



Общероссийская Общественная Организация
Нефрологов
«Российское Диализное Общество»



Смирнов А.В.

Диализирующий раствор «СУКЦИТРАТ» как основа
комплексной метаболической терапии
митохондриальной дисфункции у пациентов на
гемодиализе



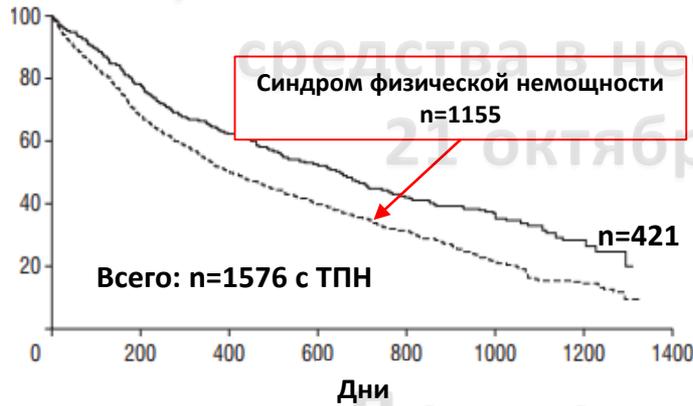
III Клинико-индустриальный симпозиум
«Современные технологии и медикаментозные
средства
в нефрологии и диализе»

21 октября 2022. Москва. Холидей ИНН Москва
Сущевский

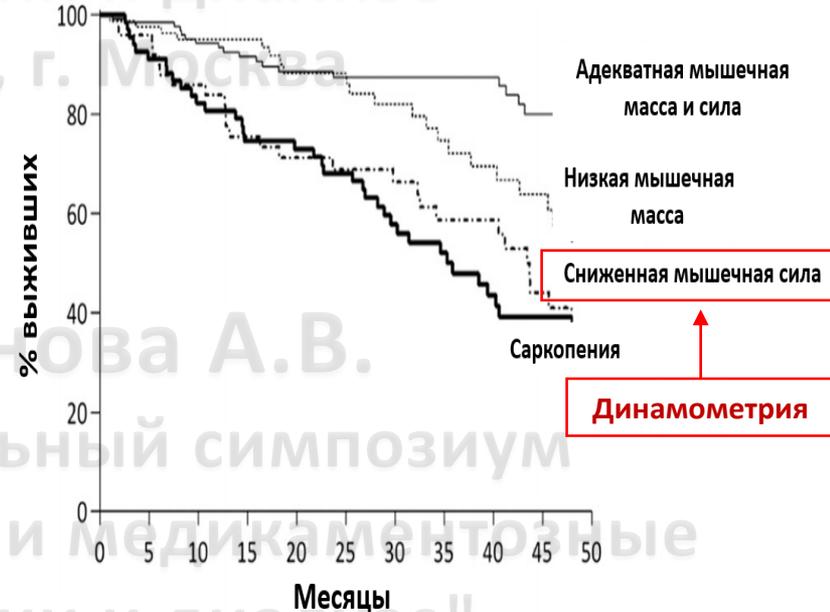
У 73% пациентов, приступающих к началу лечения гемодиализом, выявляется синдром физической немощности (Frailty). Фенотип физической немощности (в отечественной литературе также используется термин «синдром старческой астении»): снижение веса, усталость и быстрая утомляемость, мышечная слабость, замедление походки, низкая физическая активность. Как правило, сочетается с **синдромом саркопении** (снижение мышечной массы + снижение мышечной силы и/или работоспособности)

Доля негоспитализированных пациентов %

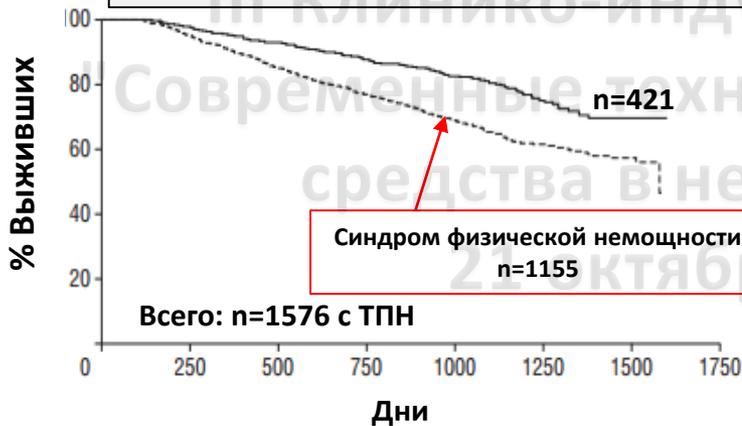
Госпитализация при синдроме физической немощности



Выживаемость пациентов на гемодиализе в зависимости от состояния мышечной массы и мышечной силы



Выживаемость при синдроме физической немощности



	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Адекватная мышечная масса и сила	134	112	79	68	53	0					
Низкая мышечная масса	50	42	32	27	20	0					
Сниженная мышечная сила	78	67	45	33	22	0					
Саркопения	68	54	45	32	20	0					

Isoyama N, et al, Clin J Am Soc Nephrol 9: 1720–1728, 2014

Митохондриальная дисфункция – главная причина синдромов физической неспособности, саркопении и один из ведущих патогенетических факторов белково-энергетического истощения (белково-энергетической недостаточности)

Митохондриальные дисфункции

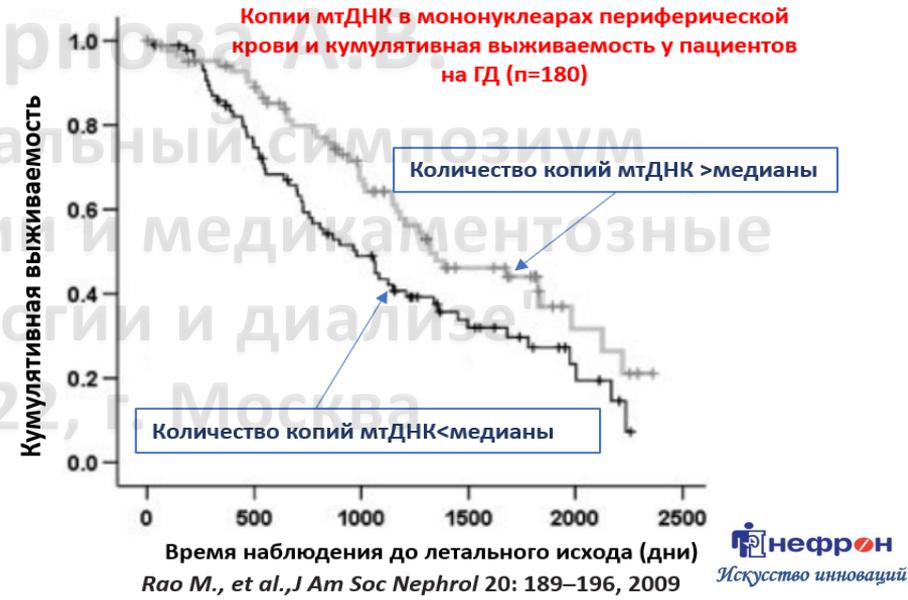
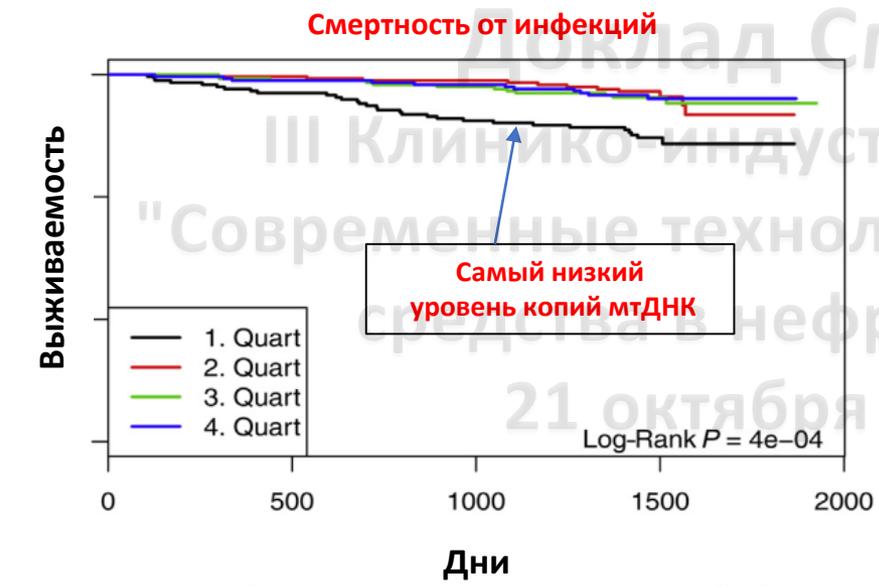
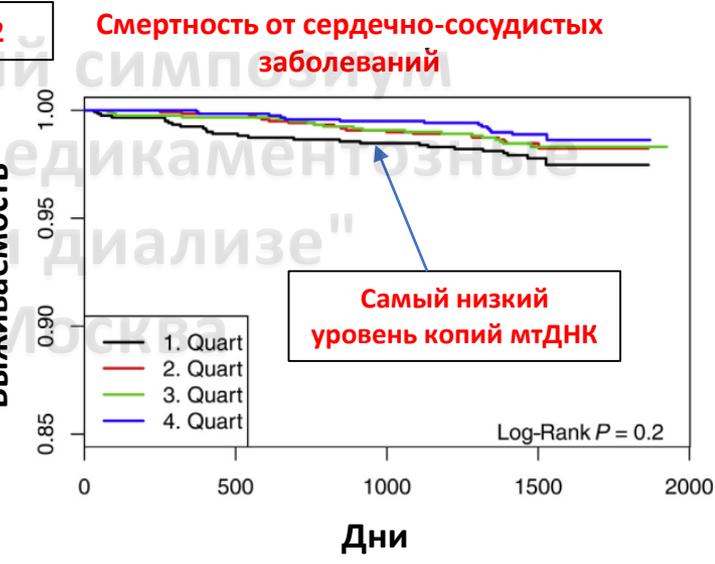
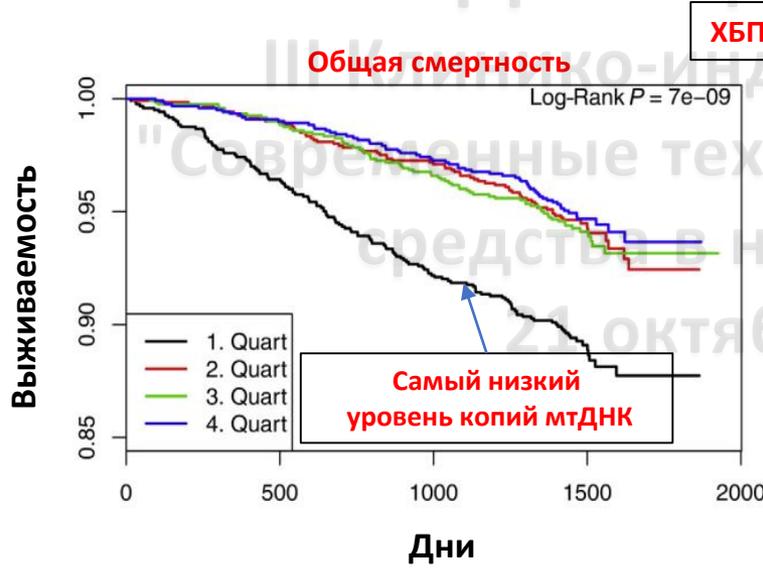
Первичные: Очерченный класс патологических состояний, обусловленный генетически детерминированными структурными дефектами (мутации ядерной и/или митохондриальной ДНК), ведущими к нарушениям функций митохондрий и формированию разнообразных фенотипов болезни. Частота: 1:5000 – 1:7000

Вторичные: Типовой патологический процесс экзогенной или эндогенной природы (острая или хроническая патология любой из систем организма), не имеющий нозологической специфики и характеризующийся, в первую очередь, нарушением энергообразующей функции митохондрий



Смирнов А.В., 2022

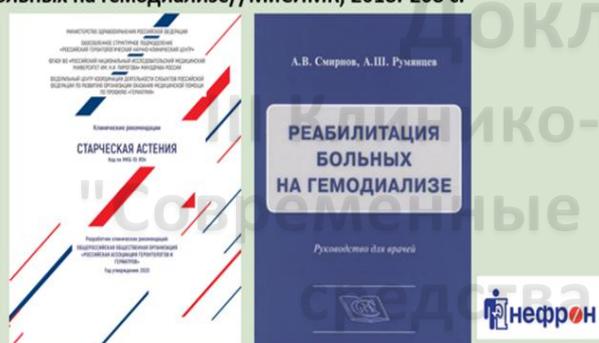
Маркер митохондриальной дисфункции в виде снижения количества копий мтДНК в мононуклеарах крови у пациентов с ХБП ассоциируется с общей смертностью, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и инфекций



Функциональные тесты для оценки мышечной силы и физической работоспособности у пациентов с ХБП в клинике

Кистевая динамометрия (сила хвата кисти)
 Тест с 6 минутной ходьбой
 Короткий комплексный тест физической работоспособности (SPPB: The Short Physical Performance Battery) см. Клинические рекомендации. Старческая астения. Москва. 2021
 Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный к пациентам с ХБП5Д

Более подробно см. Смирнов АВ, Румянцев АШ Реабилитация больных на гемодиализе//М.:СИМК, 2018.-208 с.



Концепция физической жизнеспособности (жизнестойкости) (Physical resilience)

Sheshadri A., Elia J.R., Kidney International Reports (2022) 7, 1927–1929



Смирнов А.В., 2022
 Генетика, возраст, гемодиализная процедура, АД, КМН, дизэлектролитемия, дисметаболизм, коморбидность, медикаменты, психосоциальные факторы и мн. др.

Синдром физической жизнеспособности (жизнестойкости) (Physical resilience)

Способность индивидуального организма восстанавливать свои функциональные способности после столкновения со стрессорными воздействиями (неблагоприятными факторами внешней и внутренней среды)

Whitson HE, et al., Journal of the American Geriatrics Society 2018;66(8):1459-61
 Colón-Emeric C, et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020 ;75(4):731-738





Резюме:

- ❑ Митохондриальная дисфункция:
 - формируется на 1-3 стадиях ХБП;
 - прогрессирует по мере снижения функции почек;
 - ❑ К началу гемодиализа у 70% пациентов митохондриальная дисфункция клинически проявляется в виде синдромов физической неспособности и/или саркопении;
 - ❑ Митохондриальная дисфункция и ее клинические эквиваленты ассоциируются со снижением выживаемости;
- ❑ Стандартная гемодиализная процедура и ее разнообразные модификации способствуют дальнейшему прогрессированию митохондриальной дисфункции, приводят к истощению энергетических резервов организма;
 - ❑ Концепция физической жизнестойкости или жизнестойчивости, выдвинутая в последнее время мировым нефрологическим сообществом, предполагает **проведение дополнительных интервенций** в ходе гемодиализной терапии, направленных на поддержание удовлетворительного уровня физического состояния пациентов;
 - ❑ Коррекция митохондриальной дисфункции – основное направление в поддержании удовлетворительного уровня физической жизнеспособности (жизнестойкости) у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Сукцитрат



Na ⁺	Электролиты ммоль/л				CH ₃ COO ⁻ ацетат	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻ Цитрат	C ₄ H ₄ O ₄ ²⁻ Сукцинат	Глюкоза	HCO ₃ ⁻
	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	мэкв/л	мэкв/л	мэкв/л	ммоль/л	Мэкв/л
138,3	2,0-4,0	1,5-1,75	0,5	109,5-111,0	0,3 0,3	0,93 0,31	1,76 0,88	5,55	32
Сукцитрат (НПО Нефрон) РФ					ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л		

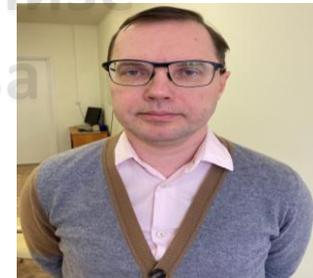
Патент на изобретение: № 2536994 приоритет от 17.05.2013



Смирнов А.В. Зам.ген.директора
НПО Нефрон по научным исследованиям



Лазеба В.А. Зам.ген.директора
НПО Нефрон по науке



Сапожников Д.Б.
Генеральный директор НПО Нефрон

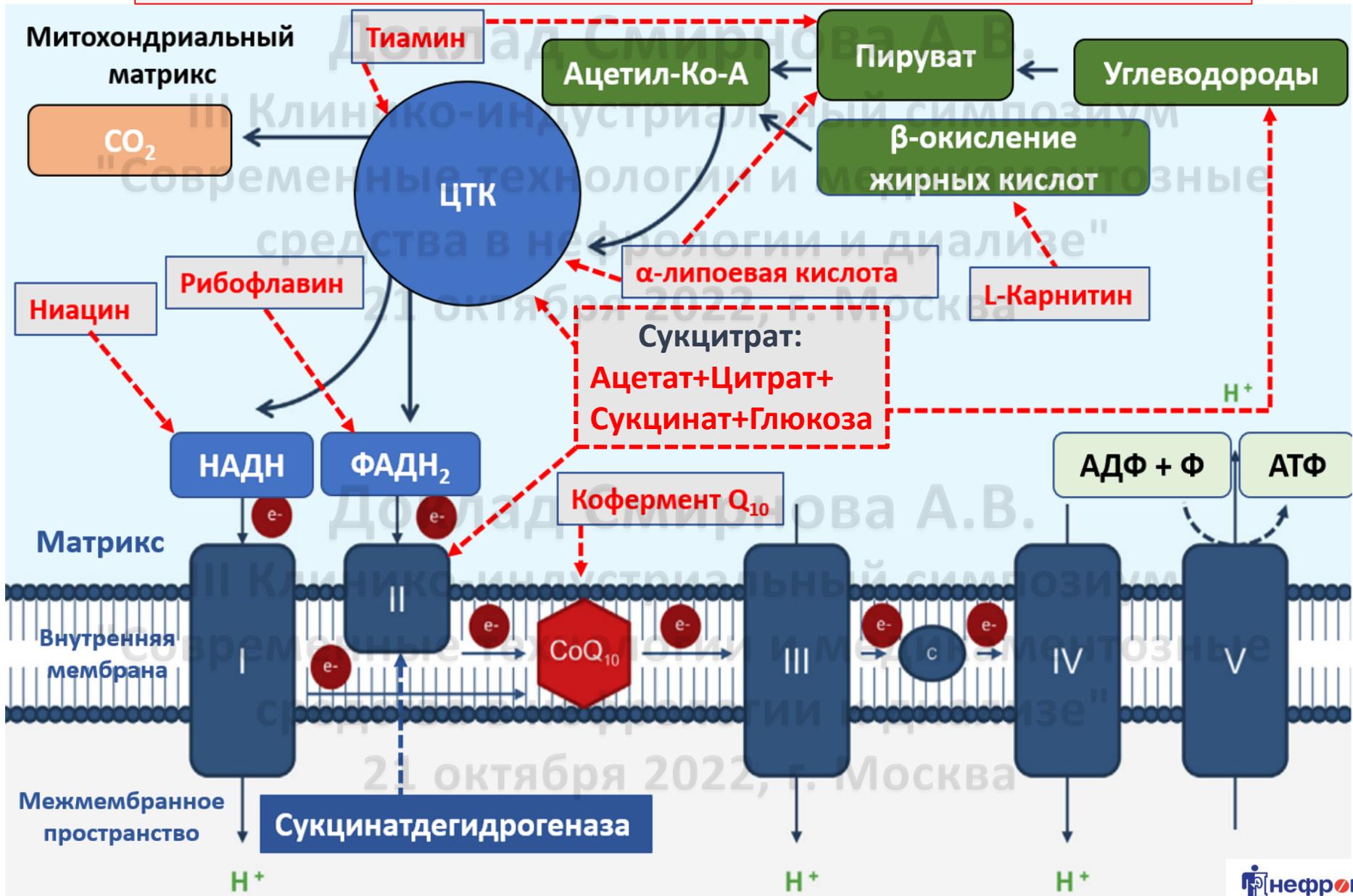
Регистрация: Росздравнадзор РУ № ФСР 2011/12767 от 26.03.2018

«СУКЦИТРАТ» - это инновационный продукт российской компании «НПО НЕФРОН»

Определение: Инновационный продукт – это результат инвестирования интеллектуальных решений в разработку, производство и внедрение качественно обновленного продукта, обладающего улучшенными свойствами, которые серьезно повышают эффективность использования прежней технологии

«СУКЦИТРАТ» - был разработан и внедрен в практику с целью профилактики и лечения **метаболических нарушений, обусловленных митохондриальной дисфункцией**, а также для повышения **качества жизни** пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом

Роль «СУКЦИТРАТА» в коррекции митохондриальной дисфункции у пациентов на гемодиализе



Клинические эффекты цитратсодержащих бикарбонатных диализирующих растворов

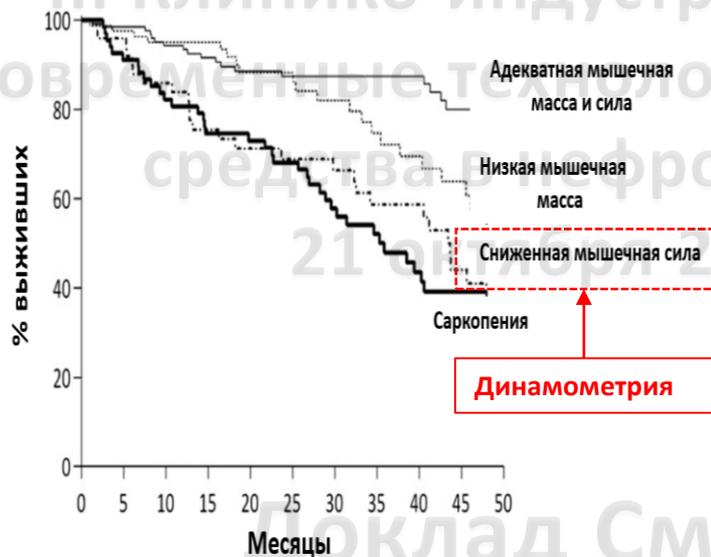
Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻ ацетат мэкв/л	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻ Цитрат мэкв/л	Глюкоза ммоль/л	HCO ₃ ⁻ Мэкв/л	Электролиты ммоль/л					CH ₃ COO ⁻ ацетат мэкв/л	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻ Цитрат мэкв/л	C ₄ H ₄ O ₄ ²⁻ Сукцинат мэкв/л	Глюкоза ммоль/л	HCO ₃ ⁻ Мэкв/л	HCO ₃ ⁻ мэкв/л
«Citrasate» (ART;Bellevue; USA)					0,3 0,3 ммоль/л	2,4 0,8 ммоль/л	5,55 200 г/л	37	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	0,3 0,3 ммоль/л	0,93 0,31 ммоль/л	1,76 0,88 ммоль/л	5,55	32	35
137	1.0-2.0 3.0	1.0-1.25	1.0	104.0- 106.5					138,3	2,0-4,0	1,5-1,75	0,5	109,5- 111,0						
«Цитрат»КК-Ал-1-100 (НПО Нефрон)					0,3 0,3 ммоль/л	2,4 0,8 ммоль/л	5,55 200 г/л	32	Сукцитрат (НПО Нефрон) РФ										
138.3	2,0	1,75	0,5	109.5- 111.0															

- ➔ Данные DOPPS (n=11 306). Цитратсодержащие диализирующие растворы (ЦДР) используются у 25% пациентов в Японии, у 25%- в Италии и у 21%- в Бельгии. В остальных странах ЦДР используется менее, чем у 10% пациентов. Использование ЦДР не ассоциируется с увеличением общей смертности [Torres et al. *Kidney* 360 2021;2(4):666]
- Хронический ГД не сопровождается алкаемией; Отмечается стабильная гемодинамика, меньше эпизодов интрадиализной гипотонии;
- ➔ Клиренс диализатора ↑, ↑eKt/V, ↓Cr и Ur (?); ↓ПТГ
- Уровень Ca⁺⁺ ↓ к концу диализа не более, чем на 0,1ммоль/л и затем быстро восстанавливается, нет необходимости ↑ Ca⁺⁺ в диализирующем растворе > 1,5 ммоль/л;
- Доза гепарина может быть безопасно снижена на 25-50%. Возможен безгепариновый диализ, особенно острый;
- ➔ Стабильный уровень Hb, снижение дозы Epo. При изначально низких значениях Hb отмечается его повышение;
- Диализирующий раствор оптимален для проведения ГДФ-онлайн (пре- и пост-);
- ➔ Отмечено снижение уровня фосфора в ходе лечения с цитратсодержащим диализирующим раствором
- ➔ Снижение воспалительного и оксидативного стрессов как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях
- ➔ Цитрат коррегирует местный костный ацидоз (остеопротективное действие)
 - В первые две недели могут отмечаться судороги и незначительные боли в ногах, которые далее проходят

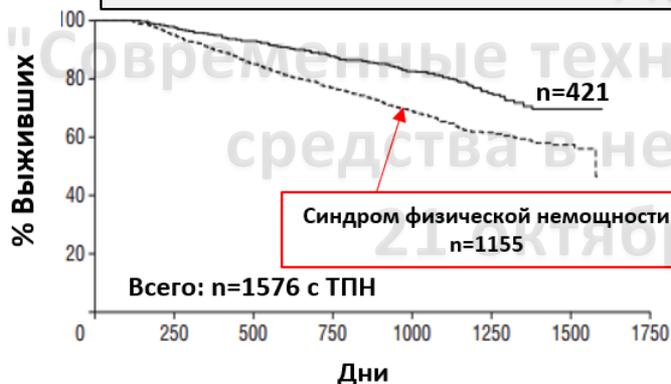
Kossman RJ et al., *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1459-1464; Sands JL et al., *Blood Purif* 2012;33:199-204; Grundstrom G et al., *BMS Nephrol* 2013;14:216; Seret G et al., *Blood Purif* 2020;49:765-766; Trakarnvanich T. et al., *Blood Purif* 2019;47(4):361-368; Faguer S., et al., *Crit Care Med* 2017; 45:1887-1892; Cheung YL et al., *NDT* 2011;26:641-646; Rocha AD et al., *Hemodialysis Int* 2014;18:467-472; Schmitz M., et al., *NDT* 2016;31:1327-1334; Kuragano T., et al., *Artif Organs* 2012; 36(3):282-230; Villa-Bellosta R., et al., *Scientific Report* 2019;9:11373; Perez-Garcia R et al., *Nephrologia* 2017;37(6):630-637; de Sequera P., et al., *Nephrologia* 2019;39(4):424-433. Perut F. et al., *Nutrients* 2020;12:3779

Значение сукцината в функционировании мышечной системы

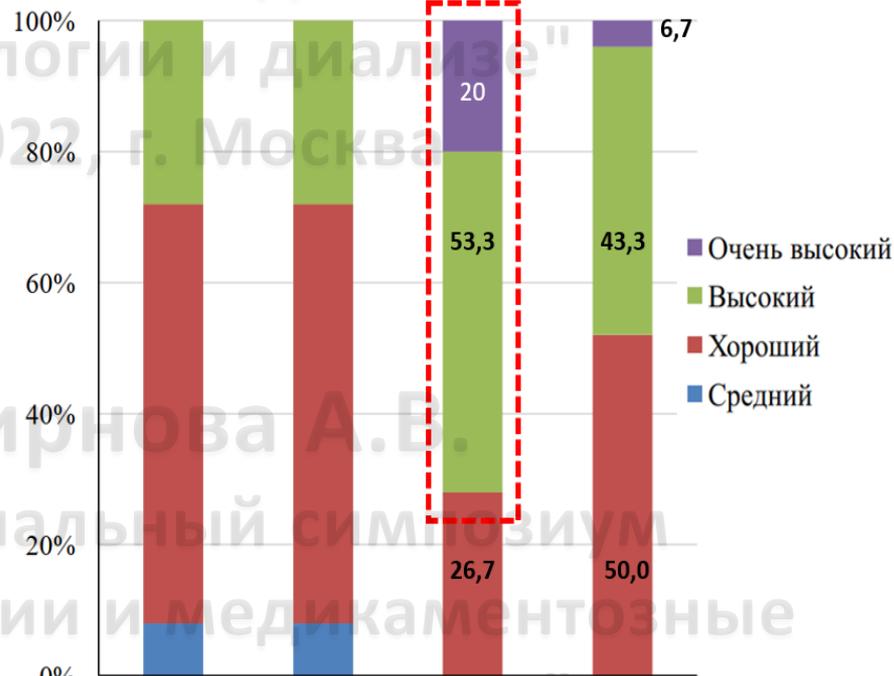
Выживаемость пациентов на гемодиализе в зависимости от состояния мышечной массы и мышечной силы



Выживаемость при синдроме физической немогущности



Рост уровня толерантности к физическим нагрузкам на 35-й день тренировок у хоккеистов после применения янтарной кислоты

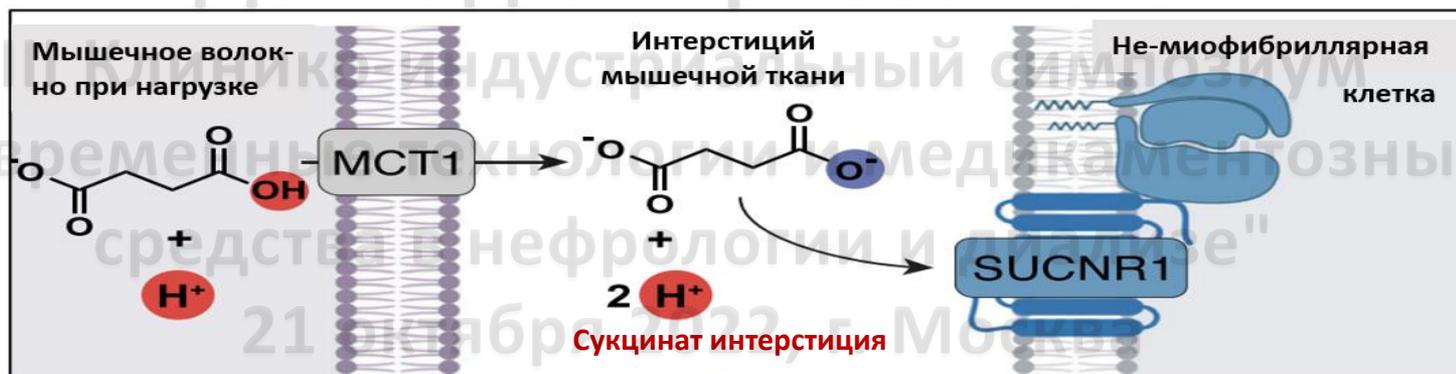
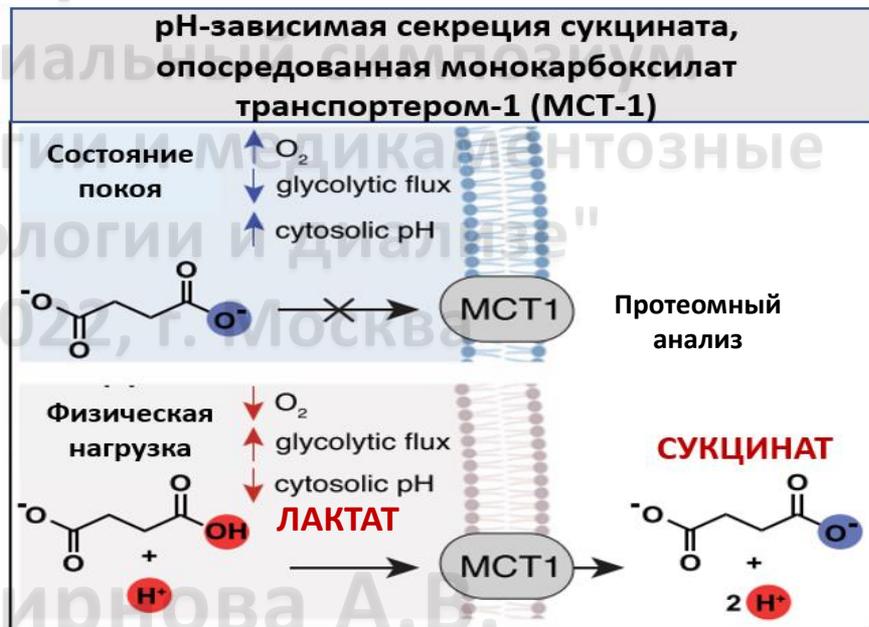


Группы: Основная Контрольная Основная Контрольная
Куршев В.В. Диссертация к.м.н., 2018

Смирнов А.В., 2022



pH-зависимая секреция эндогенного сукцината регулирует мышечную функцию и ремоделирование мышечных волокон в ответ на физическую нагрузку



↑ силы сокращения, инервации, чувствительности к инсулину

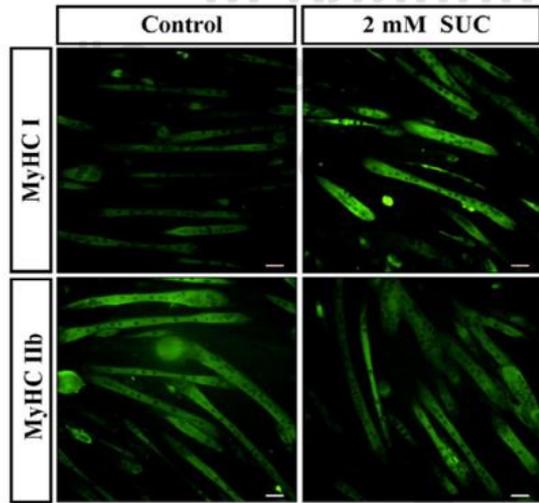
Медленные (тип I) и быстрые (тип II) мышечные волокна:

- Имеют разную композицию контрактильных протеинов, обладают различной оксидативной способностью и используют разные субстраты для синтеза АТФ [1];
- Медленные мышечные волокна содержат больше миоглобина, обогащены митохондриями [2], имеют более высокую концентрацию внутриклеточного кальция [3] и им свойственна более высокая активность окислительных энзимов[4];
- У спортсменов преобладание в составе периферических мышц волокон I или II типа определяет их стайерские или спринтерские способности
- Смена фенотипа мышечных волокон с быстрого (тип II) на медленный (тип I) (аэробные физические нагрузки на выносливость) является важным механизмом для тонических сокращений [5,6] (профилактика падений), поддержания энергетического гомеостаза и контроля утомляемости [7]

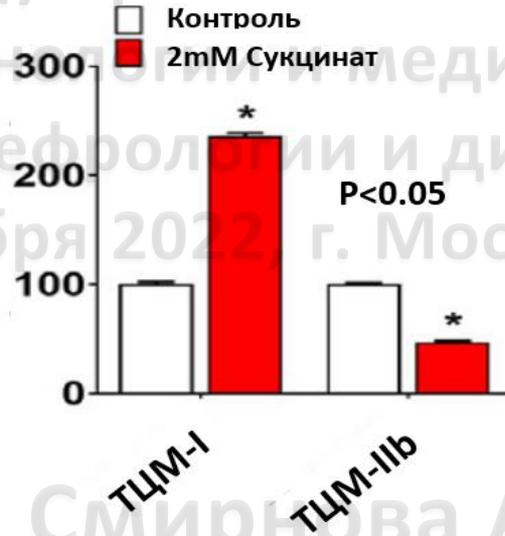


1. Bassel-Duby R., Olson E.N. Ann. Rev. Biochem. 2006;75:19-37; 2. Holloszy J.O., Coyle E.F. J App Physiol 1984; 56: 831-838; 3. Westerblad H., et al., Am J Physiol 1991;261:c195-c209; 4. Wang T., et al., EMBO Reports 2019; 20: e47892; 5. Gollnick P.D. et al., J App Physiol 1972;33:312-319; 6. Costill D.L., et al., J app Physiol 1976;40:149-154; 7. Lillioja S., et al., J Clin Invest 1987; 80:415-424

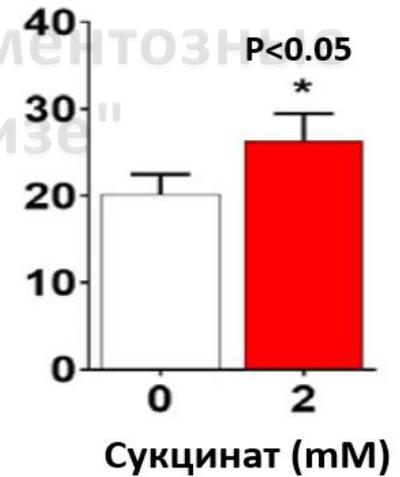
Пероральная нагрузка сукцинатом в эксперименте способствует экспрессии тяжелой цепи миозина-I типа (ТЦМ-I), активации сукцинатдегидрогеназы (СДГ), увеличению потребления кислорода и биогенезу митохондрий в мышечной ткани. Эффекты опосредованы действием сукцината на специфические рецепторы (SUCNR-1)



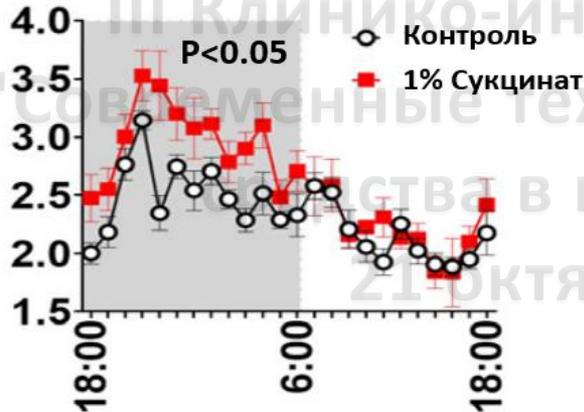
Интенсивность флуоресценции (% от контроля)



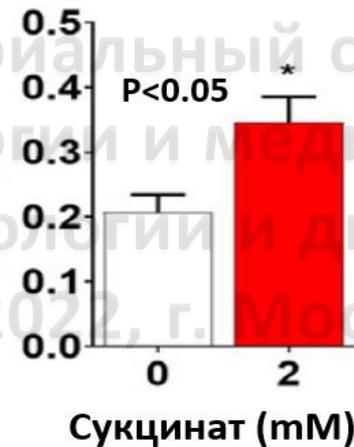
Сукцинатдегидрогеназа (U/mg prot.)



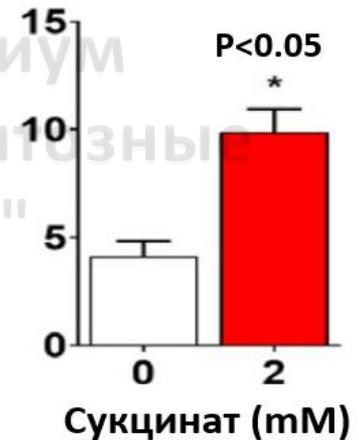
Потребление кислорода (L/h/Kg BW)



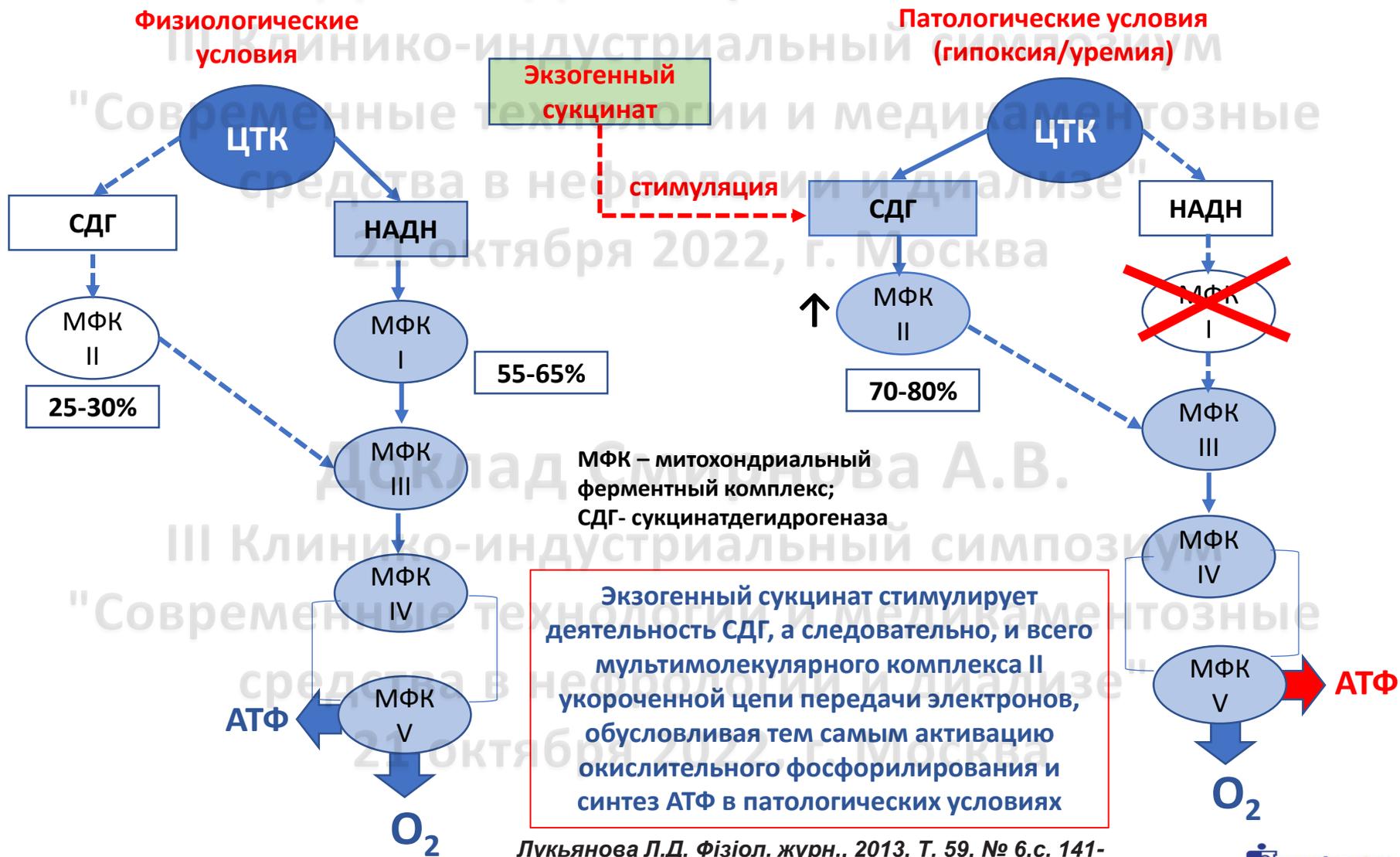
Митохондриальная площадь μm^2 цитозоля



Митохондриальное покрытие (% цитозоля)



Удельный вклад комплексов I и II в работу электронно-транспортной цепи митохондрий в физиологических и патологических условиях



Лукьянова Л.Д. *Физиол. журн.*, 2013, Т. 59, № 6, с. 141-154,

с изменениями и дополнениями

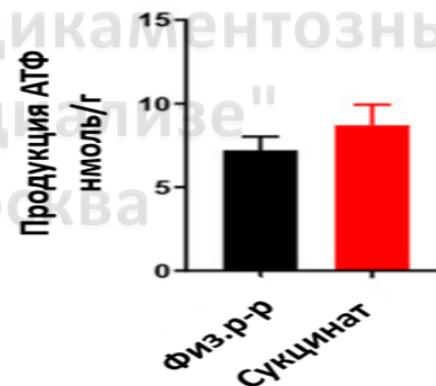
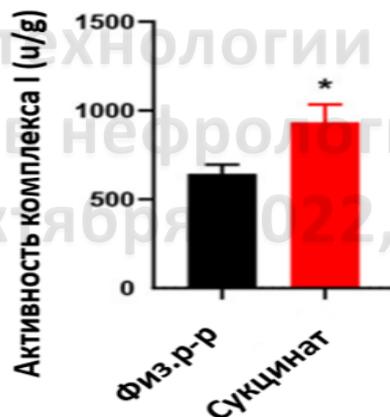
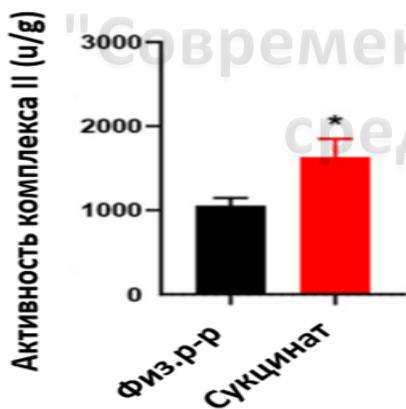
Смирнов А.В., 2022

Острая нагрузка экзогенным сукцинатом у экспериментальных животных сопровождается интенсификацией окислительного фосфорилирования в мышцах и дозозависимым увеличением мышечной силы захвата, обусловленной действием на SUCNR-1

↑ Активности комплекса II

↑ Активности комплекса I

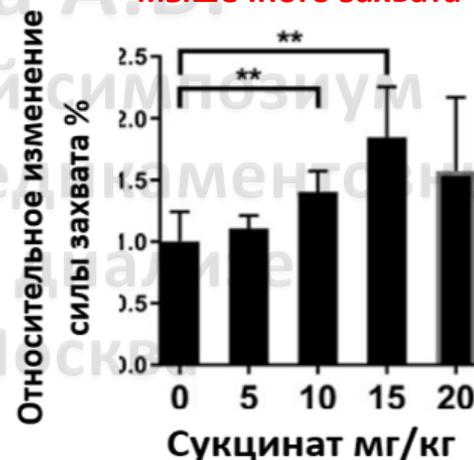
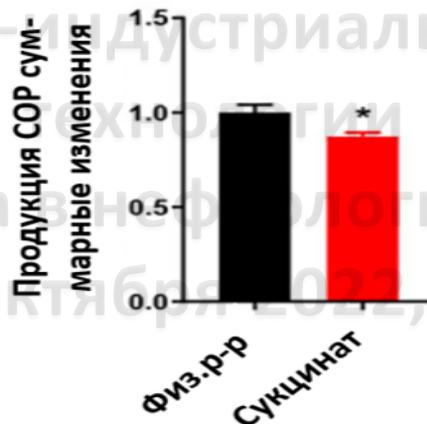
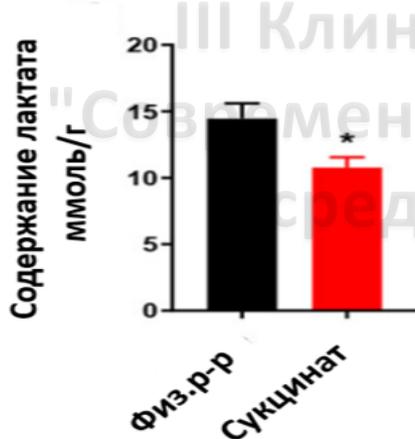
↑ Продукции АТФ



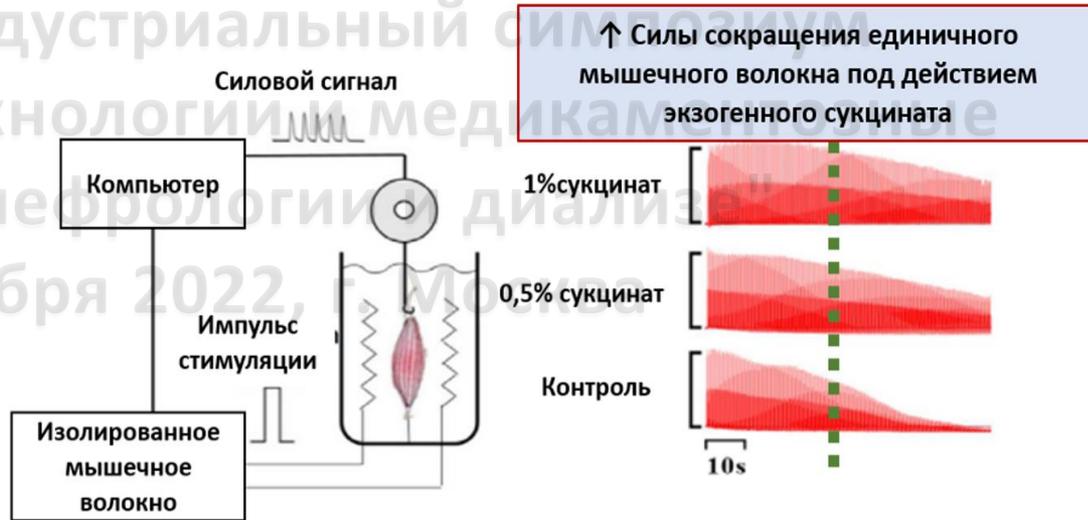
↓ Лактата в мышечной ткани

↓ Продукции СОР

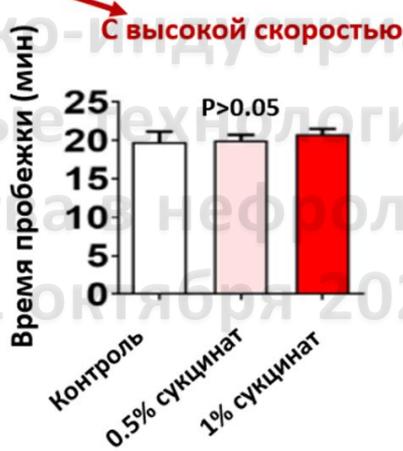
Дозозависимое ↑ силы мышечного захвата



Пероральный прием сукцината способствует увеличению силы сокращения мышц, улучшает физическую выносливость и уменьшает мышечную утомляемость у экспериментальных животных



Время пробежки (мин):

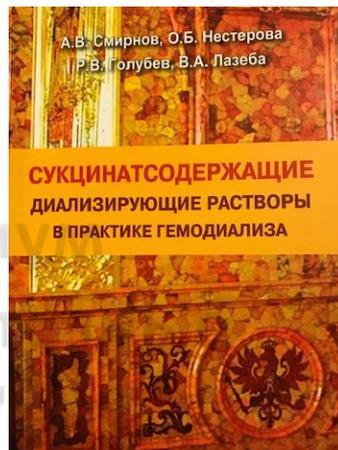


Динамика показателей физической работоспособности спустя шесть месяцев после начала использования диализирующего раствора «ацидосукцинат» (НПО Нефрон)

Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻ ацетат мэкв/л	C ₄ H ₄ O ₄ ²⁻ Сукцинат мэкв/л	Глюкоза ммоль/л	HCO ₃ ⁻ Мэкв/л	HCO ₃ ⁻ мэкв/л Коррег.
138,0	2,0	1,5	0,5	109,0	2,12	0,44	5,55	32	35

Длительность физической нагрузки
(n=34, p<0.0001)

Тест с шестиминутной минутной ходьбой (n=67, p<0.01)



Na ⁺	Электролиты ммоль/л				CH ₃ COO ⁻ ацетат мэкв/л	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻ Цитрат мэкв/л	C ₄ H ₄ O ₄ ²⁻ Сукцинат мэкв/л	Глюкоза ммоль/л	HCO ₃ ⁻ Мэкв/л
	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺ +	Cl ⁻	мэкв/л	мэкв/л	мэкв/л	ммоль/л	Мэкв/л
138,3	2,0-4,0	1,5-1,75	0,5	109,5-111,0	0,3 0,3 ммоль/л	0,93 0,31 ммоль/л	1,76 0,88 ммоль/л	5,55	32

Смирнов А.В. И др. 2014



Резюме:

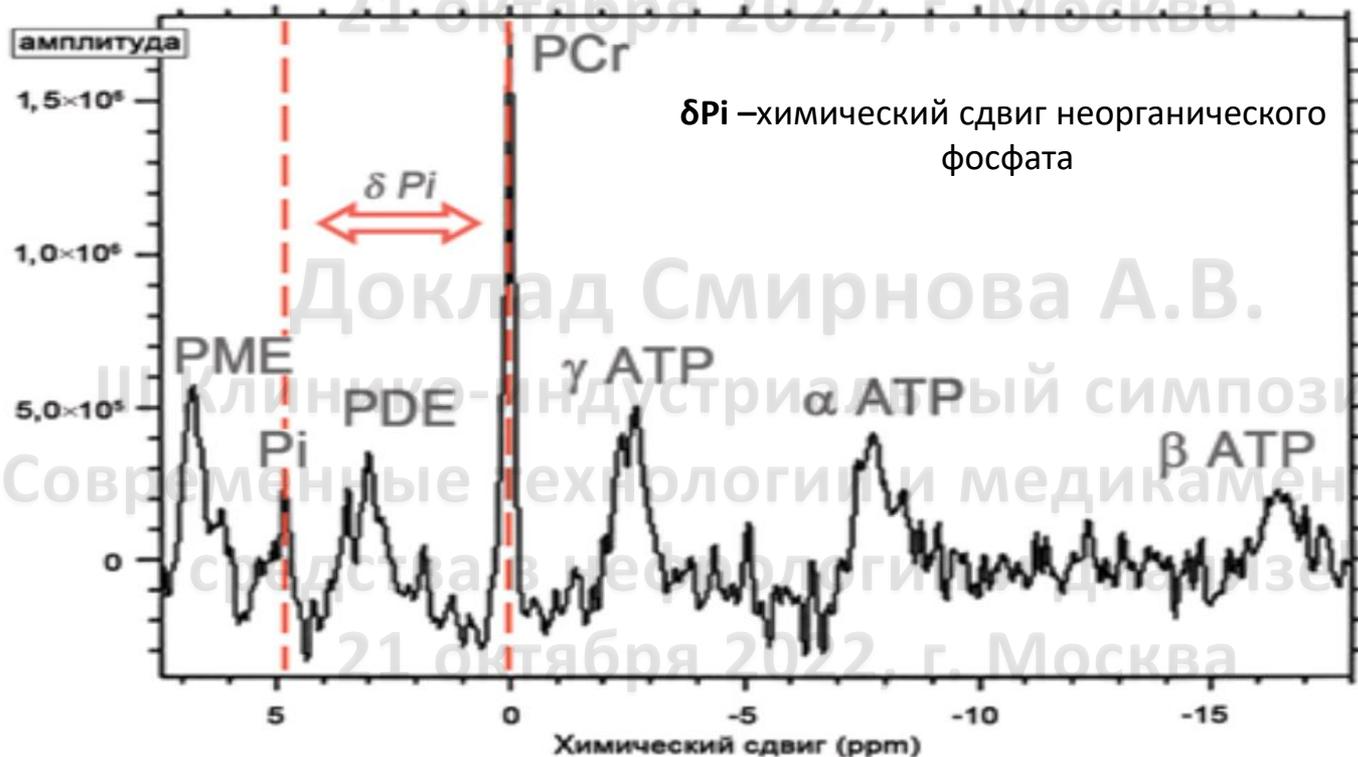
- ❑ В физиологических условиях, при острой физической нагрузке, эндогенно синтезируемый в организме сукцинат, увеличивает силу сокращения периферической мускулатуры, способствует ремоделированию мышечных волокон и повышает чувствительность мышечной ткани к инсулину;
- ❑ Вводимый в организм экзогенный сукцинат, повышает энергообразование в мышечной ткани путем активации деятельности комплекса I и комплекса II (сукцинатдегидрогеназы) электронно-транспортной цепи митохондрий, обеспечивая тем самым интенсификацию окислительного фосфорилирования, приводя к увеличению синтеза АТФ и к снижению продукции лактата и свободных окисленных радикалов;
- ❑ Вводимый в организм экзогенный сукцинат, увеличивает силу сокращения периферических мышц, обеспечивает ремоделирование мышечных волокон, стимулируя образование медленно сокращающихся волокон I типа с большей энергообразующей способностью, способствуя тем самым увеличению выносливости и переносимости физической нагрузки, приводя к снижению утомляемости в ответ на нагрузку;
- ❑ Сукцинат в составе диализирующего раствора способствует увеличению переносимости физических нагрузок, повышает выносливость и физическую работоспособность пациентов, стимулирует энергообразующую функцию митохондрий.

Фосфорная (P^{31}) магнитно-резонансная спектроскопия

Фосфорная МРС, используя резонансные частоты ядер фосфора (P^{31}) в его различных химических соединениях, позволяет регистрировать и измерять концентрации следующих основных метаболитов:

PME — фосфомоноэфиры (гексозо-6-фосфаты, фосфохолин, фосфоэтаноламин), PDE — фосфодиэфиры (глицерофосфоэтаноламин и глицерофосфохолин), Pi — неорганический фосфат,

PCr — фосфокреатин, АТФ — аденозинтрифосфат с тремя пиками α АТФ, β АТФ и γ АТФ



Фосфорная (^{31}P) магнитно-резонансная спектроскопия

Истощение пулов внутриклеточного фосфата и АТФ у пациентов на гемодиализе, оцененных с помощью фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

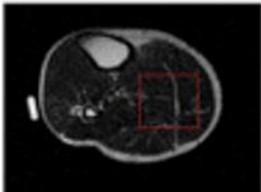
МЕТОДЫ



11 пациентов на ГД



^{31}P – магнитно-резонансная спектроскопия в ходе 4-х часовой процедуры ГД

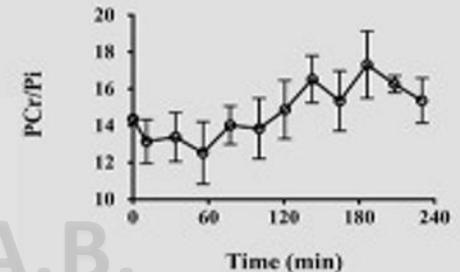


- ✓ Внутриклеточный неорганический фосфат (Pi)
- ✓ β АТФ концентрация

РЕЗУЛЬТАТЫ

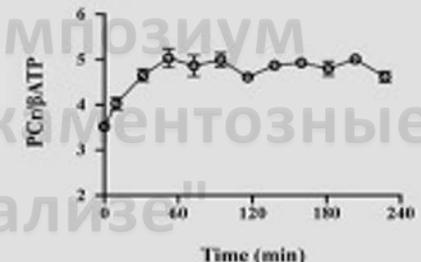
- 23% внутриклеточного пула Pi

→ Возможно, что главной составляющей удаляемого пула Pi за время 4-часовой процедуры ГД является внутриклеточное пространство



- 31% внутриклеточного АТФ

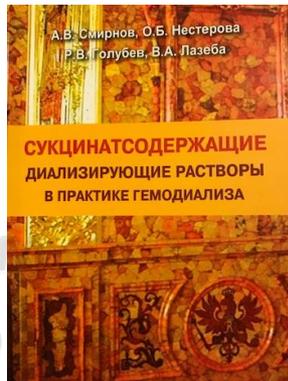
→ коррелирует с удаляемым неорганическим фосфором



Концентрации внутриклеточного Pi и β АТФ снижаются в ходе 4-х часовой процедуры гемодиализа

doi: 10.1681/ASN.202005716

Chazot G., et al., JASN 2020;31



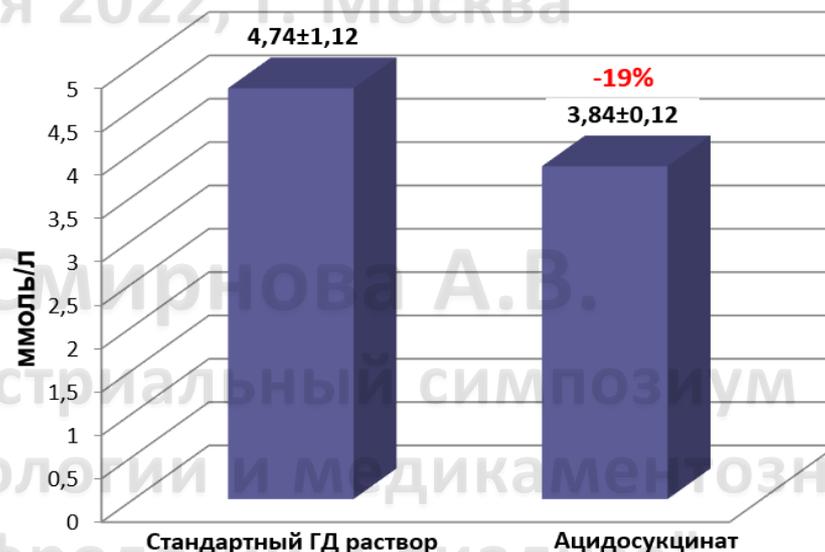
Гипофосфатемический эффект спустя шесть месяцев после начала использования диализирующего раствора «ацидосукцинат» (НПО НЕФРОН)

Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻ ацетат мэкв/л	C ₄ H ₄ O ₄ ²⁻ Сукцинат мэкв/л	Глюкоза ммоль/л	HCO ₃ ⁻ Мэкв/л	HCO ₃ ⁻ мэкв/л Коррег.
138,0	2,0	1,5	0,5	109,0	2,12	0,44	5,55	32	35

Фосфат-ион (n=90, p<0.001)



Фосфорно-кальциевое произведение (n=90, p<0.0001)

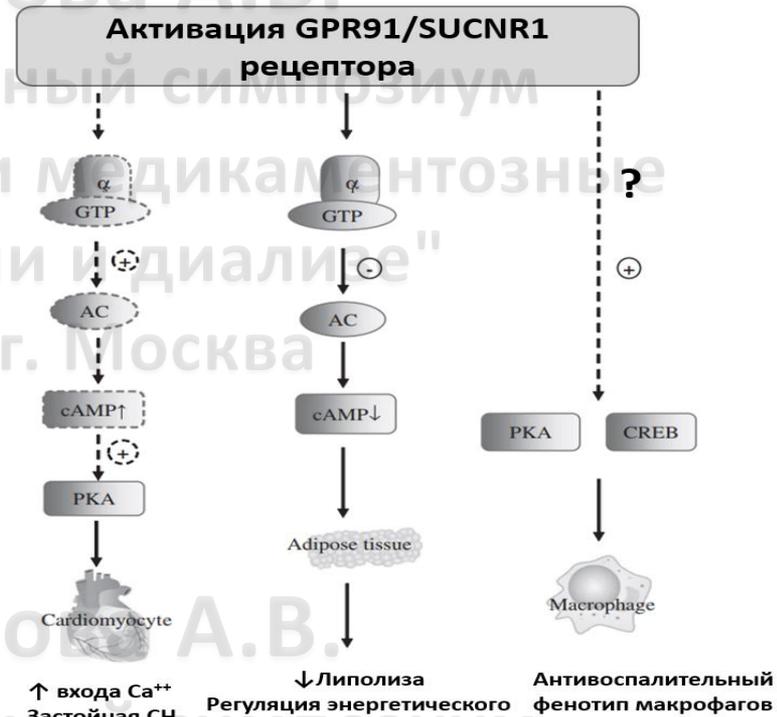
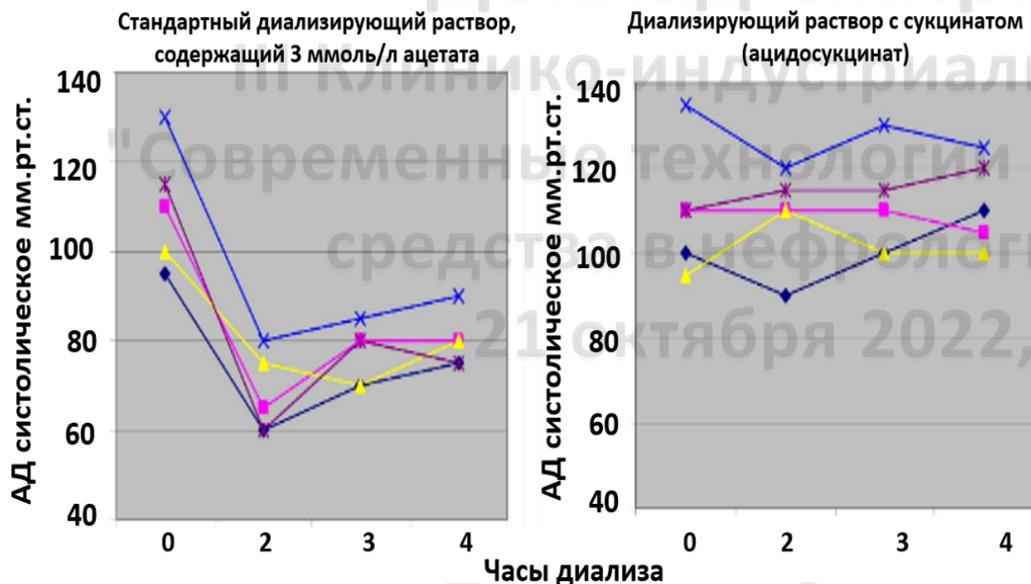


NB! Гипофосфатемический эффект сукцинатсодержащего диализирующего раствора по механизму действия аналогичен «рефиндингу синдрому» или «синдрому возобновленного питания» в реаниматологии

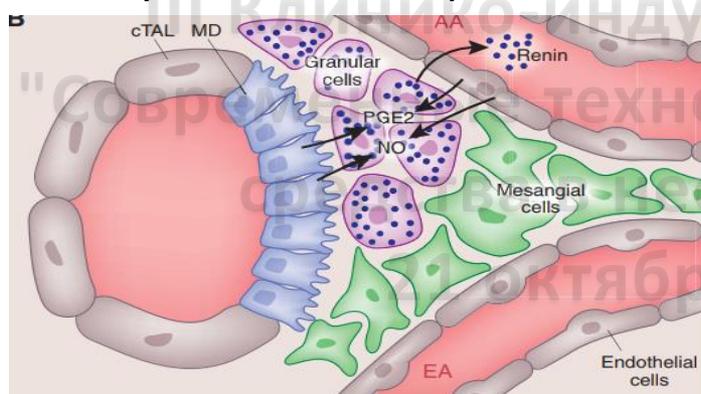
Смирнов А.В. и др. 2014

Смирнов А.В., 2022

Динамика систолического АД у 5 пациентов с интрадиализной гипотензией после перевода их на гемодиализ с использованием бикарбонатного диализирующего раствора, содержащего сукцинат («ацидосукцинат»)



Активация рецепторов сукцината (GPR91/SUCNR1) в юкстагломерулярном аппарате почек сопровождается увеличением синтеза ренина



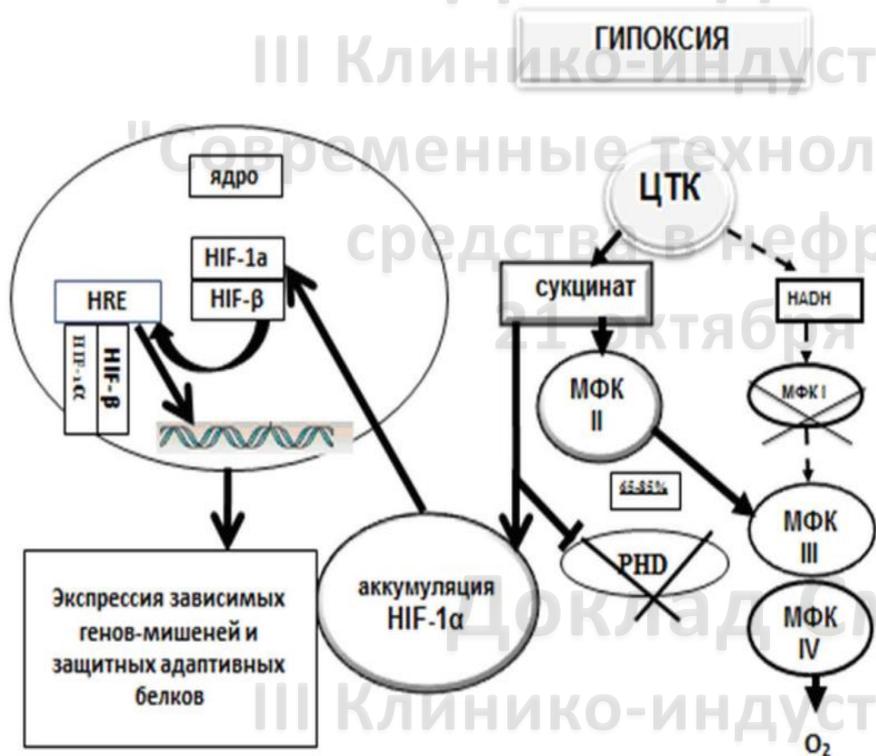
Deen P.M.T., Robben J.H. J Am Soc Nephrol 22: 1416–1422, 2011

Возможные механизмы стабилизации уровня АД у пациентов с интрадиализной гипотензией:

- Активация PAAC, опосредованная воздействием на SUCNR1 в ЮГА почек (?)
- Активация SUCNR1 миокарда с увеличением его сократимости;
- Сукцинирование белков плазмы крови с увеличением объема циркулирующей крови

Li Xinyi et al., The FASEB Journal. 2020;00:1–15

В условиях гипоксии происходит накопление продуктов ЦТК, которые ингибируют пролилгидроксилазу, что приводит к стабилизации HIF-1 α



Интермедиаты ЦТК и ингибция HIF-пролилгидроксилаз 1-3 in vitro

Продукт	Константы	HIF-P4H
2-Oxoglutarate	K_m	2 ± 0.4
Fumarate	IC_{50}	120 ± 10
	K_i	80 ± 10
Succinate	IC_{50}	830 ± 540
	K_i	350 ± 20
Oxaloacetate	IC_{50}	1000 ± 420
	K_i	400 ± 130
Citrate	IC_{50}	6300 ± 1300
	K_i	ND

Примечание: IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования, показатель функциональной активности ингибитора; K_i – активность связывания ингибитора с реакционным субстратом; K_m – константа Михаэлиса (скорость распада ферментно-субстратного комплекса). HIF-P4H – пролил-4-гидроксилаза фактора, индуцируемого гипоксией

Koivunen P., et al., J Biol Chem. 2007.82(7).P. 4524–4532.

Лукиянова Л.Д. Физиол. журн., 2013, Т. 59, № 6, с. 141-154

NB! Сукцинат и цитрат in vitro обладают наибольшей ингибирующей способностью по отношению к пролилгидроксилазе

Превентивная и пациентоориентированная терапевтическая стратегии применения диализирующего раствора «СУКЦИТРАТ» для коррекции митохондриальной дисфункции и повышения физической жизнеспособности (жизнестойкости)



*Показатели SF36 [физическое функционирование (ФФ), жизнеспособность (ЖС) и др. шкалы SF36]. Сила хвата кисти, короткий комплексный тест физической работоспособности (SPPB) и др.

Смирнов А.В., 2022

нефрон
Искусство инноваций



Доклад Смирнова А.В. *Искусство инноваций*

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва



Билл Гейтс в 2021 году

«Стабильность и образование очень важны..., но настоящий двигатель прогресса – это инновации»

Доклад Смирнова А.В.
III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Благодарю за внимание!

