

© Н.Я.Губарь, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-08

Н.Я. Губарь, А.В. Смирнов, Е.Д. Суглобова

СОВРЕМЕННЫЕ КОНВЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ I

N.Ya. Gubar, A.V. Smirnov, E.D. Suglobova

MODERN CONVECTION METHODS OF THERAPY OF CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS. COMMUNICATION I

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: гемодиализация, конвекция, диффузия, гемодиализ.

Key words: hemodiafiltration, convection, diffusion, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к методикам экстракорпоральной детоксикации основан на разработке технологий, направленных на уменьшение осложнений, у больных, страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих терапию гемодиализом (ГД). Общее увеличение продолжительности жизни пациентов на хроническом гемодиализе приводит к тому, что показатели выживаемости, смертности, кардио-васкулярных осложнений, нарушений Са-Р обмена выходят на первый план [1]. Однако, сам по себе гемодиализ не способен адекватно корригировать весь спектр осложнений, возникающий при длительной уремии с одной стороны, и с другой, при коррекции этой патологии данным вариантом заместительной почечной терапии. В качестве альтернативного метода заместительной терапии может быть рассмотрена гемодиализация (ГДФ).

Следует обратить внимание на то, что ГДФ объединяет и конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса, формируя мощный процесс, максимизирующий удаление широкого спектра веществ: то есть помимо перехода низкомолекулярных веществ по градиенту концентрации, происходящего во время рутинного диализа, в ходе конвекции возникает сопряженный транспорт больших объемов жидкости и растворенных в ней средномолекулярных веществ. Такой значительной ультрафильтрации с одновременным массопереносом удается достичь благодаря увеличению скорости потока крови и диализирующего раствора, а также использованию высокопроницаемых мембран [2]. Массивная ультрафильтрация, сопровождающаяся удалением больших объемов жидкости,

происходит одновременно с инфузией адекватных объемов замещающего раствора. Таким образом, из крови больного, страдающего терминальной стадией ХПН, элиминируется широкий спектр низко- и средномолекулярных веществ [3].

Диффузионный процесс, являющийся основным физическим принципом гемодиализа, как известно, определяется градиентом концентрации компонентов между плазмой крови пациентов и диализирующим раствором. В общем случае интенсивность перемещения конкретного вещества (i-ого компонента) из одного указанного жидкостного пространства (кровь) в другое (диализирующий раствор) будет являться функцией градиента химического потенциала, если вещество – неэлектролит [4]:

$$\text{grad } \mu_i = \text{grad } a_i \quad (1)$$

$$\text{так как } \mu_i = \mu_i^o + \frac{RT \ln C_i}{F} + \frac{RT \ln \gamma_i}{F}$$

где μ_i – химический потенциал i-ого компонента

μ_i^o – стандартный химический потенциал

a_i – активность i-ого компонента

C_i – концентрация i-ого компонента

γ_i – коэффициент активности i-ого компонента

(то есть коэффициент, характеризующий взаимодействие i-ого компонента с остальными компонентами)

R – газовая постоянная

T – абсолютная температура

F – число Фарадея;

и функцией градиента электрохимического потенциала, если вещества – электролиты:

$$\text{grad } \bar{\mu}_j = \text{grad } a_j + ZF \text{ grad } \varphi \quad (2)$$

$$\text{Так как } \bar{\mu}_j = \bar{\mu}_j^o + \frac{RT}{F} \ln \gamma_j + ZF \varphi$$

где Z – заряд иона

ϕ – электрический потенциал в данной точке.

Эффективность удаления компонентов из пространства крови пациента также непосредственно определяется характеристиками диализной мембраны, то есть параметрами, влияющими на скорость трансмембранной диффузии: размерами, формой и локальным зарядом пор, их плотностью и общей площадью поверхности мембраны. Но в любом случае, как это следует из уравнений (1) и (2), сила, действующая на заряженные частицы, в большей степени влияет на диффузионно-обусловленный массоперенос. Что же касается молекул неэлектролитов, то для радикального удаления их из плазмы крови пациента диффузионно-обусловленного массопереноса недостаточно, так как интенсивность их перемещения не зависит от градиента электрического потенциала, но зависит, и в очень большой степени, от размера и формы частиц. Чем они больше и более сложной конфигурации, тем сильнее взаимодействие с окружающими их в данный конкретный момент времени молекулами компонентов жидкой среды (своеобразное «внутреннее трение»), а в момент прохождения мембраны – со стенками поры.

Для повышения степени удаления из крови пациента и низкомолекулярных, и более крупных молекул неэлектролитов применяется конвективный транспорт – перенос веществ под действием градиента давления. Одновременно при массивной ультрафильтрации осуществляется и сопряженный транспорт, который обусловлен взаимодействием растворенных компонентов с растворителем – водой [4]. Результатом такого «прессорного» воздействия на компоненты жидкой фазы является их «продавливание» через полупроницаемую мембрану, основной характеристикой которой в данном случае будет коэффициент просеивания (sieving coefficient):

$$K_s = \frac{C_{iuf}}{C_{ipl}}$$

где C_{iur} – концентрация вещества в ультраfiltrате

C_{ipl} – концентрация вещества в плазме

Рост скорости ультрафильтрации приводит к увеличению вклада конвективного транспорта в общий клиренс процесса гемодиализа и тем в большей степени, чем больше молекулярная масса компонента (и, следовательно, его стерический размер) [5]. Однако при оценке общего гемодиализного клиренса нельзя просто суммировать клиренс ультрафильтрации и диффузии – эти величины неаддитивны, поскольку сами различные

типы транспорта взаимодействуют между собой. Так конвективный перенос ионов и неэлектролитов приводит, соответственно, к уменьшению градиентов электрохимического и химического потенциалов этих компонентов и тем самым уменьшает их диффузионный поток. Наоборот, диффузия изменяет внутреннее гидростатическое и осмотическое давление жидкостных пространств, разделенных гемодиализационной мембраной. Но независимо от сложности технической интерпретации следует подчеркнуть наибольшую физиологичность гемодиализа при моделировании функции почек. Основой выполнения почкой таких многочисленных функций, как осморегуляция, воднорегуляция, ионорегуляция, дезинтоксикация и т.д. являются три основных физиологических процесса:

- фильтрация
- секреция
- реабсорбция.

Фактически при проведении гемодиализа моделируется только две первых – фильтрация и секреция. Применение гемодиализа дает возможность смоделировать функцию реабсорбции, роль которой выполняет реинфузия замещающего раствора. Таким образом, процесс ГДФ является более физиологичным.

Исторические аспекты

Физиологические основы гемодиализа, заложенные в конце XIX – начале XX века получили широкое распространение в середине 50-х годов прошлого столетия. Переход с пластинчатых на капиллярные диализаторы позволил существенно сократить кровопотерю [6]. Прогрессивное усовершенствование аппаратов «искусственная почка» привело к возрастанию сроков пребывания пациентов на данном варианте заместительной терапии. С увеличением длительности жизни больного на диализе на первый план стали выходить проблемы, обусловленные невозможностью адекватной коррекции всех вариантов осложнений гемодиализом, как было отмечено выше. Это послужило причиной развития нового направления в экстракорпоральной детоксикации, основанной на внедрении конвекционных технологий.

В 1978г. L.W. Henderson [7] при поддержке основателя корпорации «Амикон» Алана Микаеля была обоснована концепция ГФ и создан первый аппарат. Заинтересованность новой методикой была чрезвычайно велика. В литературе активно обсуждалось наличие «универсального уремического токсина», и применение конвекционных технологий позволило бы существенно снизить его концентрацию. Первоначально стерильный и апи-

рогенный замещающий раствор изготавливался отдельно и поставлялся в пластиковых мешках. Введение субституата проводилось в ходе всей процедуры ГФ/ГДФ и осуществлялось одновременно с динамическим контролем массы пациента. Такой вариант получил название off-line ГДФ. Необходимость инфузии значительных объемов официально приготовленного замещающего раствора требовала существенных экономических затрат.

В дальнейшем, в связи с высокой себестоимостью процедуры, техническими сложностями, связанными с одновременным контролем массы ультрафильтрата и замещающего раствора, отсутствием фактов, подтверждающих существование «универсального уремического токсина», ГДФ как вариант коррекции течения ХПН отошла на второй план.

В середине 90-годов ГДФ получила свое «второе рождение» в связи с внедрением аппаратного изготовления замещающего раствора. Так называемая on-line ГДФ заключалась в приготовлении субституата из ультрачистой воды и диализирующего раствора, которые благодаря второму (инфузионному) насосу и дополнительному абактериальному фильтру, вводились непосредственно в кровеносное русло пациента. Оснащение искусственной почки дифференциальным потокомером позволило с точностью до миллилитра рассчитывать объем ультрафильтрации и количество замещающей жидкости. Подобные модификации процедуры привели к значительному снижению себестоимости. В настоящее время (рис. 1) существует 2 варианта инфузии замещающего раствора [8]. Предиллюция – способ, характеризующийся введением субституата до диализатора. При таком варианте замещения ультрафильтрата снижается риск тромбоза диализатора, однако при этом значительно возрастает объем замещающей жидкости [9]. Постдиллюция – методика с введением субституата после диализатора. Сравнение двух методик проводилось группой итальянских авторов [10] в ходе двухлетнего наблюдения за 12 пациентами, получавшими в течение первого года предиллюционную ГДФ, а в течение второго – постдиллюционную ГДФ. Проводилась оценка основных биохимических параметров и показателей качества диализа. Было показано лучшее воздействие предиллюционной ГДФ на элиминацию среднемолекулярных веществ, в частности, I2-мик-

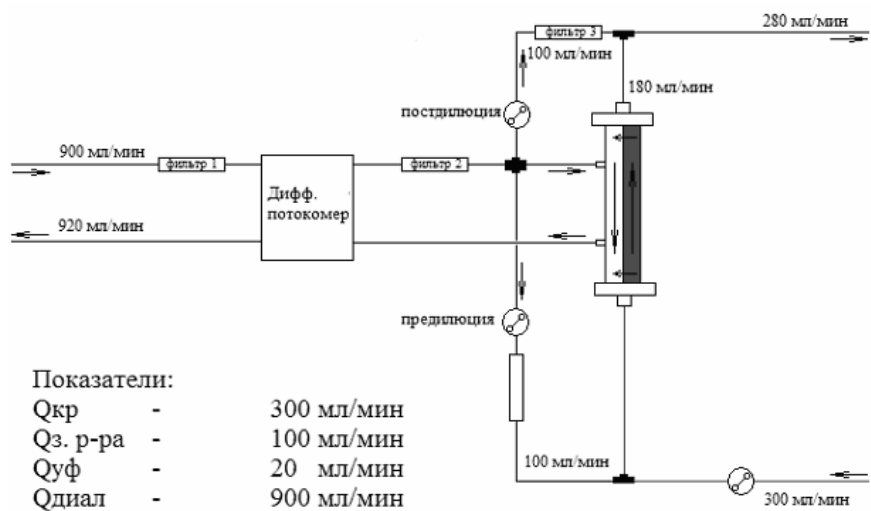


Рис. 1. On-line гемодиализация

роглобулина. Одновременно с этим отмечался повышенный клиренс низкомолекулярных веществ на постдиллюционной ГДФ.

Современные варианты конвекционных технологий

High-flux ГД – способ, внедрявшийся для укорочения процедуры экстракорпоральной детоксикации. Технически при ее проведении на сверхвысоких скоростях тока крови (500мл/мин) и диализирующего раствора (1000мл/мин) используются 2 последовательно подключенных гемофильтра. Первоначально описываемый метод предлагался итальянскими авторами [11,12] как вариант снижения длительности гемодиализации при сохранной эффективности и толерантности. Однако сложность обеспечения столь высокой скорости кровотока при стандартном сосудистом доступе, а также переоценка дозы диализа не позволили широко применять описанную методику. В дальнейшем большее распространение получил метод High-flux ГД, включающий в себя использование стандартного диализатора при повышении скорости тока крови и диализирующего раствора на фоне неизменного времени процедуры [13]. Ряд исследований, направленных на изучение и сравнение этой методики со стандартным low-flux гемодиализом, показали лучшую элиминацию низкомолекулярных веществ, хорошую гемодинамическую переносимость [14]. В работах итальянских авторов доказана лучшая коррекция анемии при применении высокопоточного гемодиализа у больных с терминальной стадией ХПН [15].

ГДФ с on-line реинфузией регенерированного ультрафильтрата. Проблемы подготовки стерильного замещающего раствора при варианте on-line ГДФ в настоящее время имеет первостепенное значение. Введение в кровеносное русло пациента

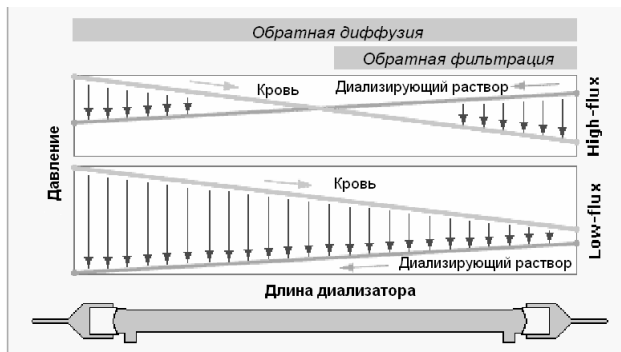


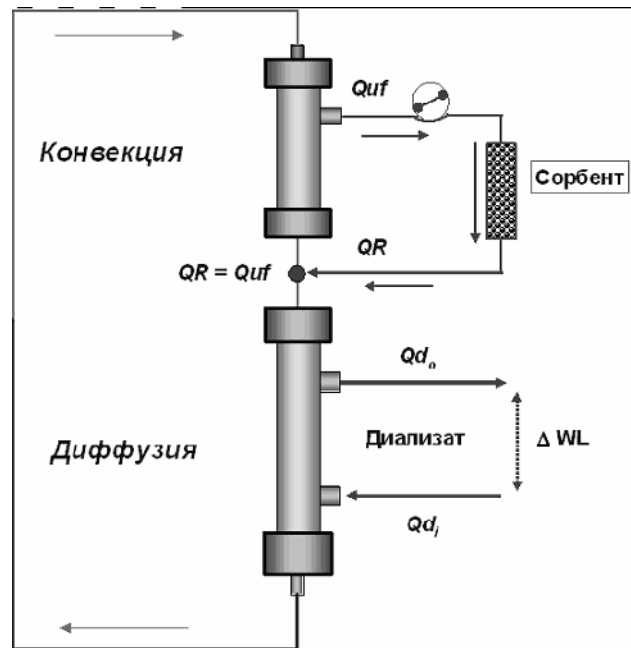
Рис. 2. Схема обратной диффузии и обратной фильтрации.

больших объемов субституата связано с высоким риском инфекционных осложнений при недостаточной очистке раствора. При использовании высокопроницаемых мембран возможен механизм «обратной фильтрации» (рис. 2).

Обратный транспорт частиц из диализата в кровь осуществляется путем диффузионного и конвекционного транспорта. Обратная диффузия, которая зависит от градиента концентрации, — преимущественный способ обратного транспорта низкомолекулярных частиц (масса до 1000 Да), а обратная фильтрация — преимущественный механизм транспорта крупномолекулярных частиц. Интенсивность обратной фильтрации зависит от проницаемости мембраны для воды. Обратная фильтрация незначительна или вовсе отсутствует при применении низкопоточных диализных мембран. Трансмембранное прохождение пирогенных субстанций, которые могут образоваться при недостаточной очистке в диализате, в кровь зависит от:

- размера пор в мембране
- способности мембраны к адсорбции пирогенов
- толщины мембраны.

Кроме того, необходимо отметить, что на внутренней поверхности синтетической мембраны во время диализа формируется белковый слой (адсорбция белков плазмы), которые затрудняют обратную диффузию веществ из диализата в кровь. Тонкие, низкопоточные мембраны (купрофан) не способны адсорбировать протеины плазмы крови, они более проницаемы для пирогенов, чем толстые, синтетические, высокопоточные мембраны (полисульфон, ПММК). В случае недостаточной стерильности диализирующего раствора возможен трансмембранный переход бактерий в кровеносное русло с последующей моноцитарной активацией и выбросом цитокинов. Такой механизм является триггером в запуске системных провоспалительных реакций. Это послужило причиной для разработки вариантов технической адаптации метода, предотвращающей «обратную фильтрацию», а также использования ультрачистого диализирующего раствора.

Рис. 3. Схема гемодиализации с on-line регенерацией ультрафильтрата. Q_{uf} — объем ультрафильтрации; Q_R — объем реинфузии; Q_{d_0} — объем диализата; Q_{d_1} — объем диализирующего раствора; ΔWL — потеря массы тела.

В конце 90-х годов стал разрабатываться метод эндогенной регенерации ультрафильтрата [16]. При этом (рис. 3) используется двойной фильтр, состоящий из 2 частей — высокопроницаемого гемофильтра и стандартного диализатора. Образующийся после прохождения гемофильтра ультрафильтрат проходит постфильтрационную очистку при помощи картриджа, состоящего из угля и ионообменных смол, с последующим введением в систему перед стандартным диализатором. Данная методика исключает попадание бактериальных компонентов в кровеносное русло пациента. Проводящиеся в настоящее время экспериментальные работы направлены на усовершенствование адсорбционных сред и адаптацию ионообменных смол. В ходе экспериментов [17] *in vitro* итальянскими авторами было показано хорошее очищение ультрафильтрата от фосфат-иона, калия, мочевины. Существенно снизилась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Дальнейшие разработки этой методики могут получить широкое применение в гемодиализационной практике.

Парная ГДФ (рис. 4) — один из альтернативных вариантов гемодиализации. В первом отсеке фильтра происходит дополнительная очистка замещающего раствора и его равномерное распределение по капиллярам диализатора благодаря процессам обратной фильтрации. Реверсивная работа инфузионного насоса проводит тест на целостность капилляров фильтра в процессе подготовки аппарата к процедуре ГДФ. Во второй части диа-

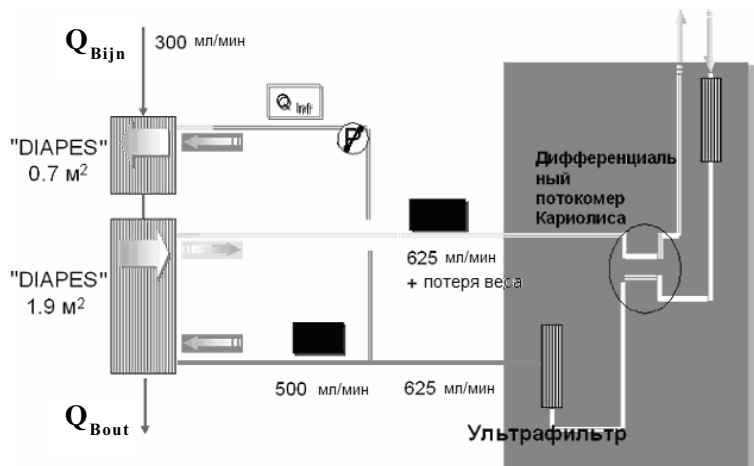


Рис. 4. Схема парной гемодиализации. Q_{Bijn} – объем входящей крови, Q_{Bout} – объем вытекающей крови, Q_{inf} – объем инфузии.

лизатора идет массивная ультрафильтрация с массопереносом больших объемов жидкости и растворенных в ней веществ, благодаря одновременным конвекционному транспорту и диффузии [18]. При этом инфузия замещающего раствора возможна в варианте как пре-, так и постдилюции. Имеются данные, указывающие на снижение оксидативного стресса и хронического воспаления при использовании описанных методик [19].

Mid-dilution ГДФ с применением диализато-



Рис. 5 Схема, иллюстрирующая методику мид-дилюзии гемодиализации OLpur™ [http:// www.nepros.com](http://www.nepros.com)

ров OLpur™ (рис. 5). Сравнительно недавно внедренная методика, разработанная американской корпорацией Nephros. Отличается особым строением диализатора, позволяющим производить инфузию замещающего раствора в середине фильтра. Таким образом, по мнению американских авторов, удастся суммировать преимущества пре- и пост- дилюционных вариантов гемодиализации.

Эта методика исследовалась французскими авторами [20] на небольшой выборке пациентов (6 человек). Были показаны хорошие результаты по элиминации как низкомолекулярных, так и

среднемолекулярных веществ, однако нерепрезентативность выборки и коммерческий характер самого исследования не позволяют окончательно судить об эффективности методики.

Многообразие методов ГДФ свидетельствует о чрезвычайной заинтересованности конвекционными технологиями в настоящее время. Техническое упрощение процедуры и снижение себестоимости за счет аппаратного приготовления замещающего раствора позволило внедрить ГДФ во многих гемодиализных центрах Европы. Благодаря работам бельгийских авторов [21, 22, 23] структурирована система средне- и низкомолекулярных веществ и выделен пул так называемых «потенциальных уремических токсинов», элиминирующихся в ходе процедуры ГДФ (таблица). Следует обратить внимание на то, что помимо веществ, относящихся по своей массе к средним молекулам (1000-12000 D), широко представлена группа низкомолекулярных токсинов, общий пул которых в плазме крови больного находится в свя-

Классификация известных уремических токсинов, по R.C. Vanholder и соавт. [21]

Водорастворимые вещества малой молекулярной массы	Вещества связанные с белками	Средние молекулы
Асимметричный диметиларгинин Бензиловый спирт Креатинин Гуанидин Гуанидинуксусная кислота Гуанидинантарная кислота Гипоксантин Метилгуанидин Миоинозитол Оротовая кислота Оротидин Оксалат Псевдоуридин Симметричный диметиларгинин Мочевина Мочевая кислота Ксантин	3-Дезоксиглюкозон КМПФПК* Фруктолизин Глиоксаль Гиппуровая кислота Гомоцистеин Индол-3-уксусная кислота Индоксилсульфат Метилглиоксаль N-карбоксиметиллизин p-крезол Пентозидин Фенол Парагидроксигиппуровая кислота Хинолиновая кислота Спермидин Спермин	β_2 -микроглобулин β -эндорфин Clara клеточный белок Фактор комплемента D Цистатин С Ингибирующий дегрануляцию белок I Эндотелин Гиалауоновая кислота Интерлейкин 1 β Интерлейкин 6 Легкая цепь κ -Ig Легкая цепь λ -Ig Лептин Метионин-энкефалин Паратиреоидный гормон Ретинол-связывающий белок ФНО- α

* - КМПФПК – карбоксиметилпропилфуранопронионовая кислота.

занном состоянии (гомоцистеин, индоксил сульфат, p-крезол, гиппуровая кислота). Элиминация подобных протеин-связанных токсинов low-флюкс диффузионными методами малоэффективна [24]. Возможной альтернативой следует рассматривать различные варианты конвекционных high-флюкс технологий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gejyo F, Odani S, Yamada T et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986 30(3): 385-90
2. Locatelli F, Manzoni C, di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002; 61 [Suppl 80]:115-120
3. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Utho S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 43-48
4. Панов МЮ, Никольский БП. *Физическая химия. Термодинамика необратимых процессов*. Химия, Л, 1987, 128-153
5. Canaud B, Bosc JY, Leray H et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 3-11
6. Ямпольский А, Хрвачевич Р. *Современные методы диализа*. Белград-Москва 2003, 5-16
7. Henderson LW. The beginning of hemofiltration. *Contrib to Nephrol Hemofiltration* 1982; 32: 1-20
8. Pedrini LA, De Cristofano V, Pagliari B, Filippini M. Dialysate/infusate composition and infusion mode in on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 344-349
9. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E et al. Pre-dilution haemofiltration—the Sardinian multicentre studies: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 55-59
10. Duranti E, Panza F, Brardi S. HDF on-line: post-dilution vs pre-dilution. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): A218
11. Geronemus R, von Albertini B, Glabman S, Bosch JP. High flux hemofiltration: further reduction in treatment time. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9:125-7
12. von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 227-31
13. von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. Technical aspects of high-flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 377-81
14. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 68-73
15. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1399-1409
16. European Collaborative Study. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. European Collaborative Study. *J Nephrol* 2000;13(1):34-42
17. de Francisco AL, Pinera C, Heras M, Rodrigo E et al. Hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion. *Blood Purif* 2000;18(3): 231-236
18. Tetta C, Ghezzi P M, De Nitti C et al. New option for on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 212-220
19. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemofiltration: technical assessment and preliminary clinical results. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 99-105
20. Krieter DH, Collins G, Summerton J et al. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20: 155-160
21. Vanholder RC, Glorieux GL. An overview of uremic toxicity. *Hemodial Int* 2003; 7(2):156-161
22. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Uremic Toxins: removal with different therapies. *Hemodial Int* 2003; 7(2):162-167
23. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int* 2003; 7(1):52-57
24. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: 50-54

Поступила в редакцию 07.04.2005 г.