

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

З.М. Унароков, А.С. Борисов, Т.В. Мухоедова

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Острая почечная недостаточность (ОПН) остается одним из ведущих предикторов негативных исходов у больных в критическом состоянии. Прогресс диализных технологий значительно расширил возможности заместительной почечной терапии в коррекции гомеостаза и органных дисфункций. В кратком обзоре рассматриваются принципиальные особенности, преимущества и недостатки различных диализных методов, а также современные тенденции в тактике заместительной почечной терапии у тяжелой категории реанимационных больных.

Высокая летальность при острой почечной недостаточности остаётся нерешённой проблемой в медицине критических состояний. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза ОПН, поиски фармакологических методов лечения в клинических и экспериментальных условиях (простагландин E_2 , инсулин-подобный фактор роста-1, натриуретический гормон и т. д.) не продемонстрировали значимых результатов. Единственным эффективным методом лечения этой категории больных остаётся заместительная почечная терапия (ЗПТ). По литературным данным, частота ОПН в отделениях интенсивной терапии общехирургического профиля составляет 5,0–16,6%, а в сердечно-сосудистой хирургии до 30% и является независимым предиктором фатальных исходов [1]. Развитие ОПН в структуре синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) значительно ухудшает прогноз. Уровень госпитальной летальности у пациентов кардиохирургического профиля с ОПН остается высоким и составляет, по различным данным, от 45 до 80% [2–5]. Важно подчеркнуть, что в условиях современной клиники «больные умирают скорее не от ОПН, а с ОПН» (Ali Al-Khafaji, 2001). Иными словами, непосредственные причины летальных исходов не связаны с самой уремией, а с основным заболеванием или коморбидными условиями. Обычно это сепсис, тяжелая сердечно-легочная недостаточность с потребностью в инотропной поддержке и длительной ИВЛ, церебральная кома неуремического генеза. В кардиохирургии ключевое значение придается прогрессирующей сердечной недостаточности, обусловленной синдромом малого выброса.

Острая почечная недостаточность после кардиохирургических вмешательств развивается в 2,5–7,0%; из них тяжёлая, диализ-зависи-

мая форма составляет до 75% [5, 9, 10]. Потребность в ЗПТ в сердечно-сосудистой хирургии заметно увеличилась с 1990-х годов. Это связано как с возросшим объемом и травматичностью операций, параллельным увеличением группы высокого риска (гериатрического возраста, с сопутствующим сахарным диабетом, исходными ренальными дисфункциями и пр.), так и с развитием новых технологий ЗПТ. В послеоперационном периоде у кардиохирургических больных моноорганная ОПН встречается достаточно редко и имеет более благоприятный прогноз. Значительно чаще она ассоциирована с сердечной недостаточностью и острым легочным повреждением, часто сопровождается тяжелыми церебральными дисфункциями. Задача ЗПТ в этих условиях состоит в адекватной коррекции нарушений гомеостаза в сочетании с гемодинамической и церебральной протекцией.

Важнейшим достижением современной ЗПТ является широкий спектр показаний. Ренальные показания базируются на элиминации субстратов, которые в норме выводятся почками. Эти субстраты многочисленны, и в ежедневной практике лишь некоторые из них: мочевины, креатинин, избыток воды – используются в качестве маркеров, по которым можно косвенно судить об эффективности ЗПТ и определять целевые значения. Согласно современным установкам, ведущим показанием к ЗПТ являются объемная перегрузка с риском отека легких, гиперкалиемия и декомпенсированный метаболический ацидоз, затем клинические симптомы уремии (ментальные нарушения, редко уремический перикардит). При возрастающей азотемии нет традиционной ориентации на какой-либо конкретный уровень. Выжидание определенной лабораторной цифры, например мочевины 30 ммоль/л или креатинина 1000 мкм/л, исторически экстраполировано из хроническо-

го гемодиализа, но при прогрессирующей ОПН не обосновано и опасно.

Однако современная роль ЗПТ не ограничивается замещением ренальных функций. Согласно современной парадигме острого диализа, ЗПТ при критических состояниях имеет также другую важную цель – обеспечить органопротективный эффект при полиорганных дисфункциях, т. е. внепочечные показания. К ведущим внепочечным показаниям относятся: септический шок; острое лёгочное повреждение (ОЛП) и его крайняя степень – респираторный дистресс-синдром (ОРДС); неуремический церебральный отёк [6]. Большинство исследователей патогенетическое обоснование этого эффекта связывает с элиминацией агрессивных медиаторов воспаления, шока, кардиодепрессивных субстратов и др. Конвективный массоперенос через высокопроницаемые мембраны гемофильтров включает широкий спектр субстанций с молекулярным весом до 40–50 кД, к которым относится большинство цитокинов, эндогенные вазодилататоры, активированные фракции комплемента C_{3a} – C_{5a} , гистамин, серотонин, метаболиты арахидоновой кислоты, а также миокард-депрессивный фактор и ингибитор фибринолиза PAI-1, ответственный за прогрессирующий ДВС-синдром и блокаду микроциркуляции. Предполагается, что выведение из кровотока какого-то избытка биологически активных молекул может за счёт «отсечения пика» их плазменной концентрации прервать порочный круг неконтролируемого системного воспаления и органных повреждений. Принципиальный вопрос – с чем и в какой степени связана лечебная эффективность гемофильтрации: с коррекцией водно-метаболических нарушений или элиминацией медиаторов системного воспалительного ответа – остаётся сферой дискуссий и дальнейших исследований [7, 8].

В зависимости от клинического статуса больного и целей ЗПТ выбирается ее определенный вид, т. е. модальность, и метод. Основными модальностями ЗПТ являются интермиттирующая (ИЗПТ) и продолжительная (syn постоянная, непрерывная, ПЗПТ).

Интермиттирующая заместительная почечная терапия

Длительное время основным методом лечения ОПН был «традиционный» гемодиализ, экстраполированный из практики хронического диализа. Этот термин подразумевает 3 сеанса в неделю продолжительностью 3–5 ч с целевой диализной дозой (индекс Готча) не ме-

нее 1,2 за процедуру. Основное преимущество интермиттирующего гемодиализа состоит в возможности быстрой коррекции критической гиперкалиемии и метаболического ацидоза, а также в относительно невысокой стоимости.

В последние годы при ОПН большой популярностью пользуется интермиттирующая гемофильтрация с приготовлением диализирующего и замещающего растворов в режиме on-line. Этот метод, по сравнению с гемодиализом, позволяет достичь значительного конвективного клиренса среднемолекулярных субстратов, включая медиаторы системного воспаления и шока.

Все интермиттирующие методы ЗПТ имеют недостатки и прежде всего «гемодинамический стресс», обусловленный быстрыми водно-осмоллярными изменениями вследствие высоких потоков диализата и высокой скоростью ультрафильтрации (негативный водный баланс). Кроме того, быстрое снижение осмотически активных веществ может приводить к развитию синдрома нарушенного равновесия и, как следствие, повышению внутричерепного давления с отёком мозга. Во-вторых, из-за перерывов между сеансами адекватный контроль уремии, водно-электролитного и кислотно-основного баланса может быть затруднён. По этой же причине применение ИЗПТ у больных с олигурической ОПН требует ограничений инфузионной терапии и нутритивной поддержки, что усиливает гиперкатаболизм и ежедневный отрицательный азотистый баланс. Все эти факторы существенно лимитируют применение интермиттирующих методов в терапии критических состояний [6, 7].

Эволюция диализных технологий привела к значительным позитивным изменениям в методике ИЗПТ. На смену целлюлозным мембранам пришли биосовместимые синтетические, нефизиологичный ацетатный буфер, необходимый для приготовления диализирующего раствора, был заменен на бикарбонатный, а современные аппараты «искусственная почка» стали многофункциональными.

Современная концепция «физиологического» интермиттирующего гемодиализа основана на применении дополнительных функций аппаратов «искусственная почка». Это мониторинг реальной диализной дозы, что позволяет более надежно контролировать эффективность терапии; мониторинг ОЦК и обеспечение физиологической температуры эффективно предотвращают гиповолемию и гипотензию, связанную с высокой скоростью удаления избыточной жидкости. Кроме того, динамическое профилиро-

вание параметров диализной терапии – натрия, скорости ультрафильтрации, бикарбоната и др. дают возможность максимально адаптировать гемодиализ к конкретной клинической ситуации [11, 12]. В целом, современная ИЗПТ далеко отошла от той единственной технологии, которая мало приемлема у реанимационных больных.

Продолжительная заместительная почечная терапия

В 1977 году Питер Крамер описал новый метод лечения, который назвал постоянной артериовенозной гемофильтрацией. Этот метод основан на применении высокопроницаемых гемофильтров, присоединенных к артерии и вене с помощью модифицированных гемодиализных магистралей. Градиент артериального давления позволял крови проходить через экстракорпоральный контур без насоса. Таким образом, достигалась медленная непрерывная ультрафильтрация с полным или частичным замещением солевыми сбалансированными растворами. Позже артериовенозные, или спонтанные, технологии уступили место более эффективным перфузионным вено-венозным. В целом, этот вид ЗПТ давно стал стандартным в реанимационной практике. С одинаковым успехом используются различные методы ПЗПТ – гемодиализ, гемофильтрация или гемодиофильтрация на высокопроницаемых мембранах. Принципиальное отличие ПЗПТ от ИЗПТ – это медленные потоки диализирующих и замещающих растворов, т. е. меньшая интенсивность очищения крови в непрерывном режиме, что обеспечивает безопасность у тяжелой категории больных.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о бесспорных преимуществах ПЗПТ в разрешении полиорганных дисфункций. Прежде всего, она оказывает благоприятное стабилизирующее влияние на гемодинамику, что обусловлено удалением из циркуляции кардиодепрессивных и вазодилатирующих субстратов. При критических состояниях скорость восполнения удаленной внутрисосудистой жидкости («refilling») обычно замедлена вследствие высокой проницаемости эндотелия, утечки белка во внесосудистое пространство и снижения онкотического давления. При ПЗПТ медленная, но непрерывная ультрафильтрация позволяет корректировать водную перегрузку, не провоцируя эпизодов гиповолемии. Постоянный контроль водно-солевого баланса обеспечивает полноценную инфузионную терапию и нутритивную

поддержку. Медленное снижение мочевины крови, натрия и, соответственно, общей осмолярности крови обеспечивает адекватную церебральную дегидратацию у больных с внутричерепной гипертензией. Наконец, непрерывность круглосуточной терапии приводит к стабильному контролю уремии. Адекватный клиренс уремических токсинов без междиализных колебаний, характерных для интермиттирующих сеансов, делают ПЗПТ предпочтительной в лечении гиперкатаболической ОПН [7, 13–15].

Одним из критериев адекватности проводимого лечения считается программируемая доза диализа, в клинической практике рассчитываемая по индексу Готча. Известно, что высокая диализная доза ассоциируется со снижением госпитальной летальности, осложнений ОПН и, возможно, улучшенным восстановлением реальных функций. При ПЗПТ недельный индекс Готча может достигать высоких значений. При традиционном гемодиализе такая доза затруднительна, так как потребуются интенсификация каждого сеанса, что сопровождается высоким риском осложнений. В этом аспекте оптимальны ежедневные сеансы ГД [16, 20]. Тем не менее, интермиттирующий ГД на низкопроницаемых мембранах в любом режиме остается менее оптимальным при тяжелой ОПН, ассоциированной с полиорганными дисфункциями или сепсисом. Это связано с принципиальными различиями в спектре и кинетике элиминируемых субстратов через различные мембраны [16, 17].

Кроме диализной дозы по Готчу, для ПЗПТ важное значение приобретает так называемая «конвективная доза», имеющая приоритетную роль в выведении средне- и высокомолекулярных субстратов. За последние годы убедительно показан дозозависимый эффект непрерывной гемофильтрации [18, 19]. В этом аспекте значительный интерес представляет последняя инновация – высокообъемная гемофильтрация как метод с максимальными детоксикационными возможностями при системном воспалении. Классическими показаниями к ней являются септический шок и «тяжелый» сепсис, т. е. сепсис с органными дисфункциями.

Как и другие виды ЗПТ, постоянные методы имеют ряд недостатков организационного характера: необходимость специально обученного медицинского персонала и высокая стоимость. Серьезную клиническую проблему представляет длительная антикоагуляция, имеющая риск геморрагических осложнений, редкое тромботических (НТ-синдром) [7, 13].

Несмотря на несомненные преимущества непрерывной гемофильтрации/гемодиафильтрации при критических состояниях, в литературе продолжают дискуссии о предпочтительности выбора вида ЗПТ. В качестве аргумента приводятся результаты сравнительных исследований, по данным которых не выявлено достоверных различий в исходах тяжёлой ОПН при ИЗПТ и ПЗПТ [6, 20, 21]. В то же время анализ показывает, что для ПЗПТ отбирались более тяжелые больные, хотя уровень азотемии и объемной перегрузки существенно не различался. Ведущим признаком отбора для ПЗПТ была нестабильная гемодинамика с потребностью в инотропной поддержке. Кроме того, критическая тяжесть пациентов в группе ПЗПТ определялась рядом коморбидных условий, как тяжелая печеночная недостаточность и выраженные церебральные дисфункции. При этом почти во всех исследованиях часть больных ввиду неэффективности или нетолерантности к ИГД была переведена на ПЗПТ. Гетерогенность популяций, вариабельность тяжести заболеваний, неоднородность клинических решений при выборе времени инициации терапии, отсутствие стандартизации доз и методик ПЗПТ и ИГД в исследуемых группах затрудняют правильную трактовку полученных результатов, что оставляет открытым вопрос о конечных преимуществах. Тем не менее, важны следующие достоверные результаты в некоторых работах: выжившие пациенты имели достоверно более высокую частоту восстановления почечных функций на ПЗПТ без потребности в дальнейшем регулярном гемодиализе, по сравнению с интермиттирующей терапией [6, 21]. Наряду с выживаемостью, этот аспект представляется немаловажным, учитывая влияние хронической диализ-зависимой почечной недостаточности на продолжительность и качество жизни.

Гибридные технологии

Продолжающиеся поиски по усовершенствованию существующих методов привели к созданию так называемых «гибридных» технологий – вид ЗПТ, промежуточный между постоянной и интермиттирующей и сочетающий в себе положительные свойства каждой из них. Основными идеями были следующие: уменьшение негативного влияния интермиттирующего диализа на гемодинамику, обеспечение адекватной диализной дозы и, наконец, снижение стоимости лечения без ущерба для эффективности. Основные публикации касаются «медленного (или поддерживающего) низкопродуктивного ежед-

невного гемодиализа» – SLEDD (Slow Low Efficiency Daily Dialysis) или гемодиафильтрации (SLED-HDF). Впервые этот термин предложен в 1998 году в научно-медицинском центре Арканзасского университета, хотя методики ЗПТ с подобными параметрами начали применять задолго до этого. SLED подразумевает метод ЗПТ, проводимый на аппаратах «искусственная почка», с промежуточной скоростью кровотока и диализата, а продолжительность процедуры может варьировать в соответствии с клиническими потребностями. Более медленное удаление избыточной жидкости и растворённых в ней веществ за больший промежуток времени позволяет избежать эпизодов гиповолемии и резких перепадов осмолярности. Увеличение продолжительности сеанса обеспечивает должный клиренс токсичных метаболитов и достижение адекватной диализной дозы, в том числе у больных с гиперкатаболизмом. Применение стандартных диализных аппаратов с приготовлением диализирующей и замещающей жидкости в режиме on-line позволяет, по сравнению с ПЗПТ, снизить стоимость лечения практически вдвое [22–24].

Публикации, касающиеся гибридных методов в интенсивной терапии, в том числе у больных кардиохирургического профиля, пока немногочисленны. Результаты демонстрируют хорошую переносимость и удовлетворительные клинические исходы [22, 24–27]. Более стабильный контроль азотемии, адекватная коррекция водно-электролитных нарушений, высокая обеспеченная диализная доза позволяет SLEDD успешно заменить ИГД и отчасти ПЗПТ. В то же время в исследовании M.R. Marshall и соавт. [26] отмечено, что у половины больных, получавших инотропную поддержку, приходилось увеличивать дозу этих препаратов в среднем на 66,7%. Во время 20 из 145 процедур наблюдались один или несколько эпизодов гипотонии, что требовало снижения скорости и целевых значений ультрафильтрации, а в ряде случаев и прекращения лечения.

В настоящее время гибридные технологии ещё не получили столь широкого распространения, как интермиттирующие и постоянные. Хорошая гемодинамическая переносимость, значительный клиренс веществ различной молекулярной массы, относительно невысокая стоимость позиционируют SLEDD и SLED-HDF как перспективную альтернативу другим модальностям ЗПТ. Вместе с тем остается неясным ряд вопросов, таких как сравнительное влияние гибридных технологий и ПЗПТ на тя-

желые церебральные дисфункции, респираторный дистресс-синдром, септический шок; сравнительная элиминация медиаторов системного воспаления. Несомненно, следует также уточнить границы гемодинамической толерантности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, современная стратегия ЗПТ для улучшения выживаемости при критических состояниях сосредоточена на следующих принципах: 1. Раннее начало, включая внепочечные показания. 2. У самой тяжелой категории больных, с выраженной сердечно-легочной недостаточностью, острым церебральным повреждением оптимальна постоянная терапия. 3. Обеспечение адекватной дозы диализной терапии и одновременный акцент на высокую конвективную дозу. 4. Перспективными технологиями являются высокообъемная гемофильтрация и SLED, нуждающиеся в дальнейших исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uchino Sh. et al. // J.A.M.A. 2005. V. 294. P. 813–818.
2. Conlon P., Stafford-Smith M. // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. V. 14. P. 1158–1162.
3. Bent P., Tan N. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2001. V. 71. P. 832–837.
4. Van Den Noortgate N. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. V. 18. P. 732–736.
5. Thakar C.V. et al. // Am. J. Kidney Dis. 2003. V. 41. P. 742–751.
6. Mehta R.L. et al. // Kidney Intern. 2001. V. 60. P. 1154–1163.
7. Ronco C. et al. // National Kidney Foundation 2002. V. 9. № 4. P. 229–244.
8. Ronco C. et al. // J. Nephrol. 2003. V. 16. P. 34–41.
9. Mangano C.M. et al. // Ann. Int. Med 1998. V. 128. P. 194–203.
10. Sear J.M. et al. // British. Jour. Anaesth. 2005. V. 95. P. 20–32.
11. Polaschegg H.D. // Int. J. Artif. Organs. 1993. V. 16. P. 185–191.
12. Johnner C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. V. 13. P. 2098–2103.
13. Ronco C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. V. 13. P. 79–85.
14. Ronco C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. V. 16. P. 67–72.
15. Riegel W. et al. // Karger. 2003. V. 26. P. 123–127.
16. Schiff H. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 305–310.
17. Angus D., Bellomo R., Star R. // Adv. Ren. Replace Ther. 2002. V. 9 (4). P. 255–259.
18. Ronco C. et al. // Lancet. 2000. V. 356. P. 26–30.
19. Honore P. et al. // Crit. Care Med. 2000. V. 28. P. 3581–3587.
20. Uehlinger D.E. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. V. 20. P. 1630–1637.
21. Swartz R.D. et al. // Am. J. Kidney. Dis. 1999. V. 34. P. 424–432.
22. Bellomo R. et al. // Анестезиол. и реаниматол. 2005. № 2. С. 74–78.
23. Golper T.A. // Karger. 2004. V. 144. P. 278–283.
24. Schlaeper C. et al. // Kidney Int. 1999. V. 56. P. 20–23.
25. Lonnemann G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. V. 15. P. 1189–1193.
26. Marshall M.R. et al. // Kidney Int. 2001. V. 60. P. 777–785.
27. Marshall M.R. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. V. 19. P. 877–884.