

Рекомендации международного общества перитонеального диализа по оценке дисфункции перитонеальной мембраны у взрослых: классификация, методы оценки, интерпретация и обоснования для вмешательства

Иоганн Морель¹, Джоанна Стаховска-Пьетка², Карл Эберг³, Лилиана Гадола⁴, Винченцо Ла Милиа⁵, Занже Ю⁶, Марк Лэмби⁷, Раджниш Мехротра⁸, Хавьер де Артеага⁹, Саймон Дэвис⁷

¹ Отделение нефрологии, Университетские клиники Сен-Люка и Институт экспериментальных и клинических исследований, 83415 г. Нуклувен, Брюссель, Бельгия

² Наленч институт биокибернетики и биомедицинской инженерии, Польская академия наук, Варшава, Польша

³ Отделение нефрологии, Факультет клинических наук Лунда, Лундский университет, Лунд, Швеция

⁴ Центр нефрологии, Медицинский факультет, Университет Республики, Монтевидео, Уругвай

⁵ Отделение нефрологии. Госпиталь А. Мандзони, Лекко, Италия

⁶ Отделение нефрологии, больница Ренджи, Медицинский факультет Шанхайского университета Цзяотун, Шанхай, Китай

⁷ Факультет медицины и медицинских наук, Университет 4212 Кил, Кил, Великобритания

⁸ Отделение нефрологии, Медицинский факультет Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, округ Колумбия, США

⁹ Отделение нефрологии, Частная университетская больница Кордовы, Католический университет Кордовы, Кордова, Аргентина

Перевод на русский язык: А.М. Андрусев, Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.А. Салихова под общей редакцией А.М. Андрусева.

Перевод одобрен Международным Обществом Перитонеального Диализа (ISPD).

Для цитирования: Рекомендации международного общества перитонеального диализа по оценке дисфункции перитонеальной мембраны у взрослых: классификация, методы оценки, интерпретация и обоснования для вмешательства. Перевод на русский язык: А.М. Андрусев, Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.А. Салихова под общей редакцией А.М. Андрусева. Нефрология и диализ. 2023. 25(2):232-266. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-232-266

ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention

Johann Morelle¹, Joanna Stachowska-Pietka², Carl Öberg³, Liliana Gadola⁴, Vincenzo La Milia⁵, Zanzhe Yu⁶, Mark Lambie⁷, Rajnish Mehrotra⁸, Javier de Arteaga⁹ and Simon Davies⁷

Адрес для переписки: Simon Davies, Faculty of Medicine and Health Sciences, Keele University, Hartshill Road, Stoke on Trent, ST4 7LN, UK
e-mail: simonj.davies55@gmail.com

Corresponding author: Simon Davies, Faculty of Medicine and Health Sciences, Keele University, Hartshill Road, Stoke on Trent, ST4 7LN, UK
e-mail: simonj.davies55@gmail.com

- ¹ *Division of Nephrology, Cliniques universitaires Saint-Luc, and Institut de Recherche Experimentale et Clinique, UCLouvain, Brussels, Belgium*
- ² *Nalecz Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland*
- ³ *Division of Nephrology, Department of Clinical Sciences Lund, Lund University, Lund, Sweden*
- ⁴ *Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay*
- ⁵ *Nephrology Unit. Hospital 'A. Manzoni', Lecco, Italy*
- ⁶ *Department of Nephrology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China*
- ⁷ *Faculty of Medicine and Health Sciences, Keele University, Keele, UK*
- ⁸ *Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington DC, USA*
- ⁹ *Servicio de Nefrología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina*

Translated into Russian by: A.M. Andrusev, R.P. Gerasimchuk, K.A. Salykhova, A.Y. Zemchenkov;
edited by A.M. Andrusev.

The translation is approved by International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD).

For citation: ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention. Translated into Russian by: A.M. Andrusev, R.P. Gerasimchuk, K.A. Salykhova, A.Y. Zemchenkov; edited by A.M. Andrusev. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 25(2):232-266. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-232-266

Краткое изложение

При перитонеальном диализе (ПД) в качестве диализирующей мембраны используется брюшина. Брюшина – это тонкий слой ткани, выстилающий брюшную полость. Эта оболочка используется в качестве фильтра, помогающего удалять лишнюю жидкость и токсичные продукты обмена из крови. Каждый человек уникален. То, что является нормальным для мембраны одного человека, может сильно отличаться у другого. Диализная команда стремится подобрать каждому пациенту наилучший для него режим диализа, и для этого необходимо оценивать состояние брюшины. Иногда само лечение диализом может привести к изменению мембраны через несколько лет. И это означает, что потребуются дополнительные обследования, чтобы определить, изменилась ли брюшина. Изменения мембраны могут потребовать изменений режима диализа. Это необходимо для достижения наилучших результатов. Ключевым инструментом для этих оценок является тест перитонеального равновесия – ПЭТ (peritoneal equilibration test – PЕТ¹). Это простой, стандартизированный и воспроизводимый инструмент. Он используется для измерения функции брюшины вскоре после начала диализа. Цель состоит в том, чтобы понять, насколько хорошо работает перитонеальная мембрана в начале диализа. На более поздних этапах лечения ПЭТ помогает отслеживать изменения в функции брюшины. Если в период между оценками возникают проблемы, вызванные изменениями функции брюшины, данные ПЭТ могут объяснить причину дисфункции. Эти данные можно использовать для изменения режима диализа в целях достижения наилучших результатов. Наиболее распространенная проблема с перитонеальной мембраной возникает, когда жидкость удаляется не так хорошо, как следовало бы. Это происходит, когда растворенные вещества из крови проникают через мембрану быстрее, чем должно. Это состояние обозначается как *высокая* скорость перитонеального переноса растворенных веществ (СППВ) {*fast peritoneal solute transfer rate – высокая СППВ*}. Поскольку более эффективное удаление жидкости связано с лучшими результатами лечения, назначение персонального режима ПД, основанного на СППВ пациента, является критически важным. Менее распространенная проблема возникает, когда мембрана не работает должным образом (состояние также обозначается как дисфункция мембраны), из-за того, что она менее эффективна в удалении растворенных веществ либо на старте лечения, либо по прошествии нескольких лет. Если дисфункция мембраны со временем усиливается, это связано с прогрессирующим повреждением, фиброзом и утолщением мембраны. Эту проблему можно выявить по изменению еще одного показателя ПЭТ. Он обозначается как «степень снижения концентрации натрия в диализате» в (dipNa).² Мембранная дисфункция этого типа труднее поддается лечению и имеет значимые последствия для пациента. Если повреждения мембраны серьезны, пациенту, возможно, потребуются прекратить ПД. Потребуется начало лечения гемодиализом. Это очень важное

¹ Английская аббревиатура «РЕТ» за много лет использования стала знакомой и привычной, в том числе, на слух для всех специалистов, работающих в области перитонеального диализа, поэтому в переводе мы использовали созвучную аббревиатуру – ПЭТ – Перитонеальный ЭквИлибрационный Тест, хотя в развернутой форме в русскоязычных источниках традиционно используется термин Тест Перитонеального Равновесия.

² Смотри подробнее в Приложении к переводу

и эмоционально значимое решение для пациентов с почечной недостаточностью. Любое решение, которое включает прекращение ПД или переход на терапию гемодиализом, следует принимать совместно клинической командой, пациентом на диализе и при необходимости лицом, помогающим проводить лечение ПД. Хотя нет убедительных данных о том, как часто следует проводить тесты для определения функции брюшины, представляется разумным повторять их всякий раз, когда возникают трудности с удалением такого количества жидкости, которое необходимо для поддержания хорошего состояния и самочувствия пациента. Не изучалось, связана ли регулярная оценка функции мембраны с лучшими результатами лечения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы ответить на этот важный вопрос, поскольку национальная политика во многих частях мира и COVID-19 сместили акценты и дополнительно стимулировали более широкое внедрение методов лечения диализом на дому, особенно – ПД. Перевод краткого изложения на китайский и испанский языки см. в Приложении 1.

Примечание переводчиков: к получающим перитонеальный диализ авторы Рекомендаций часто (но не всегда) применяют слова «individuals», «person» и «people». Мы использовали в этих случаях, как нам кажется, более ответственное (со стороны врача) слово «пациент», которое в русской речи и культуре ни в коей мере не носит оттенка принижения достоинства Человека.

Lay summary

Peritoneal dialysis (PD) uses the peritoneal membrane for dialysis. The peritoneal membrane is a thin layer of tissue that lines the abdomen. The lining is used as a filter to help remove extra fluid and poisonous waste from the blood. Everybody is unique. What is normal for one person's membrane may be very different from another person's. The kidney care team wants to provide each person with the best dialysis prescription for them and to do this they must evaluate the person's peritoneal lining. Sometimes dialysis treatment itself can cause the membrane to change after some years. This means more assessments (evaluations) will be needed to determine whether the person's peritoneal membrane has changed. Changes in the membrane may require changes to the dialysis prescription. This is needed to achieve the best dialysis outcomes. A key tool for these assessments is the peritoneal equilibration test (PET). It is a simple, standardized and reproducible tool. This tool is used to measure the peritoneal function soon after the start of dialysis. The goal is to understand how well the peritoneal membrane works at the start of dialysis. Later on in treatment, the PET helps to monitor changes in peritoneal function. If there are changes between assessments causing problems, the PET data may explain the cause of the dysfunction. This may be used to change the dialysis prescription to achieve the best outcomes. The most common problem with the peritoneal membrane occurs when fluid is not removed as well as it should be. This happens when toxins (poisons) in the blood cross the membrane more quickly than they should. This is referred to as a fast peritoneal solute transfer rate (PSTR). Since more efficient fluid removal is associated with better outcomes, developing a personal PD prescription based on the person's PSTR is critically important. A less common problem happens when the membrane fails to work properly (also called membrane dysfunction) because the peritoneal membrane is less efficient, either at the start of treatment or developing after some years. If membrane dysfunction gets worse over time, then this is associated with progressive damage, scarring and thickening of the membrane. This problem can be identified through another change of the PET. It is called reduced 'sodium dip'. Membrane dysfunction of this type is more difficult to treat and has many implications for the individual. If the damage is major, the person may need to stop PD. They would need to begin haemodialysis treatment (also spelled hemodialysis). This is a very important and emotional decision for individuals with kidney failure. Any decision that involves stopping PD therapy or transitioning to haemodialysis therapy should be made jointly between the clinical team, the person on dialysis and a caregiver, if requested. Although evidence is lacking about how often tests should be performed to determine peritoneal function, it seems reasonable to repeat them whenever there is difficulty in removing the amount of fluid necessary for maintaining the health and well-being of the individual. Whether routine evaluation of membrane function is associated with better outcomes has not been studied. Further research is needed to answer this important question as national policies in many parts of the world and the COVID-19 has placed a greater emphasis and new incentives encouraging the greater adoption of home dialysis therapies, especially PD. For Chinese and Spanish Translation of the Lay Summary, see Online Supplement Appendix 1.

Ключевые рекомендации

Рекомендация 1. *Патофизиологическая таксономия (классификация и обозначения):* патофизиологическую классификацию мембранной дисфункции, которая механистически связана с функциональными характеристиками, следует использовать при назначении индивидуального режима диализа или при планировании

изменения модальности (например, на автоматизированный перитонеальный диализ, АПД или гемодиализ) в контексте совместного с пациентом информированного принятия решений с пациентом, принимая во внимание индивидуальные обстоятельства и цели лечения. **(Практический Совет)**

Рекомендация 2а. *Выявление высокой скорости перитонеального переноса растворенного вещества (СППВ):* СППВ рекомендуется определять с помощью 4-часового теста перитонеального равновесия (ПЭТ), с применением перитонеальных растворов с концентрацией декстрозы/глюкозы либо 2,5%/2,27%, либо 4,25%/3,86% и используя креатинин в качестве тестового растворенного вещества **(Практический Совет)**. Это следует сделать в начале лечения ПД (между 6-ой и 12-ой неделями) **(1А)** и далее по клиническим показаниям **(Практический Совет)**.

Рекомендация 2б. *Клинические последствия и смягчение последствий быстрого переноса растворенного вещества.* Более высокая СППВ связана с более низкой выживаемостью на ПД **(1А)**. Этот риск частично обусловлен более низкой ультрафильтрацией (УФ) и повышенной чистой реабсорбцией жидкости, что происходит, когда СППВ выше среднего значения. Возникающего из-за этого снижения чистой УФ можно избежать, сократив время экспозиции для растворов на основе глюкозы, используя раствор полиглюкозы (айкодекстрин) и/или назначая растворы с более высокой концентрацией глюкозы. **(1А)**. По сравнению с глюкозой, использование айкодекстрина может привести к улучшению баланса жидкости и уменьшению числа эпизодов перегрузки объемом. **(1А)** Использование автоматизированного ПД и айкодекстрина может снизить риск смерти, связанный с высокой СППВ **(Практический Совет)**.

Рекомендация 3. *Выявление низкой способности к УФ.* Эту характеристику легко измерить, и она является ценным скрининговым тестом. Недостаточный уровень УФ следует заподозрить, когда (а) или чистая УФ при проведении 4-часового ПЭТ составляет <400 мл с раствором 3,86% глюкозы/4,25% декстрозы (либо <100 мл – с раствором 2,27% глюкозы /2,5% декстрозы) **(1В)**, и/или (б) суточной УФ недостаточно для поддержания адекватного баланса жидкости **(Практический Совет)**. Помимо дисфункции мембраны, низкая способность к УФ также может быть результатом механических проблем, протечек или повышенной абсорбции жидкости через перитонеальную мембрану, не объяснимой за счет высокой СППВ.

Рекомендация 4а. *Диагностика дисфункции собственно мембраны (проявляющейся в виде низкой осмотической проводимости по глюкозе) как причины несостоятельности УФ.* При подозрении на несостоятельность УФ в диагностических целях 4-часовой ПЭТ следует дополнить измерением pHNa в диализате через 1 час экспозиции раствора 3,86% глюкозы/4,25% декстрозы. Величина $\text{pHNa} \leq 5$ ммоль/л и/или коэффициент просеивания натрия $\leq 0,03$ через 1 ч указывает на несостоятельность УФ **(2В)**.

Рекомендация 4б. *Клинические последствия дисфункции собственно мембраны (de novo + или приобретенной):* при отсутствии остаточной почечной функции это состояние, вероятно, потребует применения обменов с гипертонической глюкозой и возможного перевода на гемодиализ. Приобретенное повреждение мембраны, особенно в контексте длительного лечения, должно побудить к обсуждению риска возможного развития инкапсулирующего перитонеального склероза (ИПС) **(Практический Совет)**.

Рекомендация 5. *Дополнительные тесты функции перитонеальной мембраны:* измерения потерь белка через перитонеальную мембрану, интраперитонеального давления, и более сложные тесты, которые оценивают осмотическую проводимость и "лимфатическую" реабсорбцию, не рекомендуются в условиях рутинной клинической практики, но остаются ценными исследовательскими методами **(Практический Совет)**.

Рекомендация 6. *Социально-экономические соображения:* когда ограниченные ресурсы препятствуют использованию рутинных тестов, оценка функции мембран все равно должна быть частью клинического ведения и может быть проведена на основании объема ежедневной УФ в ответ на назначенный режим **(Практический Совет)**.

Ключевые слова: фиброз, клинические рекомендации, воспаление, перитонеальная мембрана, тест перитонеального равновесия, падение натрия, ультрафильтрация

Введение. Какова цель этих клинических рекомендаций?

Международное общество перитонеального диализа не выпускало рекомендаций по оценке функции перитонеальной мембраны с 2000 года [1]. Самые последние всеобъемлющие рекомендации по этому важному вопросу были подготовлены Рабочей Группой Европейских Рекомендаций по Наилучшей Клинической Практике в 2010 году [2]. При этом за последние два десятилетия появилось множество

доказательств того, что функция перитонеальной мембраны является важным предиктором клинических исходов, особенно выживаемости, значительно расширилось наше понимание происходящих при ПД процессов изменения функции мембраны, а также основных механизмов её повреждения. В предшествующих Рекомендациях рассматривались последствия, связанные с индивидуальными различиями в функции мембран, для назначения режима диализа, особенно для регулирования водного баланса. Со временем произошло смещение парадигмы

от определения эффективности диализного лечения просто с точки зрения клиренса низкомолекулярных растворенных веществ [3-5], к осознанию того, что, по крайней мере, равное значение следует придавать коррекции гидратации и результатам лечения, важным для пациентов [6, 7]. Недавние эпидемиологические исследования среди диализных пациентов последовательно демонстрируют сильную и независимую связь между перегрузкой жидкостью и неблагоприятными исходами, включая летальность [8, 9]. Перегрузка объемом очень распространена среди пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (ПД), причем более чем у 50% пациентов наблюдается небольшая степень гиперволемии, а у 25% наблюдается серьезная объемная перегрузка [10, 11]. Следовательно, назначение высококачественного ПД должно быть направлено на достижение и поддержание гомеостаза жидкости и солей путем сохранения остаточной функции почек, включая объем мочи и натрийурез, диетическое консультирование и УФ. Ультрафильтрация находится в центре внимания данных рекомендаций и особенно важна при незначительной остаточной функции почек или ее полном отсутствии [6, 12-14]. Высокое качество назначенного диализа теперь определяется с точки зрения индивидуализированного подхода, направленного на достижение актуальной для пациента цели [7]. Это требует измерения мембранной функции у каждого пациента и оценки последствий, которые результаты измерения имеют для совместного принятия клинических решений. Из реализации инициативы SONG-ПД стало ясно, что пациенты, лица, проводящие лечение, и клиницисты высоко оценивают важность функции мембраны и ее влияние на несостоятельность метода, выживаемость пациентов и сердечно-сосудистые исходы [15, 16].

Эти Рекомендации были разработаны с учетом трех основных целей: (1) предоставить четкую клинико-патологическую классификацию мембранной дисфункции, (2) предоставить рекомендации о том, какие мембранные тесты можно использовать для подтверждения мембранной дисфункции в соответствии с этой классификацией и (3) оказать помощь клиницистам в интерпретации результатов этих тестов и их значения в клинической практике. Чтобы достичь это, мы представили краткое описание того, как функционирование мембраны можно описать с помощью теоретических моделей и моделей на животных, сопроводив это обновленной классификацией мембранной дисфункции, которая использует выводы из этих моделей для интеграции функции и лежащей в ее основе физиологии и патофизиологии перитонеальной мембраны (Рекомендация 1). Далее следует описание тестов, рекомендованных для выявления проблем с мембраной (Рекомендации 2а, 3 и 4а), и в сочетании с ними мы предоставили Рекомендации по использованию и интерпретации тестов функции

мембран для клинического ведения (Рекомендации 2b, 4b). Описаны также тесты для оценки функции мембраны, которые недостаточно подтверждены или слишком сложны для рутинной клинической практики; отмечены направления необходимых дальнейших исследований (Рекомендация 5). Наконец, следует признать, что проведение функциональных тестов мембраны небезразлично с точки зрения доступности ресурсов; в связи с этим приводятся подходы к реализации этой задачи в условиях ограниченных ресурсов (Рекомендация 6). Клинические примеры, иллюстрирующие различные типы проблем с мембраной, включая случаи, в которых недостаточное суммарное удаление жидкости было вызвано не дисфункцией мембраны, а, например, дисфункцией катетера или протечками, приведены в онлайн-приложении вместе со словарем используемых технических терминов и подробным описанием того, как следует проводить тесты по функции мембраны.

Методы

Оценка рекомендаций. Для оценки силы и обоснованности Рекомендаций используется тот же подход, что и в недавних Рекомендациях Международного общества перитонеального диализа (ISPD) по назначению ПД. Доказательства были оценены с использованием системы классификации рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [17, 18]. В этой системе сила рекомендации указана как уровень 1 (Мы рекомендуем), уровень 2 (Мы предлагаем) или как не классифицированная по GRADE, и убедительность подтверждающих доказательства представлены в виде: А (высокая достоверность), В (умеренная достоверность), С (низкая достоверность) или D (очень низкая достоверность). Как и в других недавних Рекомендациях ISPD, Положения с доказательствами низкой достоверности (2C, 2D) маркировались в качестве Практических Советов.

Чтобы выяснить, какова преобладающая клиническая практика проведения тестов перитонеального равновесия (ПЭТ) по всему миру, были проведены онлайн-опросы 68 центров ПД в Китае и 20 ведущих латиноамериканских нефрологов, занимающихся ПД (см. онлайн-приложение 2 для представленных стран). Для опроса по Китаю, контактными лицами были медсестры ПД, и данные, включая размер центра и провинцию, собирались анонимно. Авторы также смогли получить данные по международному исследованию Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS) и по исследованию Bio-PD. Результаты этих опросов и исследований показали, что большинство отделений ПД по-прежнему используют растворы глюкозы 2,27%/декстрозы 2,5% для проведения классического ПЭТ (см. онлайн Приложение 2).

**Как работает мембрана при ПД –
выводы из теоретического моделирования
и моделей на животных**

Теоретические модели для ПД. При ПД транспорт воды и растворенных веществ через эндотелий и ткани, окружающие перитонеальные капилляры, может быть описан в рамках трехпоровой модели (ТПМ) [19, 20]. Согласно ТПМ, перитонеальный барьер можно рассматривать как полупроницаемую мембрану, состоящую в основном из многочисленных малых пор (радиус 4-5 нм), через которые происходит диффузия низкомолекулярных растворенных веществ и транспорт жидкости, связанной с растворенным веществом. Дополнительно, через трансклеточные сверхмалые поры (радиус <0,3 нм) осу-

ществляется транспорт свободной воды – TCB³ (free water transport – FWT) (свободной от растворенных веществ), см. Рисунок 1.

Относительно небольшое количество крупных пор (радиус 25-30 нм) отвечает за транспорт макромолекул, но играет минимальную роль в транспорте воды и переносе низкомолекулярных растворенных веществ. Их роль в потере белка при перитонеальном диализе обсуждается ниже (см. обоснование Положения 5). Уточнением ТПМ является *дистрибутивная модель* [22] (см. Рисунок 2). Эта модель позволяет разделить перитонеальный барьер на компоненты:

³ В отличие от обозначения перемещения *растворенных веществ* через мембрану – «перенос» вместо ранее использовавшегося термина «транспорт», – для перемещения *воды* это обозначение сохранено, хотя перемещение воды – такой же пассивный процесс, как и перемещение растворенных веществ.

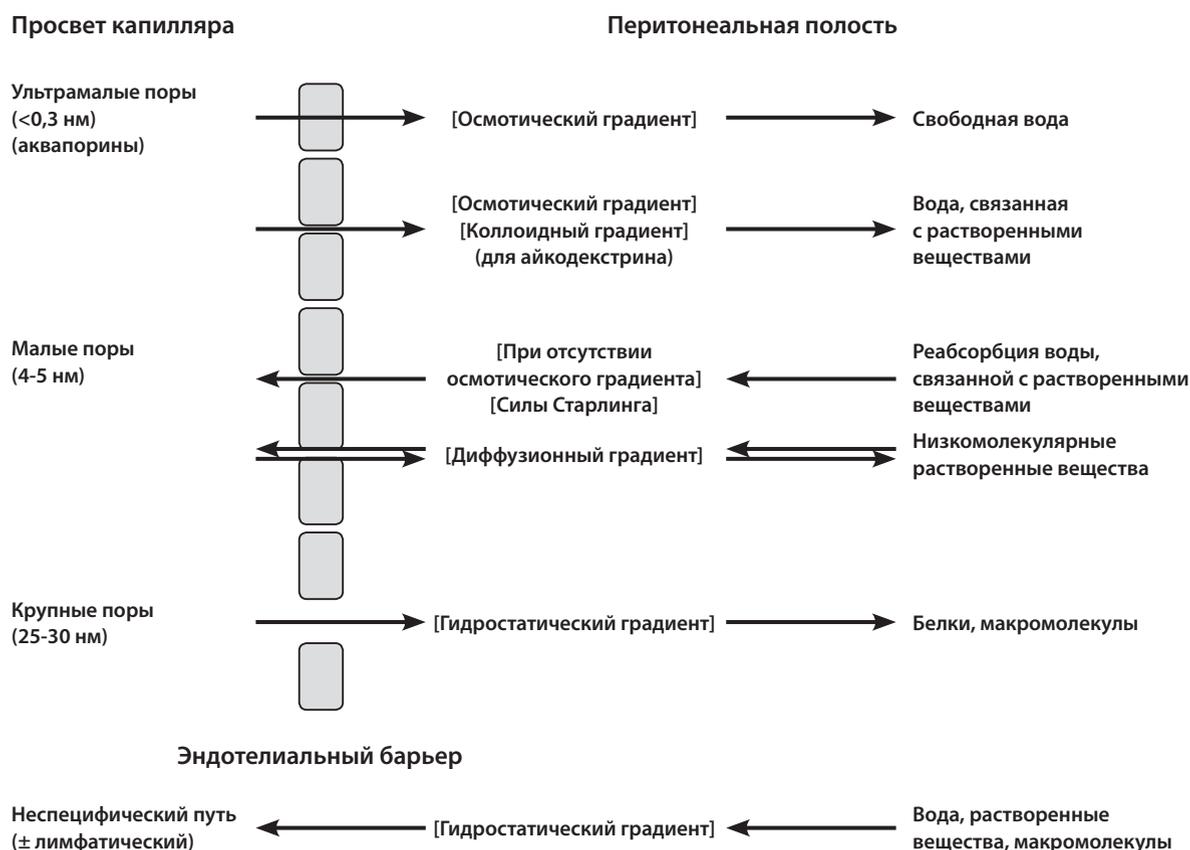


Рисунок 1. ТПМ описывает мембрану как барьер между двумя секторами (просветом капилляров и полостью брюшины, образованный эндотелием. Трехпоровая система – это трансклеточные поры (аквапорины), межклеточные мелкие поры (в плотных межклеточных соединениях между эндотелиальными клетками) и крупные поры. Движущие силы для переноса растворенного вещества или жидкости указаны в квадратных скобках. В этой модели мезотелий не выполняет барьерной функции. Исчезновение веществ с большой молекулярной массой из полости брюшины во время экспозиции диализирующего раствора указывает на ещё один путь, по которому жидкость может быть реабсорбирована в организм, предположительно, прямо в кровоток или через лимфатические сосуды. Описано также и дальнейшее развитие дополнений к представлению о трехпоровой модели – волоконно-матриксная модель [21], в которой интерстиций действует как второй барьер на пути движения жидкости и растворенных веществ. Образование коллагеновых волокон в интерстиции снижает эффективность транспорта воды через мембрану. ТПМ: трехпоровая модель.

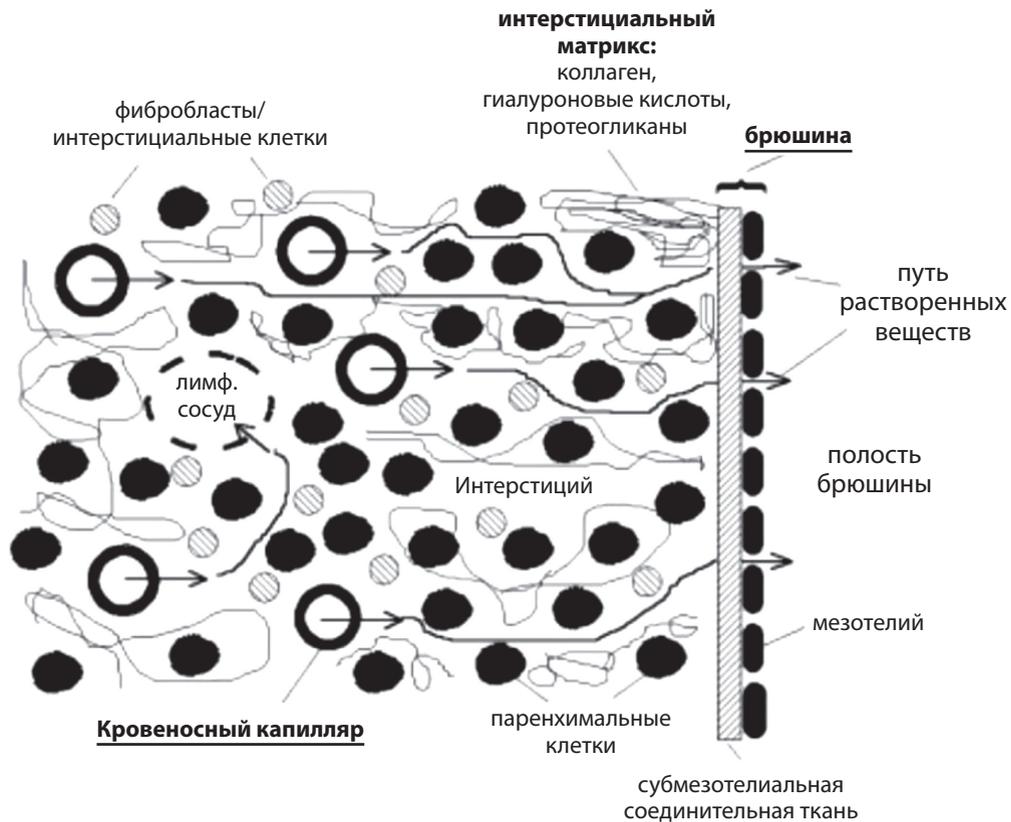


Рисунок 2. Дистрибутивная модель описывает перитонеальный барьер как кровеносные и лимфатические капилляры, пространственно распределенные в ткани брюшины (состоящей из паренхиматозных клеток, интерстициальных клеток и молекул матрикса) [22]. Трехпоровая модель используется для описания транспорта между кровообращением и интерстициальным пространством через стенку кровеносного капилляра с учетом ультрамалых пор (аквапоринов), малых пор и крупных пор. При таком подходе транспорт воды и растворенных веществ через ткань зависит не только от локального гидростатического давления, гидратации тканей и концентрации веществ, влияющих на транспорт каждого вещества, но также и от местных свойств ткани, которые изменяются из-за физиологической реакции на проводимое лечение. Дальнейшее развитие дистрибутивной модели, учитывающее двухфазную структуру интерстиция (коллоидная и жидкая фазы), можно использовать для исследования одновременного двунаправленного транспорта растворенных веществ через структурированный интерстиций [23].

тканевой и стенку капилляра. При таком подходе учитывается пространственное распределение кровеносных капилляров в ткани брюшины и учитывается расстояние от стенки капилляра до поверхности мезотелиального слоя, т.е. до полости брюшины [23, 24]. ТПМ используется для описания транспорта через стенку кровеносных капилляров, тогда как транспорт жидкости и растворенных веществ через интерстициальную ткань зависит от степени гидратации тканей субмезотелиальной зоны и определяется локальными градиентами гидростатического и осмотического давления в интерстиции. Дистрибутивная модель демонстрирует, что в переносе растворенных веществ и воды при ПД принимают участие фактически только ткани, находящиеся лишь на глубине до нескольких миллиметров от мезотелия, т.е. расположенные наиболее близко к полости брюшины. Увеличенная гидратация ткани, наблюдаемая внутри этого слоя, вызванная адаптацией ткани брюшины к лечению ПД, изменяет локальные транспортные свойства, облегчая перенос воды и растворенных веществ через перитонеальный барьер [23-25].

Скорость перитонеального переноса растворенных веществ (СППВ). Скорость, с которой растворенное вещество переносится через мембрану, описывается его диффузионной способностью, или коэффициентом массопереноса (mass transfer area coefficient – МТАС), а также его максимальным диффузионным клиренсом, который может быть достигнут, когда концентрация растворенного вещества в диализате равна нулю (более полное описание МТАС и как различные теоретические модели его оценивают – смотри в словаре в Приложении онлайн). В клинических условиях МТАС оценивается по отношению концентраций растворенного вещества в диализате к его концентрации в плазме. Например, отношение концентраций в диализате и плазмы 0,7 (это типичные данные у пациента со средней СППВ), соответствует диффузионной способности (МТАС) около 12 мл/мин. Следует понимать, что это приблизительный расчет, так как оценка МТАС по соотношению концентраций вещества в диализате и плазме (D/P) надежна только тогда, когда коэффициент массопереноса значительно превышает скорость

ультрафильтрации. Кроме того, диффузионная способность для малых растворенных веществ, таких как глюкоза или креатинин, обычно почти в два раза выше в начале экспозиции диализирующего раствора в брюшной полости, этот эффект обычно исчезает после 120 мин [26-29]. Кроме того, как диффузионная, так и ультрафильтрационная способность, перитонеальной мембраны будет варьировать в зависимости от объема залитого диализирующего раствора [24,30-33]. Далее, недавние работы позволяют предположить, что параметры ТПМ зависят от концентрации глюкозы [32]. Из-за всех этих факторов оценки перитонеальной функции всегда следует проводить стандартизированным способом с использованием одинаковой концентрации глюкозы и объема вводимого в брюшную полость раствора.

Механизмы и пути водного транспорта. Основными факторами, определяющими эффективность транспорта воды через перитонеальную мембрану при ПД, являются осмотическая проводимость по глюкозе (ОСП – OSG, osmotic conductance to glucose), скорость диффузии глюкозы из диализата в кровь (которая, как указано выше, пропорциональна СППВ), перитонеальный лимфоток и, наконец, концентрация глюкозы в растворе в начале экспозиции раствора в брюшной полости [34]. ОСП, в свою очередь, пропорциональна собственному свойству мембраны – ультрафильтрационной способности, которая обычно составляет от 50 до 100 мкл/мин/мм рт.ст. ОСП также определяется эффективностью глюкозы в качестве осмотического агента; эта эффективность относительно низка, поскольку общий коэффициент отражения (доля молекул глюкозы, оказывающих осмотический эффект) составляет всего около 5% из-за высокой доли малых пор (или их большой площади поверхности) и их большого диаметра по сравнению с молекулярным диаметром осмотического агента. Напротив, эффективность глюкозы в отношении транспорта воды через ультрамалые поры составляет 100%, но на этот тип транспорта приходится только половина УФ из-за гораздо меньшей доли ультрамалых пор (т.е. гораздо меньшей площади поверхности). Добавление этого третьего типа сверхмалых пор в модель перитонеального транспорта (помимо малых и крупных) объясняет также и явление «просеивания натрия». Понятие просеивание натрия относится к степени снижения концентрации натрия в диализате («*dipNa*»), наблюдаемому в течение первого часа после заливки гипертонического раствора глюкозы (обычно на 7-9 ммоль/л на 60-ой минуте экспозиции раствора). Компьютерное моделирование показало, что просеивание натрия происходит в результате разбавления концентрации натрия в диализате за счет транспорта свободной [от растворенных веществ] воды (ТСВ).

Эти теоретические предсказания механизмов транспорта, лежащих в основе ТПМ, впоследствии были подтверждены идентификацией водных каналов – аквапоринов (AQP) в перитонеальной мембране и экспериментальными моделями ПД. Водный канал AQP1 является архетипом семейства водных каналов, облегчающих осмотически управляемый перенос воды через биологические мембраны [35]. Постоянная экспрессия AQP1 на цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток, выстилающих перитонеальные капилляры и венулы, позволила предположить, что он может играть роль в транспорте воды во время ПД [36]. Эта гипотеза была подтверждена разработкой экспериментальных моделей ПД и их применением у трансгенных мышей, лишенных аквапоринов. В этих моделях полная или частичная делеция гена *Aqp1* приводила к снижению чистой УФ на 50% и полному исчезновению эффекта просеивания натрия при использовании гипертонической глюкозы в качестве осмотического агента [37-39]. Эти исследования идентифицировали AQP1 в качестве молекулярного эквивалента сверхмалых пор, предсказанных ТПМ, и подтвердили важность водных каналов в управляемом глюкозой транспорте свободной воды. К настоящему времени AQP1 является единственным идентифицированным белком, непосредственно участвующим в транспортных процессах, поддерживающих ПД.

В отличие от кристаллоидных осмотических агентов, таких как глюкоза и аминокислоты, осмотическая проводимость по высокомолекулярным осмотическим агентам, таким как айкодекстрин, близка к ультрафильтрационной способности мембраны (поскольку такие растворенные вещества имеют коэффициент осмотического отражения 90-100%). Теоретическое моделирование и экспериментальные модели демонстрируют, что трансперитонеальный поток воды, генерируемый полимером глюкозы айкодекстрином, не зависит от наличия водных каналов и осмолярности раствора, так что он в большей степени зависит от ультрафильтрационной способности мембраны и осуществляется преимущественно через малые поры перитонеальных капилляров, на уровне межклеточных соединений [40, 41]. Обеспеченный айкодекстрином транспорт воды, связанной с растворенными веществами, основан на присутствии крупных коллоидных фракций с гидродинамическим радиусом, большим, чем радиус мелких пор.

Несостоятельность УФ в результате дисфункции мембран. Наиболее распространенная причина несостоятельности УФ (приводящая к снижению объема УФ до менее чем 400 мл за 4 часа экспозиции раствора с концентрацией глюкозы 3,86%/декстрозы 4,25%) это ранняя потеря осмотического градиента из-за высокой СППВ, наиболее важной известной детерминантой которого является локальное воспа-

ление мембран [42]. Однако низкая ОСП мембраны также приводит к несостоятельности УФ, что проявляется ее низким объемом в стандартном (классическом) ПЭТ, который, вообще говоря, нельзя использовать для разграничения несостоятельности УФ, вызванной высокой СППВ от несостоятельности УФ из-за низкой ОСП, особенно учитывая тот факт, что эти два состояния могут возникать одновременно. Для мембраны с низкой ультрафильтрационной способностью и отношением D/P, составляющим менее 0,8, повышается вероятность того, что также имеет место собственно мембранная дисфункция, например, *de novo* (в начале лечения) или из-за приобретенного повреждения мембраны с течением времени. Для точного выявления причины несостоятельности УФ разработаны клинические тесты для оценки ультрафильтрационной способности и/или ОСП, такие как двойной мини-ПЭТ или тройной тест (осмотическая проводимость, эффективность УФ и абсорбция жидкости) [44]. Фактически, при соответствующих измерениях и с использованием нелинейной регрессии, все упомянутые параметры могут быть оценены с использованием ТПМ или распределенной модели. Однако многие из этих тестов сложны и не подходят для рутинных клинических условий.

Тем не менее, такие более сложные подходы к измерению мембранной функции позволили получить представление о возможных механизмах развития несостоятельности УФ и повреждения мембраны. Эффективный градиент концентрации глюкозы, который индуцирует УФ через стенку кровеносного капилляра, не является постоянным, а уменьшается с удалением от брюшной полости в сторону интерстициальной ткани [24, 32]. Поскольку УФ определяется локальным градиентом концентрации между тканью и кровеносным сосудом, в соответствии с силами Старлинга, кровеносные капилляры, расположенные в перитонеальной стенке ближе к полости брюшины, будут вносить больший вклад в общую УФ, чем те, которые расположены на большем расстоянии от мезотелиального слоя. Значения УФ-способности брюшины и способности к диффузии глюкозы зависят от транспортных свойств обоих барьеров, то есть стенки капилляра и интерстиция (перитонеальной ткани). В нормальном состоянии преобладающее влияние оказывает компонент стенки капилляра, и при этих обстоятельствах несостоятельность УФ может быть вызвана отличиями в молекулярной структуре мембраны эндотелия, например экспрессии AQP1. Ситуация, однако, может измениться в случае длительного ПД. Функциональный анализ мембран пациентов с приобретенной несостоятельностью УФ показывает сложные изменения в транспортных свойствах обоих компонентов перитонеального барьера. В частности, снижение перитонеального ОСП, обычно наблюдаемое при приобретенной не-

состоятельности УФ, связано со снижением как коэффициента отражения глюкозы, так и способности к УФ перитонеальной мембраны. Более того, во время как уменьшение коэффициента отражения глюкозы связано с изменениями в стенке кровеносных капилляров (т.е. уменьшение коэффициента отражения глюкозы стенкой кровеносных капилляров происходит из-за уменьшения фракции ультрамалых пор), изменения в УФ-способности в основном вызваны изменениями в свойствах самой перитонеальной ткани (интерстиции), которые могли бы соответствовать процессам фиброза [32].

Классификация причин нарушений функции перитонеальной мембраны, основанная на современных представлениях о патофизиологических процессах, вызвавших эти нарушения (обоснование рекомендации 1).

Клинически можно выделить три основных типа мембранной дисфункции (см. Таблицу 1 и Рисунок 3):

- (1) мембраны, которые демонстрируют быструю диффузию низкомолекулярных растворенных веществ, называемую «высокой скоростью перитонеального переноса растворенного вещества» (СППВ),
- (2) мембраны, которые демонстрируют низкую исходную УФ с самого старта ПД, и
- (3) мембраны, которые со временем становятся менее эффективными, что приводит к их приобретенной несостоятельности.

Следует признать, что потенциально существуют и другие объяснения того, почему может развиваться низкая суммарная УФ. Они могут включать механические проблемы, влияющие на дренаж диализата, протечку диализата за пределы полости брюшины, высокое интраперитонеальное давление, вызывающее обратный поток жидкости либо прямо в капиллярное русло, либо в ткани брюшины, либо путем увеличения лимфатической абсорбции. Эти проблемы не могут быть описаны как дисфункция перитонеальной мембраны как таковой, но должны учитываться при оценке состояния перитонеальной мембраны (см. примеры в онлайн Приложении и Обоснование Рекомендации 5). Следует также помнить, что различные типы дисфункции могут присутствовать одновременно.

(1) Высокая СППВ – локальное воспаление, а также обсуждение других механизмов

Клинические доказательства и последствия. Высокая СППВ может присутствовать на старте диализа или может развиваться как результат воздействия растворов ПД в течение различных промежутков времени. Давно признано, что в начале ПД может на-

Таблица 1

Классификация мембранной дисфункции, включая определение, лежащую в основе патофизиологию, и клинические последствия

Классификация	Определение	Патофизиология	Клинические последствия и действия
Высокая СППВ	Отношение Д/П по креатинину к концу 4-часового в ПЭТ с раствором 2,27/2,5% или глюкозы/декстрозы 3,86/4,25%. Большинство исследований сообщает о нормальном распределении СППВ с типичной средней величиной 0,65. Многоцентровые исследования демонстрируют значимый эффект центра. Может проявляться на старте ПД и/или развиваться либо разрешаться со временем	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление брюшины увеличивает эффективную площадь поверхности сосудов Неоангиогенез Оба упомянутых фактора потенциально могут быть частично генетически детерминированы 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшает чистую УФ при экспозиции раствора с глюкозой из-за ранней потери осмотического градиента и более быстрой реабсорбции жидкости У пациентов со значительной остаточной функцией почек «сухие» ночи при лечении ПАПД либо частично или полностью «сухие» дни при АПД. Если требуется длительная экспозиция раствора, используйте айкодекстрин (в дневное время для АПД, на ночь для ПАПД) Сократите время ночной экспозиции растворов на основе глюкозы (например, на 90-180 мин) при использовании АПД в сочетании с заливкой айкодекстрином в течение всего дня. Если ни АПД, ни айкодекстрин недоступны, увеличьте концентрацию глюкозы, чтобы предотвратить реабсорбцию воды.
Исходно низкая собственн УФ (низкая ОСП на старте ПД)	Падение натрия на 60-ой минуте экспозиции раствора ≤5 ммоль/л или коэффициент просеивания натрия <0,07 в ПЭТ с раствором 3,86% глюкозы/4,25% декстрозы	<p>Происхождение в значительной степени не ясно. Возможно влияние генетических факторов (например, экспрессия аквапорина)</p> <p><i>Примечание:</i> низкий уровень падения натрия на 60-ой минуте может также наблюдаться у пациентов с очень высокой СППВ из-за ранней утраты осмотического градиента</p>	<ul style="list-style-type: none"> При низком исходном уровне ОСП: тщательная оценка и мониторинг гидратации. Может быть связана с высокой СППВ Является более ранним показателем несостоятельности ультрафильтрации, чем высокая СППВ
Приобретенная несостоятельность собственно ультрафильтрации (низкая ОСП), развивается с течением ПД (годы)	Падение натрия на 60-ой минуте экспозиции раствора ≤5 ммоль/л или коэффициент просеивания натрия <0,07 в ПЭТ с раствором 3,86% глюкозы/4,25% декстрозы	<ul style="list-style-type: none"> Структурные изменения в интерстиции брюшины в сочетании с прогрессирующим фиброзом Обычно ассоциируется с высокой СППВ 	<ul style="list-style-type: none"> Обсудить потенциальные риски продолжения ПД, включая ИПС, в сопоставлении с переходом на другой метод лечения; совместное принятие решений пациентом и командой ПД

СППВ: скорость перитонеального переноса растворенных веществ; Д/Р: отношение концентраций в диализате и плазме; ПЭТ: тест перитонеального равновесия; ПД: перитонеальный диализ; ПАПД: постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; АПД: автоматизированный перитонеальный диализ; ОСП: осмотическая проводимость по глюкозе; ИПС: инкапсулирующий перитонеальный склероз

блюдаться примерно трехкратная вариабельность СППВ. В исследовании, проведенном в 764 центрах, управляемых крупной диализной сетью в США, более 10 тысяч человек получали растворы с 2,5% декстрозы в среднем в течение 39 дней со старта ПД. Среднее значение Д/Р по креатинину и объем УФ через 4 ч составили $0,65 \pm 0,12$ мл и 281 ± 254 мл соответственно [45]. Это сопоставимо со средним уровнем отношения Д/Р по креатинину от 0,62 до 0,73, полученному в ряде когортных исследований по всему миру (см. Таблицу 2). Многие из этих исследований, включавших суммарно более 18 тысяч пациентов во всех регионах мира, показали, что чем выше скорость переноса растворенного вещества, тем выше риск смерти и госпитализаций. Крупнейшее из этих исследований продемонстрировало, что взаимосвязь между СППВ и неблагоприятными исходами сохраняется во всем клиническом диапазоне Д/Р, и с клинической точки зрения важно, когда это отношение через 4 часа экспозиции рас-

твора в брюшной полости превышает среднее значение для популяции ($>0,65$). Невозможно указать общеприменимое пороговое значение Д/Р по креатинину, поскольку многоцентровые исследования (такие как представленные в Таблице 2), показывают, что существует явный эффект центра и, возможно, региональный эффект, наблюдающийся, вероятно, из-за различных методов измерения уровней креатинина в крови и диализате, включая применение различных коэффициентов коррекции уровня креатинина в зависимости от концентрации глюкозы в диализате [42, 45-53]. В идеале центры должны устанавливать свой собственный диапазон нормы (еще один аргумент в пользу проведения рутинных измерений у всех вновь выявленных пациентов в стандартизированный момент времени); следует признать, впрочем, что это может быть непрактичным, особенно для многих небольших центров. Одним из решений этой проблемы могла бы стать общенациональная отчетность об измерениях

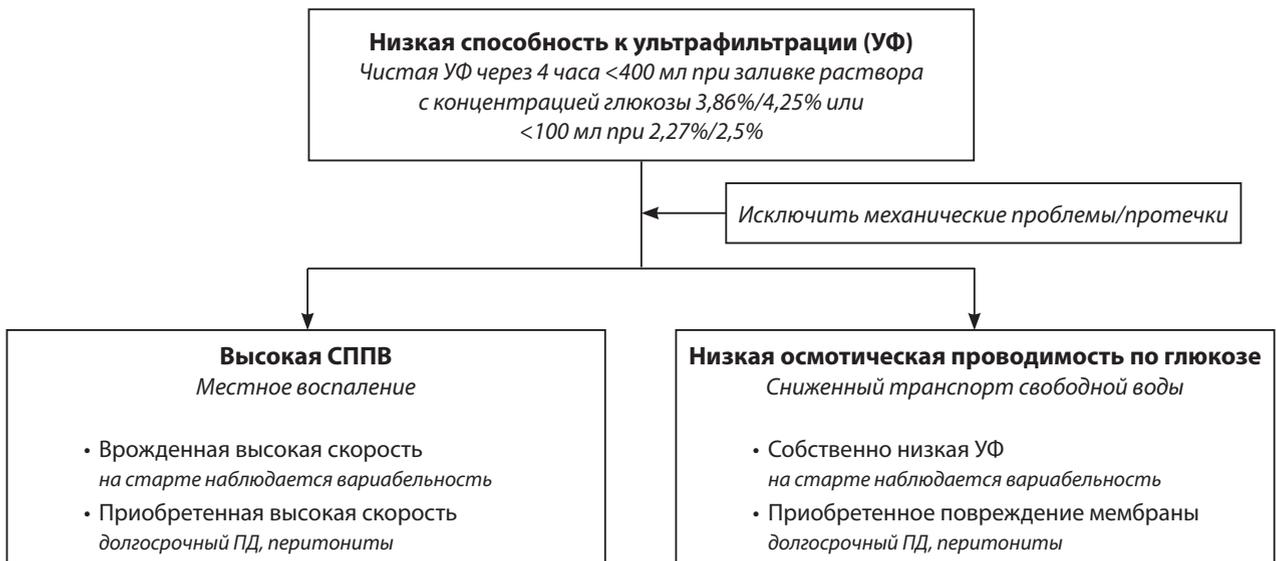


Рисунок 3. Классификация причин мембранной дисфункции

Таблица 2

Вариация средних значений отношения креатинина диализата/плазмы крови через 4 ч, взятых из выборки когортных исследований в ряде стран

Исследование	Страна/Страны	Количество пациентов	Среднее значение	SD
Twardowski et al [46]	США	86	0,65	±0,16
Cueto-Manzano et al [48]	Мексика	86	0,68	±0,12
Mujais and Vonesh [49]	США	1229	0,67	±0,12
Davies [47]	Великобритания	574	0,65	±0,13
Rumpsfeld et al [50]	Австралия, Новая Зеландия	3702	0,69	±0,12
Smit et al [51]	Нидерланды	154	0,73	±0,10
Lambie et al [42]	Великобритания, Канада, Корея	595	0,71	±0,12
Mehrotra et al [45]	США	10 142	0,65	±0,12
La Milia et al [53]	Италия	758	0,73	±0,12
Shi et al [52]	Китай	320	0,62	±0,11

мембранной функции, как это отражено в регистре Австралии и Новой Зеландии – ANZDATA [50].

Существуют также убедительные свидетельства тому, что СППВ увеличивается со временем у пациентов, получающих лечение ПД; как правило, у одного из трех пациентов отношение D/P повышается по меньшей мере на 0,1 после года лечения ПД [47, 54–61]. Причины этого изменения, вероятно, включают воздействие глюкозы [54, 62, 63] и продуктов деградации глюкозы в обычных растворах [64], инфекции [61, 65] и более раннюю потерю остаточной функции почек и, вероятно, отчасти связанную с этим более высокую потребность в гипертонических растворах глюкозы [62].

Воспаление брюшины. Только 5-11% от общей вариации СППВ может быть объяснено демографическими или клиническими параметрами. После корректировки на эффект различий в методах измерения в диализных центрах СППВ оказалась

значимо и независимо выше у мужчин, пациентов с сахарным диабетом, с более низким индексом массы тела и у лиц с большей остаточной функцией почек, но влияние этих факторов невелико. Более важной, по-видимому, является степень локального воспаления брюшины, определяемая по уровням интерлейкина-6 (ИЛ-6) в диализате. Концентрация ИЛ-6 в диализате, несмотря на эффект разведения двумя литрами заливаемого диализирующего раствора, обычно выше, чем в крови (до разницы на три порядка величины), и это коррелирует с повышением уровней других локально продуцируемых воспалительных цитокинов. Это самая сильная известная ассоциация с СППВ [42, 66–68]. При этом системное воспаление связано с коморбидностью и, следовательно, с выживаемостью пациентов [42]. Причины этого локального воспаления брюшины остаются неясными, но в некоторой степени эти вариации между пациентами можно объяснить генетическими факторами. Это показано в неболь-

ших одноцентровых исследованиях в отношении нескольких различных генов-кандидатов, например, связанных с выработкой ИЛ-6 [69, 70].

Несмотря на наблюдательный характер, эти исследования предполагают причинно-следственную связь между более высокими уровнями ИЛ-6 в перитонеальном диализате и СППВ. Это дополнительно подтверждается биологическим правдоподобием гипотезы, поскольку местное воспаление увеличивает площадь сосудистой поверхности, тем самым увеличивая диффузионный транспорт, что также происходит и при более интенсивном воспалении во время перитонита [71]. Появляется все больше свидетельств того, что изменения СППВ на протяжении длительного лечения связаны с увеличением концентрации ИЛ-6 в диализате [59, 68, неопубликованные данные, Global Fluid Study).

(2) Исходная низкая УФ – вариабельность в ТСВ

Клинические доказательства и последствия. СППВ объясняет менее чем 20% вариабельности межиндивидуальных различий УФ-способности мембраны. В одной большой когорте вновь принятых на ПД пациентов с систематической оценкой транспортных характеристик с использованием модифицированного ПЭГ с раствором глюкозы 3,86%, среднее значение (и стандартное отклонение) суммарной УФ (с поправкой на избыточное заполнение пакета) составило 675 мл (± 308), при этом значения варьировали от -570 мл до 1506 мл. Величина падения натрия в диализате через 60 мин экспозиции раствора также значительно варьировала: 8,4 мэкв/л ($\pm 3,8$) в диапазоне от 3 мэкв/л до 20 мэкв/л [53], что предполагает потенциальную важность и других патогенетических механизмов. Эти значительные вариации падения натрия в диализате свидетельствует о том, что существуют межиндивидуальные различия в эффективности глюкозы в качестве осмотического агента и, следовательно, исходные различия в ОСП. Поскольку падение натрия отражает долю жидкости, проходящей через мембрану без растворенных веществ (в данном случае натрия), этот процесс также называют «транспортом свободной воды». Падение натрия, как показано более подробно ниже (Обоснование Рекомендации 4а), является надежной заменой ОСП [72]. Следует отметить, что уменьшение величины падения натрия было единственным независимым предиктором риска развития несостоятельности УФ в ходе лечения ПД в итальянской когорте [73].

Причина такой межиндивидуальной изменчивости в ОСП уже в начале ПД остается неизвестной, но потенциально её можно объяснить генетическим полиморфизмом, что наблюдается и в отношении СППВ.

(3) Приобретенное повреждение мембраны – прогрессирующий фиброз

Клинические доказательства и последствия. Систематическое и продолжительное наблюдение за параметрами функции брюшины у пациентов, находящихся на длительном лечении ПД, способствовало лучшему пониманию взаимосвязи между тяжелым интерстициальным фиброзом и сочетанными механизмами снижения УФ: из-за увеличения СППВ и из-за повреждения собственно мембраны [47, 54, 56, 63]. Вероятно, приобретенное снижение эффективности мембраны происходит только после того, как уже сформируется значительный фиброз, и даже тогда это далеко не неизбежно, поскольку у большинства пациентов, длительно получающих ПД (>5 лет) не развивается несостоятельность УФ. У еще меньшей доли развивается инкапсулирующий перитонеальный склероз (ИПС), чрезвычайно редкое, но серьезное осложнение длительного ПД, которое характеризуется усиленной воспалительной фиброгенной реакцией висцеральной брюшины, которая обволакивает кишечник, приводя к эпизодам кишечной непроходимости [74, 75]. Ретроспективные когортные исследования показывают, что УФ-способность брюшины снижается задолго до клинических проявлений ИПС, которые могут проявляться уже после прекращения ПД. Таким образом, прогрессирующий фиброз, по-видимому, является фактором риска развития ИПС, поскольку у этих пациентов наблюдается прогрессирующее снижение уровня ОСП до развития описываемого состояния [55, 56, 63, 75, 76]. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что прогрессирующее и чрезмерное снижение ОСП (потеря просеивания натрия или уменьшение падения натрия в диализате) может использоваться в качестве независимого предиктора риска ИПС [55-57, 75, 76]. На структурном уровне этот функциональный дефект может быть связан со специфическими изменениями коллагенового матрикса в перитонеальном интерстиции пациентов с ИПС, включая повышенную плотность коллагеновых волокон, тогда как экспрессия AQP-1 остается неизменной [56]. Эти наблюдения подтверждаются прогнозами, получаемыми в серийном построении модели трехпоровой мембраны с ее расширением до волоконно-матричной и дистрибутивной моделей перитонеального транспорта. Эти модели предсказывают, что помимо стенки капилляра интерстициальный фиброз формирует дополнительное сопротивление транспорту воды, представляя собой механический барьер, ограничивающий проникновение глюкозы вокруг перитонеальных капилляров, тем самым уменьшая ОСП через стенку капилляра [56, 21] (см. *Комментарий 1*).

Прогрессирующий фиброз. Длительное воздействие растворов ПД возможно усугубляется эпизодами перитонитов, поддерживающих воспаление и про-

грессирующее повреждение перитонеальной мембраны, которая претерпевает глиализирующую васкулопатию, ангиогенез и фиброз [77-82]. Эти морфологические изменения связаны с повышением СППВ и несостоятельностью УФ [77, 78], что является серьезным препятствием для долгосрочного ПД из-за повышенного риска несостоятельности метода, увеличения коморбидности (включая повышенный риск ИПС) и летальности. Роль перитонита в развитии ИПС менее ясна, отчасти потому, что перитониты часто препятствуют долгосрочному проведению ПД. Следует отметить, что морфологические характеристики ИПС отличаются от таковых при прогрессирующем фиброзе, характеризующемся воспалением, отложением фибрина и экспрессией тромбоспондина [83], и обычная биопсия брюшины не играет никакой роли в прогнозировании этого состояния [84]. Подробное обсуждение клеточных и молекулярных механизмов перитонеального фиброза выходит за рамки Рекомендаций. Определенную роль в патогенезе ИПС играют миофибробласты, продуцирующие внеклеточный матрикс, хотя по поводу их происхождения все еще существуют споры: потенциальными источниками этих клеток называют местные резидентные фибробласты, перициты костного мозга, мезотелиально-мезенхимальную и эндотелиально-мезенхимальную трансдифференциацию [85,86]. Локальная продукция

провоспалительных (например, ИЛ-6, TNF-а, MCP-1), проангиогенных (например, VEGF) и профибротических (например, TGF-бета, CTGF, PDGF) молекул повышает возможность использования биомаркеров для оценки этого процесса, но пока их валидация недостаточна, чтобы рекомендовать их использование в клинической практике [57, 87-91].

Обзор доступных функциональных тестов для перитонеальных мембран; что они измеряют

На протяжении многих лет был разработан целый ряд функциональных тестов для исследования дисфункции перитонеальной мембраны. Первый тест, предоставляющий полезную клиническую информацию, был предложен Твардовски в 1987 году и называется ПЭТ [46, 92]. Тест претерпел ряд модификаций и позже был объединен с дополнительными методиками; некоторые из них предназначены в основном для исследовательских целей и остаются для этих целей очень важными. Они обобщены в Таблице 3. Для повседневных клинических целей настоящие рекомендации базируются на ПЭТ, то есть оценке СППВ и объема УФ через 4 часа, а также на измерении величины падения концентрации натрия в диализате через 1 час. Для этих тестов клинические подтверждения являются самыми убедительными.

Таблица 3

Краткое описание различных тестов оценки функции брюшины и характеристики мембраны, которые они измеряют

Характеристики мембран	Тест				
	Классический ПЭТ	Модифицированный ПЭТ ^а (SPA) [93]	Мини-ПЭТ ^б	Двойной мини-ПЭТ [43]	Персональный тест возможностей диализа (PDC) ^с
растворы	2,27%	3,86%	3,86%	1,36% и 3,86%	несколько
время	4 часа	4 часа	1 час	2 × 1 час	24 часа
Перенос растворенных веществ	Да	Да	Да (за 1 час)	Да (за 1 час)	Да (выражен через расстояние диффузии (A ₀ /Δx))
Способность к УФ	Да	Да	Да	Да (за 1 час)	
Падение Na ⁺ (транспорт свободной воды)		Да		Да (также расчет доли УФ по AQP и малым порам)	
Осмотическая проводимость				Да	Да (расчет способности к УФ по глюкозе, LpS ^с)
Чистая реабсорбция воды					Да (поскольку используется длительная экспозиция раствора)
Эффективная лимфатическая реабсорбция		Да (расчет по введенным макромолекулам)			
Клиренс белков		Да (использует белки различного молекулярного веса)			Да (измеряет поток по крупным порам (JvL))

ПЭТ: тест перитонеального равновесия (перитонеальный эквilibрационный тест – ПЭТ); УФ: ультрафильтрация; AQP: аквапорины.

^а модифицированный ПЭТ, также известен как стандартный анализ проницаемости (SPA) [93], если в него включено измерение концентрации белков и высокомолекулярных маркеров в диализате, можно комбинировать с мини-ПЭТ, выполняя временное дренирование через 1 час.

^б модифицированный ПЭТ с временным сливом через 1 час можно комбинировать с первой частью двойного мини-ПЭТ, так же как мини-ПЭТ можно комбинировать с классическим ПЭТ, обозначается как последовательный ПЭТ (sPET) [95,96], чтобы получить полный набор данных (эти комбинации займут в общей сложности 5 часов).

PDC требует специального программного обеспечения и сложного режима для получения всей информации, поэтому используется редко [94]

^с LpS – гидравлическая проницаемость (Lp – liquid permeability) × площадь (S), см. *Комментарий 2*.

Измерение СППВ: Тест перитонеального равновесия, ПЭТ (обоснование рекомендации 2а)

Стандартный ПЭТ (4-часовой экспозиция раствора). Процедура детально описана в *on-line* Приложении 3. Тест можно выполнять в рамках перитонеального обмена с раствором либо с 2,27% глюкозы/2,5% декстрозы, как первоначально описано Твардовски [46, 92], либо 3,86% глюкозы/4,25% декстрозы [1, 51, 97]. Основным результатом теста является показатель отношения уровней креатинина в диализирующем растворе и сыворотке через 4 часа (D/P₄); в качестве дополнительного результата часто представляют отношение уровней глюкозы в диализате через 4 часа и исходной (Г₄/Г₀), а также объём УФ (см. следующий раздел о способности к УФ) (см. *Комментарий 3*).

Нет никакой значимой разницы при оценке СППВ (в частности, в отношении D/P₄ по креатинину) при использовании для теста различных концентраций глюкозы [44,98-101]. Действительно, различия, какие бы они ни были, находятся в пределах воспроизводимости теста, (которая оценивается величиной отношения 0,1, что также не превышает межлабораторных вариаций).

Аргументы за и против в отношении выбора концентрации глюкозы в растворе при проведении ПЭТ приведены в Таблице 4. В целом, преимущества использования 2,27% глюкозы/2,5% декстрозы заключаются в том, что клиническое подтверждение в крупных регистровых исследованиях значительно убедительнее, в то время как использование более высокой концентрации глюкозы позволяет одновременно оценить СППВ и падение уровня натрия в диализате через 1 час, а также максимальную способность к УФ, повышая диагностическую ценность теста (см. обоснование рекомендации 4). Свидетельства из нашего обзора практики в Китае, Южной Америке и в исследовании PDOPPS и Bio-ПД предполагают, что, несмотря на рекомендации ISPД 2000 года, предлагавшие использовать более высокую концентрацию глюкозы, это видоизменение теста не было принято (см. Приложение 2).

Из-за прогностической ценности ПЭТ его рекомендуется проводить всем пациентам на ранних стадиях лечения ПД (от 6 недель до 3 месяцев) [47, 102]. Эта рекомендация обусловлена тем, что в начале терапии наблюдаются значительные изменения СППВ (в любом направлении, но чаще наблюдается возрастание). Учитывая известное влияние эффекта центра на результаты измерения, одним из преимуществ скрининга всех пациентов в этот стандартизированный от начала терапии период времени, является возможность установить среднее значение для популяции. Величины СППВ обычно распределяются с очень воспроизводимым стандартным отклонением (0,12) по различным исследованиям. Этот показатель воспроизводим у конкретного человека с ко-

эффициентом вариации <10% при тестировании в течение месяца. Нет никаких доказательств пользы повторного (регулярного) тестирования (хотя значительное число центров проводят тест, по крайней мере, на ежегодной основе). Тем не менее, учитывая, что СППВ, несомненно, может меняться с течением времени, целесообразно повторять тест, чтобы объяснить клинические изменения – например, ухудшение волемического статуса или при очевидном изменении УФ. Хотя длительное лечение ПД само по себе связано с увеличением СППВ, оно не является самостоятельным разграничительным признаком для прогнозирования развития ИПС [55, 88].

Интерпретация высокой СППВ и смягчение последствий повышения СППВ (обоснование рекомендации 2б)

Как уже обсуждалось, более высокая СППВ связана с более высокой летальностью и риском госпитализации при ПД (см. Таблицу 5). Отношение рисков смерти составляет 1,11 (1,05÷1,17) на каждое повышение отношения D/P по креатинину на 0,1 [106]. Считается, что это частично связано с важным негативным эффектом повышения СППВ – снижением суммарного объёма УФ. Механизм обусловлен сочетанием меньшей фактической УФ (из-за ранней потери концентрационного градиента для глюкозы) [107] и увеличения времени для реабсорбции жидкости после того, как осмотический градиент исчез (непропорционально больший промежуток времени при высокой СППВ) [108]. Существует риск недооценки этой проблемы у пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), связанный с тем, что обычно пакеты избыточно заполнены (для компенсации испарения и расхода раствора на процедуру промывки перед заполнением), что может (если этот избыток не вычесть) приводить к значительному занижению оценки фактического объёма УФ, в ряде случаев – на 400-800 мл в сутки [109, 110]. Помимо использования диализата с более высокой концентрацией глюкозы, рациональные подходы к решению проблемы заключаются в: (а) сокращении продолжительности экспозиции раствора в брюшной полости, и – тем самым – сокращения времени на реабсорбцию жидкости, и (б) использовании раствора, не теряющего своей эффективности при длительной экспозиции в брюшной полости, то есть раствора полиглюкозы (айкодекстрин), который обеспечивает коллоидный осмос. Для сокращения продолжительности экспозиции раствора можно использовать автоматизированный перитонеальный диализ (АПД) в течение части дня; данные нерандомизированных исследований указывают на некоторое снижение риска летальности при таком подходе [45, 103, 111]. В сочетании со стратегией сухого дня, которая возможна при наличии остаточной функ-

Сравнение использования глюкозы средней и высокой концентрации при проведении 4-часового теста перитонеального равновесия

		2,27% глюкоза/2,5% декстроза	3,86% глюкоза/4,25% декстроза
Клинический параметр	Скорость переноса растворенного вещества	Эквивалентно	Эквивалентно
	Способность к УФ	Потенциально хуже разделяет категории	Потенциально лучше разделяет категории
	Свободный перенос воды	Нельзя оценить	Оценивают по падению содержания натрия в диализате за 1 час
	Нарушение функции катетера	Эквивалентно	Эквивалентно
Клиническое использование	ЗА	По оценкам, более 90% центров по всему миру регулярно используют эту концентрацию. Предоставляет достаточную информацию для принятия решений о назначении режима в большинстве случаев. Отражает повседневную практику.	Позволяет лучше диагностировать мембранную дисфункцию в сочетании с падением натрия в диализате через 1 час
	ПРОТИВ	Небольшая диагностическая ценность для мембранной дисфункции	Требуется наличие растворов с такой концентрацией глюкозы (в некоторых странах это является проблемой)
Клиническая валидация (Выживаемость, несостоятельность метода, госпитализации)	Скорость переноса растворенного вещества	Высоко достоверно – учитывая, что в большинстве исследований, сообщающих о связи с клиническими исходами, использовалась эта концентрация. Более высокая скорость переноса растворенного вещества указывает на более высокий риск летальности и госпитализации.	Вероятно, высоко достоверна – нет оснований полагать, что достоверность отличается от таковой для 2,27/2,5%, но нет подтверждающих доказательств.
	Способность к УФ	Данные о выживаемости и несостоятельности метода не демонстрируют четкой связи. Более частые госпитализации при УФ <200 мл.	Нет данных по выживаемости, несостоятельности метода или госпитализациям
	Свободный перенос воды	Не оценивается	Нет данных по выживаемости, несостоятельности метода или госпитализациям
Клиническая валидация (Несостоятельность ультрафильтрации)	Перенос растворенного вещества	Выявляет недостаточную ультрафильтрацию, которая должна отвечать изменениям режима диализа	Выявляет недостаточную ультрафильтрацию, которая должна отвечать изменениям режима диализа
	Способность к УФ	Критическое значение <100 мл подтверждено на больших и малых наборах данных	Критическое значение <400 мл подтверждено на малых наборах данных
	Свободный перенос воды	Нельзя оценить	Выявляет несостоятельность ультрафильтрации, которая не корректируется изменениями режима диализа, и повреждение мембраны, свидетельствующее о риске развития ИПС

УФ: ультрафильтрация; ИПС: инкапсулирующий перитонеальный склероз.

ции почек, этого может быть достаточно. Однако крупнейшее (североамериканское) исследование, посвященное этому вопросу, показывает, что риск высокой СППВ не полностью нивелируется при использовании АПД [45]. Это может означать, что проблема реабсорбции жидкости при длительной дневной экспозиции раствора не решается, или что существует какое-то иное объяснение связи между СППВ и летальностью – другие неизвестные детерминанты (например, генетические факторы) или повышенные потери белка через перитонеальную мембрану (см. ниже). Возможно, что очень низкая СППВ также связана с ухудшением исходов при АПД [111]; причина этого не ясна, но может быть связана с плохим клиренсом растворенных веществ

(например, натрия или фосфата), особенно если используется тактика сухого дня. Следует подчеркнуть, что при наличии выбора большинство пациентов могут лечиться как ПАПД, так и АПД в соответствии со своими предпочтениями по образу жизни, но при соблюдении мер, гарантирующих снижение рисков значительной реабсорбции жидкости.

Имеются существенные доказательства того, что использование айкодекстрина при длительной экспозиции раствора (до 16 ч.) позволяет избежать продолжительной фазы реабсорбции жидкости, которая имеет место при использовании растворов на основе глюкозы [112]. Такой подход увеличивает суммарный объем УФ, что приводит к улучшению баланса жидкости [113, 114]. Кокрейновские обзоры и недавний

Таблица 5

Неблагоприятные исходы, связанные с более высокой СППВ

Исходы	Источник	Число пациентов	Скорректированный относительный риск (95%ДИ) на каждое повышение D/P по креатинину на 0,1	
Общая летальность	Метаанализ Brimble 2006 [103] 19 исследований, включая исследование CANUSA, Stoke Study [104], регистры EAPOS и ANZDATA; Global Fluid Study 2013 (10 центров из Великобритании, Кореи и Канады) [42]	6648	1,15 (1,07–1,23)	
		новые пациенты	499	1,12 (0,98–1,23)
		все пациенты	307	1,18 (1,003–1,41)
	База данных Davita 2015 (764 центра в США) [45]	10 142	1,07 (1,02–1,13)	
Несостоятельность метода (цензурированная по летальным исходам)	Мета-анализ Brimble KS, 2006; 6 исследований	5104	1,18 (0,96–1,46)	
	База данных Davita	10 142	1,01 (0,98–1,05)	
Госпитализации	База данных Davita	10 142	1,05 (1,03–1,06)	

CANUSA: Canada–USA Study [105]; ANZDATA: регистр Австралии и Новой Зеландии [50]; EAPOS: Европейское исследование при автоматическом перитонеальном диализе (пациенты с анурией) [12]; СППВ: скорость перитонеального переноса растворенных веществ; ДИ: доверительный интервал; D/P: отношение концентраций в диализате и плазме.

расширенный мета-анализ исследований, который включает неопубликованные регистровые данные, показывают, что айкодекстрин действительно увеличивает суммарную УФ, особенно у пациентов с более высокой СППВ, и что он уменьшает частоту эпизодов перегрузки жидкостью [115–117]. В этих работах не было подтверждено влияние на техническую выживаемость методики, а значимость влияния на выживаемость пациентов оказалась пограничной (оценки основаны на небольшом количестве событий – отсюда и грация этой рекомендации).

Измерение ультрафильтрационной способности перитонеальной мембраны (обоснование рекомендации 3)

Предыдущие рекомендации ISPD по оценке функции мембраны [1] были сосредоточены на использовании оценки ультрафильтрационной способности для идентификации несостоятельности транспорта жидкости. В настоящем обновлении рекомендаций учитываются литературные данные, на которых эти положения были основаны, однако оценка их убедительности уменьшена по трем причинам. Во-первых, основное внимание в данных рекомендациях уделяется определению мембранной дисфункции в терминах непрерывной величины, а не выявления несостоятельности как бинарного события при достижении абсолютного порогового значения. Этот подход предполагает, что все оценки, по сути, представляют собой континуум и не формируют собой четко очерченное состояние «болезни». У разных людей различная конституция, поверхность тела и различный стиль жизни. Одним потребуется больше УФ для поддержания удовлетворительного состояния и хорошего самочувствия, другие предпочтут использовать меньше глюкозы.

Во-вторых, измерение ультрафильтрационной способности (которое включено в ПЭТ, см. также Таблицу 2), хотя и очень простое, допускает высокую степень погрешности, особенно при любой степени дисфункции катетера или из-за остаточного объема после дренирования, который у некоторых пациентов может быть большим и существенно варьировать. Т. е. точное измерение остаточного объема в обычной практике – не совсем простая задача. В-третьих, эта оценка имеет небольшую диагностическую ценность.

Тем не менее, измерение способности к УФ очень просто в исполнении и, следовательно, является отличным инструментом для скрининга. Несостоятельность УФ следует заподозрить, когда суммарный объем УФ в 4-часовом ПЭТ составляет <400 мл при заливке раствора с концентрацией глюкозы 3,86%/декстрозы 4,25% или <100 мл – при заливке растворов с концентрацией глюкозы 2,27% глюкозы/декстрозы 2,5%. За исключением крупного североамериканского исследования [45], число пациентов с несостоятельностью УФ в исследованиях, на основании которых получены эти значения, было весьма невелико (всего <100), но они были хорошо охарактеризованы [51, 92, 97]. Однако дисфункцию мембраны всегда следует учитывать всем специалистам, кто борется за поддержание адекватного состояния гидратации.

Измерение просеивания натрия/падения концентрации натрия в диализате (обоснование рекомендации 4а)

Подробно процедура проведения измерения падения натрия, включая методику измерения содержания натрия в диализате, приведена в Приложении 3. Снижение содержания натрия при использовании раствора с высокой концентрацией глюкозы

(3,86%)/декстрозы (4,25%) максимально между 1 и 2 часами экспозиции диализирующего раствора в брюшной полости, и отражает быстрый приток свободной воды в брюшную полость через аквапорины. Пробы диализата берутся через 1 час, чтобы свести к минимуму количество натрия, диффундирующего через мелкие поры, но следует понимать, что это все равно произойдет⁴, и тем больше, чем выше значение СППВ. Уровень натрия в диализате следует измерять непрямым ионоселективным методом [118]. Падение натрия выражается как абсолютное снижение концентрации натрия в диализате по сравнению с исходным уровнем, $[Na^+]_{t=0} - [Na^+]_{t=60 \text{ мин}}$. Его также можно выразить как коэффициент просеивания натрия: $1 - ([Na^+]_{t=60 \text{ мин}}) / ([Na^+]_{t=0})$. Следует отметить, что исходный уровень натрия в диализирующем растворе различается в зависимости от производителя раствора и типа раствора и составляет от 131 ммоль/л до 134 ммоль/л. Нормальный диапазон падения натрия, установленный в когорте из 758 вновь принятых на диализ пациентов, составляет 9 ммоль/л, межквартильный диапазон 6-11 ммоль/л [53]. Это эквивалентно коэффициенту просеивания натрия приблизительно 0,07, диапазон 0,055-0,085.

Интерпретация просеивания натрия/глубина падения концентрации натрия в диализате (обоснование рекомендации 4b)

Падение концентрации натрия можно рассматривать как косвенную оценку свободного (от электролитов) транспорта воды (СТВ) [43, 76, 119]. На него в некоторой степени повлияет СППВ, поскольку ее более высокие показатели ассоциируются с более быстрой диффузией натрия и менее эффективной УФ, но это дает врачу дополнительную информацию. Падение натрия значимо уменьшается при наличии тяжелой несостоятельности УФ [120, 121], и прогрессирующее уменьшение dipNa в течение нескольких лет является лучшим разграничительным признаком развития несостоятельности УФ в будущем, чем постепенное изменение СППВ [73]. В нескольких исследованиях постепенное уменьшение степени падения натрия также было лучшим предиктором последующего развития ИПС [55, 56, 76]. Эти исследования идентифицировали величину падения натрия диализата на ≤ 5 ммоль/л или коэффициент просеивания натрия $< 0,03$ в качестве свидетельства высокого риска развития ИПС.

При интерпретации падения натрия важно понимать, что оно указывает на снижение ТСВ по какой-либо причине. Это не просто показатель экспрессии

аквапоринов, поскольку ТСВ может быть затруднен другими механизмами, а в первую очередь – показателем развития прогрессирующего фиброза и повреждения капилляров, влияющего на барьерную функцию мембраны [32, 56]. На старте ПД снижение транспорта свободной воды может отражать другие механизмы ухудшения собственной функции мембраны. Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать измерение падения натрия в качестве рутинной процедуры всем пациентам на длительном ПД. Однако, в согласии с другими рекомендациями ISPD, долгосрочное пребывание на ПД всегда следует принимать во внимание и мониторировать по многим причинам, одной из которых может быть функция мембраны, а плюсы и минусы длительного лечения нужно интерпретировать в контексте оценки конкурирующих рисков [75, 122].

Потеря белка через перитонеальную мембрану и другие аспекты ее функции (обоснование рекомендации 5)

(1) Перитонеальные потери белка

Патофизиология и измерение клиренса белка. Как уже обсуждалось, макромолекулы в основном проникают через перитонеальные капилляры посредством конвекции через крупные поры (25-30 нм), причем основными факторами, определяющими скорость перитонеальных потерь белка, являются транскапиллярный градиент гидростатического давления и количество крупных пор, доступных для осуществления транспорта [123]. Точная природа крупных пор была предметом дискуссии, но, по-видимому, они не представляют собой заряд-селективный барьер, а также не функционируют за счет транспеллюлярного транспорта внутриклеточными везикулами [124]. В других сосудистых бассейнах количество крупных пор увеличивается при воспалении [123], поэтому можно было бы ожидать, что у пациентов с высокой СППВ также наблюдаются высокие потери белка – и это действительно так [125]. Однако картина не настолько проста, поскольку альбумин, на долю которого приходится около половины перитонеальных потерь белка, способен также проходить через мелкие поры [34], состояние которых также связано с воспалением. Действительно, концентрация ИЛ-6 в полости брюшины связана с перитонеальными потерями белка независимо от СППВ, поэтому, по-видимому, важны оба эффекта (воспаление и величина СППВ) [125]. Интересно, что перитонеальная потеря белка связана и с сопутствующей патологией. Это привело к идее, что потеря белка отражает также системную эндотелиальную дисфункцию. Действительно, имеются убедительные доказательства выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов на ПД

⁴ Проведение двойного мини-ПЭТ с использованием двух концентраций глюкозы исключает этот фактор полностью (см. Салихова К.А. и соавт. Двойной короткий тест перитонеального равновесия (двойной мини-РЕТ) в оценке функции перитонеальной мембраны и влияющие на нее факторы. Нефрология и диализ. 2017;19(4): 499-511. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-499-511).

[126] со значительно большей системной транскапиллярной утечкой альбумина [127]. Но это, по-видимому, связано скорее с маркерами барьерной функции эндотелия (одним из возможных кандидатов является повреждение эндотелиального гликокаликса), а не с системным воспалением, которое в множественных моделях не демонстрирует явной связи с перитонеальной потерей белка [125] (см. *Комментарий 4*).

В качестве возможного механизма также было предложено повышение гидростатического давления из-за повышения периферического сосудистого сопротивления у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью [128]. Важно пояснить, как измеряется перитонеальная потеря белка, и выражается ли она в виде общей потери или в виде клиренса, поскольку эти понятия не равнозначны. Оценка потери белка – это прямое измерение содержания белка в диализате, обычно за 24 часа (выражается в мг или г/сут), тогда как клиренс представляет собой значение показателя потери белка, деленное на общий белок сыворотки, и выражается в единицах объема, отнесенного ко времени (мл/мин или л/неделю). Если общий белок сыворотки недоступен для измерения, для оценки уровня общего белка используется скорректированный сывороточный альбумин, деленный на 0,4783 [29]. При интерпретации перитонеальных потерь белка следует помнить, что важны и другие факторы, например, системное воспаление с подавленным синтезом альбумина, которое повлияет на потери белка. Равным образом, более высокие потери белка усугубят гипоальбуминемию.

Клиническое значение перитонеальных потерь белка. В ряде исследований показано, что более высокая потеря белка связана с более низкой выживаемостью [129-132] – хотя этот вывод и не универсален для всех исследований [125, 126, 133] – с большей частотой сердечно-сосудистых событий [134, 135] и с более высоким риском развития перитонита [136]. В большинстве этих исследований риски скорректированы на СППВ, которая, как уже упоминалось, тесно связана с потерей белка, главным образом, через механизм местного, но не системного воспаления [125]. Низкий уровень сывороточного альбумина является важным предиктором выживаемости как у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, так и на гемодиализе [137], и, возможно, перитонеальные потери белка вносят вклад в эту связь, хотя доминируют в этом отношении, вероятно, ассоциации с сопутствующей патологией и системным воспалением, которые, при полной коррекции на них, сводят на нет прямую связь с выживаемостью [125]. В целом, существует значительная неопределенность в интерпретации и оценке значения перитонеального клиренса белка, поэтому на данный момент его исследование не может быть рекомендовано для рутинной клинической практики.

(2) Интраперитонеальное давление и лимфатическая реабсорбция

В соответствии с трехпоровой моделью суммарная УФ (см. Рисунок 1) зависит от транскапиллярного градиента гидростатического давления. Поэтому при определенных условиях высокое интраперитонеальное давление способствует увеличению реабсорбции жидкости; особенно этот эффект выражен, когда градиенты осмотического или онкотического давления исчезают (вместе с перемещением осмотических агентов из перитонеальной полости). Часть этой жидкости, приводимая в движение силами Старлинга, вернется в перитонеальный капиллярный кровоток (наиболее высока такая вероятность при высокой СППВ) [108], а другая часть будет вытеснена во внеклеточное пространство мембраны и впоследствии попадет в кровоток через лимфатические сосуды. Точный путь жидкости неизвестен, но о нем можно сделать предположение на основании скорости исчезновения крупных экзогенных или радиоактивно меченных молекул [107, 108, 123, 93]. Измерить реабсорбцию жидкости по этим двум путям в обычных клинических условиях невозможно, поскольку для этого требуется более сложный *последовательный* ПЭТ (sPET) (см. Таблицу 3). Однако интраперитонеальное давление можно легко измерить с помощью перитонеального катетера – нормальный диапазон составляет 8-18 см H₂O в положении лежа, и есть несколько исследований, показывающих, что оно линейно увеличивается по мере увеличения объема раствора, залитого в перитонеальную полость [138-140]. Было высказано предположение, что следует избегать состояний, при которых давление в положении лежа на спине выше этого значения, в первую очередь для того, чтобы исключить риски протечки раствора и образования грыжи. Следует однако помнить, что внутрибрюшное давление сильно различается в разных ситуациях (в положении сидя, стоя, при кашле), поэтому измерения в положении лежа, вероятно, имеют ограниченную ценность [141]. Нет убедительных доказательств того, что это давление влияет на другие клинические исходы или УФ (за исключением, возможно, детей) [142], и это измерение не рекомендуется в качестве рутинного тестирования мембранной функции.

Затраты и рекомендации для условий с низким уровнем ресурсов (обоснование рекомендации б)

Проведение измерений функции мембран не обходится без затрат ресурсов. Существуют затраты как на расходные материалы, так и на человеческие ресурсы, как для персонала, так и для пациентов. Последнее важно и для пациента, которому приходится тратить свое время и, вероятно, собственные средства и для клинического персонала, затрачивающего

время на проведение теста. Никогда не проводилась всесторонняя медико-экономическая оценка стоимости тестирования мембранной функции, но для некоторых условий эта стоимость является серьезным ограничивающим фактором, так как соответствует стоимости от 10 до 30 обменов ПАПД [143]. В таких странах, как Соединенные Штаты, более 90% пациентов, начинающих ПД, в итоге лечатся АПД без учета СППВ. Действительно, не выявлено различия в среднем показателе отношения D/P4 по креатинину у пациентов, получавших АПД или ПАПД [45]. Однако есть свидетельства тому, что тестирование оказывает влияние на повседневную практику выбора режима – например, в исследовании Global Fluid Study, АПД с большей вероятностью назначался при высокой СППВ [42]. Кроме того, по данным регистра ANZDATA айкодекстрин назначался чаще в центрах, которые регулярно оценивают функцию мембран [144].

В то время как предыдущие рекомендации и некоторые авторы рекомендовали регулярное рутинное тестирование функции мембраны [2, 145], в настоящее время признано, что доказательств в поддержку этого подхода нет. Получение исходной оценки перитонеального транспорта оправдано благодаря ее сильной связи с клиническими исходами, последствиями для назначения режима диализа, и ценностью наличия числового базового показателя, с которым можно сравнивать последующие изменения и интерпретировать их.

В то же время, в условиях ограниченных ресурсов, когда тестирование не является достаточно финансово обеспеченным или ограничивается (например, во время пандемии), по-прежнему важно уделять внимание функции мембран. Простое 4-часовое измерение способности к УФ может выполняться как часть обычного терапевтического ведения пациента, и высокую СППВ можно выявить по чрезмерной реабсорбции жидкости при использовании растворов с низкой концентрацией глюкозы для более длительной ночной экспозиции раствора. Независимо от того, проводится ли рутинное тестирование или нет, следует тщательно изучить фактические ежедневные режимы диализа, чтобы убедиться, что систематической реабсорбции жидкости не происходит, и титровать назначение растворов с разными концентрациями глюкозы таким образом, чтобы избежать этого, помня, что пакеты ПАПД обычно заполнены больше обозначенного на упаковке объема.

Обсуждение

Учитывая длительный период времени, прошедший с выхода последних рекомендаций по оценке функции мембран ISPD [1] и Европейской Рабочей Группы по наилучшей клинической практике [2], полезно обратить внимание на важные изменения в настоящих рекомендациях. За этот период накопи-

лось значительное количество эпидемиологических данных, и стали лучше поняты механизмы повреждения мембран. Поэтому мы стремились к улучшению терминологии и определений в ряде областей.

Во-первых, термин недостаточность (*failure*) УФ, который представляется уничтожительным, заменен на термин несостоятельность [*insufficiency*] УФ, который лучше описывает проблему. Прежний вариант подразумевал единый процесс с абсолютным пороговым значением, тогда как в действительности требуемое количество УФ будет зависеть от других факторов, таких как остаточная функция почек, объем потребления жидкости и готовность врачей назначить, а пациентов – использовать в перитонеальных обменах растворы с более высокой концентрацией глюкозы или раствор полиглюкозы. По этой причине мы отошли от определения несостоятельности УФ как единственного показателя, полученного с помощью ПЭТ, определив измерения способности к УФ (Рекомендация 3) на роль одного из скрининговых тестов. Его следует сочетать с другими клиническими показателями и более подробными диагностическими тестами для принятия обоснованных клинических решений.

Во-вторых, мы заменили термин «транспорт (*transport*) [растворенного вещества]» на «перенос (*transfer*)». Это решение было тщательно рассмотрено Рабочей группой и принято по следующим причинам: оно позволяет избежать потенциальной путаницы, связанной с тем, что транспорт подразумевает активный процесс, а не пассивную диффузию. Ещё более важно, что после консультаций рядовые читатели сочли эту терминологию более понятной. Против этого решения выступало укоренившееся использование термина «транспорт растворенных веществ», который все равно следует включать в любой будущий поиск литературы по этому вопросу. Однако при поддержке сообщества ПД и ведущих журналов, публикующих материалы по этой теме, такую замену сочли возможной, аналогично недавним примерам изменений такой терминологии, как острое повреждение почек и хроническая болезнь почек. Авторы рекомендаций также удалили все ссылки на категоризацию СППВ (низкую, высокую, высокую – low, high, fast или rapid). Это нормально распределенная непрерывная переменная, которая из-за эффекта центра или страны не может быть четко разделена по пороговым значениям (см. *Комментарий 5*).

В-третьих, в то время как предыдущие рекомендации настоятельно предлагали использовать наивысшую концентрацию глюкозы для проведения ПЭТ, авторы настоящих рекомендаций репили быть менее требовательными (см. *Комментарий 6*).

Это было сделано как признание того факта, что в подавляющем большинстве тестов по всему миру используется глюкоза в концентрации 2,27% (декстроза 2,5%), что подтверждено специальным

опросом, и что в значительном количестве клинических эпидемиологических исследований, которые связывают результат этого теста с клиническими исходами, используется именно эта концентрация. Наш опрос имеет ограничения, так как не покрывает некоторые части мира (например, континентальную Европу, Южную Азию), но его достаточно, чтобы подтолкнуть нас к рекомендации, допускающей использование обеих концентраций глюкозы в этих целях. Тем не менее, центрам следует рассмотреть возможность перехода на более концентрированный раствор глюкозы/декстрозы (3,86%/4,25%) и добавления измерения концентрации натрия в диализате через 1 часа, учитывая, что это дает дополнительную информацию.

В-четвертых, мы добавили к этим рекомендациям совет, как оценить осмотическую проводимость по глюкозе (ОСП). Мы избрали метод оценки ОСП по измерению падения натрия в диализате, который является суррогатом ОСП и гораздо проще в исполнении, чем различные тесты, приведенные в Таблице 3. В настоящее время доступно больше клинических данных, связывающих этот показатель с результатами лечения, но мы ограничили его использование диагностическими целями, а не рутинными измерениями, пока не станет доступно больше данных. По той же причине мы не выступали за регулярное выполнение ПЭТ, поскольку клиническая ценность этого подхода еще не ясна и потенциально может отвлечь ресурсы от более насущных проблем, таких как профилактика перитонита. Однако повторные оценки ОСП, несомненно, имеют значение для интерпретации клинических изменений или поддержки решения о целесообразности продолжить длительное лечение ПД или перевести пациента на гемодиализ.

В-пятых, мы связали результаты тестов функции мембран как с лежащими в их основе патофизиологическими механизмами, так и с доказательствами в пользу вмешательств в режим диализа, направленных на облегчения проблем, связанных с мембранной дисфункцией. Мы решили использовать этот термин, признавая, что дисфункция не обязательно относится к заболеванию в общепринятом смысле: брюшина не была создана для проведения ПД. Это очень важно в контексте того, что мы рассчитываем получить от перепрофилирования перитонеальной мембраны (здесь – синоним брюшине) в условиях ПД. Здесь следует признать, что в ответ на диализ в брюшине действительно происходят реальные патологические процессы, и данные наблюдательных исследований убедительно связывают такое повреждение с последующим повышением риска развития ИПС. Патоморфология этого состояния отличается от прогрессирующего фиброза брюшины, который не обязательно приводит к инкапсулирующему склерозу, хотя следует подчеркнуть, что продолжительность лечения остается самым сильным фактором

риска его развития [122, 146]. Также важно учитывать конкурирующие риски смерти при оценке риска развития ИПС, поскольку пожилые люди с более выраженными сопутствующими заболеваниями гораздо чаще умирают от причин, не связанных с ИПС [122].

Рекомендации для будущих исследований

1. Разработка новых методологий для прогнозирования, выявления или мониторинга функции мембраны или её повреждения.
 - a. Идентификация генов, связанных с функцией мембран, которые могли бы позволить проводить генетическое тестирование и находить потенциальные молекулярные мишени;
 - b. Биомаркеры. Был идентифицирован ряд биомаркеров-кандидатов, но на сегодняшний день они обладают недостаточными дискриминирующими возможностями для принятия обоснованных клинических решений. Надежные биомаркеры потребуют внешней валидации и разработки надежных прогностических моделей;
 - c. Более продвинутые математические модели, позволяющие обосновать тестирование функции мембраны, например, для подробного описания эффекта айкодекстрина, макромолекулярных или транскапиллярных аспектов функции мембраны;
 - d. Менее трудоемкие методы измерения функции мембраны (например, определение скорости переноса растворенного вещества по ионной проводимости) [118].
2. Оценка стратегий тестирования мембранной функции.
 - a. Оптимальное время и частота повторного тестирования;
 - b. Оценка опыта пациентов в отношении обременения тестированием и понимания цели тестирования функции мембраны;
 - c. Оценка клинико-экономической эффективности использования ресурсов для тестирования функции мембран в различных экономических условиях.
3. Терапевтические вмешательства для защиты перитонеальной мембраны.
 - a. Испытания пероральных средств или добавок в диализат, которые предотвращают воспаление или фиброз брюшины;
 - b. Новые диализные растворы с меньшей токсичностью;
4. Разработка растворов или устройств для оптимизации клинического ведения пациентов.
 - a. Растворы, снижающие системные побочные эффекты (например, негативное системное действие глюкозы);
 - b. Непрерывный поток диализирующего раствора или носимые технологии.

Выражение признательности

Авторы благодарны тем, у кого есть личный опыт проведения перитонеального диализа, кто помог нам с составлением резюме на английском, испанском и китайском языках. В частности, авторы благодарят Гленду Робертс, директора по внешним связям и взаимодействию с пациентами Института исследования почек Вашингтонского университета, Пола Конвея, бывшего президента Американской ассоциации почечных пациентов и членов Ассоциации Трансплантации Уругвая.

Декларация о конфликте интересов

Автор (ы) заявил о следующих потенциальных конфликтах интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи: SD сообщает о несвязанном с данной работой финансировании исследований от Baxter HealthCare Inc., проводил совместное исследование с Fresenius Medical Care и получал гонорар за членство в Консультативном совете для Baxter HealthCare Inc, Ellen Medical и Zytotec. ML сообщает о гонорарах от Fresenius Medical Care, Baxter Healthcare и Nx-Stage и несвязанный исследовательский грант от Baxter Healthcare. JM поддерживается Национальным фондом научных исследований и Фондом Сен-Люк (Брюссель, Бельгия), а также сообщает о гонорарах докладчика от Baxter Healthcare и Fresenius Medical Care, гранты на поездки от Sanofi-Genzyme, исследовательских грантах от Baxter Healthcare и Alexion Pharmaceuticals, а также о гонорарах за консультации от Astra-Zeneca и Alexion Pharmaceuticals. RM периодически получал гонорары за консультационную работу для Baxter HealthCare Inc. CO сообщает о несвязанном с данной работой финансировании исследовательского гранта и гонораре спикера от Baxter Healthcare Inc. Остальные авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы были вовлечены на каждом этапе разработки рекомендаций, включая определение сферы охвата, поиск литературы, согласование измененной номенклатуры, формулировки рекомендаций и рецензирование многочисленных черновиков и окончательной рукописи. Отдельными зонами ответственности были опросы в Китае (ZY) и Латинской Америке; описания моделей мембран (CO и JSP); моделей на животных, генетики и механизмов повреждения мембран (JM); JM и VL анализировали материалы по падению натрия в растворе, ML и RM – по переносу растворенных веществ и воспалению; JA обеспечил представительство комитета по клиническим рекомендациям ISPD; и SD подготовил окончательный документ и вел обсуждение.

Список литературы

1. *Mujais S, Nolph K, Gokal R, et al.* Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 5-21.
2. *Van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, et al.* Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2052-2062.
3. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Adequacy. Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48.
4. *Lo WK, Bargman JM, Burkart J, et al.* Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 520-522.
5. *Wang AYM, Brimble KS, Brunier G, et al.* ISPD cardiovascular and metabolic guidelines in adult peritoneal dialysis patients part I – assessment and management of various cardiovascular risk factors. *Perit Dial Int* 2015; 35: 379-387.
6. *Wang AYM, Dong J, Xu X, et al.* Volume management as a key dimension of a high-quality PD prescription. *Perit Dial Int* 2020; 40(3): 282-292.
7. *Brown EA, Blake PG, Bondville N, et al.* International society for peritoneal dialysis practice recommendations: prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020; 40(3): 244-253.
8. *Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al.* Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2491-2497.
9. *Tabinor M, Elphick E, Dudson M, et al.* Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 4441.
10. *Ronco C, Verger C, Crepaldi C, et al.* Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 849-858.
11. *Van Biesen W, Verger C, Heaf J, et al.* Evolution over time of volume status and PD-related practice patterns in an incident peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 882-893.
12. *Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al.* Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2948-2957.
13. *Jansen MAM, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al.* Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1199-1205.
14. *Lin X, Lin A, Ni Z, et al.* Daily peritoneal ultrafiltration predicts patient and technique survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2322-2327.
15. *Manera K, Tong A, Craig J, et al.* Developing consensus-based outcome domains for trials in peritoneal dialysis: an international Delphi survey. *Kidney Int.* 2019.
16. *Manera KE, Tong A, Craig JC, et al.* Standardized outcomes in nephrology-peritoneal dialysis (SONG-PD): study protocol for establishing a core outcome set in PD. *Perit Dial Int* 2017; 37: 639-647.
17. *Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394.
18. *Neumann I, Santesso N, Akl EA, et al.* A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol* 2016; 72: 45-55.
19. *Rippe B.* A three-pore model of peritoneal transport. *Perit*

Dial Int 1993; 13: 35-38.

20. Öberg CM, Rippe B. Optimizing automated peritoneal dialysis using an extended 3-pore model. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 943-951.

21. Rippe B, Venturoli D. Simulations of osmotic ultrafiltration failure in CAPD using a serial three-pore membrane/fiber matrix model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1035-F1043.

22. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol* 1984; 246: R597-R607.

23. Stachowska-Pietka J, Wanienski J, Flessner MF, et al. Concomitant bidirectional transport during peritoneal dialysis can be explained by a structured interstitium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1501-H1511.

24. Stachowska-Pietka J, Wanienski J, Flessner MF, et al. Computer simulations of osmotic ultrafiltration and small-solute transport in peritoneal dialysis: a spatially distributed approach. *Am J Physiol Ren Physiol* 2012; 302: 1331-1341.

25. Dedrick RL, Flessner MF, Collins JM, et al. Is the peritoneum a membrane? *ASAIO J* 1982; 5: 1-3.

26. Wanienski J, Heimbürger O, Werynski A, et al. Diffusive and convective solute transport in peritoneal dialysis with glucose as an osmotic agent. *Artif Organs* 1995; 19: 295-306.

27. Imbolz AL, Koomen GC, Struijk DG, et al. Fluid and solute transport in CAPD patients using ultralow sodium dialysate. *Kidney Int* 1994; 46: 333-340.

28. Simonsen O, Sterner G, Carlsson O, et al. Improvement of peritoneal ultrafiltration with peritoneal dialysis solution buffered with bicarbonate/lactate mixture. *Perit Dial Int* 2006; 26: 353-359.

29. Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1187-1198.

30. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, et al. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1820-1826.

31. Chagnac A, Herskovitz P, Ori Y, et al. Effect of increased dialysate volume on peritoneal surface area among peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2554-2559.

32. Stachowska-Pietka J, Poleszczuk J, Flessner MF, et al. Alterations of peritoneal transport characteristics in dialysis patients with ultrafiltration failure: tissue and capillary components. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 864-870.

33. Öberg CM, Martuseviciene G. Computer simulations of continuous flow peritoneal dialysis using the 3-pore model-A first experience. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2019; 39: 236-242.

34. Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 1991; 40: 315-325.

35. Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2004; 43: 4278-4290.

36. Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2014; 85: 750-758.

37. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69: 1518-1525.

38. Morelle J, Sow A, Vertommen D, et al. Quantification of osmotic water transport in vivo using fluorescent albumin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F981-F989.

39. Zhang W, Freichel M, Van Der Hoeven F, et al. Novel

endothelial cell-specific AQP1 knockout mice confirm the crucial role of endothelial AQP1 in ultrafiltration during peritoneal dialysis. *PLoS One* 2016; 11: 1-15.

40. Morelle J, Sow A, Fustin C-A, et al. Mechanisms of crystalloid versus colloid osmosis across the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 1875-1886.

41. Rippe B, Levin L. Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 2000; 57: 2546-2556.

42. Lambie M, Chess J, Donovan KL, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2071-2080.

43. La Milia V, Limardo M, Virga G, et al. Simultaneous measurement of peritoneal glucose and free water osmotic conductances. *Kidney Int* 2007; 72: 643-650.

44. Wanienski J, Paniagua R, Stachowska-Pietka J, et al. Three-fold peritoneal test of osmotic conductance, ultrafiltration efficiency, and fluid absorption. *Perit Dial Int* 2013; 33: 419-425.

45. Mehrotra R, Ravel V, Streja E, et al. Peritoneal equilibration test and patient outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1990-2001.

46. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1987; 7: 138-147.

47. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2437-2445.

48. Cueto-Manzano AM, Diaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in Mexico and factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1999; 19: 45-50.

49. Mujais S, Vonesh E. Profiling of peritoneal ultrafiltration. *Kidney Int Suppl* 2002; S17-S22.

50. Rumpfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 271-278.

51. Smit W, van Dijk P, Langedijk MJ, et al. Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003; 23: 440-449.

52. Shi Y, Yan H, Yuan J, et al. Different patterns of inflammatory and angiogenic factors are associated with peritoneal small solute transport and peritoneal protein clearance in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2018; 19: 119.

53. La Milia V, Cabiddu G, Virga G, et al. Peritoneal equilibration test reference values using a 3.86% glucose solution during the first year of peritoneal dialysis: results of a multicenter study of a large patient population. *Perit Dial Int* 2017; 37: 633-638.

54. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005; 67: 1609-1615.

55. Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, et al. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 291-298.

56. Morelle J, Sow A, Hautem N, et al. Interstitial fibrosis restricts osmotic water transport in encapsulating peritoneal sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2521-2533.

57. *Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, et al.* Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2010; 30: 163-169.
58. *Parikova A, Smit W, Struijk DG, et al.* The contribution of free water transport and small pore transport to the total fluid removal in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1849-1856.
59. *Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, et al.* Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2014; 15: 8.
60. *Blake PG, Abraham G, Sombolos K, et al.* Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long term CAPD. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 3-7.
61. *Davies SJ, Bryan J, Phillips L, et al.* Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506.
62. *Davies SJ, Phillips L, Naish PF, et al.* Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046-1051.
63. *Lambie ML, John B, Mushabar L, et al.* The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int* 2010; 78: 611-618.
64. *Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al.* Effects of bio-compatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1097-1107.
65. *Van Esch S, Struijk DG, Krediet RT.* The natural time course of membrane alterations during peritoneal dialysis is partly altered by peritonitis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2016; 36: 448-456.
66. *Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Lindholm B, et al.* Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 2002; 17: 1480-1486.
67. *Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stewinkel P, et al.* Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2006; 26: 53-63.
68. *Yang X, Zhang H, Hang Y, et al.* Intraperitoneal interleukin-6 levels predict peritoneal solute transport rate: a prospective cohort study. *Am J Nephrol* 2014; 39: 459-465.
69. *Gillerot G, Goffin E, Michel C, et al.* Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 67: 2477-2487.
70. *Hwang YH, Son MJ, Yang J, et al.* Effects of interleukin-6 T15A single nucleotide polymorphism on baseline peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29: 81-88.
71. *Krediet RT, Zuyderhoudt FM, Boeschoten EW, et al.* Alterations in the peritoneal transport of water and solutes during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 43-52.
72. *Clause A-L, Keddar M, Crott R, et al.* A large intraperitoneal residual volume hampers adequate volumetric assessment of osmotic conductance to glucose. *Perit Dial Int* 2018; 38(5): 356-362.
73. *La Milia V, Pozzoni P, Virga G, et al.* Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int* 2006; 69: 927-933.
74. *Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, et al.* Recommendations on the management of encapsulating peritoneal. *Perit Dial Int* 2005; 25: 83-95.
75. *Brown EA, Bargman J, van Biesen W, et al.* Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis – position paper for ISPD: 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017; 37: 362-374.
76. *La Milia V, Longhi S, Sironi E, et al.* The peritoneal sieving of sodium: a simple and powerful test to rule out the onset of encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *J Nephrol* 2018; 31: 137-145.
77. *Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al.* Peritoneal biopsy study group: morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-479.
78. *Honda K, Hamada C, Nakayama M, et al.* Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 720-728.
79. *Denvyst O, Margetts PJ, Topley N.* The pathophysiology of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1077-1085.
80. *Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al.* Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity* 2014; 40: 40-50.
81. *Hautem N, Morelle J, Sow A, et al.* The NLRP3 inflammasome has a critical role in peritoneal dialysis-related peritonitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2038-2052.
82. *Fischbach M, Zaloszczyk A, Schaefer B, et al.* Should sodium removal in peritoneal dialysis be estimated from the ultrafiltration volume? *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 419-424.
83. *Reimold FR, Braun N, Zsengeller ZK, et al.* Transcriptional patterns in peritoneal tissue of encapsulating peritoneal sclerosis, a complication of chronic peritoneal dialysis. *PLoS One* 2013; 8: e56389.
84. *Augustine T, Brown PW, Davies SD, et al.* Encapsulating peritoneal sclerosis: clinical significance and implications. *Nephron Clin Pract* 2009; 111: c149-c154.
85. *Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al.* Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 403-413.
86. *Chen Y-T, Chang Y-T, Pan S-Y, et al.* Lineage tracing reveals distinctive fates for mesothelial cells and submesothelial fibroblasts during peritoneal injury. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2847-2858.
87. *Rodriguez-Díaz R, Aroeira LS, Orejudo M, et al.* IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. *Kidney Int* 2014; 86: 303-315.
88. *Lambie MR, Chess J, Summers AM, et al.* Peritoneal inflammation precedes encapsulating peritoneal sclerosis: results from the GLOBAL Fluid Study. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 480-486.
89. *Davies SJ.* Unraveling the mechanisms of progressive peritoneal membrane fibrosis. *Kidney Int [Internet]* 2016; 89: 1185-1187.
90. *Liappas G, González-Mateo GT, Sánchez-Díaz R, et al.* Immune-regulatory molecule CD69 controls peritoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3561-3576.
91. *Li L, Shen N, Wang N, et al.* Inhibiting core fucosylation attenuates glucose-induced peritoneal fibrosis in rats. *Kidney Int*

2018; 93: 1384-1396.

92. *Davies SJ, Brown B, Bryan J, et al.* Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 64-70.

93. *Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, et al.* The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995; 48: 866-875.

94. *Van Biesen W, Van der Tol A, Veys N, et al.* The personal dialysis capacity test is superior to the peritoneal equilibration test to discriminate inflammation as the cause of fast transport status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 269-274.

95. *Galach M, Antosiewicz S, Baczynski D, et al.* Sequential peritoneal equilibration test: a new method for assessment and modelling of peritoneal transport. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 447-454.

96. *Waniewski J, Antosiewicz S, Baczynski D, et al.* Peritoneal fluid transport rather than peritoneal solute transport associates with dialysis vintage and age of peritoneal dialysis patients. *Comput Math Methods Med* 2016: 8204294.

97. *Ho-dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, et al.* Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144-150.

98. *Virga G, Amici G, da Rin G, et al.* Comparison of fast peritoneal equilibration tests with 1.36 and 3.86% dialysis solutions. *Blood Purif* 1994; 12: 113-120.

99. *Smit W, Langedijk MJ, Schouten N, et al.* A comparison between 1.36% and 3.86% glucose dialysis solution for the assessment of peritoneal membrane function. *Perit Dial Int* 2000; 20: 734-741

100. *Pride ET, Gustafson J, Graham A, et al.* Comparison of a 2.5% and a 4.25% dextrose peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2002; 22: 365-370.

101. *Stachowska-Pietka J, Poleszczuk J, Teixeira-Planas J, et al.* Fluid tonicity affects peritoneal characteristics derived by 3-pore model. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2019; 39: 243-251.

102. *Wiggins KJ, Blizzard S, Arndt M, et al.* Increases in peritoneal small solute transport in the first month of peritoneal dialysis predict technique survival. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 341-347.

103. *Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, et al.* Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2591-2598.

104. *Davies SJ, Phillips L, Russell GI.* Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 962-968.

105. *Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al.* Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-1292.

106. *Tabinor M, Lambie MR, Davies SJ.* Salt and water balance. In: Johnson DW, Craig J, Malony DA, Strippoli GFM (eds) *Evidence Based Nephrology*. 2nd ed. New Jersey, USA: Wiley, 2021.

107. *Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, et al.* A quantitative

analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1997; 52: 1609-1616.

108. *Agbar RB, Davies SJ.* Pathways of fluid transport and reabsorption across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2008; 73: 1048-1053.

109. *McCafferty K, Fan SLS.* Are we underestimating the problem of ultrafiltration in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2006; 26: 349-352.

110. *La Milia V, Pozzoni P, Crepaldi M, et al.* Overfill of peritoneal dialysis bags as a cause of underestimation of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 2006; 26: 503-505.

111. *Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, et al.* Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1973-1979.

112. *Olszowska A, Waniewski J, Stachowska-Pietka J, et al.* Long peritoneal dialysis dwells with icodextrin: kinetics of transperitoneal fluid and polyglucose transport. *Front Physiol* 2019; 10: 1326.

113. *Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, et al.* Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2338-2344.

114. *Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, et al.* Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003; 63: 1556-1563.

115. *Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, et al.* Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD007554.

116. *Goossen K, Becker M, Marshall MR, et al.* Icodextrin versus glucose solutions for the once-daily long dwell in peritoneal dialysis: an enriched systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2019.

117. *Wiggins KJ, Rumpfeld M, Blizzard S, et al.* Predictors of a favourable response to icodextrin in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 33-36.

118. *La Milia V, Pontoriero G, Virga G, et al.* Ionic conductivity of peritoneal dialysate: a new, easy and fast method of assessing peritoneal membrane function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 2015; 30: 1741-1746.

119. *Monquil MC, Imholz AL, Struijk DG, et al.* Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1995; 15: 42-48.

120. *Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, et al.* Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; 38: 495-506.

121. *Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, et al.* Dialysate to plasma solute concentration (D/P) versus peritoneal transport parameters in CAPD. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 1994; 9: 47-59.

122. *Lambie M, Teece L, Johnson DW, et al.* Estimating risk of encapsulating peritoneal sclerosis accounting for the competing risk of death. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1585-1591.

123. *Rippe B.* Free water transport, small pore transport and the osmotic pressure gradient three-pore model of peritoneal

transport. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 2008; 23: 2147-2153.

124. *Rosengren B-I, Rippe A, Rippe C, et al.* Transvascular protein transport in mice lacking endothelial caveolae. *AJP Hear Circ Physiol* 2006; 291: H1371-H1377.

125. *Yu Z, Lambie M, Chess J, et al.* Peritoneal protein clearance is a function of local inflammation and membrane area whereas systemic inflammation and comorbidity predict survival of incident peritoneal dialysis patients. *Front Physiol* 2019; 10: 1-9.

126. *Sánchez-Villanueva R, Bajo A, Del Peso G, et al.* Higher daily peritoneal protein clearance when initiating peritoneal dialysis is independently associated with peripheral arterial disease (PAD): a possible new marker of systemic endothelial dysfunction? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 2009; 24: 1009-1014.

127. *Yu Z, Tan BK, Dainty S, et al.* Hypoalbuminaemia, systemic albumin leak and endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4437-4445.

128. *Krediet RT, Yoomannakul S, Harris LS, et al.* Relationships between peritoneal protein clearance and parameters of fluid status agree with clinical observations in other diseases that venous congestion increases microvascular protein escape. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2019; 39: 155-162.

129. *Heaf JG, Sarac S, Afzal S.* A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminaemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2194-2201.

130. *Perl J, Huckvale K, Chellar M, et al.* Peritoneal protein clearance and not peritoneal membrane transport status predicts survival in a contemporary cohort of peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1201-1206.

131. *Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Barreda D, et al.* Peritoneal protein transport during the baseline peritoneal equilibration test is an accurate predictor of the outcome of peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c104-c113.

132. *Rajakaruna G, Caplin B, Davenport A.* Peritoneal protein clearance rather than faster transport status determines outcomes in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2015; 35: 216-221.

133. *Balafa O, Halbesma N, Struijk DG, et al.* Peritoneal albumin and protein losses do not predict outcome in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 561-566.

134. *Szeto C, Chow K, Lam CW, et al.* Peritoneal albumin excretion is a strong predictor of cardiovascular events in peri-

toneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Perit Dial Int* 2005; 25: 445-452.

135. *Chang TI, Kang EW, Lee YK, et al.* Higher peritoneal protein clearance as a risk factor for cardiovascular disease in peritoneal dialysis patient. *PLoS One* 2013; 8.

136. *Dong J, Chen Y, Luo S, et al.* Peritoneal protein leakage, systemic inflammation, and peritonitis risk in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2013; 33: 273-279.

137. *Mehrotra R, Duong U, Jivakanon S, et al.* Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 418-428.

138. *Durand PY, Chanliau J, Gambéroni J, et al.* Intraperitoneal hydrostatic pressure and ultrafiltration volume in CAPD. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 46-48.

139. *Imbolz AL, Koomen GC, Voorn WJ, et al.* Day-to-day variability of fluid and solute transport in upright and recumbent positions during CAPD. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 1998; 13: 146-153.

140. *Pérez-Díaz V, Sanz-Ballesteros S, Hernández García E, et al.* Intraperitoneal pressure in peritoneal dialysis. *Nefrologia* 2017; 37: 579-586.

141. *Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD, et al.* Intra-abdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44: 129-135.

142. *Fischbach M, Terzić J, Laugel V, et al.* Measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure: a useful tool for the improvement of dialysis dose prescription. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 976-980.

143. *Liew A.* Prescribing peritoneal dialysis and achieving good quality dialysis in low and low-middle income countries. *Perit Dial Int* 2020; 40(3): 341-348.

144. *Rangaswamy D, Guddattu V, Webster AC, et al.* Icodextrin use for peritoneal dialysis in Australia: a cohort study using Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Perit Dial Int* 2020; 40: 209-219.

145. *Barreto DL, Sampimon DE, Struijk DG, et al.* Early detection of imminent encapsulating peritoneal sclerosis: free water transport, selected effluent proteins, or both? *Perit Dial Int* 2019; 39: 83-89.

146. *Latus J, Habib SM, Kitterer D, et al.* Histological and clinical findings in patients with post-transplantation and classical encapsulating peritoneal sclerosis: a European multicenter study. *PLoS One* 2014; 9: e106511.

Дата получения статьи: 21.04.2023

Дата принятия к печати: 22.04.2023

Submitted: 21.04.2023

Accepted: 22.04.2023

Приложение 1

Перевод резюме рекомендаций на китайский и испанский языки (см. оригинальную публикацию).

Приложение 2: Обзор использования концентрации глюкозы в ПЭТ

PDOPPS, Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study,

Исследование исходов и практики перитонеального диализа

Доля ПЭТ, выполненных с использованием растворов с 2,5% декстрозы или 2,27% глюкозы, – по странам в исследовании PDOPPS (по анализу 935 выполненных тестов):

Австралия/Новая Зеландия:	100%
Канада	97%
Япония	99%
Великобритания	94%
США	96%
Итого:	97,7%

По данным исследования *Bio ПД*

% глюкозы	Австралия (N=65)	Бельгия (N=264)	Канада (N=213)	Швеция (N=192)	СК (N=1579)	США (N=558)	Всего (N=2871)
количество проведенных тестов (доля)							
1,5%	7 (10,8%)	0	0	1 (0,5%)	162 (10,3%)	0	170 (5,9%)
2,5%	58 (89,2%)	28 (10,6%)	212 (99,5%)	91 (47,4%)	1409 (89,2%)	468 (83,9%)	2266 (78,9%)
4,25%	0	236 (89,4%)	1 (0,5%)	100 (52,1%)	8 (0,5%)	90 (16,1%)	435 (15,2%)
D/P по креатинину за 4 часа							
среднее (SD)	0,74 (0,11)	0,71 (0,12)	0,71 (0,109)	0,69 (0,15)	0,71 (0,13)	0,66 (0,128)	0,70 (0,13)
Q1÷Q3	0,66÷0,82	0,62÷0,8	0,65÷0,79	0,584÷0,817	0,61÷0,81	0,58÷0,76	0,61÷0,8
Диапазон	0,39 - 0,94	0,41 - 0,98	0,42 - 0,96	0,346 - 1,08	0,32 - 1,14	0,35 - 1	0,32 - 1,14

Китай

Опрос 240 центров. Девять центров, участвовавших в опросе, обычно не проводят никаких ПЭТ. Из 231 центра, где регулярно проводят ПЭТ, 97% используют раствор глюкозы 2,27% /декстрозы 2,5%. 21% из 231 центра проводят ПЭТ на старте диализа и по клиническим показаниям, а другие центры регулярно мониторируют изменение функции мембран с течением времени. 22% центров проводили бы ПЭТ, отличный от стандартного (с глюкозой 2,27%/декстрозой 2,5%), по конкретным показаниям.

Южная Америка

Опрос 20 нефрологов, представляющих Аргентину, Бразилию, Чили, Колумбию, Коста-Рику, Кубу, Гватемалу, Мексику, Парагвай, Перу, Доминиканскую Республику, Уругвай.

Доля ПЭТ с использованием декстрозы 2,5% или глюкозы 2,27%, составила 80%, но 77% провели бы тест с использованием глюкозы 3,86% /декстрозы 4,25%, если подозревалась бы несостоятельность ультрафильтрации. Центры, которые проводят ПЭТ, делают это на старте лечения и по клиническим показаниям, а в меньшая часть центров – ежегодно. (Данные по Боливии, Коста-Рике, Сальвадору, Гондурасу, Никарагуа, Панаме и Венесуэле недоступны).

Приложение 3: Практическое описание проведения обычных тестов (примерный протокол укороченного теста перитонеального равновесия – ПЭТ)

Тест перитонеального равновесия: Стандартная операционная процедура для "короткого теста" для расчета чистой ультрафильтрации за 4 часа, способности к УФ и отношения диализат/плазма по креатинину через 4 часа. Этот тест проще, чем первоначально описанный ПЭТ, в котором предлагалось брать пробы диализата и крови через 2 и 4 часа. Этот короткий тест является более простой процедурой и предоставляет всю информацию, необходимую для обычной практики. (Дополнительные данные, собранные через 2 часа, могут быть ценными для целей внутреннего контроля качества и требуют дополнительного взятия диализата и образца крови между этапами 5 и 6). Если предполагается сочетать ПЭТ с тестом на степень снижения концентрации натрия в диализате (dipNa) через 1 час, это потребует (а) использования раствора глюкозы 3,86%/раствора декстрозы 4,25% и (б) дополнительной пробы диализата через 1 час, которую получают путем частичного слива диализирующей жидкости в дренажный мешок (сохраняя систему закрытой) и взятие дополнительной пробы тем же способом, что и для шага 11.

Стандартная операционная процедура

Проведение теста перитонеального равновесия (ПЭТ) у пациентов на ПД

Практические рекомендации

Исходные функциональные характеристики перитонеальной мембраны следует установить после старта ПД. Эти исходные данные следует получить через 6-12 недель на фоне установившегося режима ПД. Старт лечения ПД связан с изменениями, которые могут повлиять на функцию перитонеальной мембраны, поэтому проведение ПЭТ до старта ПД не рекомендуется.

По клиническим показаниям следует проводить повторную оценку функциональных характеристик мембран, чтобы выявить изменения в клиренсе растворенных веществ и скорости ультрафильтрации.

Клиническими показаниями для повторной оценки функциональных характеристик перитонеальной мембраны являются:

- Наличие необъяснимой перегрузки объемом/уменьшение объема слива.
- Повышенная потребность в концентрированных растворах, несмотря на ограничение жидкости/натрия.
- Изменение обеспеченной дозы диализа (измеренного удаления растворенных веществ за счет перитонеального диализа (Kt/V)).
- Необъяснимые признаки и симптомы уремии.
- Выявление повреждения мембраны у пациента на длительном лечении ПД.

Все измерения функциональных характеристик перитонеальной мембраны следует проводить, когда состояние пациента клинически стабильно. ПЭТ не следует выполнять, если:

- У пациента был эпизод перитонита в течение предшествующих 30 дней.
- При нарушении функции перитонеального катетера.
- Когда известно, что у пациента неудовлетворительный слив из-за протечек или грыжи.

Проведение ПЭТ следует начинать только после достаточно длительной экспозиции раствора (от 3 до 12 часов), и никогда не выполнять после «сухой» ночи (дня). Пациентам на АПД с «сухими» днями потребуется дневная заливка перед проведением ПЭТ длительностью не менее 3 часов.

Инструкции по выполнению процедуры

- 1 Перед началом процедуры убедитесь, что все окна и двери закрыты, вентиляторы выключены, а вытирание пыли и уборка прекращены
- 2 Подсоедините к катетеру теплый 2-литровый мешок для ПАПД в соответствии с СОП. **ПРИМЕЧАНИЕ: мешки объемом 2 л переполнены – степень переполнения можно определить путем взвешивания мешка или путем применения стандартной поправки к окончательному расчету способности к УФ (см. шаг 10).** Некоторые пациенты ни при каких обстоятельствах не переносят заливку в объеме 2 л. В этой ситуации рекомендуется использовать объем, который обычно используется, поскольку это наилучшим образом отразит реальную ультрафильтрацию, которой добивается данный пациент, и это следует учитывать при интерпретации результатов.
- 3 Проводите слив диализата в течение не менее 20 минут, чтобы убедиться, что перитонеальная полость полностью пуста и обеспечить точность теста.
- 4 Выполните 15-секундную промывку перед процедурой заполнения, следуя местной СОП

- 5 Залейте пациенту 2 литра (2000 мл) раствора глюкозы/декстрозы 2,27%/2,5% или 3,86%/4,5% раствора. (При измерении dipNa через 1 час всегда используйте более концентрированный раствор).
Отметьте **точное время** после того, как весь раствор будет введен, и время задержки 4 часа.
- 6 **При проведении измерения dipNa через 1 час**, прикрепите мешок для отбора проб и слейте временно 100-200 мл диализата, из которого получите пробу для измерения dipNa . Затем раствор возвращается пациенту на оставшуюся часть 4-часовой заливки. Этот отбор пробы должен проводиться с соблюдением стерильности (см. раздел 11 ниже).
Через четыре часа подсоедините к пациенту мешок с раствором для ПАПД с соответствующей концентрацией раствора (в соответствии с назначенным режимом пациента). Если у пациента нет дневной заливки, подключайте его к дренажному мешку для ПАПД.
- 7 Проведите слив диализата не менее чем за 20 минут, чтобы убедиться в полном опорожнении перитонеальной полости и обеспечить точность теста.
- 8 **Через четыре часа**, во время слива, возьмите у пациента образец крови на содержание мочевины, креатинина и глюкозы, а также натрия, если тест проводится в сочетании с измерением dipNa . Поместите образец крови в соответствующие пробирки, убедившись, что на них правильно нанесены данные пациента.
- 9 Выполните 15-секундную промывку магистралей перед введением раствора и завершите обмен ПАПД в соответствии с местной СОП.
- 10 После отсоединения пациента взвесьте мешок со слитым раствором. Это **объем слива**. Чтобы рассчитать объем ультрафильтрации: вычтите **объем заливки** (либо вес пакета, который исходно использовался на этапе 2, либо 2 кг плюс известный дополнительный объем раствора в мешке) из объема слива. Разницу составляет **чистая ультрафильтрация (УФ)**.
- 11 Получите пробу диализата из дренажного мешка следующим образом:
- Осторожно перемешайте содержимое сливного мешка.
 - Протрите порт для введения медикаментов тампоном с 2%-ным хлоргексидином (или эквивалентом) и дайте высохнуть.
 - Используя асептическую технику "без прикосновений", с помощью стерильного шприца объемом 10 мл и стерильной иглы возьмите пробу диализата 10 мл из порта для введения медикаментов.

Расчет соотношения диализат/плазма по креатинину:

Поскольку на результаты некоторых методов измерения креатинина (например, метод Яффе) влияет концентрация глюкозы в образце, часто необходимо также измерять содержание глюкозы в диализате. Следует обсудить это с местной лабораторией. Если это так, то, возможно, потребуется применить поправочный коэффициент перед вычислением простого коэффициента.

Степень снижения концентрации натрия в диализате (dipNa)

выражается как абсолютное снижение концентрации натрия в диализате по сравнению с исходным уровнем $[\text{Na}^+]_{t=0} - [\text{Na}^+]_{t=60 \text{ мин}}$.

Эту характеристику можно выразить как коэффициент просеивания натрия:

$$1 - ([\text{Na}^+]_{t=60 \text{ мин}} / [\text{Na}^+]_{t=0}).$$

Следует отметить, что исходное содержание натрия в диализате различается в зависимости от производителя и типа раствора и обычно составляет от 131 до 134 ммоль/л, и при введении в практику этого теста в местной лаборатории рекомендуется организовать регулярные измерения уровня натрия в свежем диализном растворе, чтобы проверить корректность работы метода.

Приложение 4: Клинические примеры

Нормальная функция мембраны – утечка из брюшины

54-летняя женщина с поликистозной болезнью почек (ПКБ) взрослых впервые начала ПД 4 года назад. Исходная функция перитонеальной мембраны была нормальной с соотношением D/P по креатинину (D/P_{Cr}) 0,56, а способность к УФ составляла 376 мл через 4 часа (при использовании 2,27% глюкозы). В течение трех лет она успешно лечилась ПД, но симптомы ПКБ становились все более выраженными. Считалось, что размеры почек были слишком велики для успешной трансплантации, поэтому ей была проведена двусторонняя нефрэктомия. После этой процедуры она провела несколько месяцев на ГД, чтобы обеспечить заживление ран и оценить, не предпочитает ли она этот вид лечения. Через некоторое время она попросила вернуть ее на ПД.

При повторном начале ПД у нее возникли проблемы с коррекцией гидратации из-за плохой ультрафильтрации. Первоначально предположили, что это проблема связана с катетером (версия исключена с помощью компьютерной томографии брюшины, которая также не выявила протечки). Были опасения, что повреждение мембраны могло развиваться

во время предыдущего периода ПД. Повторный ПЭТ выявил изменения по сравнению с исходным уровнем: D/PCr 0,7, УФ – 20 мл. Предпринята попытка использовать айкодекстрин, но от этого ситуация ухудшилась. Для дальнейшего прояснения картины был проведен тест на dipNa : она составила 12 ммоль/л через 1 час в SPA-тесте (с раствором глюкозы 3,86%), что указывает на отличный перенос свободной воды.

Интерпретация и вмешательство:

Повторное тестирование мембраны подтвердило, что собственная ультрафильтрационная функция мембраны осталась интактной и, следовательно, не являлась причиной ее несостоятельности ультрафильтрации. Причиной возникновения проблемы стало большое забрюшинное окно, сформировавшееся во время двусторонней нефрэктомии – настолько большое, что утечку нельзя было заметить при компьютерной томографии. Дефект оценен как неисправимый. Это также объясняло, почему айкодекстрин приводит к ухудшению ситуации (он всегда усугубляет протечки любого размера). Пациентка по своему выбору оставалась на АПД еще в течение года, используя два обмена с равными интервалами в дневное время и очень строгое ограничение жидкости – в качестве временного метода до тех пор, пока ей не удастся провести успешную трансплантацию от живого донора.

Высокая СППВ в начале ПД

57-летний мужчина, страдающий диабетом 2 типа, у которого 8 недель назад начат ПАПД.

Его режимом диализа были 4 обмена по 2 л с глюкозой 1,36%, но ему требуются обмены с глюкозой 2,27%, чтобы предотвратить увеличение веса. ИМТ составляет 31 кг/м². Остаточный объем мочи составляет 900 мл/сут, чистая УФ 600 мл/сут. Данные ПЭТ: D/PCr 0,8, объем УФ 220 мл (с использованием глюкозы 2,27%).

АД 147/68, при приеме полной дозы АПФ, очень незначительные отеки, содержание альбумина в плазме 29 г/л.

Интерпретация и вмешательство:

У пациента есть клинические признаки умеренного избытка жидкости (↑АД, отеки), при значимом диурезе. Скорость перитонеального переноса растворенных веществ (СППВ) повышена, что повышает риск смертности и госпитализации и, вероятно, является одной из причин снижения уровня альбумина в плазме крови, что может способствовать развитию отеков.

Прибавка в весе могла быть вызвана либо накоплением жидкости, либо жировыми отложениями; идеально было бы избежать избыточной нагрузки глюкозой.

Ультрафильтрация представляется довольно существенной, но при детальном рассмотрении выяснилось, что не учитывался дополнительный объем раствора (150 мл на мешок) – следовательно, у пациента чистая ультрафильтрация отсутствовала, и фактически он регулярно реабсорбировал 300 мл во время ночного обмена.

Варианты вмешательства следующие: (1) Добавьте к терапии высокую дозу петлевого диуретика и убедитесь, что хорошо контролируется гликемия. (2) Назначьте айкодекстрин для ночной экспозиции, (3) рассмотрите возможность использования АПД, который при таком объеме остаточной функции почек возможен в варианте с «сухим» днем; если пациенту нужен постоянный 24-часовой диализ для достаточного очищения, его можно комбинировать с айкодекстрином для дневной экспозиции раствора. (4) Если ни АПД, ни айкодекстрин недоступны, пациенту потребуется использовать более концентрированные растворы на ночь, чтобы предотвратить реабсорбцию жидкости.

Плохая собственная функция мембраны в начале ПД

41-летний этнический китаец, страдающий диабетом 2 типа (раннее начало) с множественными осложнениями со стороны мелких сосудов и шейной миелопатией из-за смещения диска.

С самого начала ПД (АПД, сухой день) проявились проблемы с водным балансом. На старте ПД у пациента был отмечен избыток жидкости (выраженный отек лодыжки).

Циклер выдавал тревожные сигналы по ночам, уровень УФ был переменным, часто требовался частый обмен с глюкозой 2,27% при увеличении веса. Объем мочи 800-1000 мл. При попытке использовать айкодекстрин получены разные объемы УФ, максимум 200 мл. Его настойчиво лечили от запоров и обследовали на предмет дисфункции катетера – ни то, ни другое не решило проблему. Дисфункция катетера уменьшилась на приливном ПД, но пациент продолжал бороться с избытком жидкости. Данные ПЭТ: D/PCr 0,79, УФ за 4 часа – 110 мл (с использованием 2,27% глюкозы). Величина dipNa через 1 час во время SPA-теста¹ (3,86% глюкозы) составила 5 ммоль/л.

Интерпретация и вмешательство:

Тесты мембранной функции пациента подтверждают, что несостоятельность ультрафильтрации реальна – и ее нельзя отнести к дисфункции катетера или запору. СППВ высокая, но способность к УФ непропорционально мала, как и транспорт свободной воды. Таким образом, имеется картина смешанной мембранной дисфункции, которая в данном случае

¹ SPA – standard peritoneal permeability analysis – стандартный анализ перитонеальной проницаемости (SPA) является модификацией и расширением ПЭТ: используется диализирующий раствор с глюкозой 1,36%, к которому добавляется декстран 70 (1 г/л) для расчета кинетики жидкости. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int.* 1995;48(3):866-75. doi: 10.1038/ki.1995.363.

присутствовала с самого старта ПД. Пока сохраняется остаточная функция почек, можно продолжать ПД, и ко времени описания случая пациент находится на лечении ПД более 12 месяцев. Однако, как только остаточная функция почек будет утрачена, ему потребуется плановый перевод на ГД или трансплантация.

Постепенное увеличение СППВ с последующим непропорциональным снижением способности к УФ

73-летняя женщина с ХБП неизвестной этиологии. У нее нет серьезных сопутствующих заболеваний, но она отказалась от трансплантации. При старте лечения с ПАПД, клинических проблем не возникло – у нее была значительная остаточная функция почек. Исходные показатели ПЭТ: соотношение D/P_{Cr} 0,59 и УФ через 4 часа 530 мл (с использованием 2,27% глюкозы). После трех лет лечения ультрафильтрация снизилась. Повторный ПЭТ показал, что СППВ быстро увеличилась: D/P_{Cr} 0,85 и объем УФ через 4 часа 207 мл (при использовании 2,27% глюкозы). За ночь происходила значимая реабсорбция жидкости, поэтому назначен айкодекстрин, но остаточная функция все еще была хорошей. Через пять лет ПД (в возрасте 78 лет) она все еще хорошо справлялась с ПД, объем диуреза составлял 1570 мл в день. Было отмечено, что она по-прежнему реабсорбирует жидкость; из-за длительного пребывания на ПД и с учетом предыдущих изменений мембраны был проведен дополнительные тесты для принятия совместного решения. D/P_{Cr} составляло 0,8, а УФ через 4 часа – 20 мл (с использованием 2,27% глюкозы). Величина $dipNa$ через 1 час во время SPA-теста (3,86% глюкозы) составил 7 ммоль/л.

Интерпретация и вмешательство:

Функция мембраны у этой женщины значительно изменилась с течением времени, что указывает на усиление перитонеального воспаления и развитие фиброза. Это не привело к клиническим проблемам из-за того, что у нее хорошо сохранился диурез. Вызывает некоторые опасения риск ИПС, но в ее возрасте относительная вероятность развития этого заболевания по сравнению с конкурирующим риском смерти от других причин очень мала. Пациентка решила остаться на ПД.

Развитие приобретенного повреждения собственно мембраны

65-летний мужчина с мембранозной нефропатией, заболеваниями периферических сосудов и ревматоидным артритом. Первоначальные результаты ПЭТ на старте ПД были следующими: D/P_{Cr} = 0,76, УФ 267 мл (при использовании 2,27% глюкозы). За ночь он реабсорбировал 1300 мл, что, несмотря на объем диуреза в 2000 мл, требовало использования все большего количества растворов высокой концентрации. Его перевели на АПД, и сначала результат был хорошим: УФ 300 мл в дневное время при использовании айкодекстрина, 1,36% глюкозы.

Еще через 12 месяцев пациент стал испытывать возрастающие трудности с поддержанием удовлетворительного баланса жидкости; для ночной экспозиции ему всегда требовался раствор с глюкозой 2,27%. У него все еще был некоторый диурез, ультрафильтрация была нестабильной (что вызывало беспокойство по поводу дисфункции катетера); было также подозрение, что пациенту не удастся придерживаться умеренного ограничения жидкости в 1200 мл/сут. Повторный ПЭТ показал незначительные изменения в СППВ, D/P_{Cr} = 0,81, и ухудшение УФ, 47 мл за 4 часа. Величина $dipNa$ через 1 час во время SPA-теста (3,86% глюкозы) 3 ммоль/л.

Интерпретация и вмешательство:

Несмотря на относительно короткое время нахождения на ПД, мембранная функция этого пациента претерпела значительные изменения, в результате чего произошло расхождение между динамикой транспорта свободной воды и СППВ. Тест показал, что это не было связано с дисфункцией катетера или соблюдением режима ограничения жидкости. Учитывая его нормальную исходную способность к УФ, состояние по определению является приобретенным изменением мембраны. Пациент не подходил для трансплантации из-за сопутствующих заболеваний и решил перейти на домашний гемодиализ при поддержке близких.

Словарь: Сокращения, описания и пояснения терминов

АПД (АПД)	Автоматизированный перитонеальный диализ. ПД проводится с использованием аппарата, который обеспечивает многократные короткие обмены, обычно в течение ночи. Длительная экспозиция раствора в брюшной полости происходит в течение дня и при наличии остаточной функции может быть пропущен.
AQP	Аквапорин – трансмембранный водный канал, предназначенный исключительно для молекул воды, который отвечает за транспорт свободной воды через эндотелий перитонеальных капилляров и посткапиллярных венул.
ПАПД	Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. ПД осуществляется с использованием 3-4 ручных обменов в течение суток; длительная экспозиция раствора в брюшной полости происходит в течение ночи.
D/P	Отношение концентраций в диализате и плазме; (например, для креатинина через 4 часа после введения раствора определяет скорость перитонеального переноса растворенных веществ (СППВ))
ИПС	Инкапсулирующий перитонеальный склероз

ТСВ	Транспорт свободной (от электролитов) воды. Доля ультрафильтрации, которая происходит по аквапоринам – по пути исключительно для воды. Вода называется свободной, поскольку она не содержит сопутствующих низкомолекулярных растворенных веществ, таких как натрий. Эта величина оценивается по dipNa .
ОСП	Осмотическая проводимость по отношению к глюкозе. Показатель эффективности мембраны в транспортировке жидкости при использовании глюкозы в качестве осмотического агента. Это произведение ультрафильтрационной способности перитонеальной мембраны (также обозначаемой как LpS – собственным свойством мембраны) и коэффициента осмотического отражения глюкозы (σ_g). Например, если УФ способность составляет 70 мкл/мин/мм рт.ст., а коэффициент отражения для глюкозы равен 5%, то ОСП составляет 3,5 мкл/мин/мм рт.ст.
МТАС	Коэффициент массопереноса – это максимальная скорость, с которой растворенное вещество может перемещаться через мембрану путем диффузии. Эта величина также называется произведением площади поверхности и проницаемости (PS) или диффузионной способностью. В трехпоровой модели PS выражается как средняя площадь пор по отношению к расстоянию диффузии ($A0/\Delta x$, измеряется в $\text{см}^2/\text{см}$). Например, средний МТАС в 12 мл/мин соответствует расстоянию диффузии 25 000 см. Знание МТАС креатинина позволяет оценить диффузионную способность многих других растворенных веществ с помощью их коэффициентов диффузии. Например, коэффициент диффузии глюкозы на 80% выше, чем у креатинина, и поэтому МТАС по креатинину, равный 12 мл/мин, соответствовал бы МТАС по глюкозе, равной 10 мл/мин. Распределительная модель показывает, что для растворенных веществ, которые транспортируются исключительно путем диффузии, общая диффузионная способность зависит от диффузионных способностей как стенки кровеносных капилляров, так и ткани, а также от эффективной площади поверхности брюшины, которая остается в контакте с перитонеальной жидкостью.
ПД	Перитонеальный диализ
ПЭТ	[Перитонеальный эквilibрационный тест – аббревиатура, избранная для созвучия с устоявшейся англоязычной аббревиатурой PET – peritoneal equilibration test], тест перитонеального равновесия
СППВ	Скорость перитонеального переноса растворенных веществ – скорость, с которой растворенные вещества малого молекулярного веса, например, креатинин, диффундируют через мембрану брюшины. Оцененный по ПЭТ, он отражает диффузионную способность рассматриваемого растворенного вещества (см. МТАС выше).
ТПМ	Трехпоровая модель
УФ	Ультрафильтрация. Объем жидкости, транспортируемой через мембрану из крови в диализат за время обмена. Способность к УФ относится к общей способности мембраны удалять жидкость в стандартных условиях. Чистая ультрафильтрация относится к количеству фактической ультрафильтрации за вычетом жидкости, реабсорбированной за время экспозиции диализирующего раствора.
dipNa	степень снижения концентрации натрия в диализате в результате транспорта свободной воды по аквапоринам; максимальна – через 60-90 минут (рисунок 1)

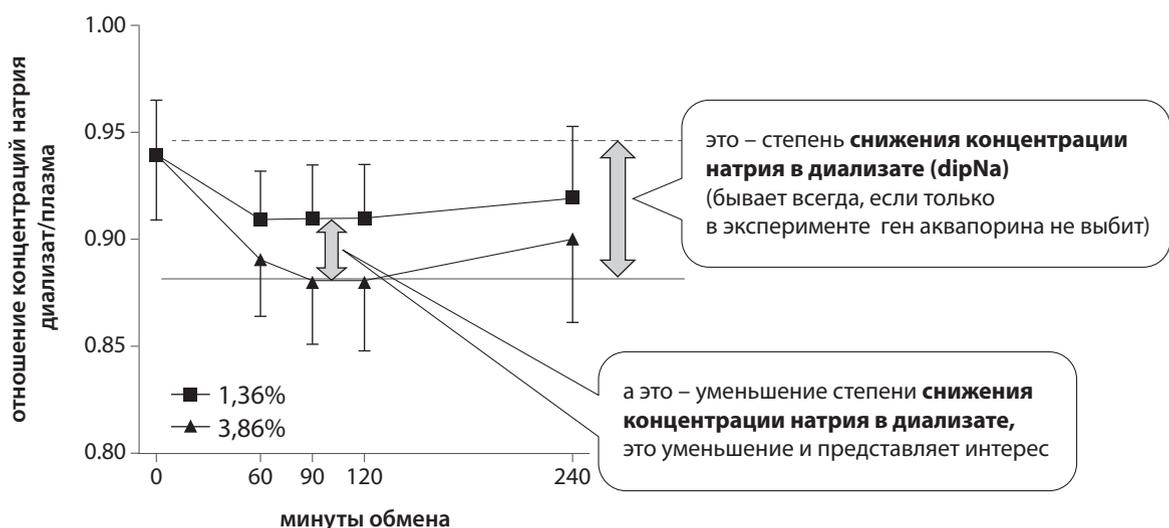


Рисунок 1. Степень снижения концентрации натрия в диализате (dipNa) и её изменения (при уменьшении концентрации глюкозы в растворе или в результате развития фиброза)

Комментарий к переводу Российского Диализного Общества «Рекомендаций Международного Общества Перитонеального Диализа по оценке дисфункции перитонеальной мембраны у взрослых: классификация, измерение, интерпретация и обоснование для вмешательства»

J. Morelle et al. Peritoneal Dialysis International, 2021, Vol. 41(4) 352-372.

А.М. Андрусев^{1,3}, А.Ю. Земченков²

¹ *Кафедра нефрологии ФДПО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»*

² *Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница»*

³ *АО Компания «Бакстер»*

В течение нескольких последних лет Международное Общество Перитонеального диализа (International Society for Peritoneal Dialysis – ISPD) опубликовало целый ряд практических рекомендаций, охватывающих широкий круг вопросов применения перитонеального диализа (ПД) в клинической практике заместительной почечной терапии (ЗПТ) у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) и с 5 стадией хронической болезни почек (ХБП). Большая часть этих рекомендаций являются обновлениями публиковавшихся ранее руководств по лечению диализных перитонитов, формированию перитонеального доступа или использованию ПД при ОПП [1-3]. Отдельно следует отметить Рекомендации по назначению высококачественного целенаправленного ПД, которые суммируют современные представления о широком круге вопросов: от эффективности терапии, с точки зрения поддержания адекватного уровня гидратации, а также достаточных клиренсов уремических токсинов и электролитов, до обеспечения максимально высокого качества жизни пациентов и использования ПД в условиях ограниченных материальных ресурсов [4]. Фактически новыми являются впервые разработанные ISPD совместно с GREX (Global Renal Exercise Network) клинические практические рекомендации по физической активности и упражнениям у пациентов, получающих терапию ПД [5]. И хотя положения этих рекомендаций базируются в значительной мере на мнениях экспертов, тем не менее они позволяют ответить на множество конкретных вопросов, возникающих в повседневной практике перитонеального диализа и касающихся возможно-

сти и разной степени интенсивности физической нагрузки при ПД, что весьма важно не только для снижения риска его различных осложнений и повышения его эффективности, но и для улучшения качества жизни пациентов, получающих лечение этим методом ЗПТ.

Рекомендации по оценке дисфункции перитонеальной мембраны у взрослых также можно считать в определенной мере новыми, хотя впервые группа экспертов ISPD опубликовала рекомендации по решению проблем недостаточной ультрафильтрации при ПД уже более 20 лет назад [6]. Однако эти рекомендации, во-первых, касались в фактически только транспорта воды и не затрагивали вопросов изменения с течением времени перитонеального транспорта растворенных веществ, а во-вторых, составлены были без использования системы классификации оценки доказательной силы (GRADE). Тем не менее на протяжении многих лет положения этих рекомендаций широко используются в клинической практике для оценки ультрафильтрационной функции перитонеальной мембраны и выбора оптимального назначения ПД с точки зрения поддержания эволеми.

Накопленные к настоящему времени знания о брюшине как об эффективной диализной мембране в значительной мере расширили представления о патофизиологии ее дисфункции при длительном ПД и позволили разработать целый ряд дополнительных тестов, не только для измерения ультрафильтрационной способности, но и для оценки перитонеального транспорта растворенных веществ и электролитов. Поэтому «Рекомендации по оценке дисфункции перитонеальной мембраны»

*Адрес для переписки: А.М. Андрусев
e-mail: a.andrusev@gmail.com*

*Corresponding author: А.М. Андрусев
e-mail: a.andrusev@gmail.com*

предлагают использовать комплексный и индивидуализированный подход для выбора оптимальной программы долговременного лечения на основе результатов исследования изменений функции брюшины. В тексте настоящих Рекомендаций приводятся некоторые термины, как уже давно предложенные, но относительно редко используемые в клинической в практике, так и относительно новые, которые, по мнению авторов, более точно описывают процессы, происходящие в брюшине при перитонеальном диализе, но, возможно, еще не стали привычными для практикующих врачей. В связи с этим авторы перевода Рекомендаций сочли целесообразным дать короткие комментарии к нескольким основным определениям, которые используются в этой публикации.

Одним из таких терминов является «скорость перитонеального переноса растворенных веществ» (СППВ) {peritoneal solute transfer rate – PSTR}, которым авторы фактически заменили предложенное Z. Twardowsky в 1987 [7] и уже устоявшееся описание транспортных характеристик брюшины на основе результатов классического теста перитонеального равновесия: высокий, средне-высокий, средне-низкий, низкий (high, high average, low average, low) перитонеальный транспорт. При этом следует отметить, что определять СППВ авторы Рекомендаций предлагают в виде «отношения D/P по креатинину к концу 4-часового периода экспозиции раствора в брюшной полости в ПЭТ», в трактовке результатов которого, как известно, распределение по типу транспорта проводится на основе именно измерения коэффициента просеивания для креатинина и коэффициента отражения для глюкозы (от высоких до низких коэффициентов), а ультрафильтрация (УФ) оценивается как разность между введенным объемом диализирующего раствора и объемом выведенного диализата. Тем не менее, по мнению авторов, термин «скорость перитонеального переноса растворенных веществ» более полно описывает функцию перитонеальной мембраны. Однако этот показатель не удастся распределить по точно очерченным категориям (высокая, средняя, низкая СППВ), так как это «нормально распределенная непрерывная величина, которая из-за эффекта центра или страны не может быть четко разделена по пороговым значениям». Возможно, использование положений настоящих Рекомендаций и более широкое внедрение дополнительных тестов для оценки дисфункции брюшины приведет к постепенной полной замене термина «показатель транспортных характеристик перитонеальной мембраны» на «скорость перитонеального переноса растворенных веществ». Но нам представляется, что применение описания категорий перитонеального транспорта в терминах, предложенных создателем классического теста перитонеального равновесия, все еще оправдано и вполне подходит для выбора программы ПД на основании

ПЭТ, когда речь не идет о крупных многоцентровых сравнениях транспортных свойств брюшины в больших популяциях, а решается определенная клиническая задача для конкретного пациента в условиях рутинной клинической практики в данном диализном центре.

При описании диагностики дисфункции собственно перитонеальной мембраны авторы настоящих Рекомендаций используют термины «осмотическая проводимость по глюкозе» (ОСП) и «степень снижения концентрации натрия в диализате» (sodium dip – dipNa).

Осмотическая проводимость по глюкозе – важный показатель, который отражает не только интенсивность осмоса, индуцированного глюкозой, но и распределение направлений диффузионного потока растворенных веществ и воды внутри перитонеальной мембраны и описывается в терминах дистрибутивной модели. Первично концепция этой модели [8] объясняла различия интенсивности диффузионного потока (при одной и той же концентрации глюкозы в объеме диализирующего раствора, контактирующего с брюшиной), главным образом, расстоянием от капилляра до мезотелия (именно поэтому в процесс диализа вовлечены в большей мере поверхностные капилляры). В дальнейшем, в рамках развития волоконно-матриксной модели, было высказано также предположение, что увеличение толщины субмезотелиальной компактной зоны и изменение ее свойств из-за изменения структуры (повышение резистентности), приводит к кажущемуся «относительному снижению» концентрационного градиента, создаваемого глюкозой в растворе и, соответственно, препятствует процессам транспорта [9-11]. Еще одним фактором, влияющим на перитонеальный транспорт, является гликокаликс капилляра, структура которого в новых, быстрорастущих сосудах (неоангиогенез) неполноценна или он совсем отсутствует, что значительно повышает проницаемость эндотелия [12].

С учетом современных представлений об этих двух моделях перитонеальной мембраны, ОСП можно описать следующим образом: глюкоза постоянно проникает в субмезотелиальную зону с самого начала экспозиции диализирующего раствора и до определенного момента концентрация глюкозы в интерстиции ниже, чем в брюшной полости, но выше, чем в просвете капилляра. Эта «интерстициальная» глюкоза выступает своего рода «направляющей» для осмотического потока из капилляра в полость брюшины. Графически это можно представить, как вектор направления/проведения растворимых веществ и воды от точки в просвете капилляра в интерстиций и затем в брюшную полость. Градиент концентраций между просветом капилляра и пространством брюшины не дает отклониться этому вектору, а интерстициальная жидкость с растворенной в ней глюкозой выступает в роли

«проводника» диффузионного потока растворенных веществ и потока свободной воды.

Второй важный термин, описывающий изменение ультрафильтрационной способности брюшины – «степень снижения концентрации натрия в диализате» (dipNa). Изменение концентрации натрия в диализате через определённые временные интервалы после начала экспозиции диализирующего раствора в ПЭТ отражает эффективность транспорта свободной воды (ТСВ) по аквапоринам. Эффект разбавления натрия в диализате был отмечен достаточно давно, еще до описания роли аквапоринов в ТСВ, и именно этот феномен во многом послужил основанием для предположения о наличии в перитонеальной мембране специальных «транселлюлярных» пор, которые в трехпорной модели были описаны как ультрамалые, с радиусом около 4-5 Å [13]. Позже, после появления описания структуры и механизма работы транспортных белков – аквапоринов [14] стало очевидно, что именно эти водные каналы и выполняют роль ультрамалых пор, отвечающих за ТСВ в перитонеальной мембране. С учетом того, что транспорт воды, индуцированный аквапоринами, наиболее интенсивен в условиях большого осмотического градиента, наибольший объем ультрафильтрации, фиксирующейся при введении в брюшную полость максимально концентрированных диализирующих растворов (3,86-4,25% глюкозы), объясняется именно значительным объемом транспорта свободной (от натрия) воды кото-

рой обеспечивается аквапоринами. Таким образом оценка изменения кривых просеивания натрия (графики изменения показателя отношения D/P натрия) в тесте перитонеального равновесия [15] или степень изменения концентрации натрия в диализате (от исходной) [16] можно использовать в клинической практике для оценки аквапорин-опосредованной ультрафильтрационной способности брюшины и динамики ее изменения с течением времени [17]. Это, в свою очередь, открывает возможность проактивных изменений программы лечения с целью снижения риска гипергидратации и связанных с ней осложнений у пациентов, получающих ЗПТ методом перитонеального диализа.

В заключение, следует отметить, что сегодня, при успехах достигнутых в совершенствовании подходов к профилактике и терапии диализных перитонитов и существенном снижении их частоты [3], проблемы, связанные с нарушением функции перитонеальной мембраны и проявляющиеся снижением транспорта воды и/или растворенных веществ, занимают второе место по значимости и начинают конкурировать с инфекционными осложнениями ПД в структуре причин перевода больных на гемодиализ [18-20]. В связи с этим подходы к диагностике дисфункции брюшины и алгоритмы коррекции этих нарушений, представленные в настоящих Рекомендациях следует рассматривать как весьма своевременные и необходимые для широкого внедрения в клиническую практику ПД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. *Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM et al.* Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int.* 2019 Sep-Oct;39(5):414-436. doi: 10.3747/pdi.2018.00232.
2. *Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, et al.* ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Peritoneal Dialysis International.* 2021;41(1):15-31. doi:10.1177/0896860820970834
3. *Li PK, Chow KM, Yeungjee Cho Y et al.* Рекомендации ISPD: обновление 2022 года по профилактике и лечению диализного перитонита. *Клиническая нефрология.* 2022; 4:64-99.
4. *Brown EA, Blake PG, Boudville N et al.* International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International.* 2020;40(3):244-253. doi:10.1177/0896860819895364
5. *Bennett PN, Bohm C, Harasemiv O, et al.* Physical activity and exercise in peritoneal dialysis: International Society for Peritoneal Dialysis and the Global Renal Exercise Network practice recommendations. *Peritoneal Dialysis International.* 2022;42(1):8-24. doi:10.1177/08968608211055290
6. *Mujais S, Nolph K, Gokal R et al.* Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-21. PMID: 11098926.
7. *Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R et al.* Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bulletin* 1987;7:138-147
8. *Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS.* A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol.* 1984;246(4 Pt 2):R597-607. doi: 10.1152/ajpregu.1984.246.4.R597.
9. *Rippe B, Venturoli D.* Simulations of osmotic ultrafiltration failure in CAPD using a serial three-pore membrane/fiber matrix model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(3):F1035-43. doi: 10.1152/ajprenal.00251.2006.
10. *Flessner MF.* The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F433-F442
11. *Flessner MF.* Peritoneal ultrafiltration: mechanisms and measures. *Contrib Nephrol.* 2006;150:28-36. doi: 10.1159/000093482.
12. *Flessner MF.* Endothelial glycocalyx and the peritoneal barrier. *Perit Dial Int.* 2008;28(1):6-12. PMID: 18178940.

13. Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int.* 1991;40(2):315-25. doi: 10.1038/ki.1991.216.
14. Agre P, Preston GM, Smith BL et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 2):F463-76. doi: 10.1152/ajprenal.1993.265.4.F463.
15. Heimbürger O, Wanienski J, Werynski A et al. Dialysate to plasma solute concentration (D/P) versus peritoneal transport parameters in CAPD. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(1):47-59. PMID: 8177476.
16. Ni J, Verbatz JM, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, Verkman AS, Devuyst O. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006;69(9):1518-25. doi: 10.1038/sj.ki.5000285.
17. Gomes AM, Fontán MP, Rodríguez-Carmona A et al. Categorization of sodium sieving by 2.27% and 3.86% peritoneal equilibration tests--a comparative analysis in the clinical setting. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3513-20. doi: 10.1093/ndt/gfp319.
18. Kawanishi H, Marshall MR, Zhao J et al.; Japan PDOPPS Study Committee. Mortality, hospitalization and transfer to haemodialysis and hybrid therapy, in Japanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2022;42(3):305-313. doi: 10.1177/08968608211016127.
19. Elphick E, Holmes M, Tabinor M et al. Outcome measures for technique survival reported in peritoneal dialysis: A systematic review. *Perit Dial Int.* 2022;42(3):279-287. doi: 10.1177/0896860821989874.
20. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(12):779-793. doi: 10.1038/s41581-022-00623-7.

Дата получения статьи: 21.04.2023

Дата принятия к печати: 22.04.2023

Submitted: 21.04.2023

Accepted: 22.04.2023