

В редких случаях у больных с явной костной патологией развивается «**синдром голодания костей**», наступает тяжелая и продолжительная гипокальциемия, вызывающая сонливость, спутанность сознания, реж – спазм гортани, судороги и обратимую сердечную недостаточность. На ЭКГ удлиняется интервал Q–T. Такая **гипокальциемия** требует неотложной терапии:

– **Кальция глюконат** 10% – 20 мл (90 мг элементарного кальция в 10 мл) внутривенно в течение 10 мин.

– **Кальция глюконат** 10% – 60 мл в 500 мл 5% раствора глюкозы (конечная концентрация кальция 1 мг/мл) ввести со скоростью 0,5–2,0 мг/кг/ч.

Каждые 4–6 ч измеряют концентрацию кальция в

сыворотке. Следует подобрать такую скорость инфузии, чтобы избежать возобновления тяжелой гипокальциемии, т. е. поддерживать концентрацию кальция в сыворотке на уровне **8–9 мг%** (1 мг% = 0,25 ммоль/л). Если больной принимает дигоксин, следует проводить мониторинг ЭКГ из-за усиления кальцием токсичности гликозидов. Нельзя смешивать препараты Са и бикарбонат.

К другим осложнениям ПТЭ относятся устойчивый **гипопаратиреоз** и повреждение **возвратного горланного нерва**.

В 6–14% после ПТЭ возникают **рецидивы ВГПТ**. Повторная операция имеет меньше шансов на успех и больший риск осложнений.

## Диализная мембрана со встроенным витамином Е – новый инструмент в повышении качества жизни больных с почечной недостаточностью

**Е. В. Гузовский**  
Ассоциация «Дельрус»

### A dialysis membrane with built-in E vitamin – a new tool for life quality improvement in patients with renal failure

**E.V. Guzovsky**

*Ключевые слова: гемодиализ, мембраны, антиоксиданты, витамин Е, качество жизни.*

#### Введение

В здоровом организме строго поддерживается баланс между свободными радикалами, атомами с непарными электронами и антиоксидантными механизмами, которые защищают ткани и клетки [1]. У пациентов, получающих гемодиализ, антиоксидантные механизмы ослаблены. С другой стороны, такие больные подвергаются воздействию прооксидантных токсинов, количество которых возрастает с каждой процедурой гемодиализа в связи с регулярной активацией фагоцитов вследствие взаимодействия крови с мембраной. Следствием этих процессов могут быть избыточная выработка и накопление свободных радикалов и прооксидантов [5]. Последствиями избытка оксидантов являются повреждение клеточных мембран перекисным окислением липидов, нарушения в структуре ДНК, что усугубляет анемию, течение диабета, способствует сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу, диализному амилоидозу, карциногенезу и другой патологии. Особенное значение имеют атеросклероз, диализ-

ный амилоидоз. Следует специально подчеркнуть, что сердечно-сосудистые заболевания относятся к одной из ведущих причин смерти диализных больных [3, 5, 7].

С учетом сказанного выше считается, что пациентам, получающим программный гемодиализ, должна проводиться усиленная антиоксидантная терапия. Известно, что витамин Е – один из наиболее эффективных антиоксидантов природного происхождения. Показано, что при гемодиализе действие витамина Е направлено в основном на защиту от перекисного окисления липопротеинов и липидов эритроцитарной мембраны. Также считается, что витамин Е улучшает работу иммунной системы стареющих людей и снижает скорость дегенеративных процессов, связанных со старением. Таким образом, терапевтическими эффектами применения витамина Е при гемодиализе может являться предотвращение атерогенеза, иммунной дисфункции, ускоренного старения организма и анемии [15].

В настоящее время появилась возможность связывания с мембранами диализатора витамина Е. Создана новая диализная мембрана Эксибрейн (Терумо, Япо-

**Адрес для претиски:** 121335, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, ООО «Дельрус»  
**Телефон:** (095) 144-65-04, 146-19-02

ния). Эта оригинальная технология была разработана с основной целью уменьшения оксидантного стресса путем двойной стратегии: а) улучшения биосовместимости мембраны, в результате чего снижается активизация фагоцитов и генерация оксидантов; б) антиоксидантного действия в результате элиминации оксидантов и липидных пероксидов. Исследования Galli et al. [4] продемонстрировали, что эти два свойства витамин-Е-модифицированной мембраны взаимозависимы и, возможно, дополняют друг друга.

### Характеристика мембраны

Мембрана Эксибрейн имеет мультифазную структуру, в которой каждая фаза имеет четко определенную цель в терапии. На наружной стенке капилляра, контактирующей с диализной жидкостью, мембрана имеет «фазу купраммоний-район». В связи с ее высокой и гомогенной пористостью эта основа гарантирует высокую диалитическую эффективность, связанную с большой величиной удаления средних молекул в обычных гемодиализных условиях. Целлюлозная стенка мембраны во внутреннем слое, контактирующем с кровью, представлена фазой акрилового полимера. Этот блок акрилового полимера закрывает 100% гидроксильных групп целлюлозы, и контакт между компонентами крови и материалом мембраны осуществляется на уровне этого кополимера. В результате «краткосрочная» биосовместимость мембраны Эксибрейн не уступает таковой лучших синтетических мембран. Следует добавить, что минимальная толщина акрилового полимера делает возможным не изменять проницаемость и характеристики диализной эффективности самой мембраны. От кополимерного блока мембраны отделяются «колонны» многоатомного спирта, который отвечает за ингибирование активации тромбоцитов. Вследствие присутствия многоатомных спиртов тромбогенный потенциал мембраны Эксибрейн резко снижен, что делает возможным минимизировать использование антикоагулянта. Молекулы альфа-токоферола (витамина Е) также гидрофобно встроены в поверхность кополимера с помощью масляного спирта. Наличие витамина Е, встроенного в мембрану, делает Эксибрейн первой биоактивной мембраной. Витамин Е, который не выделяется в кровь пациента во время диализной процедуры, а остается фиксированным на мембране, действует биохимически как антиоксидант, выделяя электроны, уменьшающие число свободных радикалов в крови.

### Клинические преимущества

Girndt, Lenger, Kaul и соавт. [6] сообщают об исследовании, выполненном у двадцати одного пациента, которым ранее гемодиализ проводился с мембраной гемофан (ГЕ). Исследования проведены в двух группах больных. В одной из них диализ проводился диализаторами с витамином Е (ВЕ), а в другой – синтетическими полиамидными (ПА) диализаторами. Для оценки биосовместимости *in vitro* анализировались лимфоцитная активация и уровень индукции цитокинов. Исследование показало, что четыре недели лечения с ВЕ- или ПА-мембранами увеличивали *in vitro* пролиферацию периферийных кровяных лейкоцитов по сравнению с лечением с ГЕ-мембраной. Активация функции лимфоцитов не зависела от эффективности диализа,

которая держалась постоянной в течение анализа. В междиализном интервале преактивация моноцитов для продукции интерлейкина-6 (IL-6) не отличалась между ВЕ- или ПА-диализаторами. Напротив, мембрана ВЕ уменьшила острую продукцию IL-6 в течение диализа, тогда как мембрана ПА – нет. В отличие от IL-6, регулярный цитокин IL-10 не ингибировался данными мембранами. Это важно, поскольку считается, что IL-10 имеет положительный эффект у диализных пациентов. Таким образом, авторы показали, что мембрана ВЕ, несмотря на то, что она сделана на основе купрофана, подобна высоко биосовместимым ПА-диализаторам с точки зрения своего эффекта на функции лимфоцитов. Вместе с этим было установлено, что эта новая мембрана оказывает дополнительный подавляющий эффект на гиперпродукцию проинфламаторных цитокинов.

Omata, Higuchi и Demura [10] изучали механизм активизации нейтрофилов при сравнении витамин-Е-модифицированной мембраны (CLEE) и обычной целлюлозной мембраны (CLSS): 1) CLSS и CLEE мембраны исследовались в клиническом анализе на 7 гемодиализных пациентах-хрониках. Сравнились нейтропения, экспрессия CD11b, плазменный С3а и концентрации миелопероксидазы сравнивались между двумя мембранами; 2) нормальная кровь распространялась через CLEE и CLSS минимодели, и были сравнены те же параметры. В клинических условиях нейтропения, экспрессия CD11b, и С3а и уровни миелопероксидазы были значительно более низкими, когда были использованы CLEE мембраны. Та же тенденция наблюдалась в минимоделях. Тем не менее уровни ингибирования в клинических условиях были значительно выше, чем в минимоделях. Следовательно, витамин-Е-модифицированные диализаторы уменьшают некоторые реакции активации нейтрофилов, как, например, экспрессию CD11b и выделение миелопероксидазы, даже более выражено в клинических условиях.

Mune, Yukawa, Kishino и соавт. [9] указывают, что липопротеиды низкой плотности (ЛНП) у больных на хроническом гемодиализе богаты малондиальдегидом (МДА), конечным продуктом перекисного окисления липидов. МДА-богатый ЛНП считается атерогенным липопротеидом. В течение 2 лет авторами был проведен анализ, сравнивающий эффекты целлюлозной мембраны, покрытой витамином Е, и обычной целлюлозной мембраны на жировой метаболизм и развитие атеросклероза. ЛНП-МДА и окисленный ЛНП (ок-ЛНП) измерялись у пациентов с использованием этих двух типов диализаторов. Также были проанализированы плазменный витамин Е и концентрации липидов. Аортальный классификационный индекс (АКИ) оценивался, чтобы определить развитие атеросклероза перед диализом и в течение каждого года. Использование мембран с покрытием витамином Е в течение шести месяцев, одного года и двух лет имело своим результатом значимое уменьшение ЛНП-МДА и ок-ЛНП по сравнению с обычной целлюлозной мембраной. Диализаторы, обработанные витамином Е, значительно уменьшали АКИ после 24 месяцев по сравнению с контрольной группой. Не было никаких значимых различий в плазменном витамине Е и концентрациях липидов между двумя группами.

Miyazaki, Matsuoка и Itabe [8] сообщают, что, согласно последним данным, эндотелиальная дисфункция имеет значение в развитии атеросклероза. Авторами изучены

функции эндотелия с использованием Допплер-эхокардиографии перед и после сеанса ГД у пациентов на хроническом гемодиализе. Были исследованы эффекты антиоксидантной модификации эндотелиальной функции в течение гемодиализа с использованием целлюлозной мембраны, покрытой витамином E. Единственный сеанс гемодиализа на не обработанном витамином E диализаторе нарушал потокопосредованную вазодилатацию ( $p < 0,05$ ), что связано с увеличением плазменного уровня окисленного ЛНП ( $p < 0,05$ ) как индекса оксидативного напряжения. Гемодиализ с применением мембран, покрытых витамином E, предотвращал индуцированную диализом эндотелиальную дисфункцию и увеличение окисленных ЛНП.

Кроме того, показано, что витамин-E-модифицированная мембрана оказывает положительный эффект при анемии у больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Известно, что оксидантные агенты увеличивают малоальдегид в клеточной мембране эритроцитов, ослабляя ее. В результате срок жизни эритроцитов у этих больных значительно укорачивается. Это является одной из причин резистентности анемии у данных больных, даже при использовании эритропоэтина. Мембрана Эксибрейн воздействует путем улучшения антиоксидантной защиты и снижения перекисного окисления на мембране эритроцитов и позволяет корректировать анемию. В литературе представлены данные, показывающие существенное снижение малондиальдегида в мембране эритроцитов человека (*in vitro*) в сравнении с полисульфоновой мембраной, а также снижение содержания его в эритроцитах уже через 1 месяц после начала использования диализаторов с мембраной Эксибрейн в пре- и постдиализных пробах крови пациентов. Известно, что у уремических пациентов в периферической крови наряду с нормоцитными и нормохромными двояковыпуклыми дисками содержатся эхиноциты. Было показано, что после одного месяца применения Эксибрейн происходило статистически значимое (практически в 2 раза) снижение доли эхиноцитов в крови по сравнению с их содержанием перед диализом [2, 14].

Для исследования антиоксидантного влияния витамина E другими авторами исследовался индекс оксидативного повреждения ДНК (уровень 8-гидроксидиоксигуанозина) у пациентов в начале использования диализаторов с мембраной Эксибрейн, затем через 1, 3 и 6 месяцев. Уровень 8-гидроксидиоксигуанозина статистически значимо снижался у пациентов после 3 месяцев применения данных диализаторов [12].

Известно, что клеточный иммунитет у пациентов на хроническом диализе ослаблен вследствие ряда факторов, в том числе и в результате оксидантного воздействия на полиморфнонуклеарные лейкоциты. В клинических условиях было установлено, что после 3 месяцев применения Эксибрейн фагоцитарная и бактерицидная активность полиморфноклеточных лейкоцитов существенно возросла и достигла нормальных величин. Таким образом, исследования показывают, что данная мембрана может улучшать и иммунные функции у диализных пациентов [11, 13].

### Заключение

Таким образом, разработка и внедрение новой диа-

лизной мембраны Эксибрейн (Терумо, Япония) вывели параметры качества мембраны на совершенно новый уровень, который позволяет предотвратить дегенеративные феномены, связанные с хроническим диализом. Такой результат достигается наличием биореагентов, блокированных на контактной поверхности мембраны. Следовательно, новая мембрана может рассматриваться как активная мембрана с биохимической точки зрения, или биоактивная мембрана. Биоактивность новой мембраны Эксибрейн в целом направлена на снижение оксидативного стресса у гемодиализных пациентов. Это снижение может найти отражение и в отдаленных последствиях гемодиализа, а именно – в предотвращении повреждения мембраны эритроцитов (влияя на профиль анемии у пациентов), развития атеросклероза, амилоидоза, повреждений ДНК, нарушений иммунного статуса и другой патологии, развивающейся вследствие оксидантного стресса.

Применение диализаторов с мембраной Эксибрейн может значительно повысить качество оказания помощи больным с почечной недостаточностью и, следовательно, качество жизни самих больных.

### Литература

1. Barry H., John M.C. Protection against oxidants in biological systems: the superoxide theory of oxygen toxicity. In: Free radicals in biology and medicine (2<sup>nd</sup> edition). Oxford University Press., Oxford, 1999; 86–87.
2. Calzavara P., De Angeli S. et al. Morphologic Evaluation of Red Blood Cells Using Vitamin E-Modified Dialyses Filters. *Contrib. Nephrol.* 1999; 127; 172–176.
3. Cheung AK, Samak MJ, Yan G, Dwyer J.T. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58(1): 353–362.
4. Galli F, Rovidati S, Chiarantini L, Kulurianu H, Canestrari F, Buoncrisiani U. Bioreactivity and biocompatibility of a vitamin E-modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int* 1998; 54: 580–589.
5. Galli F, Canestrari F, Buoncrisiani U. Biological effects of oxidative stress in hemodialysis. *Blood Purificat* 1999; 17: 79–94.
6. Gimdt M, Lengler S, K-aul H, Sester U, Sester M, Kobler H. Prospective crossover trial of the influence of vitamin E-coated dialyzer membranes on T-cell activation and cytokine induction. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:95–104.
7. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12; Suppl 2: 82–91.
8. Miyazaki H, Matsuoaka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imai-zumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation.* 2000; 101:1002–1006.
9. Mume M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Nishikawa O, Takahashi T, Kodama N, Saika Y, Yamada Y. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999; 56: 126–129.
10. Omata M, Higuchi C, Demura R. et al. Reduction of neutrophil activation by vitamin E modified dialyzer membranes. *JVep Aron* 2000; 85 (3):221–31.
11. Revillard J.P. Immune deficits in hemodialysis patients. *Rev. Prat.* 1990; 40 (7): 609–612.
12. Satou M, Yamazaki Y. et al. Antioxidant effect of Vitamin E bonded dialyzer on maintenance Hemodialysis. *Kidney and Dialyses*, 1999; 47; Suppl.: 168–171.
13. Shimazu T, Owada S. et al. Effect of Vitamin E-modified Regenerative Cellulose Membrane on Neutrophil Superoxide Anion Radical Production and Lipid Peroxidation. *Contrib. Nephrol.* 1999; 127; 251–260.
14. Surubashi M, Sasaki M. Antioxidant function of the Vitamin E-modified Dialyzer CL-EE. *Jpn. J. Artif. Organs* 2000; 29 (I): 161–165.
15. Vitamin E-bonded membrane. A further step in dialysis optimization. Ronco C, La Greca G, (eds). *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 1999; 32–44.