

Сахарный диабет и перитонеальный диализ

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова, П.Х. Джанашия

Российская медицинская академия
последипломного образования МЗ РФ
(ректор - член-корр. РАМН Л.К. Мошетова);
городская клиническая больница им. С.П. Боткина
(главный врач - проф. В.Н. Яковлев), Москва

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у 40-45% больных обоими типами сахарного диабета (СД). Учитывая широкую распространенность СД в промышленно развитых странах (4-5% в общей популяции), непрерывный рост заболеваемости СД и увеличение продолжительности жизни этих больных, специалисты прогнозируют существенный рост распространенности диабетического поражения почек. Уже сейчас ДН является самой частой причиной уремии среди взрослого населения в США и Европе, объединяя более трети больных, получающих заместительную почечную терапию [10, 147]. В первую очередь это относится к больным сахарным диабетом 2 типа, удельный вес которых среди диабетической популяции достигает 90% [6].

Поскольку у большинства больных СД наряду с нефропатией имеются распространенные поражения различных органов и систем, включая ретинопатию и выраженную сердечно-сосудистую патологию, выбор метода заместительной терапии имеет особое значение для этой категории больных.

Предпочтительным видом лечения ДН остается трансплантация почки (с одновременной трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы), обеспечивающая лучшее качество жизни больным СД [2] и коррекцию не только уремических, но и в ряде случаев диабетических осложнений. В то же время больным с тяжелыми поражениями периферических сосудов, сосудов сердца и мозга трансплантация почки не показана, и выбор терапии ограничивается перитонеальным диализом (ПД) или гемодиализом (ГД).

К 1997 г. около 830 тыс. больных в мире находились на диализе, из них 115 тыс. (14% от всей диализной популяции) - на ПД. За последние 5 лет популяция больных на ПД увеличивается в среднем на 7,5% в год, что связано с улучшением техники и качества диализа [3].

В сравнении с ГД **основными медицинскими преимуществами** ПАПД являются постоянная на протяжении суток ультрафильтрация (УФ), отсутствие дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему и резких колебаний биохимических показателей, более надежный контроль гипертензии, сохранение на более длительный срок остаточной функции почек, исключение гепаринизации, ухудшающей течение диабетической ретинопатии, возможность интраперитонеального введения инсулина, близко имитирующего физиологические процессы и избавляющего пациентов от многочисленных подкожных инъекций.

Основными социальными преимуществами ПАПД являются возможность проведения заместительной терапии больным, проживающими далеко от центра ГД, лечение на дому, свобода передвижения, гибкий график, не препятствующий непрерывной трудовой деятельности. При выборе диализной терапии необходимо учитывать как медицинские, так и социальные преимущества метода.

Несмотря на совершенствование диализной техники, результаты заместительной терапии у больных СД много хуже, чем при уремии недиабетической этиологии: около половины больных СД не выживают свыше 2 лет, только один из пяти, получающих диализ, способен на большую, чем личный уход, деятельность.

По данным L.U.Mailloux и соавт. [13], ожидаемая продолжительность жизни больных без СД в возрасте от 40 до 44 лет на ГД или ПД составляет 7-10 лет (в зависимости от расы) и 4-5 лет - для больных в возрасте от 60 до 64 лет. В первый год выживаемость больных СД на ПД и ГД приблизительно одинакова - 75%, через 10 лет выживаемость больных СД на ГД не превышает 5%; на ПД такие больные практически отсутствуют.

Из 19 больных СД, начавших лечение ПАПД в отделении гемодиализа больницы им. С.П.Боткина в 1995 г., к настоящему времени его продолжают 9 человек (47%). Умерли 6 больных в возрасте от 29 до 74 лет. Причиной смерти 2 пациентов послужило повторное острое нарушение мозгового кровообращения (средний возраст 53 года), 2 – острая коронарная недостаточность (средний возраст 42 года), 2 больных – отек легких. Четверо больных от 35 до 62 лет были переведены на программный гемодиализ: трое в связи с неадекватностью ПАПД, четвертый – после операции на брюшной полости. В первый год ПАПД умер 1 больной СД (повторное ОНМК), более 4 лет лечение ПАПД получали 4 больных СД.

Среди 31 пациента с терминальной уреимией без СД, получавших лечение ПАПД в те же сроки и не отличавшихся от больных диабетом по демографическим и антропометрическим данным, к настоящему времени его продолжает 21 человек (68%). Умерли 4 больных (13%); причиной смерти послужили ИМ (больной 62 лет), ОНМК (больной 64 лет), рак гортани (больной 70 лет) и грибковый перитонит (больная 43 лет). Трансплантация почки была произведена 6 больным (19%). Кумулятивная выживаемость и ожидаемая продолжительность жизни на ПАПД у больных СД и без диабета (метод Kaplan-Meier) представлена в табл. 1.

Выживаемость и ожидаемая продолжительность жизни больных СД на ПАПД в нашем исследовании достоверно меньше ($p=0,001$), нежели

Таблица 1

Ожидаемая продолжительность жизни у больных на ПАПД ($M \pm m$)			
Группы	Ожидаемая продолжительность жизни у больных на ПАПД, годы	Кумулятивная выживаемость, %	
		2-летняя	3-летняя
Больные СД	$3,0 \pm 0,4$	$66 \pm 11,5$	39 ± 14
Больные без СД	$4,2 \pm 0,25$	92 ± 5	83 ± 10

больных без диабета, что продемонстрировано на рис. 1. Различий в выживаемости больных СД 1 типа и СД 2 типа мы не обнаружили ($p=0,2$).

Во время лечения ПАПД у больных СД наблюдались характерные сосудистые и неврологические осложнения. У 2 больных развилась гангрена, потребовавшая у 1 больного ампутации левой ноги до верхней трети бедра, у 1 – ампутации фаланги первого пальца стопы; у 4 больных СД диагностирована “диабетическая стопа”.

Следует отметить, что 74% больных СД поступали на лечение в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном декомпенсацией диабета, выраженными явлениями гипергидратации, гиперкалиемией и декомпенсированным метаболическим ацидозом, что предопределило неэффективность терапии.

В настоящее время наиболее объективным критерием адекватности ПАПД считают определение суммарного недельного клиренса мочевины (КТ/V), предложенного в 1985 г. F.Gotch и J.Sargent [5] для оценки адекватности гемодиализа. P.R.Keshavian [11,12] и F.A.Gotch [4] адаптировали индекс КТ/V для оценки адекватности ПД, где К – суммарный недельный клиренс мочевины (л/сут), Т – время (сут), V – объем распределения мочевины (л), который рассчитывается по формуле [9].

До настоящего времени нет единого мнения, при каких показателях КТ/V и суммарного недельного клиренса креатинина (СННК) лечение ПАПД можно считать адекватным. Согласно Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) guidelines, 2000, лечение является адекватным при КТ/V не менее 2,0 за неделю и СННК не менее 60 л/нед·1,73 м². Раньше минимальными значениями КТ/V считали 1,7 за неделю и 50 л/нед·1,73 м² для СННК.

У наблюдавшихся нами больных СД на момент начала ПАПД КТ/V $\geq 2,0$ был только у 12% ($2,05 \pm 0,07$) и у 36% больных без диабета ($2,150 \pm 0,17$). Только у 41% больных СД на начало ПАПД КТ/V был более 1,7; ко 2-му году лечения пациентов с КТ/V $> 1,7$ среди больных диабетом не было.

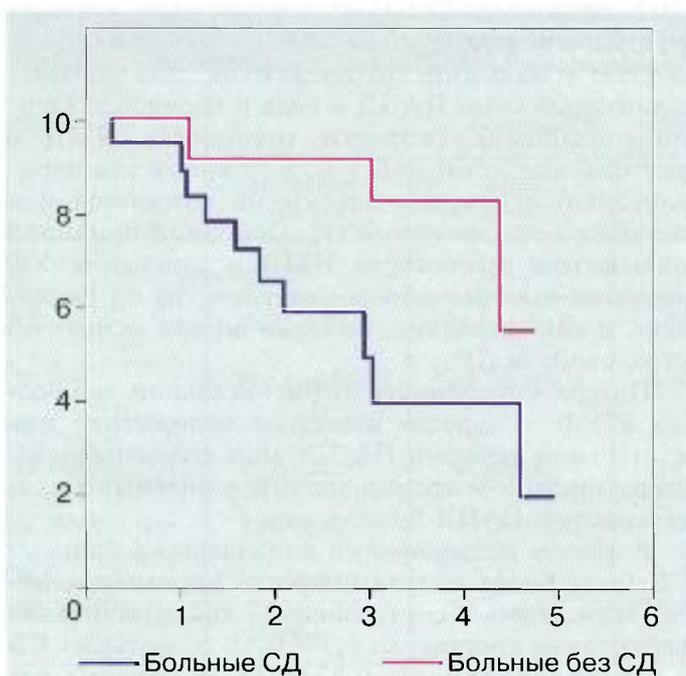


Рис. 1. Выживаемость больных на ПАПД.

Канадско-американское 5-летнее проспективное многоцентровое исследование (CANUSA) [1], включавшее 680 пациентов на ПАПД, из которых у 88 длительность лечения достигла 2 лет, показало, что снижение КТ/V на 0,1 повышает относительный риск смерти на 5%, снижение СННК на 5 л/нед·1,73 м² - на 7%, а КТ/V 2,1 и СННК 70 л/нед·1,73 м² связаны с 78% предполагаемой 2-летней выживаемостью.

На адекватность ПАПД влияют остаточная функция почек и масса тела: от массы тела зависит объем распределения мочевины и, следовательно, КТ/V, а клубочковая фильтрация (КФ) определяет ренальный клиренс мочевины.

По мнению [17], у больных СД начинать диализ рекомендуется при клиренсе креатинина 8-10 мл/мин, в отличие от больных без диабета, где рекомендуемый для начала лечения ПАПД клиренс креатинина составляет 5 мл/мин. Согласно рекомендациям United States Health Care Financing Administration (HCFA) guidelines (1995), у больных СД диализ следует начинать еще раньше: при клиренсе креатинина не менее 15 мл/мин и уровне креатинина сыворотки менее 6 мг/дл, у больных без диабета - соответственно при 10 мл/мин и 8 мг/дл.

В нашем исследовании КФ на начало ПАПД составила 2,4 мл/мин и снижалась как у больных диабетом, так и у больных без диабета, однако разными темпами. К концу 1-го года лечения КФ у больных без СД снизилась в 1,7 раза по отношению к исходному, у больных диабетом - в 3,8 раза; ко 2-му году снижение составило 8,6 и 6,7 раз соответственно (рис 2). Таким образом, дальнейшее ухудшение адекватности ПАПД у больных СД было обусловлено более значительным

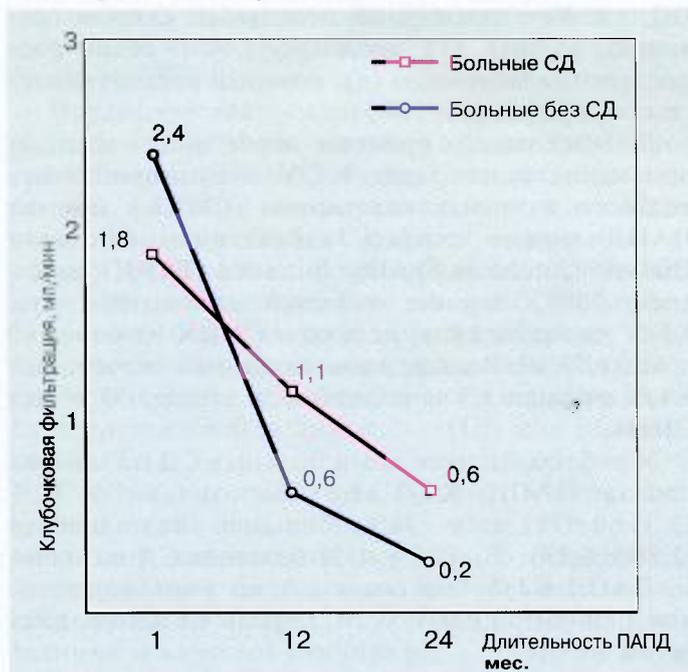


Рис. 2. Темпы снижения КФ у больных СД и без СД.

снижением ренального клиренса мочевины, составившим ко 2-му году лечения 0,09 мл/мин у больных СД и у больных без диабета ($p=0,04$) - 0,28 мл/мин.

Транспорт веществ при ПД является размерселективным и осуществляется через поры в стенке капилляров и посткапиллярных венул.

Малые поры имеют радиус 40-50 Å, не проницаемы для альбумина и служат для транспорта мочевины, креатинина и других веществ с небольшой молекулярной массой. Через крупные поры (100-200 Å), составляющие менее 0,1% от общего количества, осуществляется транспорт макромолекул и протеинов. Ультрамалые поры (4-6 Å), участвующие только в осмотическом транспорте воды, являются, по существу, водными каналами, образованными белком аквапорином, и обеспечивают транспорт воды не только через перитонеальную мембрану, но и через стенку различных клеток, например, эритроцитов, сперматозоидов, клеток собирательных канальцев почек, обеспечивая, таким образом, реабсорбцию воды и т.д.

Поступление веществ из перитонеального микроциркуляторного русла в находящийся в брюшной полости диализирующий раствор (ДР) происходит путем диффузии, т.е. транспорта по градиенту концентрации, и конвекции, когда частицы перемещаются через мембрану с током жидкости под воздействием разницы гидростатического и осмотического давления, создаваемой присутствием в ДР глюкозы. Градиент гидростатического давления в ходе ПД определяется разностью между внутрибрюшным давлением, равным 8 мм рт. ст. в положении лежа и 20 мм рт. ст. при ходьбе, и гидростатическим давлением в перитонеальных капиллярах, не превышающим 17 мм.рт.ст. Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах брюшины равно 26 мм рт. ст., но крайне невелико в ДР из-за низкого содержания в нем белка.

Состояние перитонеального транспорта оказывает огромное влияние на течение диализа и исход у больных на ПАПД. В первые 3 года лечения ПАПД способность к УФ и перитонеальный транспорт низкомолекулярных веществ (НМВ) характеризуются относительной стабильностью у большинства пациентов. Для больных с длительностью ПАПД 4 года и более характерно повышение скорости транспорта НМВ и уменьшение истинной УФ, в то время как перитонеальный клиренс альбумина снижается или остается без изменений [8]. Основной причиной повышения транспорта НМВ и снижения УФ является быстрая абсорбция глюкозы из диализата, и как следствие, быстрая потеря осмотических свойств ДР.

Потеря способности перитонеальной мембраны к УФ - хорошо известное осложнение при длительном лечении ПАПД: риск развития недостаточности УФ превышает 50% у больных с длительностью ПАПД более 6 лет.

В нашем исследовании изначально у больных СД была более низкая скорость перитонеального транспорта: соотношение диализат/плазма креатинина составляло $0,74 \pm 0,15$ у больных СД в противоположность $0,82 \pm 0,13$ у больных без диабета ($p=0,050$). Через 2 года лечения пациен-

тов с низкой скоростью перитонеального транспорта среди наших больных не было, около 75% пациентов были высокими и относительно высокими транспортерами. И если у больных без диабета показатели транспорта НМВ через 2 года лечения почти не отличались от исходных, то у больных СД была отмечена тенденция к повышению скорости перитонеального транспорта.

Объем жидкости, удаляемой в процессе ПД (ультрафильтрация), зависит от концентрации глюкозы в ДР, которая может составлять 1,5, 2,5 или 4,25 г/дл. Поскольку УФ протекает практически постоянно, больные не нуждаются в ограничении питьевого режима, что существенно отличает ПД от программного гемодиализа. Объем УФ подбирается индивидуально с учетом остаточного диуреза.

В результате постоянной абсорбции глюкозы из брюшной полости и ее избыточного поступления в организм (100-150 г/сут или 300-600 ккал/сут) у больных усугубляются липидные сдвиги, развивается ожирение и прогрессирует атеросклероз. В последнее время предпринимаются настойчивые попытки замены глюкозы в ДР другими осмотическими агентами – крахмалом, изомером глюкозы изодекстрином, аминокислотами.

В 50% случаев летальность на заместительной почечной терапии обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями, что связано с особенностями больных: более 40% имеют СД; средний возраст около 60 лет и более, а у 20% – свыше 75

лет; наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии [16]. Так, только у 27% больных, поступающих на лечение ГД или ПД, регистрируются нормальные показатели ЭХО-КГ. Три фактора, общие для всей популяции “диализных” пациентов, способствуют развитию ИБС, увеличивают сердечно-сосудистую смертность: артериальная гипертония, которая выявляется приблизительно у 80% больных, начинающих диализ; гипертрофия левого желудочка как следствие артериальной гипертонии и хронической анемии и дислипидемия и как наиболее частое ее проявление – гипертриглицеридемия. В нашем наблюдении при ЭХО-КГ гипертрофия левого желудочка была выявлена у 18 больных СД (95%) и у 29 больных без диабета (92%). 3 больных СД до поступления на лечение ПАПД перенесли острый инфаркт миокарда, 2 – острое нарушение мозгового кровообращения, у 3 больных СД была стенокардия напряжения, у 1 – нарушение сердечного ритма. Артериальная гипертония отмечалась у всех больных, поступивших на ПАПД. Динамика изменений липидного профиля отражена в табл. 2.

Гиперхолестеринемия на ПАПД была характерна как для больных СД, так и больных без диабета (ОХ>200 мг/дл в обеих группах). Уровень триглицеридов (ТГ) у больных без диабета не превышал норму (до 195 мг/дл) за весь промежуток исследования (9 мес), тогда как для больных СД была характерна гипертриглицеридемия, причем изначально у больных СД уровень ТГ был достоверно выше, чем у больных

Таблица 2

Динамика уровней ХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП (мг/дл) у больных СД и без диабета (M ± m)

Параметры	Больные СД			Больные без диабета		
	исходные данные	через 3 мес	через 9 мес	исходные данные	через 3 мес	через 9 мес
	1	2	3	4	5	6
ХС	244,2± 72,5	242,4± 60,0	259,2± 69,7	209,2± 23,0	223,5± 23,0	247,1± 47,3
ТГ	206,4± 118,3 (3,4)	238,2± 182,0	258,6± 84,4 (1)	134,2± 47,2 (1)	144,2± 47,2	189,8± 72,7
ХС ЛВП	49,6± 38,6*	41,0± 18,2	33,3± 5,5*	56,2± 14,9	46,3± 14,9	40,6± 12,5
ХС ЛНП	150,0± 62,3	169,2± 54,8	174,2± 57,9	126,2± 24,7 (6)	148,4± 24,7	168,5± 38,6 (4)
ХС ЛОНП	36,1± 13,9 (3,4)	31,3± 12,8	51,7± 16,9(1)	26,9± 9,4 (1)	28,8± 9,4	37,9± 14,5

Примечание. В скобках указаны группы, в сравнении с которыми установлены достоверные (p<0,05) различия;

* - 0,1>p>0,05 внутри групп.

без диабета (206,4 мг/дл против 134,2 мг/дл, $p=0,03$, соответственно). У больных СД было также отмечено повышение уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП): 36,1 мг/дл против 26,9 мг/дл у больных без диабета, $p=0,035$. При сравнении показателей липидного профиля внутри исследуемых групп наблюдалась тенденция к снижению уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) (антиатерогенного фактора) у больных диабетом (49,6 мг/дл против 33,3 мг/дл, $p=0,09$ соответственно).

Таким образом, усугубление липидных сдвигов в процессе лечения способствует прогрессированию атеросклероза. Причиной смерти 70% больных СД в нашем исследовании стали осложнения ИБС (ИМ, ОНМК). Помимо атеросклероза, частой причиной заболеваемости и летальности (15-20%) у больных на ПАПД остаются перитониты, несмотря на уменьшение их частоты благодаря использованию современных вспомогательных средств.

Своевременный и правильный отбор больных на лечение ПАПД, постоянный контроль за адекватностью лечения, удовлетворительная коррекция гликемии и профилактика риска ИБС на додиализном этапе являются основными задачами клиницистов при лечении больных СД. В России возможность использования ПАПД в лечении терминальной уремии у больных СД приобретает особое значение в связи с

трудностями в проведении трансплантации почки для подавляющего большинства больных диабетом и недостаточной обеспеченностью гемодиализом.

Литература

1. Canada-U.S.A. (CANUSA). // J. Am. Soc. Nephrol. - 1996. - Vol.7. - P.198-207.
2. Friedman E.A. // Semin. Dial. - 1991. - Vol.4. - P.13-14.
3. Gokal R. // Perit. Dial. Int. - 1999. - Vol.19. - (Suppl.2). - P.S11-15.
4. Gotch F.A. // Advances in peritoneal dialysis. - 1990. - Vol.6. - P.178-180.
5. Gotch F.A., Sargent J.A. // Kidney int. - 1985. - Vol.28. - P.526-534.
6. Harris M.I. // Diabetes Care. - 1998. - Vol.21. - (Suppl.3). - P.11-14.
7. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P., Michael C. // Nephrol. Dial. Transplant. - 1989. - Vol.4. - P.859-863.
8. Heimb_rger O., Wang T., Lindholm B. Alterations in water and transport with time on peritoneal dialysis. // Perit. Dial. Int. - 1999. - Vol.19. - (Suppl.2). - P.S83-90.
9. Hubin Gao, Susie Q. Lew, Claudio Ronco, Gary G. Mishkin, Juan P. Bosch. // J. Nephrol. - 1999. - Vol.12. - P.184-189.
10. Ibrahim H.A.A., Vora J.P. // Best. Pract. and Research Clin. Endocrinol. and Metab. - 1999. - Vol.13. - No.2. - P.239-264.
11. Keshaviah P.R. // Kidney Int. - 1990. - Vol.43. - (Suppl.40). - P.S28-S38.
12. Keshaviah P.R., Nolph K.D., Van Stone J.C. // Perit. Dial. Int. - 1989. - Vol.9. - P.257-260.
13. Mailloux Lionel U, Henrich William L. // Up to date online. - 2000. - May 3. - P.1-7.
14. Markell M.S., Friedman E.A. // Semin. Nephrol. - 1990. - Vol.10. - P.274-286.
15. NKF-DOQI guidelines: PD adequacy: V. // Up to date online. - 2000. - P.1-3.
16. Prichard S. // Perit. Dial. Int. - 1999. - Vol.19. - (Suppl.2). - P.S133-137.
17. Stojimovic B., Nestic V. // Srp. Arh. Celok. Lek. - 1998. - Jul-Aug;126 (7-8). - P.277-282.