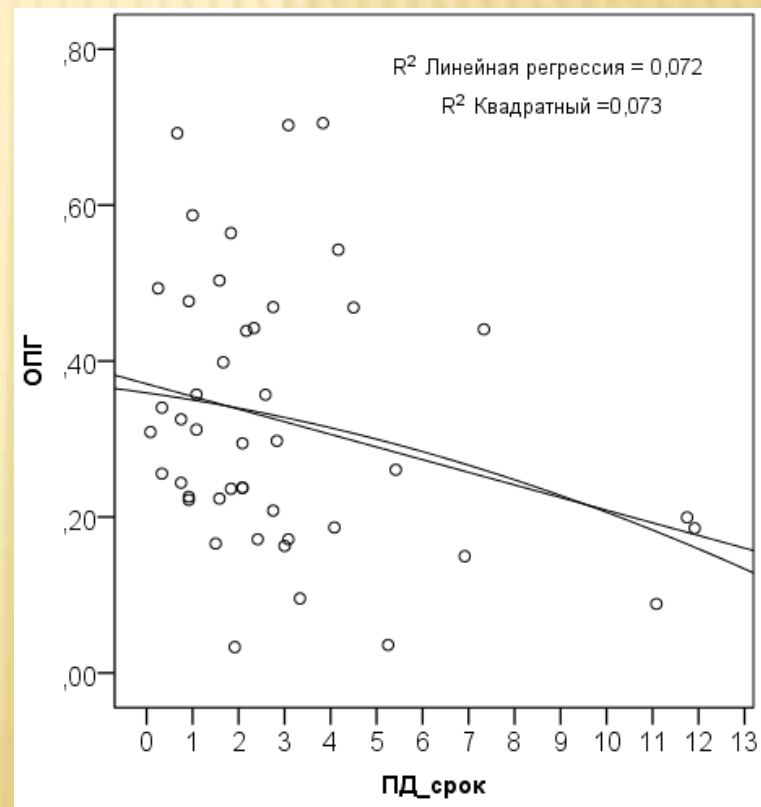
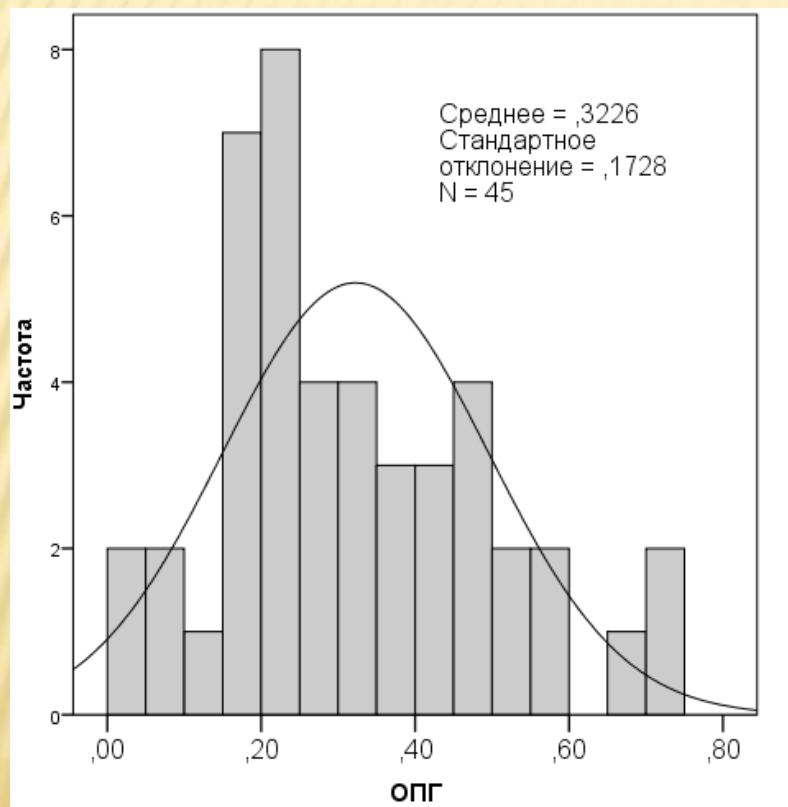
1 час обмен с 1,36%

1 час обмен с 3,86%

возраст - 59 ± 16 лет

срок ПД - 35 ± 33 мес

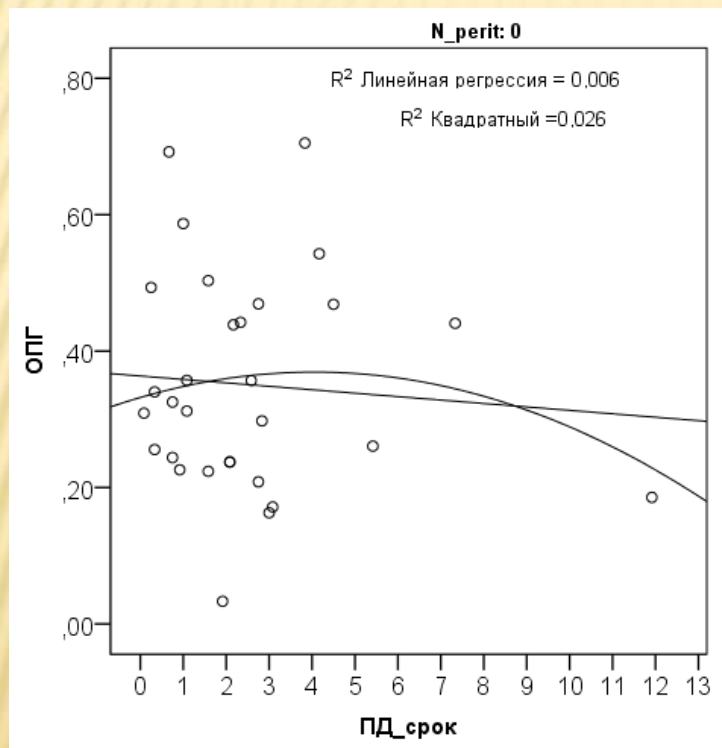
медиана - 25 мес (13÷42)



ОСМОТИЧЕСКАЯ ПРОВОДИМОСТЬ ПО ГЛЮКОЗЕ

без перитонитов:

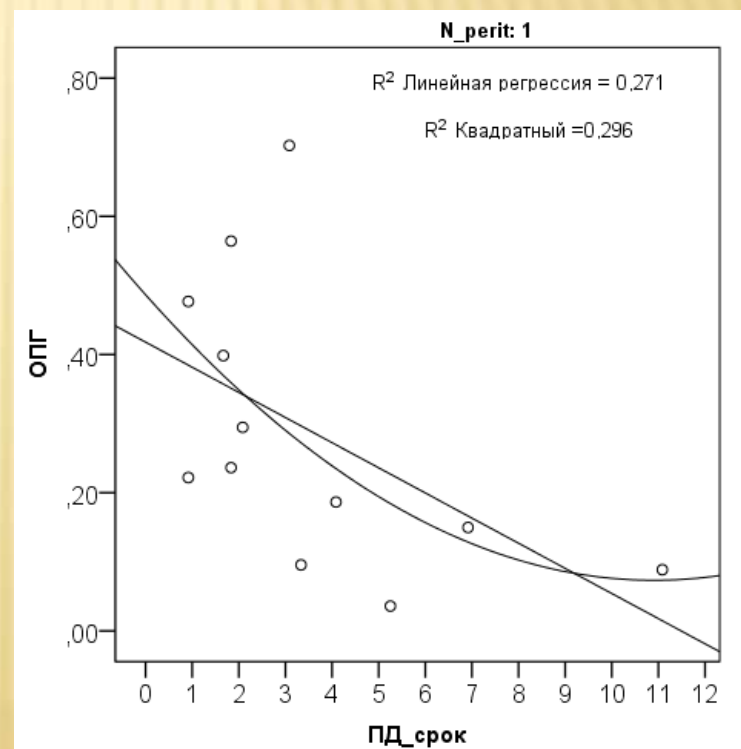
срок ПД 30 ± 28 мес



1 перитонит:

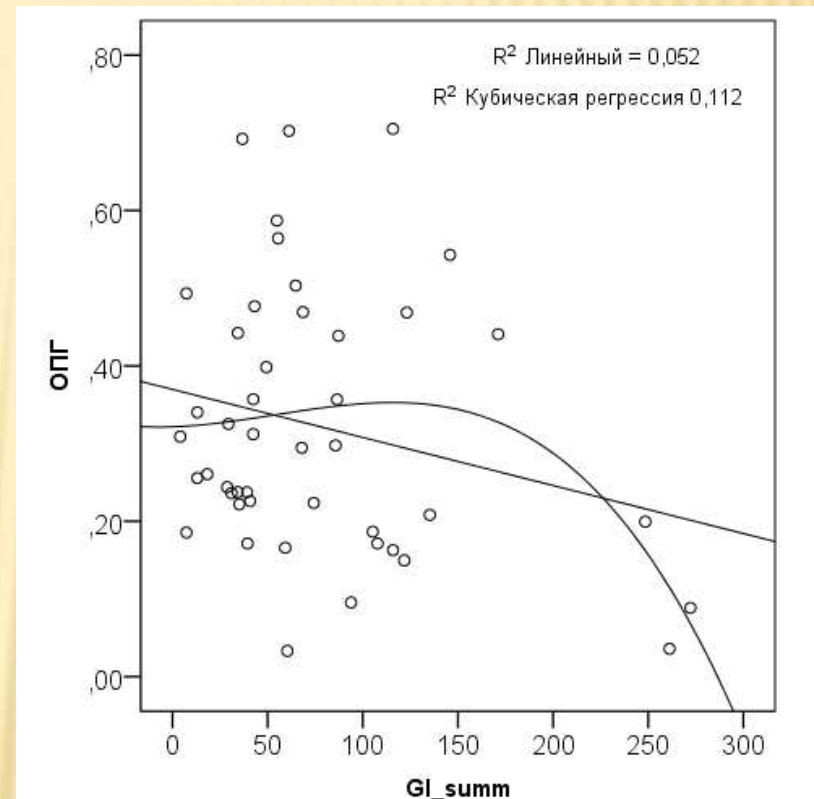
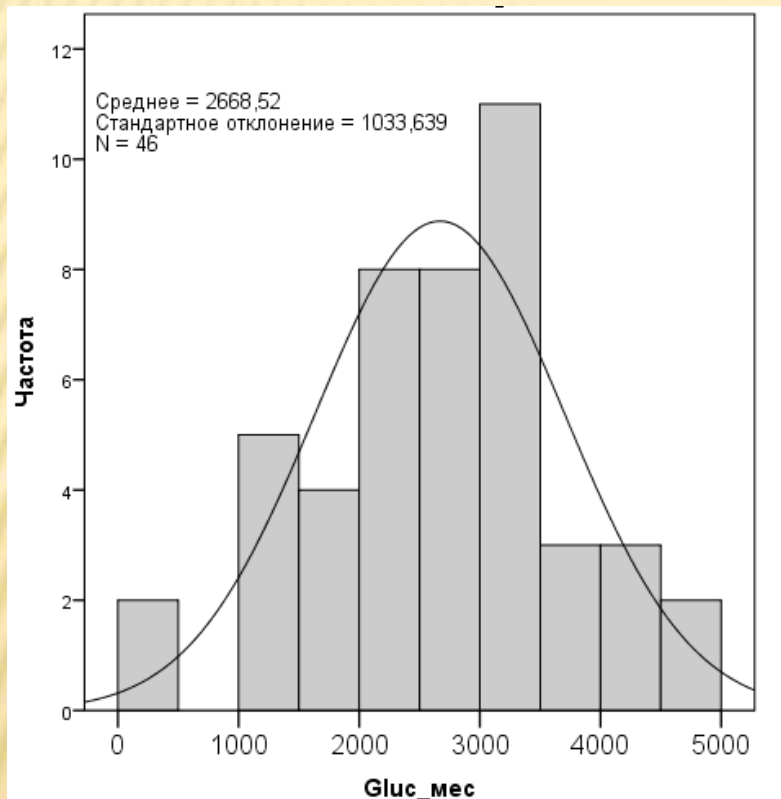
срок ПД 43 ± 36 мес

$p=0,28$

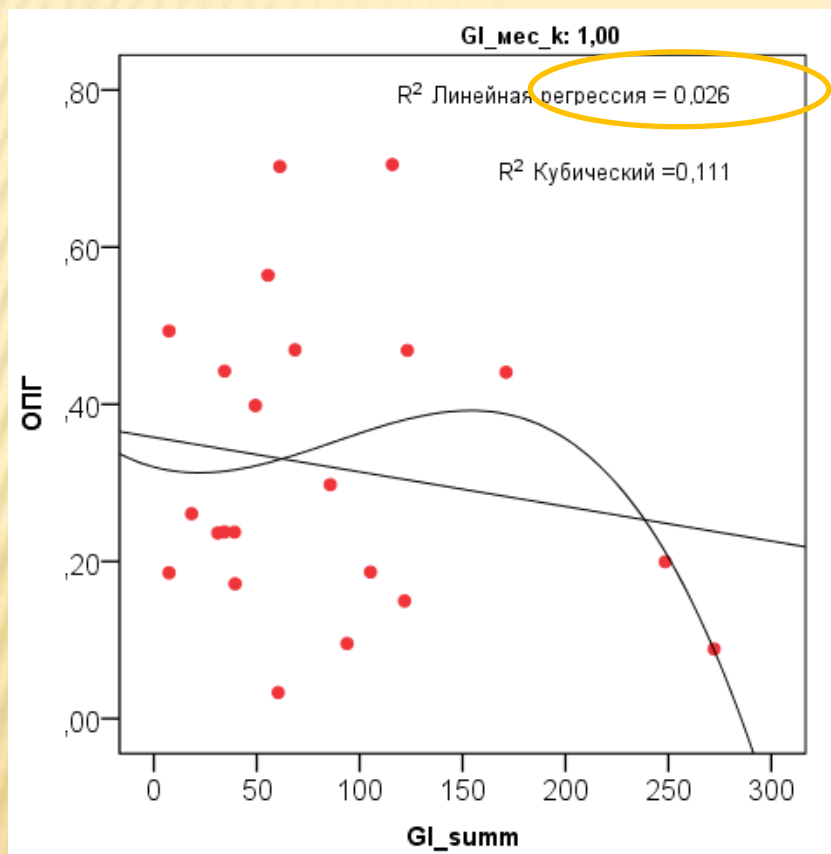


ГЛЮКОЗНАЯ НАГРУЗКА И ДИНАМИКА ОСМОТИЧЕСКОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПО ГЛЮКОЗЕ

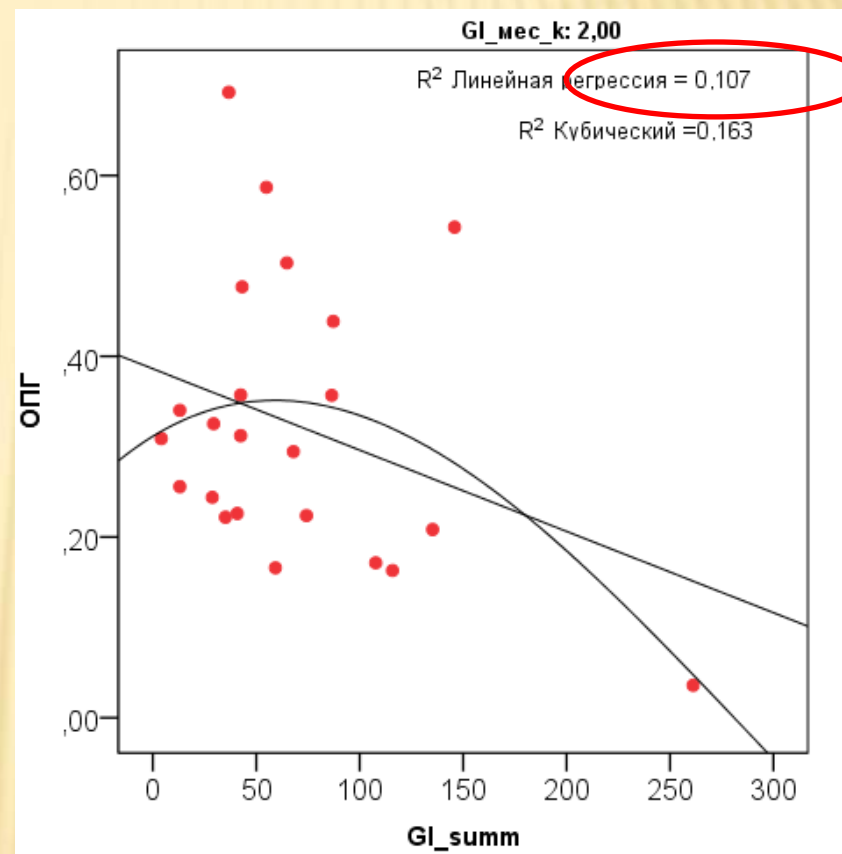
вся группа N=52



ГЛЮКОЗНАЯ НАГРУЗКА И ДИНАМИКА ОСМОТИЧЕСКОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПО ГЛЮКОЗЕ

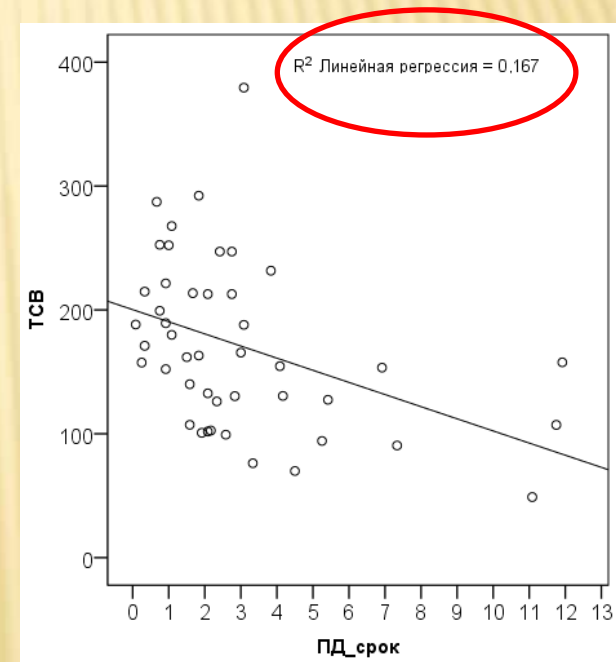
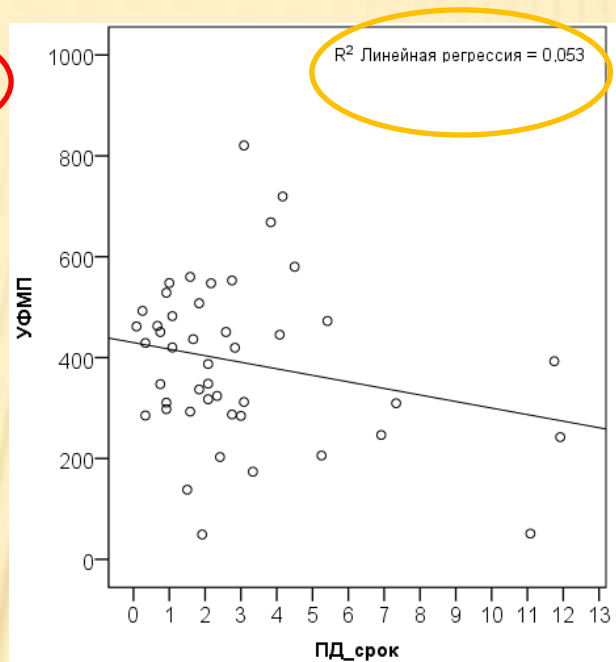
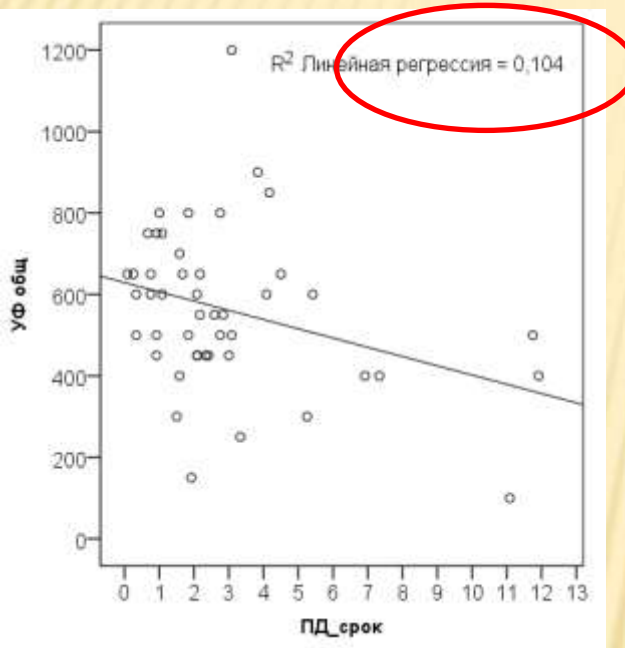


средне-месячная нагрузка
ниже медианы (2 600 г)



средне-месячная нагрузка
выше медианы (2 600 г)

СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ УФ

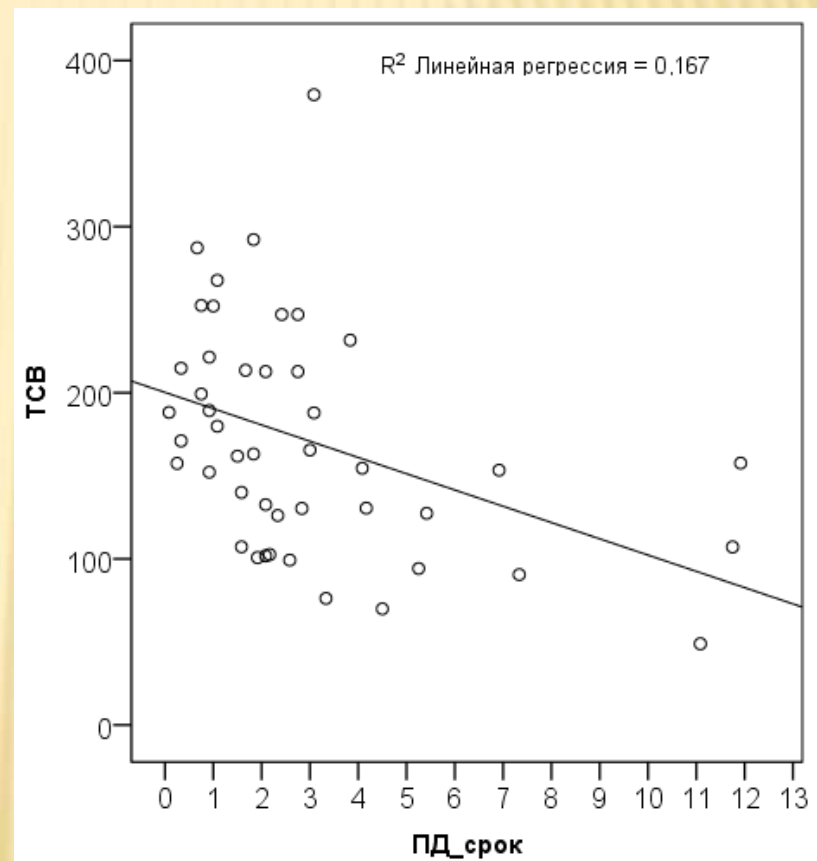
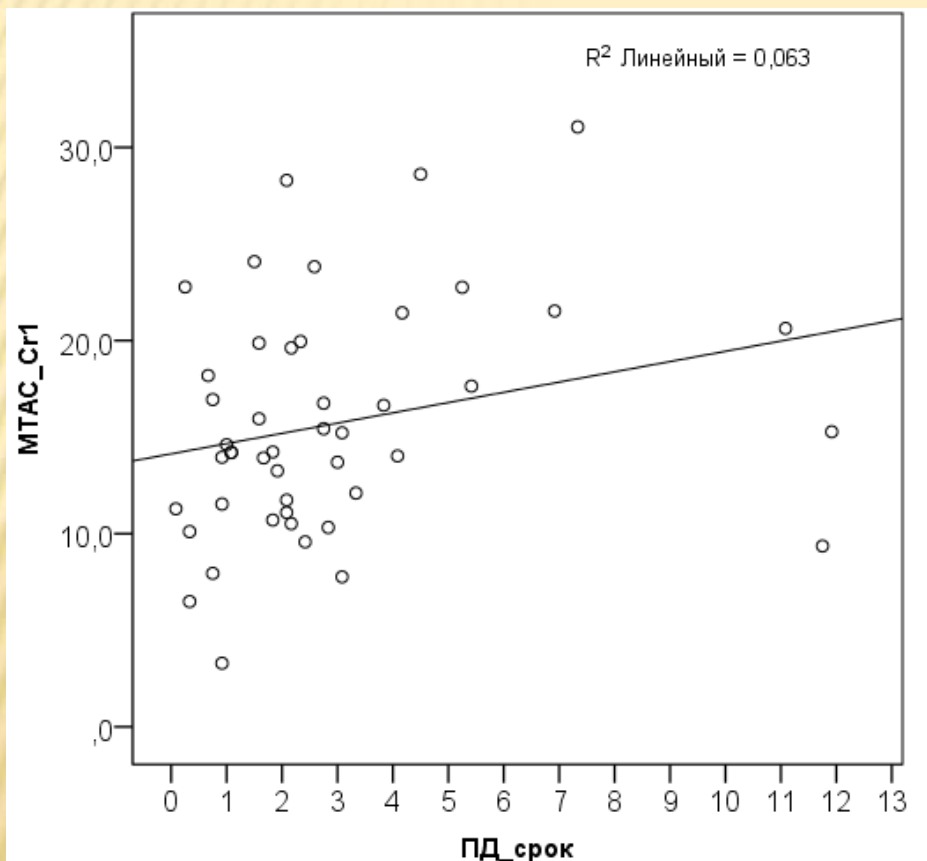


общая УФ

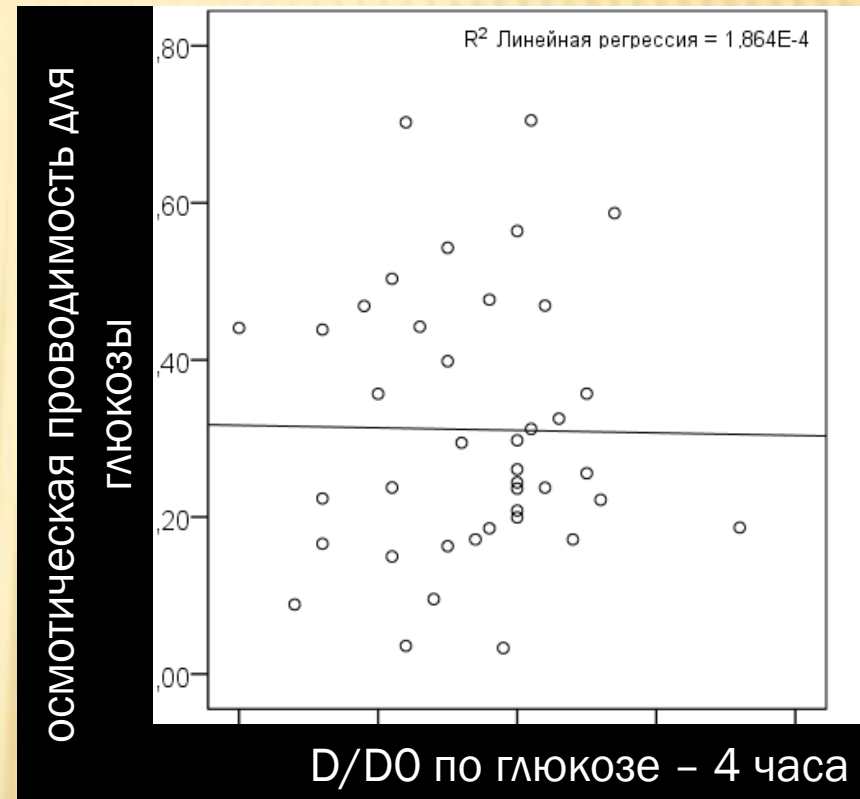
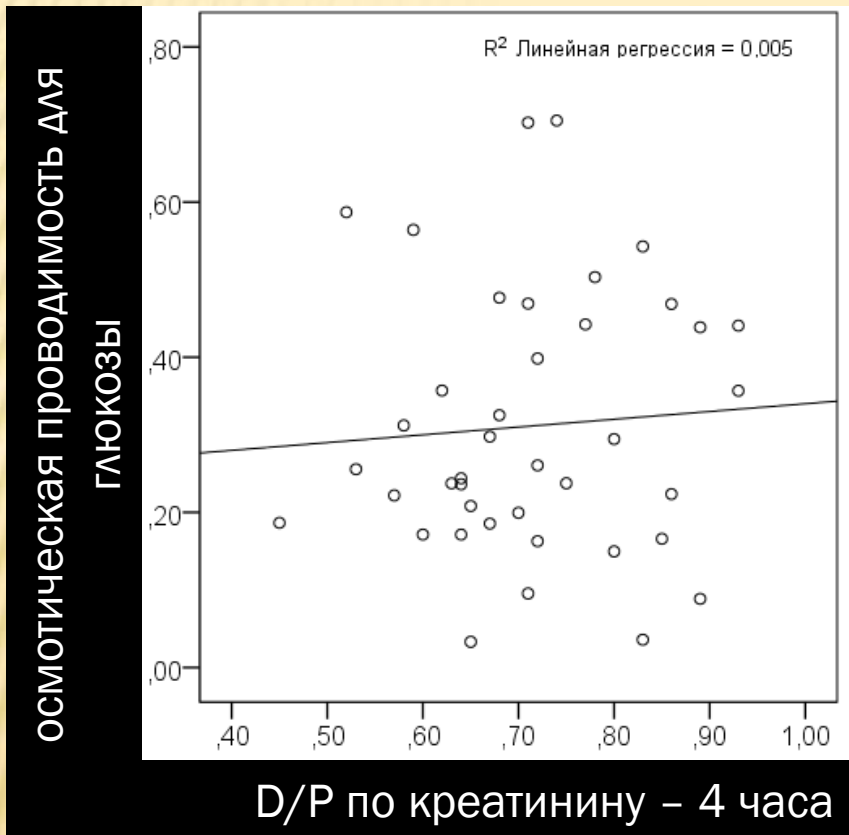
УФ через
малые поры

УФ через
ульта-поры

МТАС И ТРАНСПОРТ ВОДЫ ЧЕРЕЗ УЛЬТРАПОРЫ



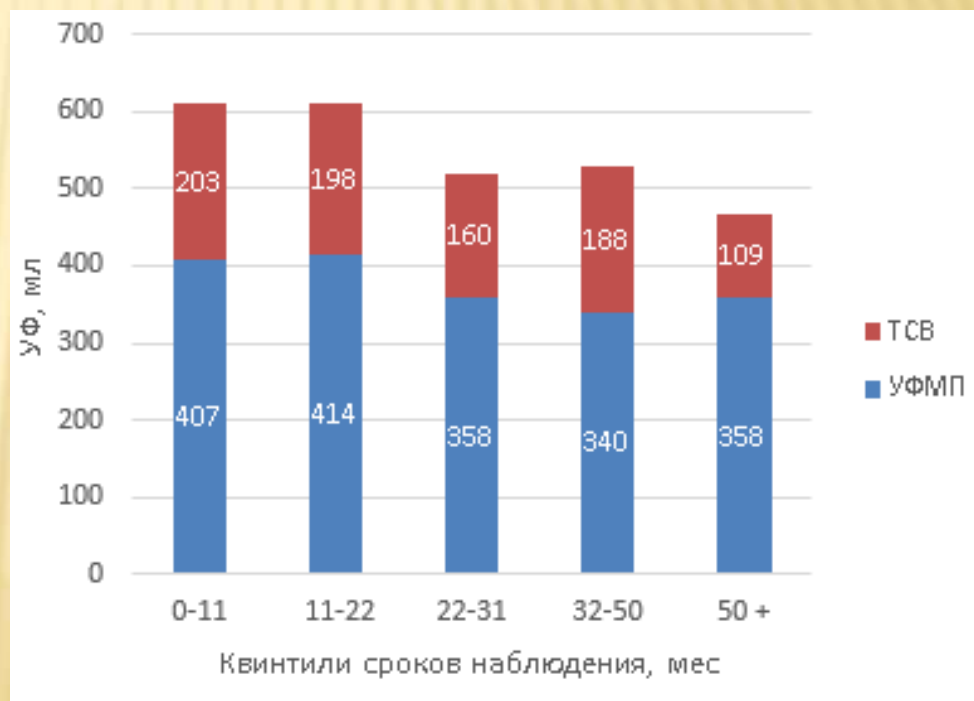
ОТСУТСТВИЕ ВИДИМОЙ СВЯЗИ ОПГ И РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОГО РЕТ ТЕСТА



ДИНАМИКА КОМПОНЕНТОВ УФ

Причина преимущественного снижения транспорта через ультра-поры –

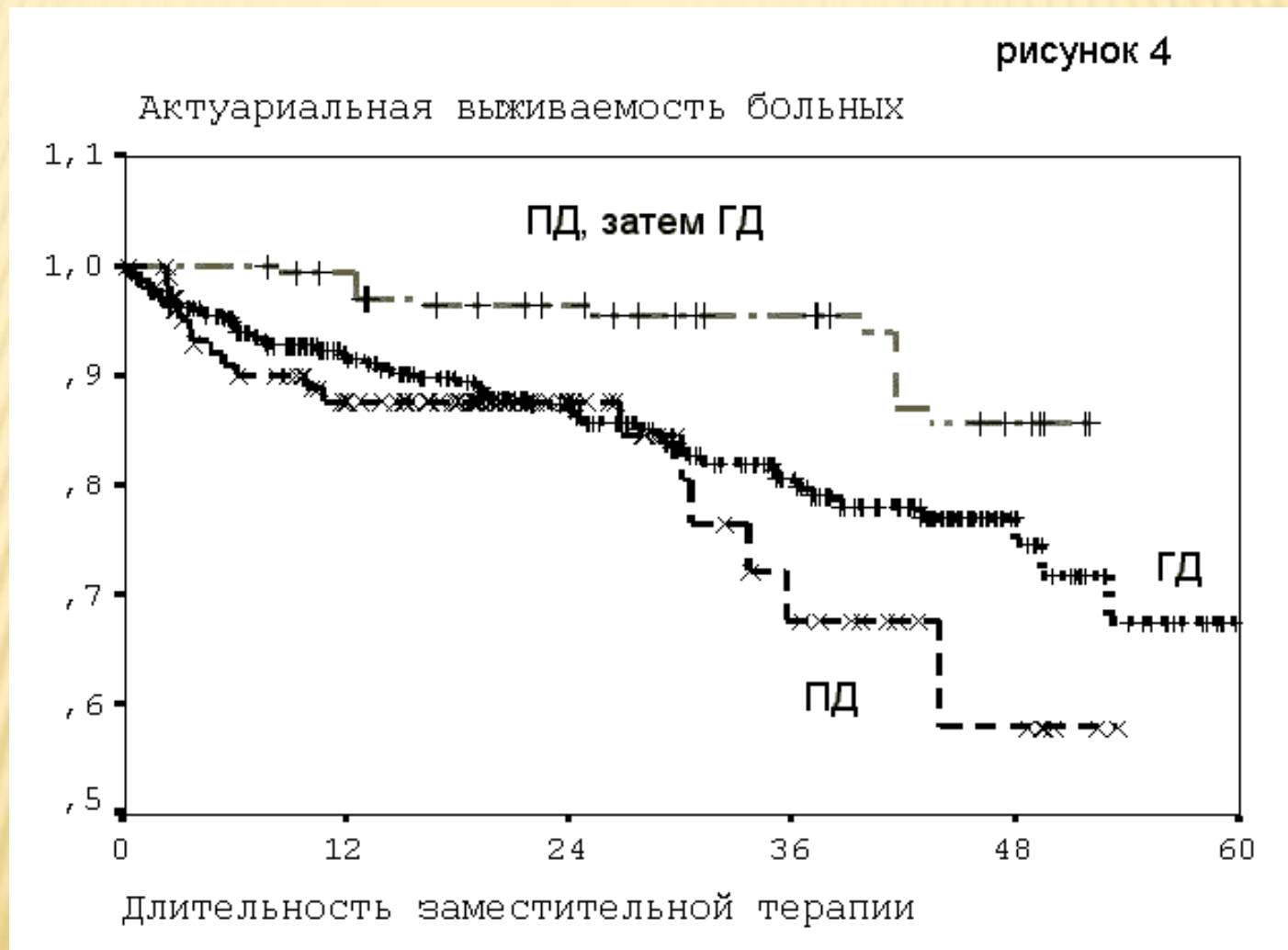
- фиброз субмезотелиального слоя



ДВОЙНОЙ МИНИ-РЕТ: ОДНОВРЕМЕННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ «ПРОВОДИМОСТИ» ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ ГЛЮКОЗЫ И ДЛЯ СВОБОДНОЙ ВОДЫ

В изложении позиции Рабочей группы по перитонеальному диализу Европейской инициативы по наилучшей клинической практике в нефрологии (ERBP) двойной мини-РЕТ представлен оптимальным для оценки проблем с гипергидратацией.

ВЫБОР ПЕРВОГО МЕТОДА (INTEGRATED CARE)



УСПЕХОВ, УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

- *Огромное спасибо
за внимание и
терпение !*

