А.В. Смирнов

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

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

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, механизмы, виды.

Почка – это многофункциональный орган. Удаление с мочой (экскреция) из организма конечных продуктов жизнедеятельности (метаболизма) – избытка неорганических и органических веществ является важной, но, вопреки общепринятому мнению, не единственной функцией этого органа. В почке синтезируются гормоны (ренин, эритропоэтин), образуется активная форма витамина Д и субстанции, регулирующие уровень артериального давления. Почка активно участвует в метаболизме углеводов, жиров и белков. Все эти функции относят к неэксcretорной (невыделительной) функции почек. В современной медицине в качестве интегрального показателя, характеризующего функцию почек, используется скорость клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ это количество плазмы (в мл), профильтровавшееся в клубочках за 1 минуту. Данный показатель был положен в основу концепции «хронической болезни почек», пришедшей на смену понятию «хроническая почечная недостаточность». В зависимости от уровня снижения СКФ выделяют 5 стадий хронической болезни почек (ХБП) и только последнюю именуют терминальной (конечной) стадией почечной недостаточности. На этой стадии большая часть почечных микроструктур (клубочки, каналцы, клетки межтубулярной ткани) погибает и замещается соединительной тканью; данный процесс носит необратимый характер. В пятой стадии ХБП почка не в состоянии выполнять неэксcretорные функции, а также теряет способность эксcretировать (выделять) из организма большинство продуктов конечного метаболизма, хотя водовыделительная функция может оказываться сохранной еще в течение длительного времени. Некоторые пациенты из-за недопонимания принимают ее за признак сохранности всего органа («ведь я продолжаю выделять мочу»), что нередко является причиной несвоевременного начала заместительной почечной терапии. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) в соответствии со своим названием призвана замещать утраченные функции почек. Однако в полной мере достигнуть этой задачи можно только с помощью пересадки почки

от донора (родственного или почки взятой от умершего человека). Остальные два вида ЗПТ – гемодиализ и перитонеальный диализ, способны корректировать лишь некоторые из выделительных (эксcretорных) функций здоровой почки. Вполне понятно, что наилучшим способом ЗПТ является трансплантация. Однако, недостаток донорских почек (родственных и трупных) часто приводит к тому, что сначала больной получает лечение гемодиализом или перитонеальным диализом (иногда в течение нескольких лет), ожидая подбора донорского органа. После успешной трансплантации почки пациент в течение нескольких лет (иногда в течение 10 и более) живет полноценной жизнью, принимая иммуносупрессивные препараты, сдерживающие реакцию отторжения трансплантата. В случае отторжения пересаженной почки, пациент может быть переведен опять на лечение гемодиализом в ожидании следующей пересадки почки. Иногда общая продолжительность различных видов ЗПТ (трансплантация – диализ – трансплантация) составляет 35-40 лет.

В настоящее время в высокоразвитых странах Европы и в США наметилась тенденция к проведению, так называемой, упреждающей (preemptive) трансплантации, как правило, родственной. В этих случаях больной не получает предшествующего лечения гемо- или перитонеальным диализом. Очень важным является вопрос о своевременном начале любого вида ЗПТ, что возможно только при условии постоянного наблюдения нефролога. Наилучшие результаты ЗПТ, а также качество жизни пациента, достигаются тогда, когда на момент решения вопроса о начале диализа больной находится в стабильном состоянии. Стабильное состояние пациента достигается с помощью своевременной диагностики и лечения основных проявлений ХБП и уремии. Откладывать начало диализной терапии до появления клинических признаков уремии (перикардит, ацидоз, гиперволемия) не допустимо. В период подготовки больного к началу диализной терапии необходимо совместно с пациентом обсудить преимущества и недостатки того или иного вида ЗПТ и выбрать оптимальный для больного.

Гемодиализ

Одним из важных моментов при решении вопроса о начале хронического (программного) гемодиализа (ГД) при терминальной почечной недостаточности является создание сосудистого доступа, обеспечивающего забор достаточного объема крови для экстракорпорального контура диализного монитора. Примечателен тот факт, что исторически эра гемодиализа начиналась с лечения острой почечной недостаточности и только после внедрения артерио-венозного шунта [Quinton W.E., Scribner B. И соавт. 1960], а затем и артерио-венозной фистулы [Brescia M.J. и соавт. 1966] стало возможным проводить регулярные сеансы ГД у больных с терминальной почечной недостаточностью. Различают постоянный и временный сосудистые доступы для проведения сеансов ГД. Временный сосудистый доступ применяется при лечении ГД больных с острой почечной недостаточностью или в случаях экстренного начала ГД терапии у больных с терминальной почечной недостаточностью. Временный сосудистый доступ представляет собой установку специального (диализного) одно- или двухходового (двухпросветного) катетера в подключичную, бедренную или яремную вену. Последний вариант, при котором установка катетера осуществляется под ультразвуковым контролем, является наиболее предпочтительным.

Широко практикуемая катетеризация подключичной вены крайне нежелательна, поскольку чревата развитием стеноза сосуда, ограничивающего венозный кровоток соответствующей верхней конечности и не позволяющего в дальнейшем сформировать на ней артерио-венозную фистулу. По этой же причине, на протяжении всего времени наблюдения и лечения больного с ХБП следует крайне бережно относиться к использованию периферических вен верхних конечностей для внутривенного введения лекарственных препаратов.

К постоянному сосудистому доступу относят артерио-венозный шунт, который в настоящее время не применяется и упоминается здесь лишь в историческом аспекте, артерио-венозная фистула и сосудистый протез. Артерио-венозная фистула с использованием нативных (своих собственных) сосудов имеет преимущества по сравнению с сосудистым протезом, поскольку значительно дольше сохраняет свою функцию (достаточный кровоток) и для нее свойственна более низкая частота осложнений (тромбозов и инфекций). Обычно для создания артерио-венозной фистулы используют артерию и вену предплечья доминирующей руки (у правой – левую, у лев-

шей – правую), планируя наиболее дистальное (ближе к запястью) ее расположение. Созданию артерио-венозной фистулы предшествует клиническое и инструментальное (ультразвуковое) исследование сосудов. Оптимальным считается диаметр артерии $\geq 1,5$ -2 мм (скорость кровотока >20 мл/мин) и диаметр вены $>2,5$ мм. Формирование артерио-венозной фистулы может быть осложнено или даже невозможно у больных с неудовлетворительным состоянием артерий (сахарный диабет, атеросклероз), при плохо развитых и глубоко расположенных венах (ожирение, пожилой возраст), а также при их тромбировании с последующей реканализацией, вследствие частых и травматических венопункций. Хирургическая техника создания артерио-венозной фистулы предполагает различные виды сосудистого анастомоза артерии с веной: бок в бок; бок в конец; конец в конец; конец в бок.

В случаях невозможности наложения сосудистого анастомоза на предплечье используются более крупные сосуды плеча или бедра. При невозможности сформировать сосудистый доступ из собственных сосудов из-за их неудовлетворительного состояния или при аномалии их анатомического расположения, для соединения сосудов используются сосудистые протезы. Они могут быть изготовлены из биологических (аутовена, алловена, вена пуповины) или синтетических материалов (политетрафторэтилен, дакрон, полиуретан и др.) Возможны различные варианты наложения сосудистых протезов. После создания артерио-венозной фистулы начинается процесс ее «созревания», заключающийся в увеличении скорости кровотока, расширении и уплотнении стенки сосуда. Процесс «созревания» артерио-венозной фистулы занимает от 1 до 6 месяцев, после чего она становится доступной для пункции, но не ранее чем через 4 недели от момента операции. После окончательного «созревания» артерио-венозной фистулы кровоток в ней составляет от 600 до 1200 мл/мин (оптимальный уровень 700 мл/мин). Более высокая скорость кровотока чревата перегрузкой правых отделов сердца и может привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. По этой причине на протяжении всего срока лечения у пациента, получающего ГД, периодически контролируется скорость кровотока по фистуле (доплерография) и при избыточных значениях кровотока (более 1200 мл/мин) и/или при появлении симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности решается вопрос о ее хирургической коррекции. Учитывая, что процесс «созревания» фистулы происходит в течение достаточ-

но длительного периода (от 1 до 6 мес; у сосудистого протеза 2-4 недели), вопрос о ее формировании следует решать заранее. Обычно пациента направляют на формирование сосудистого доступа при СКФ не менее 10-15 мл/мин, а больных с сахарным диабетом со СКФ не менее 15-20 мл/мин. В последующем с целью максимального продления срока функционирования артерио-венозной фистулы необходимо инструктировать больного, чтобы он не лежал на «фистульной» руке, не использовал ее для измерения артериального давления, ежедневно контролировал функционирование анастомоза по ощущению вибрации (шума). Медицинскому персоналу пунктировать артерио-венозную фистулу следует в местах не ближе 3 см к анастомозу, соблюдая расстояние между иглами («артериальной» и «венозной») не менее 5 см. Во избежание развития аневризм, пункции следует производить в различных местах (по всей длине артерио-венозной фистулы).

В последнее время в качестве постоянного сосудистого доступа были предложены так называемые «порты»- специальные камеры, соединенные с сосудистым протезом или с перманентным силиконовым, двухходовым катетером, имплантируемые подкожно и имеющие специальные каналы (канюли) для подключения к артериальной и венозной магистрали диализного монитора.

Механизмы действия гемодиализа

В современной нефрологии термин «гемодиализ» является генерическим и подразумевает несколько различных вариантов (методов) экстракорпорального очищения крови у больных с терминальной почечной недостаточностью. В основе механизмов действия экстракорпоральных методов очищения крови, помимо самого диализа, лежат и другие биофизические процессы, а именно: ультрафильтрация, конвекция и адсорбция.

Диализ

С биофизической точки зрения диализ представляет собой частный вариант диффузии (лат. diffusio – распространение, растекание), представляющей собой процесс самопроизвольного взаимопроникновения соприкасающихся веществ (жидких, твердых или газообразных) за счет теплового хаотического (Броуновского) движения частиц. Диффузия является одним из основных процессов, обеспечивающих перемещение веществ в клетках и тканях живых организмов. В 1854 году шотландский химик Thomas Graham доказал возможность диффузии веществ из одного раствора в другой, разделенных полупроницаемой животной (или растительной) мембраной и назвал этот процесс диализом (греч. Dialysis –разложе-

ние, отделение). Таким образом, диализ представляет собой процесс извлечения (удаления) низкомолекулярных веществ из одного коллоидного и/или высокомолекулярного раствора в другой через полупроницаемую (т.е. проницаемую только для низкомолекулярных веществ) мембрану путем диффузии. С тех пор диализ находит широкое применение в химии в качестве одного из методов очистки коллоидных растворов от низкомолекулярных примесей.

Диализирующие растворы

Основой для приготовления диализирующего раствора является водопроводная вода, прошедшая многоступенчатую очистку от химических примесей, бактерий и эндотоксинов и соответствующая требованиям ГОСТ РФ 52556-2006 – «Вода для гемодиализа».

Современные диализные мониторы (аппараты «искусственная почка») содержат гидравлическую систему (набор пропорциональных насосов), ориентированную на использование концентрированных диализирующих растворов (называемых также диализными концентратами), которые далее в самом аппарате разбавляются очищенной водой в пропорции, необходимой для получения готового диализирующего раствора, содержащего основные электролиты (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^-), бикарбонат-ион и ацетат-ион в физиологических концентрациях. Концентрированные диализирующие растворы либо готовятся extempore на отделении гемодиализа из официальных навесок особо чистых химических реактивов (солей), либо поставляются на отделение в жидком виде в фабричной упаковке (что удобнее для медицинского персонала и гарантирует качество концентратов). Концентрированный раствор бикарбоната натрия готовится и используется отдельно от раствора остальных солей во избежание осаждения солей бикарбоната кальция и маркируется синим цветом и буквой В (bicarbonate). Остальные соли (NaCl , KCl , CaCl_2 , MgCl_2) составляют другой концентрат, емкости (канистры) которого маркируются красным цветом и буквой А – acidum, поскольку раствор содержит небольшие количества, как правило, органической кислоты (обычно уксусной) с целью поддержания рН в районе 7,3 для предупреждения выпадения в осадок солей кальция в готовом диализирующем растворе. Две емкости с концентратами (концентрат А и В) подсединяют к диализному монитору, в котором они сначала смешиваются в нужной пропорции с очищенной водой, а далее друг с другом. В результате формируется готовый диализирующий раствор с концентрацией электролитов в физиологических

пределах, который далее поступает в диализатор. В последнее время все чаще вместо жидкого бикарбонатного концентрата стали использовать так называемый бикарбонатный картридж. Бикарбонатный картридж представляет собой пластиковую емкость (700-1000 г) заполненную «сухой солью» бикарбоната натрия особого помола, что препятствует спеканию сухого реактива в ходе его использования. В верхнюю часть картриджа подается очищенная вода, которая, проходя через слой бикарбоната натрия превращается в насыщенный раствор, соответствующий по концентрации требованиям, предъявляемым к бикарбонатным концентратам для гемодиализа.

Специальная камера, в которой происходит обмен низко- и среднемолекулярных веществ между кровью и диализирующим раствором носит название диализатор.

Диализатор

В настоящее время используются два конструктивных типа диализаторов: пластинчатый (реже) и капиллярный (значительно чаще). Пластинчатый диализатор представляет собой пластины из полимерного материала, на которые нанесены насечки (канавки). Между пластинами помещаются два листа полупроницаемой мембраны. После соединения всех пластин вместе (канавками друг к другу) получается конструкция, в которой кровь циркулирует в капиллярных пространствах между листами полупроницаемой мембраны, а диализат протекает в углублениях (канавках), омывая мембраны. Преобладающим типом конструктивного устройства диализатора в настоящее время является капиллярный, хотя пластинчатый не вышел полностью из употребления. В упрощенном виде капиллярный диализатор представляет собой пучок капилляров, состоящий из 10–15 тысяч полых волокон, изготовленных из различного материала, обладающего полупроницаемостью по отношению к низкомолекулярным веществам. Полые волокна (капилляры) имеют внутренний просвет 200-300 мкм и толщину стенки – 10-40 мкм. Пучок капилляров заключен в камеру, в которой циркулирует диализирующий раствор, омывающий капилляры. В настоящее время большинство производителей диализаторов используют, так называемую, PЕТ-технологию (performance enhancing technology), основной принцип которой заключается в предотвращении «феномена пакетирования» волокон в процессе использования диализатора, увеличивая тем самым контакт каждого из капилляров по всей его длине с диализирующим раствором. PЕТ-технология заключается в создании поддерживающих элементов для волокон, со-

ставляющих своеобразный «скелет» диализатора. В результате между волокнами всегда существует микропространство для циркуляции диализата. В результате эффективность самого процесса диализа возрастает. Хотя фирмы-производители диализаторов не всегда указывают характер конструкции капиллярного диализатора в технической сопроводительной документации (PЕТ-технология), данный факт не должен быть «секретом» для лечащего врача, поскольку от технологии в данном случае зависит эффективность лечения больного.

Биофизика диализа

Следует подчеркнуть, что при гемодиализе диффузия низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану (собственно диализ) является двунаправленным процессом и происходит как из крови в диализирующий раствор, так и в обратном направлении в соответствие с концентрационным градиентом. Изменяя концентрацию электролитов (K^+ , Na^+) или бикарбонат иона (HCO_3^-) в диализирующем растворе (что в современных диализных мониторах осуществляется в режиме on-line), лечащий врач может индивидуализировать параметры диализной терапии.

Процессу диффузии низкомолекулярных веществ препятствует резистентность со стороны крови и диализирующего раствора (поток крови и диализата, уровень концентрации в них низкомолекулярных веществ), со стороны мембраны (ее химические свойства и конфигурация), со стороны самих диффундирующих веществ. Так, несмотря на то, что анионы PO_4^{3-} имеют низкую молекулярную массу, в крови они заключены в гидратную оболочку, препятствующую их диффузии через мембрану. Многие низкомолекулярные уремические токсины (например, p-крезол, индоксил-сульфат и др.) в крови связаны с белками, а потому не подвергаются удалению через диализную мембрану путем диффузии. Устройство диализатора предусматривает технические приемы, позволяющие увеличить эффективность процесса диффузии низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану. Так, потоки крови и диализирующего раствора в диализаторе разнонаправлены, в диализаторе всегда циркулирует только «свежий» диализирующий раствор («отработанный» диализат уходит на слив). В результате в каждый момент и в любом месте мембраны обеспечивается максимальное значение концентрационного градиента, являющегося движущей силой диффузии. Большое значение имеют химико-физические свойства мембраны и, уже упомянутая, PЕТ-технология в производстве диализатора. Эффективность процесса диффузии низкомоле-

кулярных веществ через полупроницаемую мембрану также зависит от величины (скорости) потока диализата и крови. При стандартном ГД их, как правило, устанавливают в эмпирически найденном соотношении 1:2 (чаще всего: поток крови 250 мл/мин и поток диализата 500 мл/мин). Клинически очень важно учитывать, что в ходе продолжающегося диализа концентрация низкомолекулярных веществ в крови, которые должны диффундировать в диализирующий раствор, постепенно падает, а потому эффективность самой процедуры со временем уменьшается. На современном диализном оборудовании продолжительность диализной процедуры в стандартном режиме (кровоток 250 мл/мин и поток диализата 500 мл/мин) обычно составляет 4-4,5 часа. Следует также принять во внимание тот факт, что большая часть низко-молекулярных веществ (например, мочевины) и ионов (например, фосфаты) содержится внутри клеток, далее они диффундируют (мочевина) или активно транспортируются (фосфаты) через клеточную мембрану в интерстициальное пространство и только потом поступают в плазму крови. Следовательно, необходимо какое-то время для того, чтобы низко-молекулярные вещества и ионы перешли из одного сектора (клетки, интерстициальное пространство), в другой (плазма крови), откуда далее они могли бы быть удалены с помощью диализа.

Описанные механизмы лежат в основе двух, очень важных с клинической точки зрения, обстоятельств. Во-первых, у больных, только приступающих к диализной терапии (ввод больного в хронический или острый диализ), нельзя интенсифицировать процесс диффузии низкомолекулярных веществ и ионов из крови в диализирующий раствор (за счет увеличения потоков крови и диализата или за счет времени диализа). Так, например, быстрое удаление мочевины из крови (значительное снижение ее уровня в плазме крови, за короткое время) может привести к тому, что ее концентрация в мозговой жидкости не успеет снизиться. В этом случае, в соответствии с законом осмоса вода из плазмы крови начнет поступать во внутримозговое пространство, что чревато развитием отека головного мозга. Данное осложнение диализной процедуры в литературе обозначают как «дисэквилибриум-синдром». Клинически он проявляется возникновением во время диализа или через короткое время после него симптомов, свидетельствующих об отеке головного мозга: судороги, тошнота, рвота, нарушение зрения, дезориентировка, спутанность сознания, вплоть до развития комы. Лечение заключается в проведении

дегидратационных мероприятий (маннитол, гипертонический раствор). По той же причине быстрая динамика электролитов крови может лежать в основе возникновения тяжелых аритмий (снижение концентрации K^+ , повышение концентрации Ca^{++}). Вследствие этого, первые сеансы диализа проводят в течение не более 2 часов при низкой скорости кровотока (150-200 мл/мин). Снижение концентрации мочевины в сыворотке крови не должно быть более 30% по сравнению с базальным уровнем.

Второе обстоятельство заключается в том, что степень очищения организма от низкомолекулярных веществ (креатинин, мочевины, мочевая кислота) и ионов (фосфаты) может быть интенсифицирована не за счет увеличения эффективности самой процедуры, а путем увеличения времени диализа. Иными словами говоря, можно проводить процедуру ГД с низкой эффективностью (малые потоки крови и диализата), но в течение более продолжительного времени. На этом принципе основаны современные модификации стандартного режима ГД: 3 раза в неделю по 8 часов (а не по 4,5 часа как обычно), ежедневный ГД (короткий по 2 часа диализ каждый день), ночной ГД (диализ по 6-8 часов каждую ночь). Учитывая, что увеличение продолжительности ГД процедуры (в том или ином варианте) значительно снижает пропускную способность отделения ГД и требует дополнительных, прежде всего, трудовых затрат персонала, в последние годы за рубежом получил популярность «домашний диализ». Домашний диализ проводится самим пациентом или его родственниками, а в отдельных случаях приходим средним медицинским персоналом с помощью специально предназначенного для этого оборудования (упрощенная система интерфейса и подключения). Домашний диализ позволяет модифицировать продолжительность и кратность ГД процедуры в любых пределах. Увеличение продолжительности и/или кратности ГД процедуры в условиях амбулаторного центра, или при проведении домашнего диализа ассоциируется с повышением показателей выживаемости, снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений, улучшением качества жизни и результатов трансплантации почки. При прогнозировании эффективности процесса очищения крови от низкомолекулярных веществ с помощью процедуры диализа, необходимо также учитывать параметры диализатора. В частности, площадь мембраны диализатора, определяющая эффективность процесса диффузии, должна соотноситься с площадью тела пациента (площадь современных капиллярных диализато-

ров колеблется от 0,8 до 2,0 м²). Следует учитывать клиренс мочевины в мл/мин для различных скоростей потока крови (200, 300 и 400 мл/мин), а также коэффициент массопереноса мочевины КоА, которые указываются в технической сопроводительной документации на диализатор. Коэффициент массопереноса мочевины (КоА) – это максимально возможный клиренс мочевины при максимальной скорости кровотока (>350 мл/мин) при данной площади поверхности диализатора. На основании данного показателя была предложена концепция о высокоэффективном (high – efficiency hemodialysis) ГД. С клинической точки зрения высокоэффективный гемодиализ это более эффективное очищение крови от низкомолекулярных веществ за обычное (стандартное) время процедуры (4-4,5 часа). Высокоэффективный диализ проводится с помощью диализаторов, обладающих КоА>600 мл/мин (для обычных диализаторов этот показатель < 600 мл/мин) с увеличенными скоростями кровотока (>350 мл/мин) и потока диализата (>500 мл/мин). При высокоэффективном гемодиализе необходимо использовать только бикарбонатный диализирующий раствор и диализные мониторы, обладающие опцией контроля ультрафильтрации в режиме on-line. Следует подчеркнуть, что термин «высокоэффективный» в названии самой процедуры имеет отношение только к клиренсу низкомолекулярных веществ (на примере их маркера – мочевины), а потому данный вариант диализной терапии не имеет серьезных преимуществ перед обычным (стандартным) ГД. Кроме того, данная методика не применима у больных с плохим сосудистым доступом (кровоток по фистуле ниже 500 мл/мин), сердечной недостаточностью и тенденцией к гипотонии, а также чревата повреждением артерио-венозной фистулы («присасывание» заборной, артериальной иглы).

Ультрафильтрация.

Вторым, очень важным биофизическим механизмом действия гемодиализа, который не фигурирует в названии самой терапии, является ультрафильтрация (УФ). С биофизической точки зрения, ультрафильтрация (ultra – «сверх», «крайняя мера», filtration – процеживание) – это движение молекул воды через биологическую или искусственную полупроницаемую мембрану под действием трансмембранного давления.

Увеличивая давление в кровяном контуре гемодиализатора или уменьшая давление на мембрану со стороны диализирующего раствора можно регулировать количество воды, удаляемой из крови. В современных диализных мониторах управление трансмембранным давлением осуществля-

ется исключительно со стороны диализирующего раствора. Контроль за удаляемым объемом жидкости (ультрафильтратом) производится либо путем измерения скорости потока диализирующего раствора до и после диализатора (разница будет соответствовать объему УФ), либо путем прямого измерения объема ультрафильтрата в балансирующей камере. Последнее техническое решение позволяет не только более точно контролировать объем удаляемой жидкости, но и устанавливать желаемый режим УФ во времени, так называемый профиль УФ. Назначение УФ при обычном гемодиализе это удаление избытка жидкости, накопившейся в организме пациента в междиализный день. Удаляя избыток жидкости из организма, врач тем самым осуществляет регулирование внутрисосудистого объема, а, следовательно, контролирует уровень артериального давления.

Артериальная гипертензия на момент начала лечения гемодиализом отмечается у 90% больных и доминирующим фактором в ее патогенезе является избыток Na⁺ в организме и увеличение внутрисосудистого объема. В самом начале использования ГД в лечении терминальной почечной недостаточности стало понятным, что нормализация объема Na⁺ и внутрисосудистого объема позволяет контролировать уровень артериального давления в нормальных пределах более чем в 80% случаев. В то время, как известно, сеансы ГД были продолжительными (по 8 часов), УФ была незначительной, а пациенты находились на гипонатриевой диете. Совершенствование технического оснащения, внедрение высокоэффективных диализаторов привело к укорочению сеансов гемодиализа до 4-4,5 часов. В этих условиях возникла необходимость в компенсации объемных показателей за короткое время с помощью контролируемой УФ.

Появилась концепция «сухого веса». Наиболее приемлемым, с клинической точки зрения, следует считать определение сухого веса, данное Charra В. и соавт., 1983: «Сухой вес – это вес тела пациента в конце процедуры ГД, при котором больной сохраняет нормальный уровень артериального давления до следующей процедуры без применения гипотензивных средств». Однако в практике, чаще всего за «сухой вес» принимают наименьший вес пациента, которого удается достичь с помощью УФ, при которой не возникает эпизодов гипотонии в ходе проведения самой процедуры ГД. Прибавка в весе в междиализный день по сравнению с «сухим весом» принимается врачом за избыток жидкости в организме, который требует удаления за время ГД с помощью УФ. Наиболее стабиль-

ные результаты лечения достигаются в том случае, если прибавка в весе в абсолютных значениях не выходит за пределы 2,5-3,5 кг.

Однако клиническая оценка «сухого веса» часто бывает ошибочной. Как правило, больные начинают диализ будучи в состоянии белково-энергетической недостаточности одновременно с перегрузкой натрием и жидкостью, но без явных отеков. В последующем их нутритивный статус улучшается (увеличивается истинная масса тела), что затрудняет правильную оценку «сухого веса». Более того, у части пациентов, вследствие замедления процессов обмена жидкостью между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами, не удается установить должный объем УФ (в объеме междудиализной прибавки в весе) во время сеанса ГД, так как любые попытки интенсификации УФ приводят к развитию гипотонии (уменьшение эффективного объема циркулирующей плазмы не приводит к его восполнению из интерстициального пространства). Некорректное представление о «сухом весе» пациента обуславливает неправильную тактику ведения процедуры ГД (неадекватная УФ), что в конечном итоге приводит к гиперволемии, артериальной гипертензии, к неоправданному использованию вазодилатирующих гипотензивных средств, к развитию гипертрофии левого желудочка и к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности.

В настоящее время предложены как лабораторные, так и инструментальные методы определения «сухого веса». Каждый из указанных методов не может считаться оптимальным, но с клинической точки зрения наиболее удобным методом, дающим вполне удовлетворительные результаты, является биоимпедансометрия. Тем более, что для этой цели имеется отечественное, недорогое оборудование. Контроль за объемом УФ, а следовательно, и за «сухим весом» пациента облегчается в случае, если ГД монитор оснащен опцией контроля за внутрисосудистым объемом крови в режиме on-line. Принцип метода заключается в том, что изменения гематокрита или уровня белка в крови (оптическая детекция) обратно пропорциональны объему крови. Главным достоинством этой методики является предупреждение возможных гипотензивных реакций у пациента в ходе осуществления УФ в заданном объеме. Важным моментом в установлении «сухого веса» пациента является период начала лечения гемодиализом. В этот период необходимо использовать постоянно нарастающую УФ (от одного сеанса ГД к другому) в течение 6-8 месяцев, избегая эпизодов гипотензии и судорог (избыточное удаление жидко-

сти). В течение указанного срока происходит перенастройка регуляции внутрисосудистого пространства к постепенно уменьшающемуся объему циркулирующей плазмы крови.

В то время, как объемные показатели могут быть скорректированы с помощью УФ в течение первых двух недель лечения ГД, уровень преддиализного артериального давления приходит в норму лишь к 6-8 месяцу терапии. Данный феномен получил название «феномена задержки» или «lag-феномена». По мере снижения артериального давления, означающего перенастройку регуляции внутрисосудистого объема (нервной и гуморальной), и приближения веса больного к «сухому весу» следует производить постепенную отмену (уменьшение дозы) гипотензивных средств.

Помимо удаления избытка жидкости из организма больного с терминальной почечной недостаточностью путем УФ, большое значение в регуляции артериального давления имеет общий пул Na^+ . Как правило, больной, приступающий к лечению ГД, не имеет навыков соблюдения гипонатриевой диеты, что означает наличие избытка Na^+ в организме еще до начала данной терапии. С началом ГД обычно связано расширение диеты с увеличением потребления животного белка с пищей до 1,2 г/кг/сут, при этом не дается рекомендаций по ограничению приема соли. В результате у больного развивается гипернатриемия, обуславливающая жажду. Повышенное потребление воды в междудиализный день, в условиях отсутствия водовыделительной (натрий-выделительной) функции собственных почек, быстро приводит к развитию в организме больного гипонатриемии. В результате, больной приступает к очередному сеансу ГД не только с избыточной «прибавкой в весе», но и с относительной гипонатриемией. Установление высокого объема УФ, соответствующего «прибавке в весе» приводит к удалению избытка воды и эквивалентного количества натрия, а сохраняющаяся гипонатриемия обуславливает диффузию ионов натрия из диализирующего раствора в кровь. Положение может усугубляться, если в момент повышенной УФ у больного отмечается гипотония, которая ликвидируется введением физиологического раствора внутривенно (дополнительные количества доставки Na^+ в организм). В результате пациент заканчивает диализ в состоянии гипернатриемии, что замыкает порочный круг патофизиологических изменений. Выход из подобной ситуации практически врач, чаще всего, видит в строгом предписании больному соблюдать водный режим в междудиализный день таким образом, чтобы прибавка в весе («ведь она происходит из-за при-

ема жидкости») не превышала 2-3 кг. Однако, выполнить подобную рекомендацию, при всем своем желании, пациент не в состоянии из-за тягостного и труднопереносимого ощущения жажды, обусловленной гипернатриемией. Многолетний опыт ведения больных на ГД убеждает в том, что наиболее рациональным решением, позволяющим разорвать порочный круг описанных патофизиологических изменений, является нормализация в первую очередь обмена Na^+ в организме, вслед за чем (или одновременно) происходит «самостоятельное» восстановление нормального водного режима, что позволяет достичь искомой междуализной прибавки в весе.

В современных диализных мониторах имеется возможность управлять концентрацией Na^+ в диализирующем растворе путем изменения пропорции смешивания диализного концентрата «А» с водой. Изменять концентрацию Na^+ в диализирующем растворе можно либо в ручном режиме, например, увеличить ее на какое-то время в случае появления гипотонии у больного, либо осуществлять мониторинг за уровнем Na^+ в диализирующем растворе на протяжении всей процедуры ГД. Последняя опция носит название «профилирования натрия» и предназначена для обеспечения максимальной гемодинамической стабильности пациента в ходе проведения процедуры гемодиализа. Как правило, профилирование концентрации Na^+ в диализирующем растворе сочетают с профилированием УФ. Производители диализного оборудования предлагают программное обеспечение, позволяющее медицинскому персоналу выбрать оптимальное соотношение двух профилей. Однако, несмотря на обилие комбинаций, основной смысл сочетания двух профилей заключается в том, что при наибольших значениях УФ, концентрация Na^+ в диализирующем растворе также должна быть увеличена и наоборот. Подобная технология позволяет повысить поступление Na^+ в организм путем диффузии в моменты наибольшего удаления жидкости с помощью УФ и тем самым предотвратить падение артериального давления. Однако и в этом случае остается угроза сохранения гипернатриемии в конце гемодиализной терапии, что не всегда позволяет разорвать порочный круг нарушенного обмена натрия.

Несмотря на современные технологические достижения в сопровождении ГД процедуры, многие проблемы регуляции натриевого обмена у больного на ГД удается легко решить с помощью ограничения приема поваренной соли с пищей до 5-6 г/сут. В случае использования методики профилирования концентрации Na^+ в диализирующем рас-

творе, наилучшей, по-видимому, является следующая. Пациенту назначается диета с ограничением поваренной соли до 6 г/сут. Первые сеансы гемодиализа проводят с концентрацией натрия в диализирующем растворе 140 ммоль/л. Далее концентрацию натрия в диализирующем растворе постепенно и медленно (по 1 ммоль/л в 3-4 недели) снижают до 135 ммоль/л. Подобная методика позволяет в течение 4-5 месяцев достичь нормотензии у большинства пациентов без применения гипотензивных средств и поддерживать «нормальную» прибавку в весе в междуализные дни. В случаях низкой приверженности (комплаенса) пациента к соблюдению бессолевой диеты, хорошие результаты может дать увеличение времени диализной терапии в виде уже упоминавшихся длительного (по 8 часов 3 раза в неделю), ежедневного (по 2 часа ежедневно) или ночного (по 6-8 часов ежедневно 6-7 раз в неделю) диализов.

Конвекция

Обсуждая биофизические механизмы гемодиализа, очень часто, между «ультрафильтрацией» и «конвекцией» ставят знак равенства, подразумевая, что это синонимы одного и того же процесса. Однако это не совсем так. Конвекция (от лат. *convectio* – принесение, перемещение) это удаление низко- и среднемолекулярных веществ в объеме ультрафильтруемой воды через полупроницаемую мембрану. Следовательно, конвекция зависит от величины (скорости) и объема ультрафильтрата, а также от свойств полупроницаемой мембраны, поры которой должны быть проницаемы не только для низко-, но и для среднемолекулярных веществ. Образно, конвекцию можно представить в виде сильного порыва ветра (ультрафильтрация), поднимающего с земли в воздух облако пыли (низко- и среднемолекулярные вещества), которая затем проникает во все щели дома (проницаемость мембраны).

При обычном ГД величина УФ (в объеме междуализной прибавки в весе), а также низкая порозность мембраны не позволяют осуществлять конвекционный транспорт низко-, а тем более среднемолекулярных веществ. Максимально, что можно ожидать от такой УФ – это перенос эквивалентных количеств ионов электролитов с удаляемым объемом ультрафильтрата. С целью физико-химической характеристики проницаемости различных мембран в научных исследованиях (и в производстве мембран) используется показатель, который носит название коэффициента просеивания. Коэффициент просеивания представляет собой отношение концентрации испытуемого вещества в ультрафильтрате к его уровню в

крови, в связи с чем он может принимать значения от 0 до 1. График взаимоотношения коэффициента просеивания к молекулярной массе испытуемого вещества характеризует проницаемость мембраны (ее порозность) к веществам с различной молекулярной массой. Размер молекул вещества, при котором коэффициент просеивания принимает величину 0,1 называется «отрезным уровнем мембраны» (the cut-off of the membrane). Вполне очевидно, что проницаемость мембраны по отношению к веществам с различной молекулярной массой зависит от свойств материала, из которого они изготовлены. Материалом для диализных мембран может служить натуральная целлюлоза (например, купрофан) или различные ее модификации, заключающиеся в замене гидроксильных групп целлюлозы на другие химические радикалы (модифицированная целлюлоза): ацетат, ди- и триацетат (например, Diaphan), диэтиламиноэтил (DEAE)- целлюлоза (Hemophan), бензил- целлюлоза (синтетически модифицированная целлюлоза – SMS, PSN, Polysyntane) и другие.

Научные и технологические достижения химии полимеров позволили создавать полностью синтетические мембраны с любыми заданными свойствами. Как правило, синтетические мембраны двухслойные. Первый слой представляет собой очень тонкую проницаемую мембрану, а второй слой, более толстый, является поддерживающей структурой. Подобный дизайн устройства диализной мембраны дал технологическую возможность варьировать размеры пор первого слоя в широком диапазоне, обеспечивающим проницаемость мембран не только к низко-, но и к средне- и высокомолекулярным субстанциям (альбумин). Синтетические мембраны изготавливаются из различного материала: полиакрилонитрила (например, PAN, AN-69-Gambro), полисульфона (например, Fresenius, Toray), полиметилметакрилата (например, PMMA, Toray), полиэтерсульфона (Diapes, MembraneBelco) и других. Все синтетические мембраны одновременно являются биосовместимыми, поскольку по сравнению с целлюлозными не вызывают активации комплемента и миграции лейкоцитов при их контакте с кровью. Лишь некоторые мембраны, изготовленные из замещенной целлюлозы, имеют удовлетворительные показатели биосовместимости (триацетатцеллюлоза, Hemophan, SMS и некоторые другие).

В клинике для характеристики проницаемости мембраны используется также коэффициент ультрафильтрации (Kuf), определяемый *in vitro* и равный количеству воды в мл, пересекающей мембрану на каждый мм рт. ст. трансмембранного да-

вления за 1 час на 1 м² ее поверхности (мл/час/мм Hg/м²). Коэффициент ультрафильтрации (Kuf) характеризует проницаемость мембраны не только для воды, но и для средномолекулярных веществ. По этой причине мембраны с Kuf<10 мл/час/мм Hg/м² называют низкопоточными – low-flux (более правильным был бы перевод «низкопроточные»), а мембраны с Kuf>20 мл/час/мм Hg/м² обозначают как высокопоточные – high-flux (правильнее было бы – «высокопроточные»). Проницаемость мембраны может быть оценена также через клиренс средномолекулярных веществ (на примере β₂-микроглобулина). Мембраны с клиренсом β₂-микроглобулина менее 10 мл/мин называют низкопроницаемыми (low-permeability), а с клиренсом более 10 мл/мин высокопроницаемыми (high-permeability). Высокопоточные (high-flux) мембраны, как правило, одновременно и высокопроницаемые (high-permeability). Мембраны, изготовленные из натуральной целлюлозы являются низкопоточными (low-flux). Мембраны из замещенной целлюлозы, а, тем более, синтетические могут быть как низко-, так и высокопоточными (high-flux).

В последние годы появились супервысокопоточные мембраны (superhigh-flux), называемые также высокоотрезными (highcut-off). Подобные мембраны оказываются проницаемыми даже для легких цепей иммуноглобулинов, а потому находят применение при лечении острого повреждения почек (острой почечной недостаточности) при миеломной болезни. Гемодиализ можно проводить с использованием высокопоточных (high-flux) и, как правило, высокопроницаемых мембран. Такой вариант гемодиализной процедуры получил название High-flux hemodialysis (Хай-флакс гемодиализ) или высокопоточный ГД. Основной целью высокопоточного ГД является интенсификация процесса диффузии средномолекулярных веществ и, прежде всего, β₂-микроглобулина за счет применения высокопроницаемых мембран (с большим размером пор) и проведения процедуры ГД с увеличенными потоками крови и диализата (такими же, как при высокоэффективном гемодиализе). Для проведения процедур высокопоточного гемодиализа необходимы диализные мониторы, оснащенные блоком автоматического контроля УФ в режиме on-line, а также стерильный бикарбонатный диализирующий раствор. Последняя опция является необходимым условием, поскольку при наличии высокопроницаемой диализной мембраны и при высоких значениях скоростей потоков крови и диализата вероятно возникновение феномена обратной фильтрации (backfiltra-

tion), т.е. ультрафильтрации диализирующего раствора в кровь. Обратная фильтрация происходит, как правило, в той части диализатора, где давление крови минимально, а давление диализирующего раствора максимально. Данная часть диализатора соответствует выходу крови из него и входу свежего диализирующего раствора, который в современных диализных мониторах готовится в режиме on-line. В ряде исследований было показано, что высокопоточный ГД не вызывает воспалительной реакции в организме, способствует сохранению остаточной функции почек, ассоциируется с более высокими значениями альбумина и менее выраженной дислипидемией. Главное предназначение высокопоточного ГД это снижение уровня β_2 -микроглобулина в крови, а следовательно его применение обосновано у больных с диализ-ассоциированным β_2 -микроглобулиновым амилоидозом.

Конвективные методы экстракорпорального очищения крови

Для осуществления конвективного транспорта среднелекулярных веществ необходимы два условия: наличие порозной (high-flux) мембраны и высокообъемная (высокоскоростная) УФ. Учитывая эти два обстоятельства, все варианты конвективных методов экстракорпорального очищения крови проводятся с использованием ультрачистого диализирующего раствора, на оборудовании с точным волюмометрическим контролем УФ и требуют адекватного восполнения потерь плазменной жидкости путем реинфузии стерильного и апиrogenного раствора электролитов и бикарбоната. В начале развития конвективных методов терапии подобные замещающие растворы готовились в фабричных условиях, соответствовали требованиям фармакопеи, предъявляемым к внутривенным растворам, и поставлялись в пластиковых емкостях (обычно по 5 л).

Исторически первым конвективным методом терапии больных с терминальной почечной недостаточностью была гемофильтрация, которая была предложена Henderson L.W. и соавт. в 1975 году. Этот метод основан исключительно на конвекции, а потому требует применения специальных гемофильтров с высокопоточной (high-flux) мембраной. Высокие уровни кровотока (350-400 мл/мин) и трансмембранного давления обеспечивают УФ в большом объеме, которая волюмометрически (в автоматическом режиме) компенсируется (в соответствии с уровнем кровотока) инфузией замещающего раствора (до 40-60 литров за процедуру). Замещающий раствор может вводиться либо перед гемофильтром (преддилюцион-

ная гемофильтрация), либо после него (постдилюционная гемофильтрация). Наиболее эффективной методикой, с точки зрения удаления из крови низко- и средне молекулярных субстанций, является постдилюционная гемофильтрация. Однако она требует хорошего сосудистого доступа (достаточный кровоток) и вследствие гемоконцентрации может приводить к тромбированию гемофильтра у ряда пациентов. Вследствие этого, иногда применяют методику «смешанной гемофильтрации», когда замещающий раствор инфузируется как до, так и после гемофильтра. Несмотря на значительные объемы удаляемой и восполняемой жидкости, показатели гемодинамики остаются стабильными на протяжении всей процедуры, даже у больных с сердечно-сосудистой патологией (сердечная недостаточность, артериальная гипотензия). По сравнению с процедурой ГД при гемофильтрации значительно реже отмечаются такие симптомы, как артериальная гипо- и гипертензия, аритмии, судороги, головная боль, тошнота, артралгии. Постоянные сеансы гемофильтрации ассоциируются с улучшением выживаемости в группе больных высокого риска и обеспечивают пациентам лучшее качество жизни по сравнению с ГД. Вместе с тем, гемофильтрация, по сравнению с ГД, не позволяет достичь желаемого клиренса низкомолекулярных веществ. В связи с этим, наиболее оптимальными, с точки зрения удаления из организма низко- и среднелекулярных уремических токсинов, являются экстракорпоральные методы очищения крови, сочетающие в себе как диализ, так и конвекцию. Подобные методы получили название гемодиализации (ГДФ). При гемодиализации используются диализаторы с highflux мембраной, уровень кровотока устанавливается в пределах 350-400 мл/мин, а скорость потока диализирующего раствора 600-800 мл/мин. Замещающий раствор электролитов и бикарбоната натрия в физиологических концентрациях вводится в объеме УФ (за вычетом прибавки в весе за междиализный день), либо в артериальную магистраль (преддилюционный вариант гемодиализации).

Классический вариант гемодиализации, предложенный в 1978 году, заключался во введении официального замещающего раствора в объеме 8-10 л в венозную часть магистральной (постдилюционный вариант). Однако широкое распространение гемодиализация получила только после того, когда был предложен один из вариантов приготовления замещающего раствора из диализирующей жидкости методом холодной стерилизации (ультрафильтрации). В настоящее время подобная методика получила международный

стандарт [International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for hemodialysis and related therapies ISO 11663 2009]. Для проведения гемодиализации используются специальные диализные мониторы (аппараты), оснащенные системой фильтров ультратонкой очистки (абактериальные фильтры), обладающие программным обеспечением и особым устройством гидравлической системы, обеспечивающим возмещение жидкости в синхронизированном с удаляемым ультрафильтратом режиме. При постдилюционном варианте гемодиализации скорость реинфузии обычно составляет 100 мл/мин (1/3 от скорости потока крови), а при преддилюционным вариантом – 200 мл/мин (~1/2 от скорости потока крови). Общий объем реинфузии за четырех часовой период процедуры гемодиализации составляет от 24 л (преддилюционный вариант) до 48 л (постдилюционный вариант). При проведении гемодиализации допускается использовать только готовые диализные концентраты. Как правило, это жидкий концентрат «А» в фабричной упаковке и бикарбонатный картридж, последний более предпочтителен чем жидкий концентрат «В» фабричного изготовления. Сегодня подобная схема использования концентратов считается необходимой и при проведении сеансов обычного гемодиализа.

Экономическая целесообразность и эргономичность процедур ГДФ в режиме on-line сделали данный вид заместительной почечной терапии популярным во всем мире. В Европейских странах более 10% всех больных на гемодиализе получают лечение гемодиализацией [Ledebo I. и соавт., 2010]. Не меньшее значение имеют и клинические преимущества гемодиализации. По сравнению с высокопоточным (high-flux) ГД, клиренс β_2 -микроглобулина при ГДФ на 20-30% выше, что, очевидно, обуславливает более низкую частоту заболеваемости диализ-ассоциированным, β_2 -микроглобулиновым амилоидозом. Гемодиализация способствует удалению из организма целого ряда низко- и среднемолекулярных веществ, среди которых р-крезол, гомоцистеин, конечные продукты гликирования, воспалительные медиаторы. При регулярных сеансах гемодиализации снижается уровень фосфора крови, ликвидируется резистентность к действию эритропоэтина, восстанавливается питательный статус. Процедурам гемодиализации сопутствуют, как правило, стабильные показатели гемодинамики. По сравнению с обычным (стандартным) ГД, регулярные сеансы высокоэффективной гемодиализации (конвекционный обмен >15 л за сеанс) приводят к снижению относительного риска смерти на 35%.

Безопасность и клиническая эффективность гемодиализации стимулировали научные исследования в плане поиска новых модификаций методик, соединяющих в себе достоинства двух биофизических процессов: диффузии и конвекции. Так, была предложена безацетатная биофильтрация, представляющая собой гемодиализацию, которая проводится с диализирующим раствором, не содержащим ацетата или бикарбоната. В постдилюционном режиме реинфузируется раствор бикарбоната натрия в индивидуализированной дозировке с целью коррекции ацидоза. С целью избежать реологических осложнений, свойственных постдилюционной гемодиализации были предложены смешанная гемодиализация и гемодиализация в режиме миддилюции. При смешанной гемодиализации замещающий раствор разделяется на два потока: одна часть вводится на входе крови в диализатор (преддилюция), а другая – на выходе ее из диализатора (постдилюция).

Высокопоточный (high-flux) гемодиализ по биофизическим механизмам очищения крови занимает промежуточное положение между гемодиализацией и собственно ГД. Современными модификациями методик гемодиализации с внутренним (внутридиализаторным) замещением ультрафильтрата являются парная гемофильтрация (paired hemofiltration – PHF) и гемодиализация с эндогенной реинфузией (hemodiafiltration with Endogenous Reinfusion – HFR).

Парная гемофильтрация (PHF) представляет собой систему из двух гемодиализаторов, соединенных последовательно. Первый гемодиализатор, меньшей площадью (0,4 м²) предназначен для инфузии замещающей жидкости, приготовленной в режиме on-line из ультраочищенного диализирующего раствора, методом обратной фильтрации. Второй гемодиализатор, большей площади (1,8 м²), служит для осуществления процессов диффузии и конвекции. Таким образом, парная гемофильтрация представляет собой одну из модификаций преддилюционной методики гемодиализации.

Гемодиализация с эндогенной реинфузией (HFR) представляет собой модификацию метода парной гемофильтрации, при которой ультрафильтрат, полученный в первом гемодиализаторе, меньшей площади (0,4 м²), далее подвергается глубокой очистке на угольной адсорбционной колонке. После адсорбции уремических токсинов, ультрафильтрат используется в качестве замещающего раствора во втором гемофильтре, в котором происходят процессы очищения крови методами диффузии и конвекции (как при обычной ге-

модификации). Создатели данной модификации, таким образом, попытались смоделировать работу нативной почки: ультрафильтрацию в клубочке (первый фильтр) и реабсорбцию (секрецию) в канальцах (адсорбционная колонка и второй гемодиальтер). Приготовление замещающего раствора из ультрафильтра, очищенного на адсорбционной колонке, помимо снижения риска контаминации (процедура осуществляется по замкнутому контуру), позволяет сохранить в нем ионы бикарбоната и незаменимые аминокислоты, что делает саму процедуру высоко биосовместимой. Данная процедура ассоциируется со снижением воспалительного и окислительного стрессов в организме, отличается высоким клиренсом по отношению к гомоцистеину, β_2 микроглобулину, лептину и даже легким цепям иммуноглобулинов. Проведение обеих процедур с диализирующим раствором, не содержащим даже малых количеств ацетата (при обычном ГД содержание ацетата составляет от 3 до 6 ммоль/л), улучшает метаболизм белков и углеводов, способствует стабилизации сердечно-сосудистой системы (улучшает функцию миокарда). Оба метода наиболее предпочтительны в качестве гемодиализационных у больных с белково-энергетической недостаточностью, атеросклерозом, сопутствующим поражением почек и при сахарном диабете.

Адсорбция

Диализная мембрана обладает способностью адсорбировать на своей поверхности вещества любой молекулярной массы, в том числе альбумин. Окислительный стресс, характерный для больного с терминальной почечной недостаточностью, может усугубляться при начале терапии ГД, вследствие снижения концентрации антиоксидантов в крови, которые сорбируются на поверхности мембраны. Были предложены специальные мембраны с инкорпорированными молекулами витамина Е (в интеграции с олеиновой кислотой) в качестве антиоксиданта с целью увеличить антиоксидантный потенциал ГД процедуры (Excebrane, Terumo). Предполагается, что витамин Е отдает электроны, циркулирующим в крови свободным радикалам, тем самым нейтрализуя их. При первом использовании целлюлозных мембран их внутренняя поверхность (контактирующая с кровью) адсорбирует альбумин, пленка которого уменьшает диффузионные свойства мембраны. При проведении диализа с использованием синтетических мембран (полисульфон) общий клиренс эндотоксинов и β_2 -микроглобулина во многом определяется не только диффузией и конвекцией, но также и адсорбцией этих веществ.

Адсорбция протеинов на мембране определяется их гидрофильностью (гидрофобностью), зарядом, химическим строением. Гидрофобные и одно временно электроотрицательные мембраны (полисульфон, РММА), отталкивают альбумины, но сорбируют карбонилированные протеины. Карбонилированные протеины это белки с видоизмененной структурой, вследствие их контакта в организме больного с терминальной почечной недостаточностью с кетонами, альдегидами, окислительными радикалами. Конечные продукты гликирования при сахарном диабете являются частным примером общего процесса карбонилирования. Однако, на сегодняшний день трудно судить каков удельный вес адсорбции среди других биофизических механизмов ГД в очищении крови от веществ различной молекулярной массы.

Часто задаваемые вопросы.

● Что означает «своевременное начало лечения ГД»?

В соответствии с общемировой практикой, если лечение ГД (перитонеальный диализ) начато пациенту в течение 3-х месяцев с момента его обращения к нефрологу, оно считается несвоевременным (поздним) началом. При решении вопроса о начале ГД следует ориентироваться на лабораторные показатели, характеризующие выделительную функцию почек, а не на клинические осложнения уремии (перикардит, отек головного мозга, диспепсия, анемия и др.) и, тем более, не на самочувствие пациента. Своевременное начало заместительной почечной терапии снижает риск последующей заболеваемости (осложнений) и смертности. Информация о заместительной почечной терапии предоставляется больному, по крайней мере, за год до ее начала.

● Есть ли какая-либо альтернатива гемодиализу?

Пациент с терминальной почечной недостаточностью стоит перед выбором какого-либо одного из видов заместительной почечной терапии, другой альтернативы, способной продлить (сохранить) жизнь пациенту нет. Известно, что более 85% больных с терминальной почечной недостаточностью во всем мире получают лечение ГД в специализированных центрах (отделениях ГД). Однако при опросе более 6000 врачей нефрологов и медицинских сестер центров гемодиализа, только 23% специалистов посчитали такой вариант заместительной почечной терапии наилучшим методом лечения терминальной почечной недостаточности. 56% респондентов высказались в пользу перитонеального диализа или диализа в домашних условиях. Последняя методика, как известно,

позволяет варьировать время ГД процедуры в широких пределах (продолжительный, ежедневный, ночной диализы), а, следовательно, повышать эффективность самой процедуры очищения крови от уремических токсинов. Среди различных модификаций ГД процедуры, осуществляемых в условиях отделений ГД, большинство специалистов (93%) отдали предпочтение высокопоточным (конвективным) методам (высокопоточный гемодиализ, гемодиализация).

- С какой периодичностью необходимо проводить сеансы ГД и какова продолжительность каждой из процедур?

Стандартный режим сеансов гемодиализа три раза в неделю был установлен эмпирически в 1965 году. По мере совершенствования устройства диализатора (капиллярный, пластинчатый) и диализной мембраны (более проницаемые) время диализной процедуры сократилось с 8 до 4,5 часов. Длительность процедуры гемодиализа зависит от массы и/или площади поверхности тела пациента, возможностей сосудистого доступа (объем кровотока) и остаточной функции почек. Однако трехразовый режим гемодиализа нельзя признать наилучшим, поскольку при нем отмечаются значительные колебания концентраций уремических токсинов в крови. Многие уремические токсины не успевают за короткое время (4,5 часа) перейти из внутриклеточного и интерстициального пространства в кровь. В настоящее время научно доказано, что сеансы обычного (низкопоточного) ГД более эффективны при увеличении их частоты и/или продолжительности. Существующий режим обычного ГД во многом объясняется экономическими (объем финансирования) причинами, нежели медицинскими. Тем более, недопустимым является сокращение процедуры ГД (даже на 15 мин), которое очень часто инспирируется самим пациентом.

- Какова продолжительность жизни пациентов, получающих лечение ГД?

Продолжительность жизни зависит от возраста, в котором была начата гемодиализная терапия, тяжести течения основного заболевания, своевременности начала терапии. Продолжительность жизни у пациентов молодого возраста (до 30 лет), при своевременном начале ГД составляет 25-30 лет. Основной причиной смерти больного на ГД являются сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные ускоренным развитием атеросклероза.

- Следует ли пациенту придерживаться диетических рекомендаций при ГД терапии?

Диета играет очень важную роль в поддержании общего уровня здоровья у пациента, получа-

ющего лечение ГД. Потребление белка, содержащегося в продуктах с наименьшим содержанием фосфатов, следует увеличить до 1,2 г/кг веса тела в сутки. Общая калорийность рациона должна быть не менее 35 ккал/кг веса тела. До 5-6 г/сут следует ограничить прием поваренной соли. Необходимо ограничить прием продуктов, содержащих большое количество калия. В ряде случаев (при белково-энергетической недостаточности) прибегают к применению белковых добавок к пище, на основе соевого протеинового изолята. В любом случае не реже 1 раза в полгода рекомендуется консультация диетолога-нефролога.

- Каков характер медикаментозной терапии у больных, получающих регулярные сеансы ГД?

Подавляющему большинству больных показан прием фосфатсвязывающих агентов (карбонат и ацетат кальция, ренгель и др.), препаратов железа (как правило, внутривенно), витамина D₃ (кальцитриол, парикальцитол), эритропоэтина, витаминов широкого спектра. По показаниям назначаются сердечно-сосудистые препараты (гипотензивные, гиполипидемические, антиаритмические и др.). Опыт показывает, что в среднем пациент принимает от 6 до 10 препаратов (!).

- Допустимо ли повторное использование расходного материала (артерио- венозные магистрали, диализаторы) для ГД у одного и того же пациента, после их стерилизации?

Использовать артерио- венозные магистрали повторно не допустимо ни в каком случае. Практика повторного использования диализаторов, так называемый «reuse», в настоящее время оставлена во всех Европейских странах. Сегодня можно признать оправданным повторное использование диализаторов только в случае увеличения кратности диализных процедур (ежедневный, ночной, домашний диализ). В качестве дезинфектанта следует использовать исключительно растворы надуксусной кислоты (в РФ – Мелелокс). Качество отмывки диализаторов от дезинфектанта следует контролировать с помощью наборов специальных реактивов. В любом случае **ответственность за качество отмывки диализаторов и последующее их использование всецело ложится на медицинский персонал.**

- Каковы цифры «целевого уровня» артериального давления у больных, получающих лечение ГД?

Общепринятых норм не существует, но они несколько выше, чем в общей популяции населения. Следует ориентироваться на цифры артериального давления, регистрируемые перед началом очередной процедуры. У пациентов, моложе 60 лет

артериальное давление должно быть <140/90 мм рт. ст., а у лиц старше 60 лет – < 160/90 мм рт. ст.

• Как оценить эффективность ГД терапии в отношении очищения крови от уремических токсинов?

В настоящее время различают более чем 90 различных веществ, накапливающихся в организме больного с терминальной почечной недостаточностью, которые обладают потенциальной токсичностью. В настоящее время за основной маркер уремических токсинов принят уровень мочевины плазмы крови. На сегодняшний день существует два показателя, характеризующих адекватность (степень эффективности очищения крови) ГД: коэффициент снижения мочевины (%) и показатель Kt/v. Коэффициент снижения мочевины (URR) представляет собой процент снижения уровня мочевины в плазме крови за время диализа и рассчитывается по формуле:

$$(U_{r_{до}} - U_{r_{после}}) \times 100\% / U_{r_{до}}$$

где U_r – концентрация мочевины в плазме крови до и после сеанса гемодиализа. Данный коэффициент должен составлять не менее 65%.

Kt/v характеризует фракционную скорость

очищения крови от мочевины: K – клиренс диализатора по мочеvine, t – время диализа, v – объем распределения мочевины в организме, равный общему объему воды всего тела. В практике Kt/v можно рассчитать по упрощенной формуле:

$$Kt/v = (0,024 \times URR) - 0,276$$

Общепринято считать, что диализ должен проводиться с Kt/v равным или более 1,2. Однако следует помнить, что это минимальное значение Kt/v, равное приблизительно 15% клиренса мочевины в нативной почке.

• Что нужно делать, чтобы снизить вероятность инфицирования вирусами гепатита В и С?

Помимо общих гигиенических правил и строгого режима дезинфекции (оборудование, мебель, белье и пр.) в отделениях ГД, необходимо:

- вакцинация больных против гепатита В на этапе подготовки больного к началу заместительной почечной терапии;
- ревакцинация больных, получающих ГД, каждые 5 лет;
- вирусносители гепатита В и С должны получать лечение ГД в отдельных залах и на изолированном (от других пациентов) оборудовании.