

СТРАТЕГИИ ПО УМЕНЬШЕНИЮ ГЛЮКОЗНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Герасимчук Р.П.
СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
кафедра внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ

При поддержке компании «Baxter»

Роль ПД в современном мире заместительной терапии

- Один из трех основных вариантов ЗТ
- Предпочтительный вариант планового начала заместительной терапии
 - Сохранение остаточной функции почек
 - Лучше результаты трансплантации
- Наиболее доступный вариант домашней терапии с повышением возможностей социальной адаптации
- В большинстве стран – меньшая стоимость лечения в сравнении с ГД
- *Большие возможности изоляции и удаленного наблюдения в эпоху COVID*

Расширение возможностей телемедицины в ПД

Циклер с удаленным мониторингом – CLARIA

- Регулярный удаленный контроль выполнения процедур
- Сетевой дневник с записью динамики веса и АД
- Удаленное изменение параметров АПД



Детали о лечении	четверг 15	пятница 16	суббота 17	воскресенье 18	понедельник 19	вторник 20
Имя программы	PPD15_2	PPD15_2	PPD15_2	PPD15_2	PPD15_2	—
Вес до лечения (кг)	72,7	73,3	72,2	72,7	73,1	—
Артериальное давление до лечения (мм рт. ст.)	142/75	146/85	143/83	143/78	143/78	—

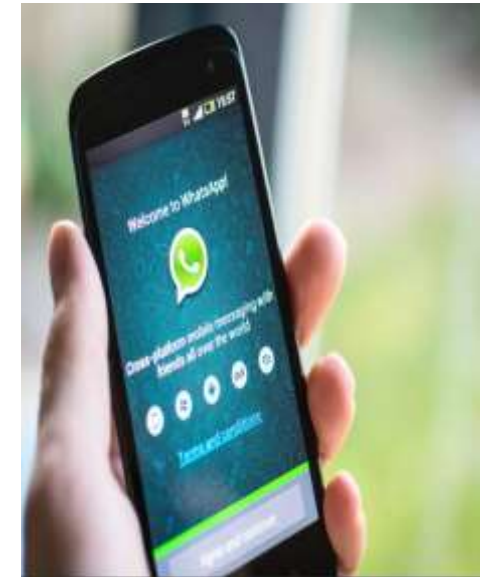
Общая УФ



Вес



Январь 2020						
Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб
			1	2	3	4
			--	--	--	--
5	6	7	8	9	10	11
--	--	--	--	--	--	--
12	13	14	15	16	17	18
--	--	--	--	--	--	--
19	20	21	22	23	24	25
--	--	--	--	--	--	--
26	27	28	29	30	31	
--	--	📅	📅	✅	⚠️	

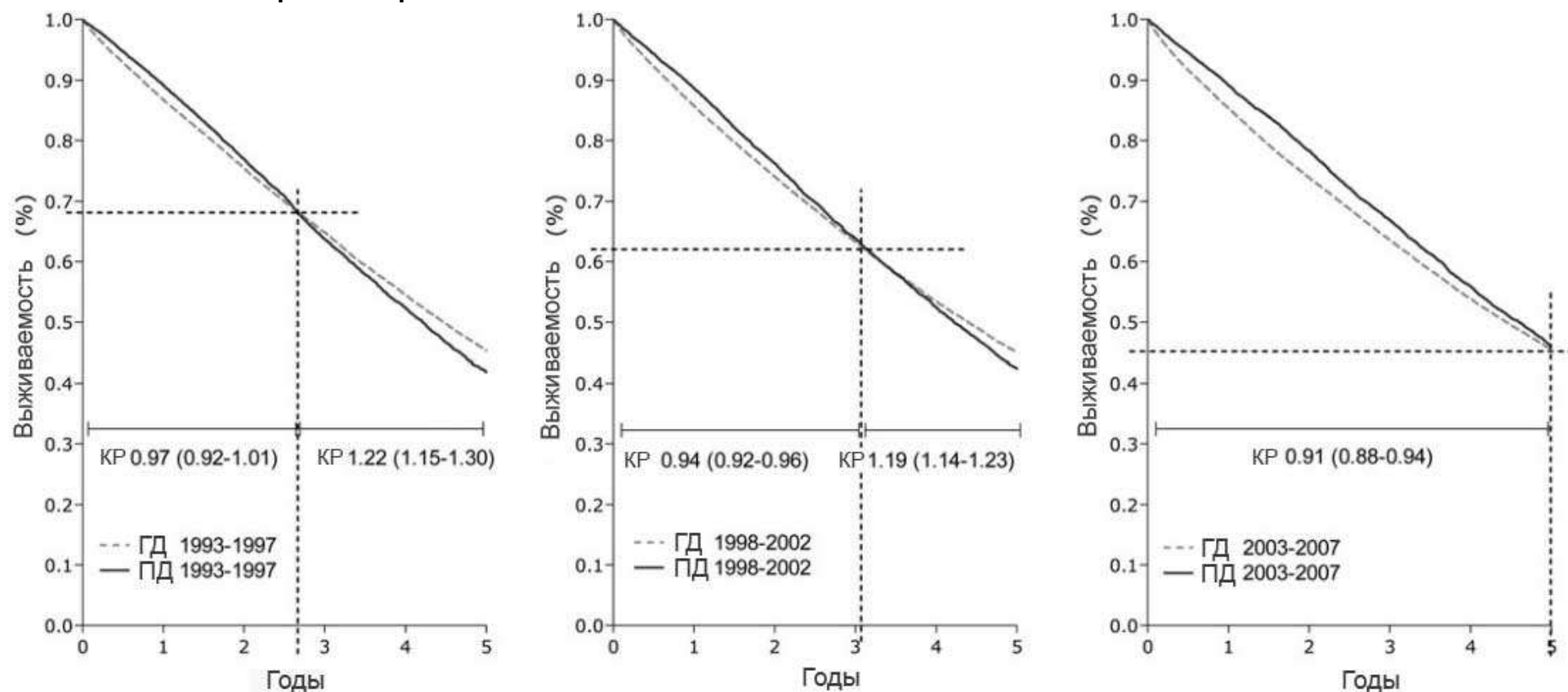


Мессенджер с возможностью передачи фото и видео

- Удаленный опрос
- Осмотр места выхода
- Дистанционное обучение

Выживаемость пациентов на ГД и ПД

Анализ регистра ERA-EDTA за 20 лет

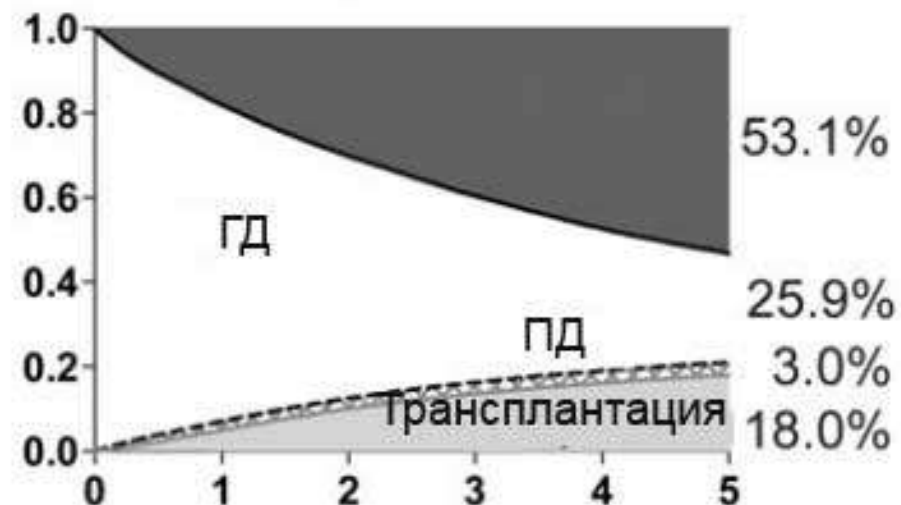
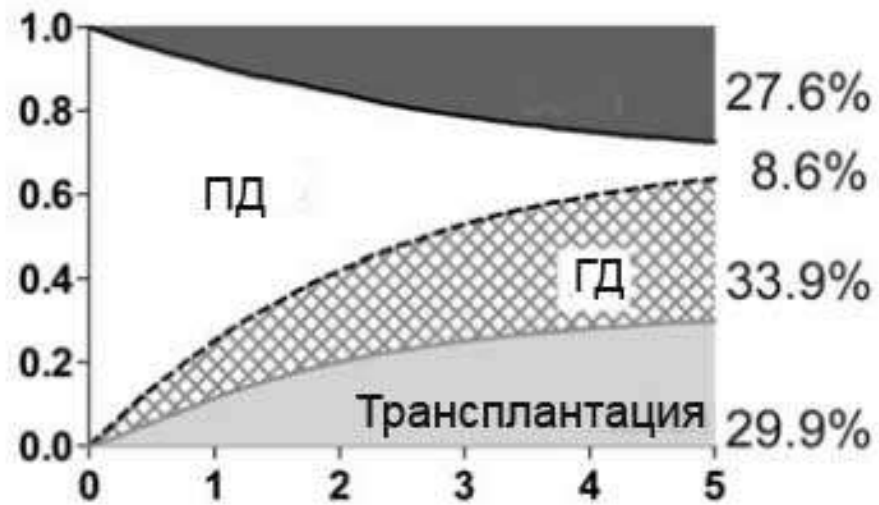


- *Выживаемость у пациентов, начавших заместительную терапию с ПД в первые годы выше*
- *Имеется тенденция к увеличению данных различий (в 2003-2007 предпочтительный период ПД - первые 5 лет)*

Выживаемость методов ГД и ПД

Анализ регистра ERA-EDTA

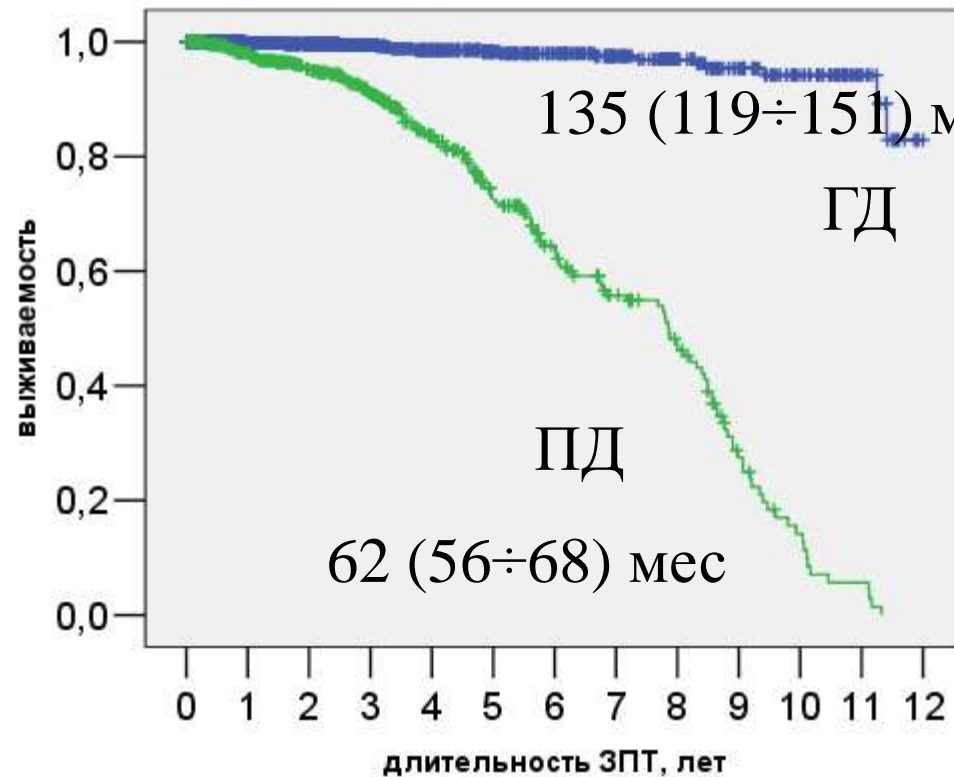
Фактические данные без коррекции, 2003-2007 гг.



Выживаемость метода

(прекращение ПД по разным причинам кроме смерти – в основном перевод на ГД)

несостоятельность метода



СПб регистр:
пациенты,
принятые на
диализ с 1995 года

ГД: 1108

ПД: 460

Log Rank (Mantel-Cox)

$p < 0,0001$

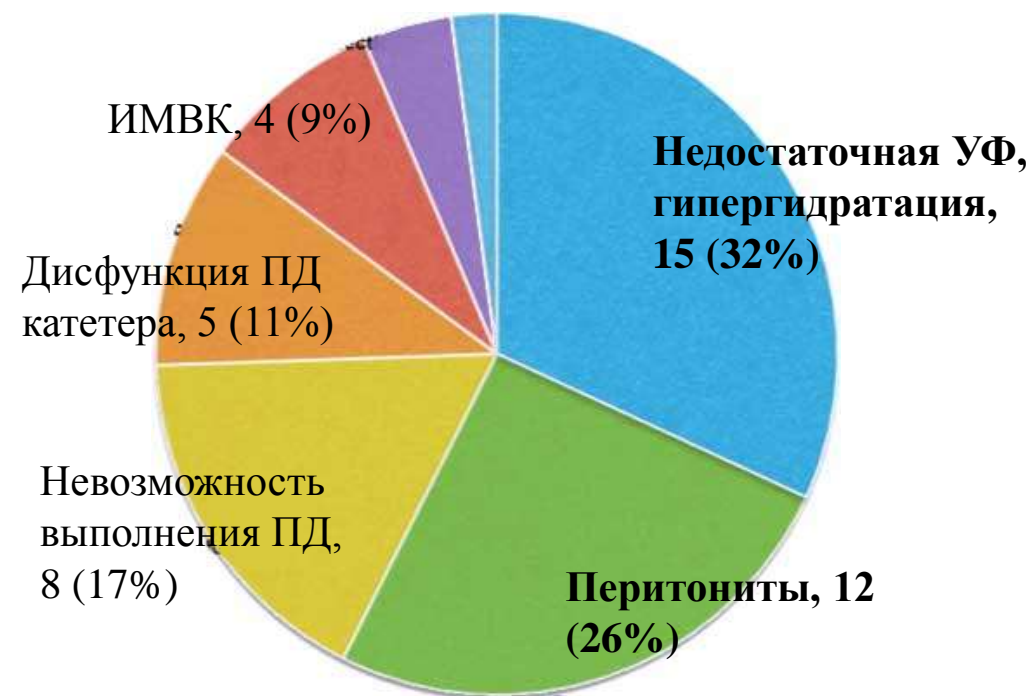
СПб регистр пациентов на ЗПТ

Причины перевода с ПД на ГД

	2012	2013
Общее число переводов с ПД на ГД	214	236
Причины перевода		
диализные перитониты	65,4	54,7
неадекватный ПД	19,2	26,3
дисфункция катетера для ПД	3,3	5,1

Отмечается увеличение доли причин прекращения ПД по причине его несостоятельности, которая в большинстве случаев связана со снижением УФ

Данные регистра РДО



Недостаточность УФ – основная причина перевода на ГД. В подгруппе СД – у 60% встречалась выраженная гипергидратация

ISN Academy. Jetha N. 15.03.15; 153608; WCN15-0604



Потенциальные неблагоприятные факторы ПД-растворов

- Продукты деградации глюкозы (ПДГ)
- Конечные продукты гликирования (КПГ)
- Высокие концентрации глюкозы
 - Метаболические эффекты углеводной нагрузки
 - Высокая осмолярность
- Лактат
- Низкий pH



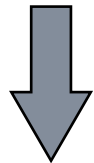
Связанные с глюкозой

Продукты Деградации Глюкозы (ПДГ)

- ✓ Образуются в процессе термической стерилизации растворов глюкозы
- ✓ Степень образования зависит от pH раствора (в меньшей степени в более кислой среде)

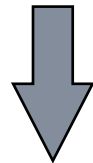
Эффекты

Ацетальдегид Формальдегид



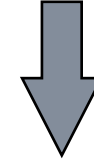
Прямые угнетающие эффекты
на клетки и ткани

Глиоксаль
Метилглиоксаль
3-деоксиглюкозон
(Соединения карбонильного стресса)



Непрямой эффект через
образование конечных
продуктов гликирования (AGE)

Фурфурал
5-HMF Фруктоза



Эффекты не
идентифицированы

Поздние конечные продукты гликирования (AGE)

Когда протеины находятся под воздействием повышенного уровня глюкозы, происходит следующий ряд последовательных неферментативных химических реакций:

Гликирование белков с образование оснований Шиффа, образование промежуточных соединений *Амадори* (дезоксикетозы) и *поздних конечных продуктов гликирования (AGE)* .

Многие AGE нарушают свойства соединительной ткани, образуя кросс-связи между волокнами коллагена (в т.ч. в стенке сосудов – снижение эластичности, стеноз)



Углеводная нагрузка

Средняя ожидаемая абсорбция глюкозы при экспозиции 4 часа

1,5%	2,5%	4,25%
19,5 г ≈ 3 чл	32,5 г ≈ 5.5 чл	55 г ≈ 9 чл
≈66 ккал	≈111ккал	≈188 ккал

Потенциальные риски:

- Нарушение углеводного и жирового обмена
- Прогрессирование БЭН
- Прогрессирование атеросклероза

Изменения перитонеальной мембраны на фоне ПД

ЭНДОВИДЕО

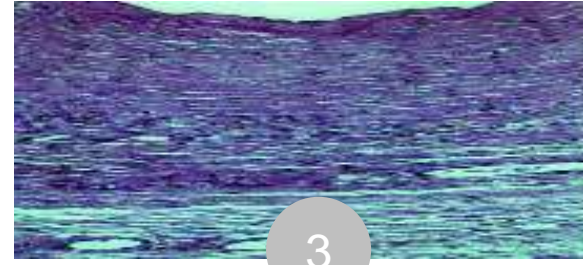


1

Выраженное утолщение мембраны, (преимущ. субмезотелиальной зоны)

2

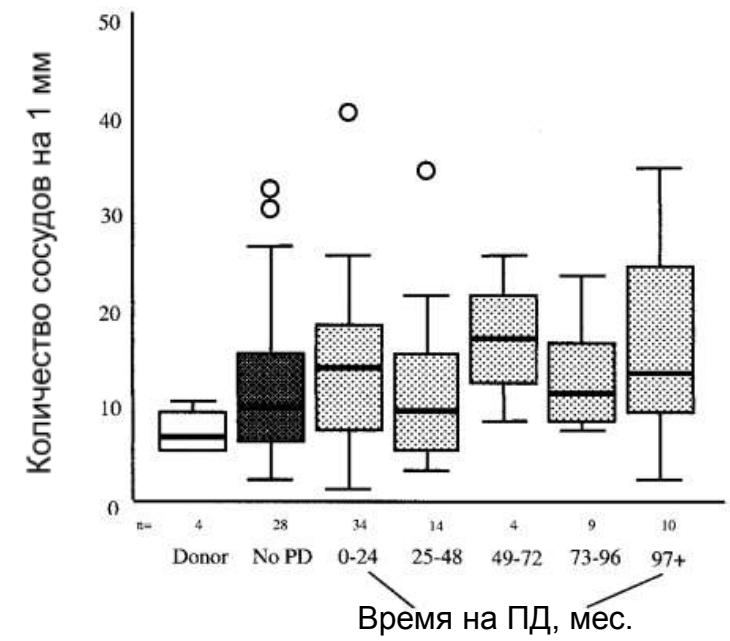
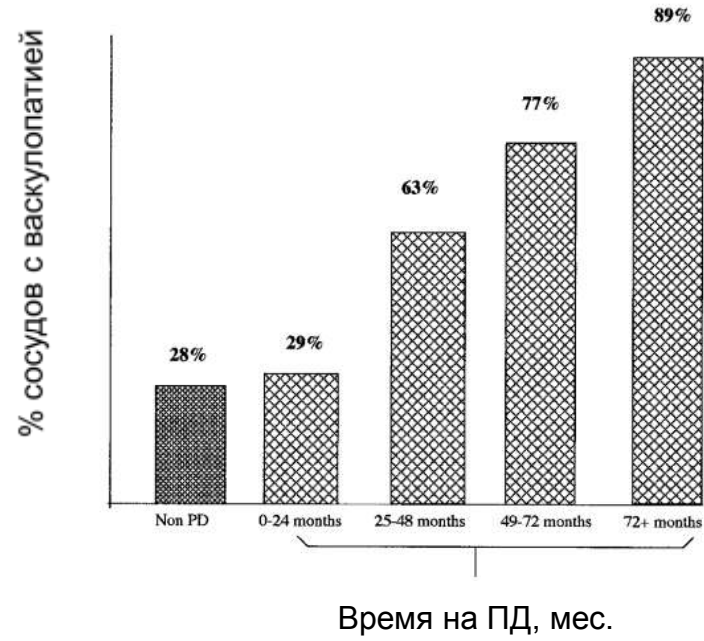
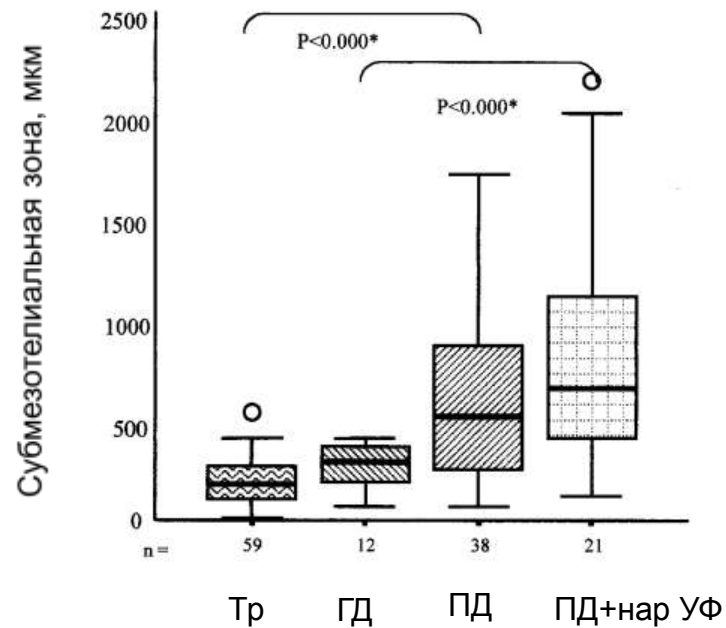
Васкулопатия



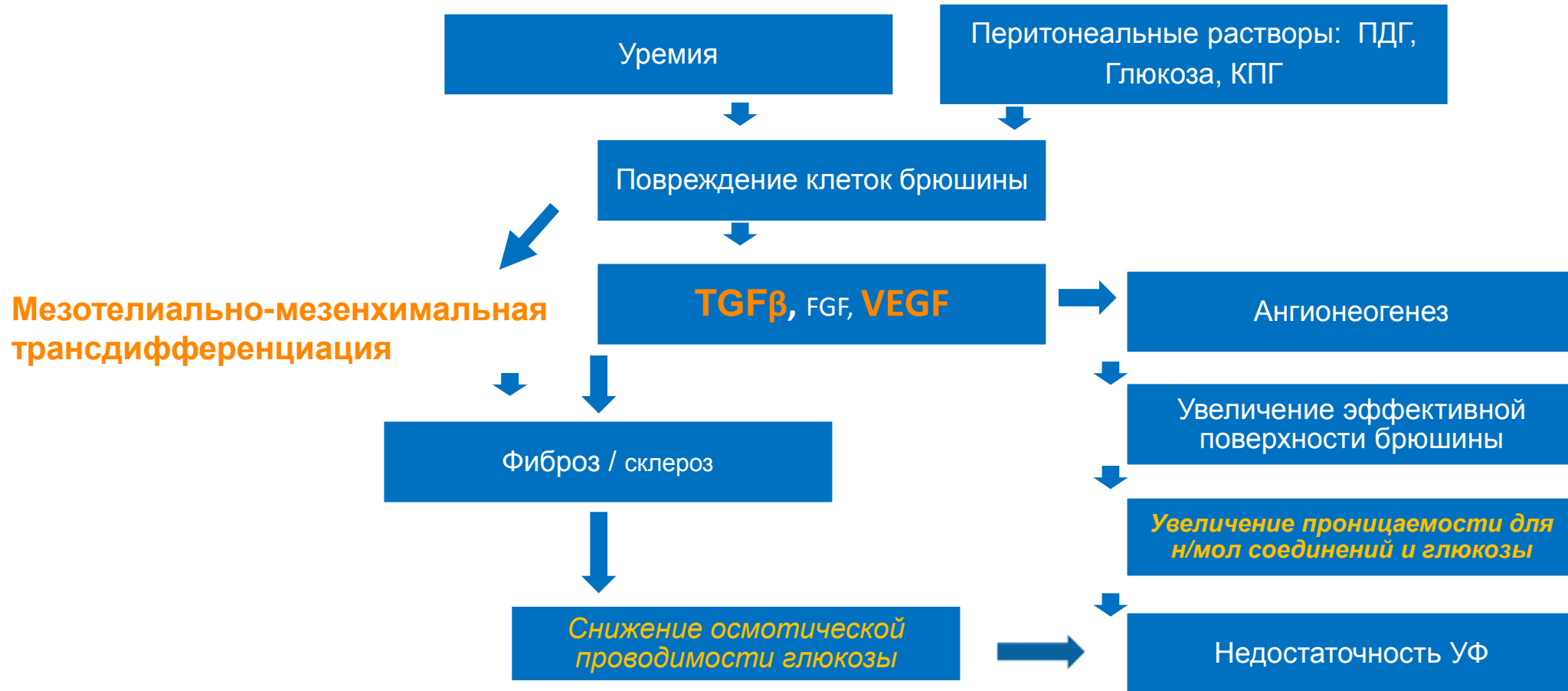
МИКРО

3

Ангиогенез, увеличение количества сосудов



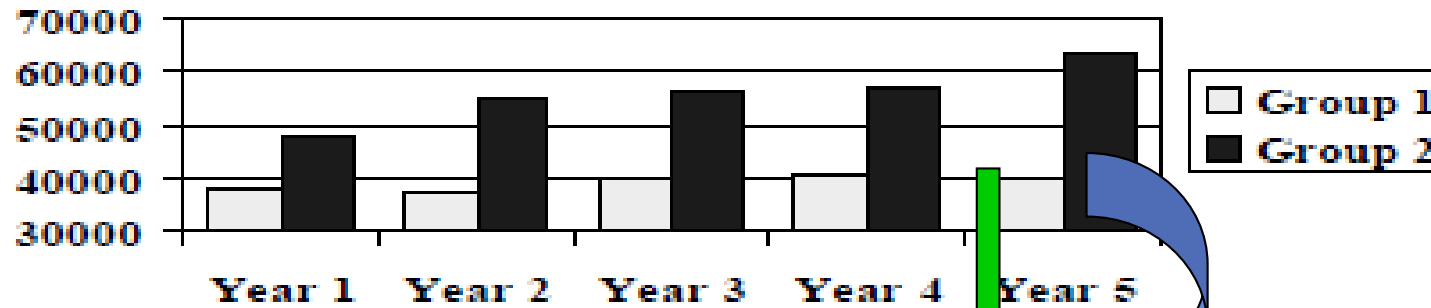
Механизмы изменений перитонеальной мембраны при ПД



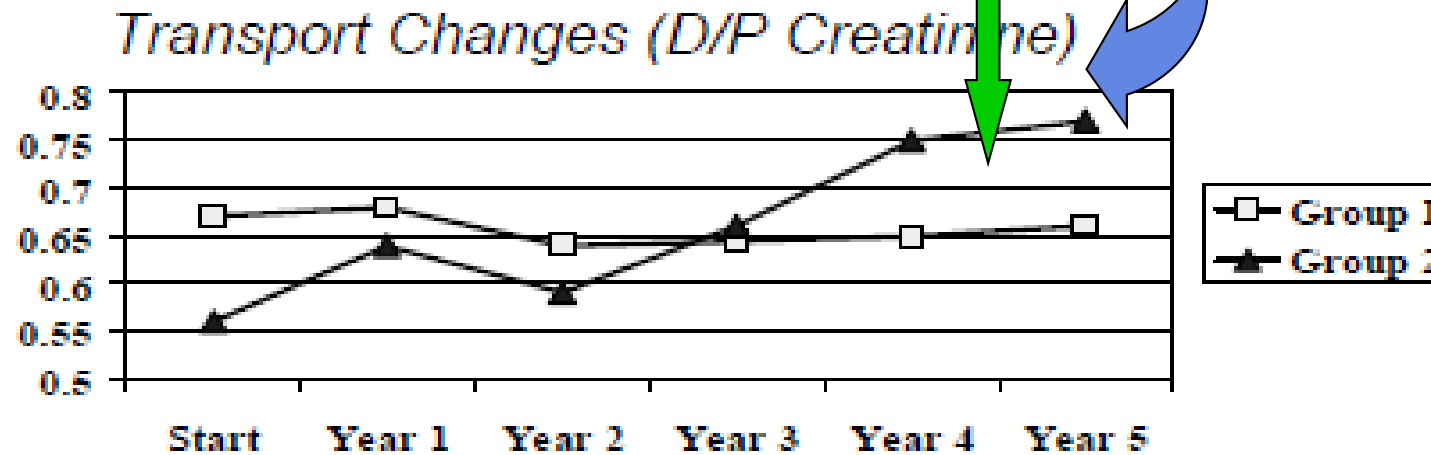
Эффект избыточной экспозиции глюкозы на перитонеальный транспорт

N= 303 => 22

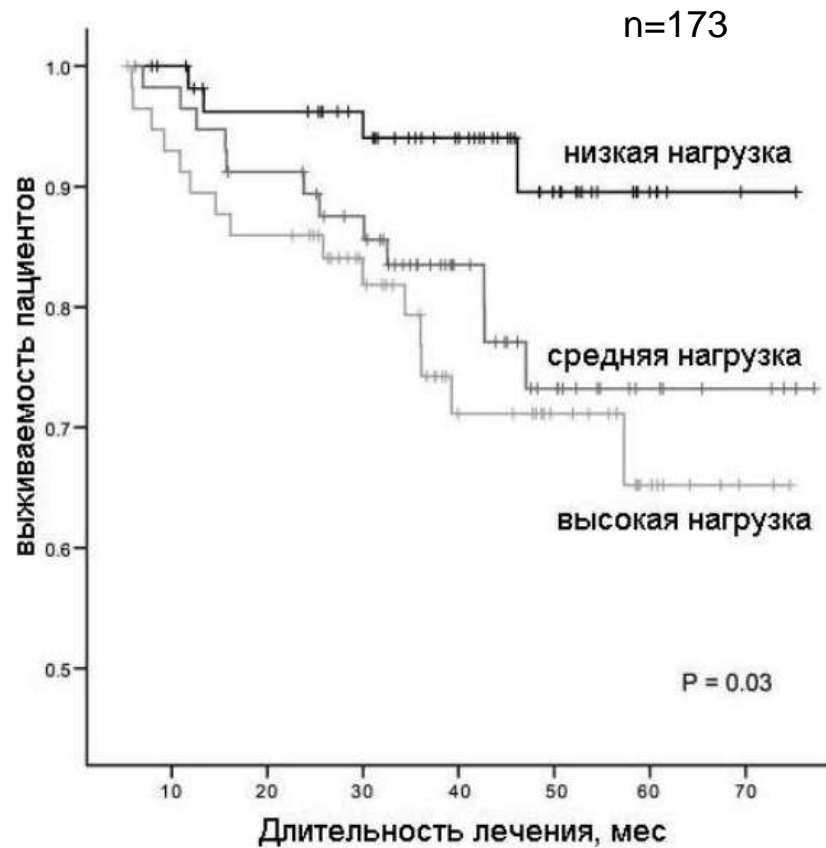
Экспозиция
глюкозы, г/год



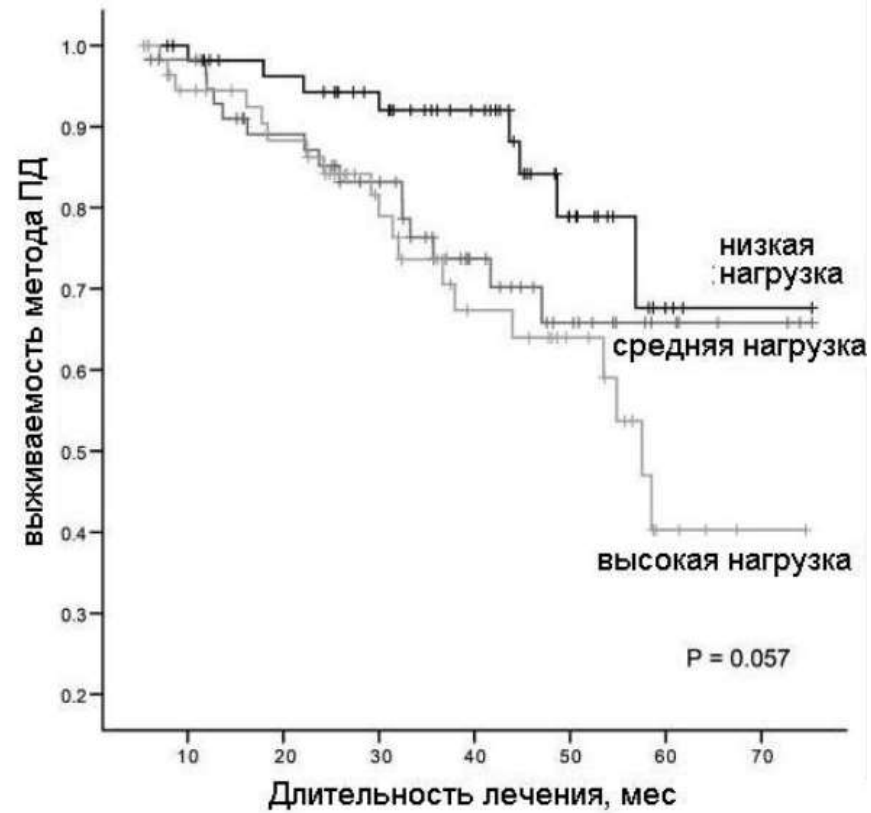
D/P 4



Эффект избыточной экспозиции глюкозы на выживаемость пациентов и метода



Ср.% Глюкозы – +83% риска на 1%)
КТ/V ren – снижение в 3,2 раза на 1,0



Ср.% Глюкозы – повышение в 2,25 разана 1%
Экстранил – снижение на 2% на 1л/мес

Направления уменьшения неблагоприятного влияния глюкозы

Интенсивность использования глюкозы тесно связана с удалением жидкости

- Оптимизация поступления жидкости
(жесткий контроль соли в диете, основываясь на суточном балансе жидкости)
- Сохранение остаточной функции почек
- Оптимизация удаления жидкости
- Использование биосовместимых растворов

Оптимизация поступления жидкости

- Регулярный контроль за поступлением соли в диете на основании учета **обмена жидкости за сутки** (объем УФ + объем мочи)
- **Оптимальный обмен за сутки** у пациентов на диализе 1200-1400 мл/сут, при значимой водовыделительной функции почек допустимо до 1800 мл
- **Ориентировочный избыток соли в диете**, г = (обмен за сутки, мл – оптимальный обмен, мл) / 100

Коррекция диеты по соли:

- Замена продуктов с потенциально повышенным содержанием соли на продукты из той же группы с меньшим ее содержанием
- По возможности избегать общепит и продукты промышленного приготовления
- Активное использование натуральных приправ, вкусовых добавок и соусов на их основе
- Предварительное отмачивание/отваривание продуктов продленного хранения, где соль используется в качестве консерванта

Сохранение остаточной функции почек

- Оптимизация баланса жидкости
- Применение БРА/ИАПФ
- Использование растворов с низким содержанием ПДГ
- Избегание нефротоксичных препаратов, гиповолемических состояний
- Использование петлевых диуретиков

снижение эффекта гиперфльтрации в оставшихся нефронах

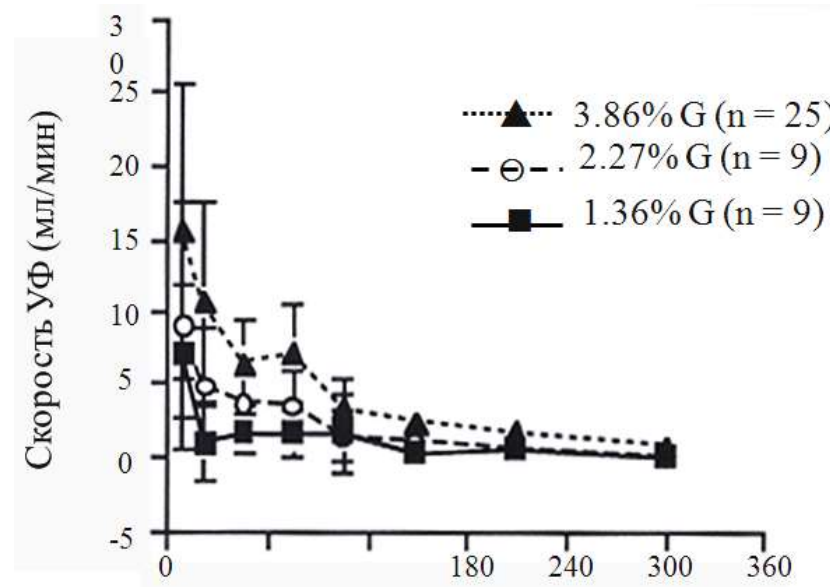
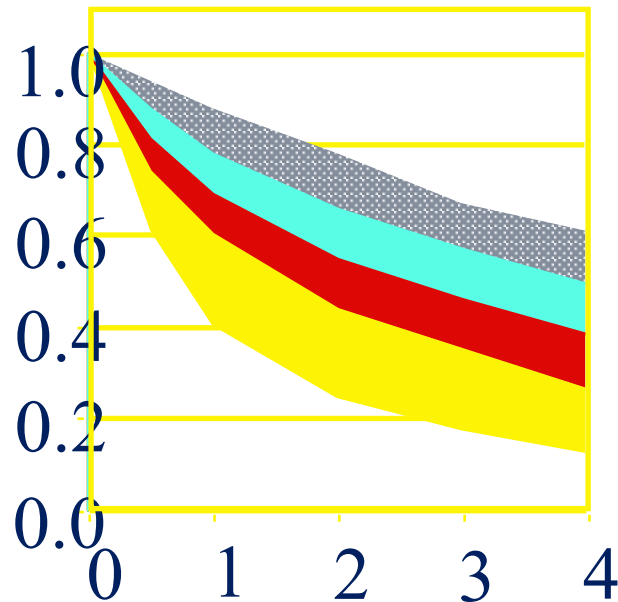
снижение неблагоприятного влияния ПД

Профилактика эпизодов ОПП

Оптимизация удаления жидкости

- Укорочение интервалов между обменами/Увеличение количества обменов
- Применение раствора вещества с более высоким коэффициентом отражения
- Комбинированный диализ (дополнительная процедура ГД)

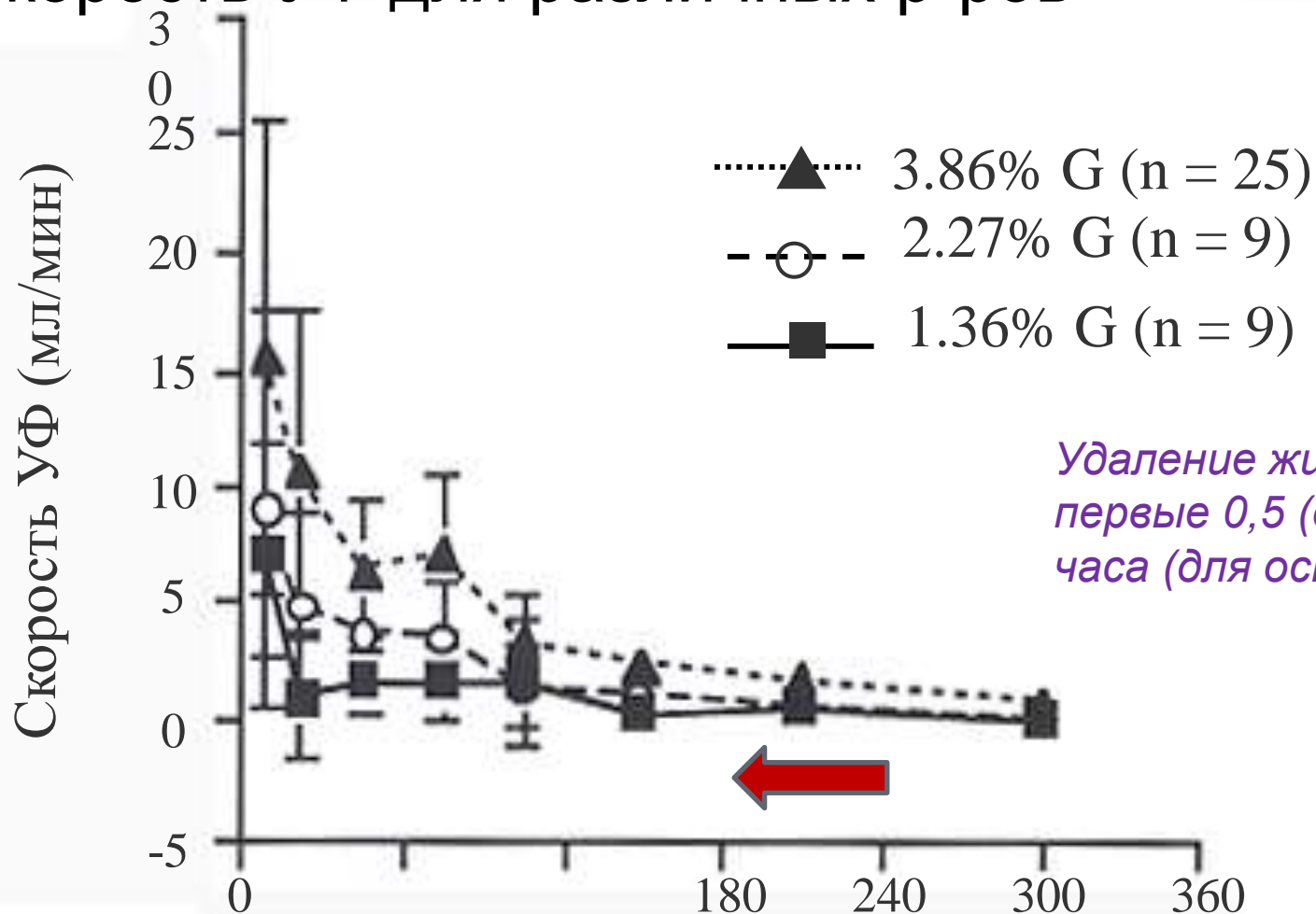
Глюкозная нагрузка и эффективная ультрафильтрация



- Скорость УФ в начале обмена преобладает на скоростью всасывания глюкозы (большая скорость перемещения воды)
- Через 0,5-1,5 часа УФ замедляется и начинает преобладать абсорбция глюкозы
- Соотношения полученной ультрафильтрации к количеству абсорбированной глюкозы существенно выше в начале экспозиции в рамках обмена

Укорочение интервалов между обменами

Скорость УФ для различных р-ров

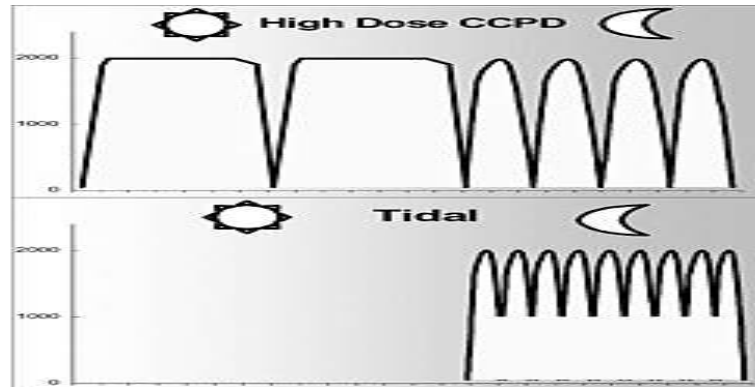
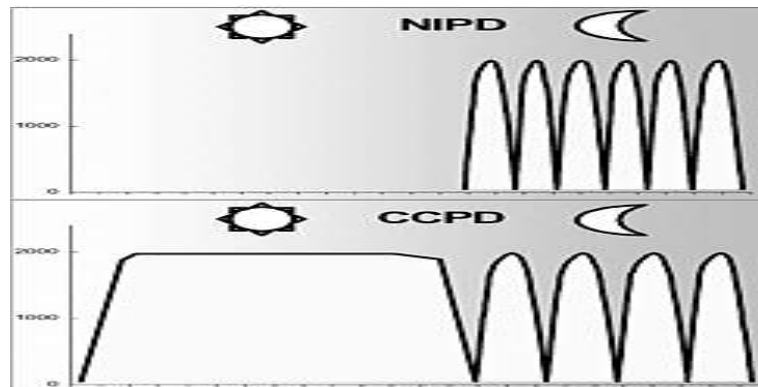


Компенсация укорочения экспозиции

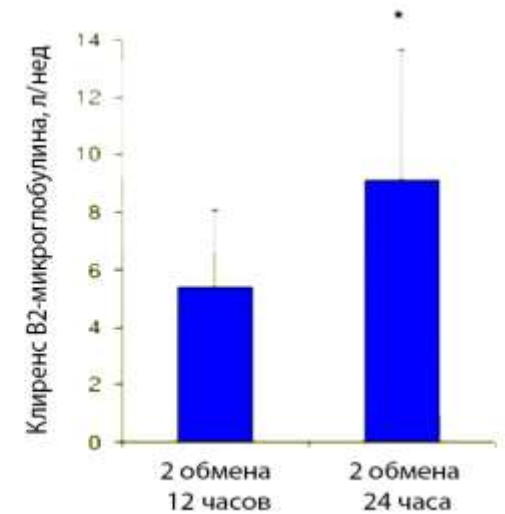
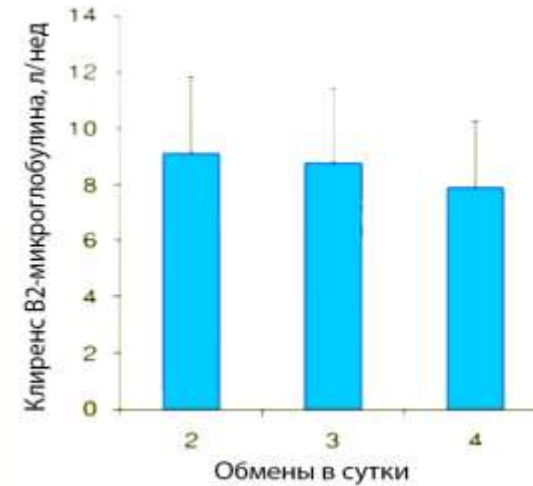
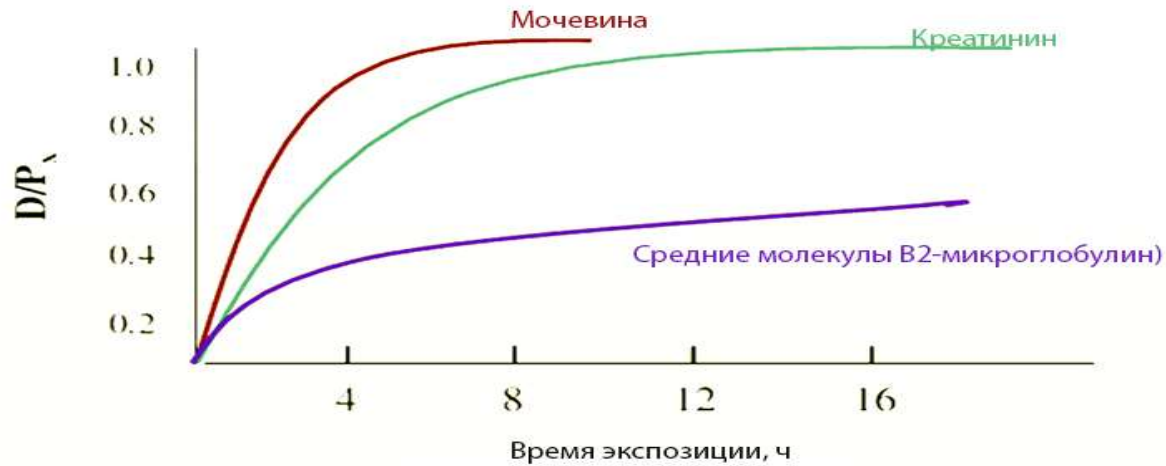
- При низкой и нормальной адекватности :
увеличение количества и объема заливок
- При высокой адекватности :
добавление или продление «сухой ночи» или заливка на ночь малого объема (профилактика значимой отрицательной УФ во время длительного интервала за счет снижения внутрибрюшного давления и лимфатической абсорбции)

АПД

- Оптимальный метод для достижения необходимой УФ за счет укорочения интервалов
- 6-9 циклов в автоматическом режиме
- Возможность выполнения приливного диализа с промежуточными полными сливами (для уменьшения времени слива и увеличения эффективного времени процедуры)



Удаление фосфатов и средних молекул на ПД



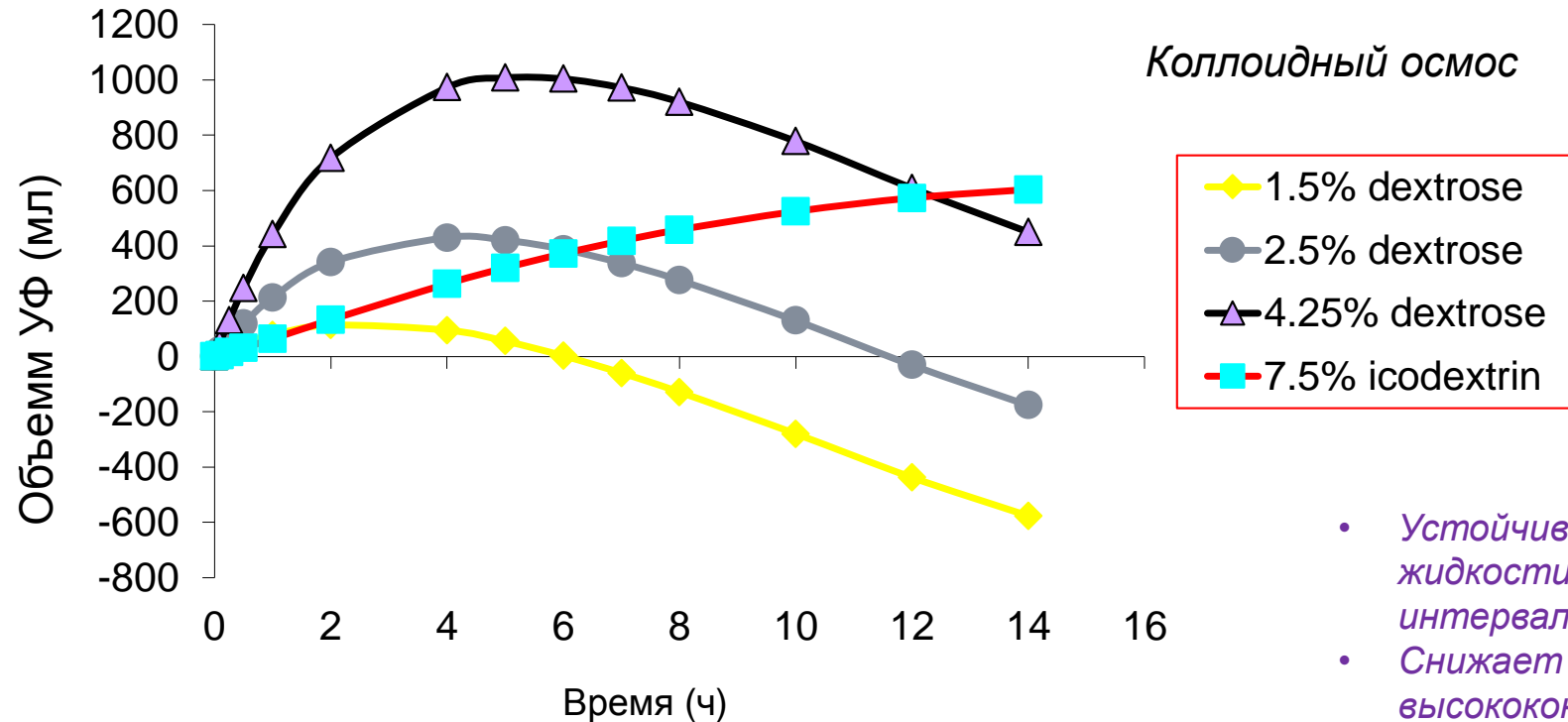
При ПД клиренс средномолекулярных и расположенных внутриклеточно веществ определяется временем экспозиции залитого раствора и снижается при увеличении количества обменов

Айкодекстрин (Экстранил)

Глюкопиранозный полимер (цепи молекул глюкозы)

Получают гидролизом крахмала и фракционированием при помощи мембранной технологии

Высокомолекулярная фракция: средний МВ = 14-18kD



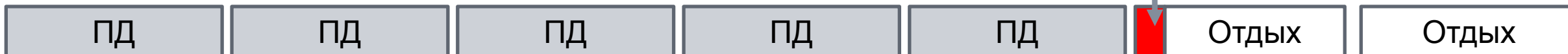
Абсорбция за 10-14 ч – 40%, из них 90% за счет лимфатической абсорбции

- Устойчивый потенциал удаления жидкости в течение длительного интервала
- Снижает потребность использования высококонцентрированных р-ров глюкозы в оставшееся время
- Снижает контакт с ПДГ

Бимодальный (комбинированный) диализ



ГД



- 5-6 дней ПАПД + 1 процедура ГД в неделю (наиболее часто 5 + 1)

«Отдых брюшины»

1. Контролируемая УФ во время ГД – достижение «сухого веса»
2. Дополнительное удаление 2500-3000 мл/жидкости за процедуру ГД ≈ 3-5 заливок 4,86% декстрозы:

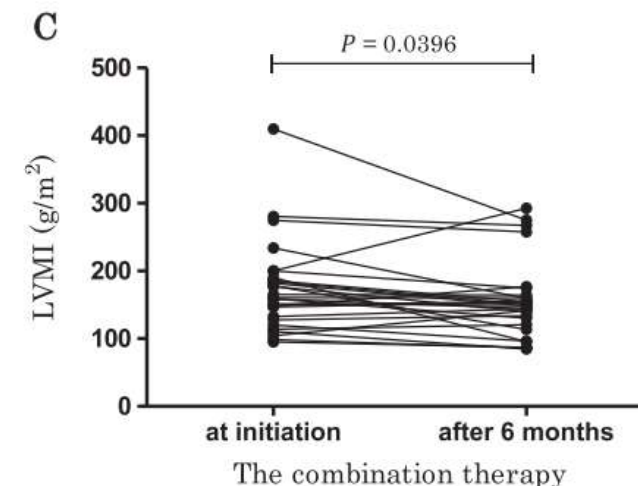
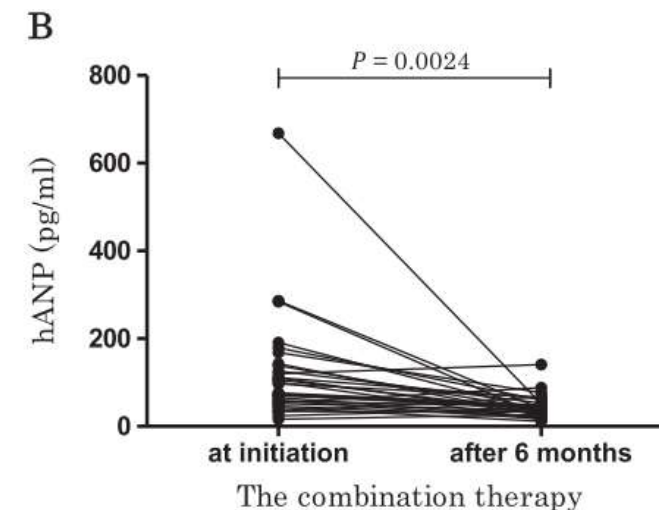
Улучшение контроля гидратации при бимодальном диализе

21 пациент с длительностью наблюдения – 12-18 мес.

Без эпизодов перитонитов за 6 мес. до перевода. Искл High и более 1 ГД/нед.

Параметры	Комбинированный диализ		P
	В начале	Через 6 мес	
Вес, кг	66.3 ± 9.7	62.5 ± 9.0	<0.0001
САД, мм рт. Ст.	152.9 ± 20.7	144.8 ± 20.4	0.0297
Азот мочевины (мг/дл)	61.2 ± 15.3	53.2 ± 10.1	0.0085
Креатинин (мг/дл)	14.2 ± 2.8	13.6 ± 2.7	0.2095
hANP (пг/мл)	120.3 ± 123.4	44.8 ± 26.0	0.0024
ИММЛЖ (г/м ²)	181.4 ± 71.7	155.7 ± 55.6	0.0396
D/P Cr	0.67 ± 0.09	0.62 ± 0.10	0.0138
Гемоглобин (г/дл)	9.4 ± 1.4	10.9 ± 1.4	<0.0001
TSAT (%)	29.3 ± 15.2	22.6 ± 11.7	0.0147
Доза ЭПО (МЕ/нед.)	8238 ± 3862	5738 ± 3466	0.0012

В течение последующих 6 и 12 месяцев все показатели без значимых изменений



Биосовместимые растворы

Требования к идеальному раствору

- Отсутствие токсичности
- Отсутствие реактивных метаболитов
- Нормальная рН
- Адаптируемый электролитный состав
- Активные защитные добавки

В наличии улучшенные в сравнении со стандартными растворами:

1. Айкодекстрин (Экстранил)
2. Бикарбонатные глюкозные растворы со сниженным образованием ПДГ (Физионил)
3. С аминокислотами в качестве осмотического агента (Нутринил)

Сравнение состава Dianeal PD4 и Physioneal 40

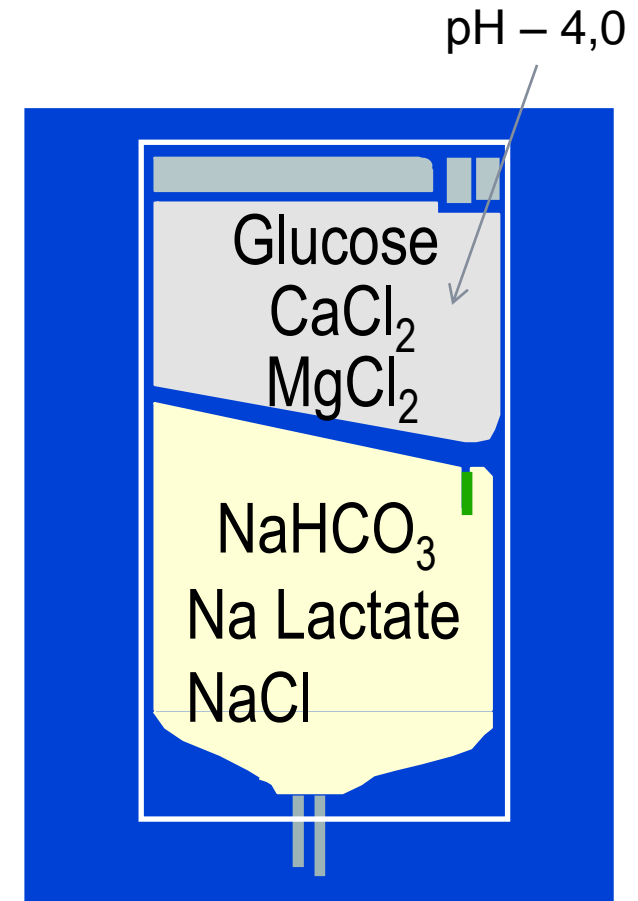
(mmol/l)	Dianeal PD4	Physioneal 40
Sodium	132	132
Calcium	1.25	1.25
Magnesium	0.25	0.25
Chloride	95	95
Lactate	40	15
Bicarbonate	--	25
pH	5.5	7.4

ФИЗИОНИЛ

- Низкий уровень ПДГ за счет низкого рН в глюкозной камере во время обработки
- Нормальный рН раствора после смешивания камер во время заливки
- Снижение образования КПГ

Клинические преимущества:

- *Замедление структурных и функциональных изменений брюшины*
- *Лучшая переносимость – реже болевой синдром при заливке на старте ПД и при перитонитах*



Состав 1.5 % глюкозосодержащего раствора и нутринила

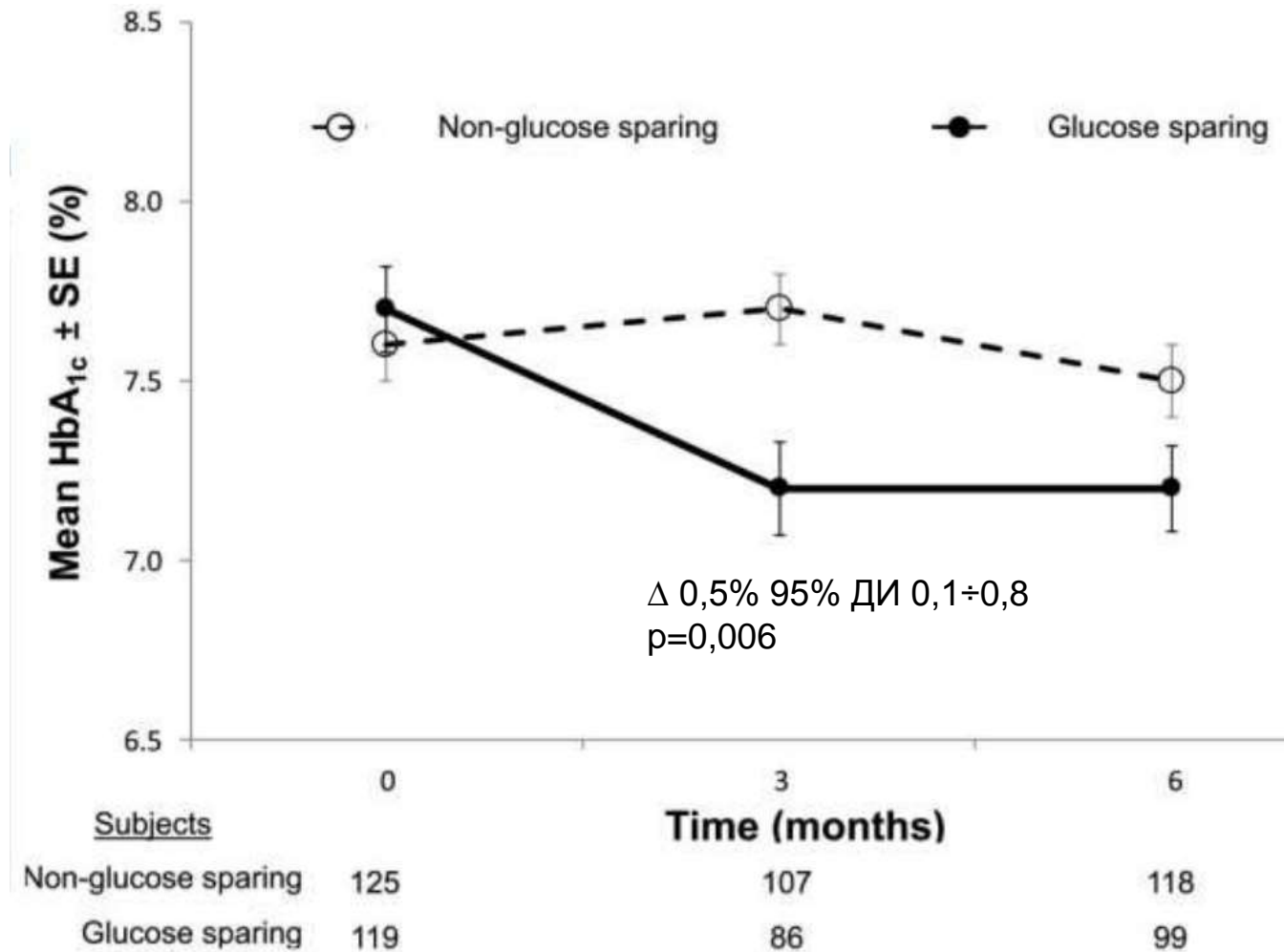
Состав		Дианил 1,5%	Нутринил
Na ⁺	(ммоль/л)	132	132
Ca ²⁺	(ммоль/л)	1,25	1,25
Mg ²⁺	(ммоль/л)	0,5	0,25
Cl ⁻	(ммоль/л)	96	105
Лактат	(ммоль/л)	40	40
Глюкоза	(г/л)	15	-
Аминокислоты	(г/л)	-	10,1
рН		5,2	6,7
Осмолярность	(мОсм/л)	346	365

Клинические преимущества нутринила

- Коррекция белковой недостаточности (покрывает 25% суточной потребности в белках)
- Экспозиция раствора 6 часов
- Отсутствие глюкозной нагрузки и воздействия воздействия ПДГ и КПГ
 - Улучшение состояния углеводного и жирового обмена
 - Замедление структурных и функциональных изменений брюшины
- Более физиологичный pH
 - Меньше частота развития болевого синдрома при заливке

Возможные отрицательные моменты: гиперкатаболизм и нарастание метаболического ацидоза

IMPENDIA и EDEN, REN при СД



IMPENDIA (n=180) +
+ EDEN (n=71) = 251

Улучшение липидного
профиля и значений
гликированного
гемоглобина, но
тенденция к увеличению
количества НЯ, в т.ч.
смертей.

Биосовместимые растворы: мета-анализ

- 42 РКИ и квази РКИ (3262 пациента)
 - 29 исследований (1971 пациент) *нПДГ vs Обычные растворы*
 - 13 исследований 1291 пациентов *Экстранил 1 раз в день vs Обычные растворы*
- Для глюкозных растворов с нормальным рН и сниженным содержанием ПДГ
 - Сохранение остаточной функции почек: различие 0.19 мл/мин/м² [0.05, 0.33]
 - Сохранение объема мочи: различие 114.37мл [47.09, 181.65]
 - Нет эффекта: на частоту перитонитов, несостоятельность метода, осложнения ПД, смертность
- Для экстранила
 - УФ за день: различие 448.54 мл [289.28, 607.80]
 - Неконтролируемая гипергидратация: различие 0.30 [0.15, 0.59]
 - Нет эффекта: на частоту перитонитов, несостоятельность метода, осложнения ПД, смертность

Экспериментальные осмотические агенты

Таурин (серосодержащая аминокислота с высокой осмотической активностью):

- В экспериментальных работах на мышах: сходная с глюкозными растворами УФ при использовании одинаковых в % выражении концентраций
- Менее выраженная субмезотелиальная пролиферация

Nishimura et al., 2009

Растворы гиперразветвленного полиглицерина:

- сходные с глюкозными растворами УФ и удаление низкомолекулярных веществ
- Менее выраженное повреждение перитонеальной мембраны *Mendelson et al., 2013; Du et al., 2016*
- Менее выраженные системные эффекты в отношении влияния на почки и проявления оксидативного стресса в сравнении с глюкозными растворами и айкодекстрином

La Han et al., 2018

Добавки для снижения токсических эффектов

- ПД растворы вызывают развитие клеточного стресса и одновременно подавляют эффективность природных механизмов ответа на стресс, опосредованных через белки теплового стресса (HSP).
- Аланил-глутамин восстанавливает работу HSP27/72
- Добавление в ПД раствор приводило к:
 - Повышение выживаемости клеток мезотелия *in vitro* и *in vivo*
 - Уменьшение толщины мезотелия и выраженности ангиогенеза *Kratochwill et al., 2012*
- Снижение концентраций IL-17, TFF β и IL-6 *Ferrantelli et al., 2016*
- Повышение транспорта мочевой кислоты, фосфатов и калия
- Снижение потерь белка с диализатом *Vychytil et al., 2018*

Вместо заключения

Стратегия уменьшения отрицательных эффектов глюкозы при перитонеальном диализе



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !