

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-129-133

МОДИФИКАЦИЯ КИСЛОТНОГО ИОНА В СОСТАВЕ ДИАЛИЗИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ

Я.Л. Поз, А.Г. Строков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Диализирующая жидкость (ДЖ) помимо основных электролитов – натрия, калия, кальция и магния – содержит буфер, необходимый для коррекции ацидоза. С целью предупреждения преципитации солей кальция и магния в ДЖ добавляется небольшое количество кислоты. В течение многих лет для этой цели использовалась уксусная кислота. Согласно данным ряда исследований, ион ацетата даже в небольшой концентрации может вызывать ряд нежелательных явлений. Это артериальная гипотензия, выработка провоспалительных цитокинов и др. Целью данного обзора литературы является рассмотрение альтернативных кислотных компонентов ДЖ, таких как лимонная, соляная, янтарная кислоты, их преимуществ, возможности и особенностей применения в широкой клинической практике.

Ключевые слова: диализирующая жидкость, ацетат, цитрат, гидрохлорид, сукцинат.

AN ACID ION MODIFICATION IN THE DIALYSIS FLUID

Ya.L. Poz, A.G. Strokov

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Dialysis fluid (DF) contains a buffer for the correction of acidosis in addition to the main electrolytes – sodium, potassium, calcium and magnesium. To prevent calcium and magnesium precipitation, a small amount of acid is added to DF. Traditionally, acetic acid has been used for this purpose. According to a number of studies, an acetate ion, even in small concentrations, can cause a number of adverse events. This is arterial hypotension, the production of pro-inflammatory cytokines, etc. The aim of this review to consider alternative acid components of DF, such as citric, hydrochloric, succinic acids; their advantages, possibilities and features of application in wide clinical practice.

Key words: dialysis fluid, acetate, citrate, hydrochloride, succinate.

ВВЕДЕНИЕ

Во время гемодиализа кровь пациента через мембрану контактирует с диализирующей жидкостью; трансмембранный обмен веществами является основным физическим механизмом, составляющим сущность метода. Диализирующая жидкость (ДЖ) содержит основные электролиты, эквивалентные по концентрациям с плазмой человека, – натрий, калий, кальций и магний (в виде хлоридов), а также буфер, предназначенный для коррекции ацидоза. Поскольку почечная недостаточность характеризуется дефицитом основной буферной системы – бикарбоната, прямое восполнение его дефицита в ходе сеанса лечения является оптимальным, соответственно, ДЖ содержит бикарбонат в концентрации, пре-

вышающей физиологическую (около 32 ммоль/л). Для предотвращения выпадения солей жесткости – карбонатов кальция и магния, а также для приведения показателя pH к физиологическим значениям бикарбонатная ДЖ требует стабилизации. На заре развития гемодиализной техники данная проблема решалась путем насыщения ДЖ углекислотой за счет пропускания через нее углекислого газа (рис. 1).

Из-за технической сложности такого подхода с внедрением программного гемодиализа бикарбонатный буфер ДЖ был заменен на ацетатный. Использование стабильного ацетатного диализата, приготовляемого из однокомпонентного концентрата, существенно упростило техническое осуществление гемодиализа. Однако с клинической точки

Для корреспонденции: Строков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 158-22-33. E-mail: medick@bk.ru

For correspondence: Strokov Alexander Grigor'evich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 158-22-33. E-mail: medick@bk.ru

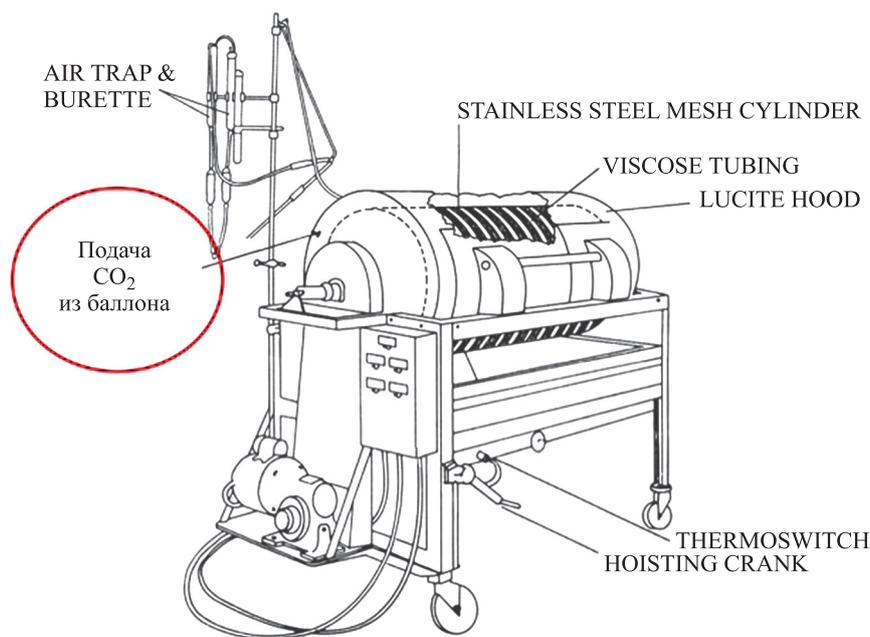


Рис. 1. Стабилизация бикарбонатной диализирующей жидкости углекислым газом в одной из первых систем гемодиализа (искусственная почка Kolff – Brigham, 1948)

Fig. 1. Stabilization of bicarbonate dialysis fluid with carbon dioxide in Kolff – Brigham artificial kidney, 1948

зрения применение ацетатного буфера оказалось неблагоприятным. При отсутствии в ДЖ бикарбоната отмечалось падение его концентрации в плазме пациентов после начала диализа, а отсутствие достаточного напряжения углекислоты в растворе вызывало гипоксемию. Кроме того, высокая ацетатемия, прогрессирующая в ходе гемодиализа, осложнялась многочисленными эпизодами интрадиализной гипотензии, связанной с периферической вазодилатацией [1] и снижением сократимости миокарда. В результате в рутинную практику гемодиализа с 80-х годов XX века стал возвращаться бикарбонатный буфер. Проблема стабилизации ДЖ была решена разделением диализного концентрата на два компо-

нента, один из которых содержал бикарбонат натрия, а во второй добавлялась кислота. При смешивании в пропорциональной системе часть бикарбонатных ионов вступает в реакцию с водородными ионами, что позволяет добиться достаточного напряжения углекислоты и стабилизировать кислотность ДЖ на уровне, предотвращающем преципитацию солей кальция и магния.

НЕОБХОДИМОЕ ПОЯСНЕНИЕ

Таким образом, с химической точки зрения единственная кислота, долженствующая присутствовать в ДЖ – угольная кислота. Однако вещество это имеет крайне низкую температуру плавления и отличается высочайшей летучестью при атмосферном давлении. Для того чтобы получить в растворе угольную кислоту, необходимо или насытить жидкость углекислым газом (рис. 2, а), или получить углекислоту в химической реакции бикарбоната с протонами, как это и происходит в современных аппаратах для гемодиализа (рис. 2, б).

Именно необходимость доставления водородных ионов в ДЖ обуславливает необходимость добавления в нее той или иной кислоты. Отрицательный же ион в составе кислоты – лишь добавка, с которой приходится мириться, при этом данный ион, в зависимости от его химического состава, может играть как положительную, так и отрицательную роль, попадая в организм пациента.

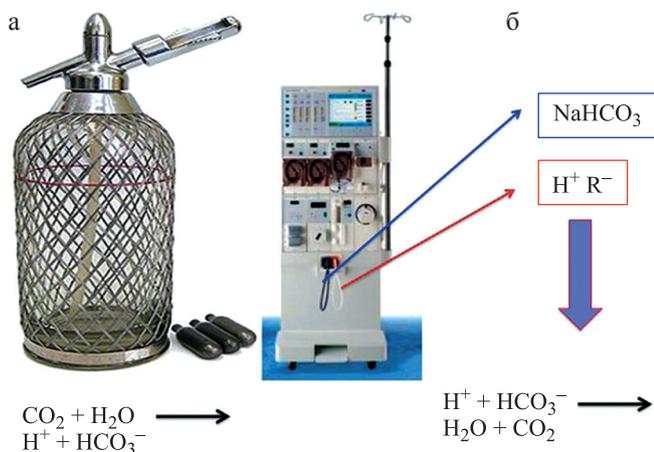


Рис. 2. Способы получения угольной кислоты в растворе
Fig. 2. Carbonic acid producing in solution

АЦЕТАТНЫЙ ИОН

В сравнении с ацетатной ДЖ содержание ацетатного иона в современном бикарбонатном диализате на порядок ниже и составляет 3–6 ммоль/л в зависимости от способа закисления ДЖ. В организме пациента ацетатный ион метаболизируется в печени и мышцах с образованием эквивалентного количества бикарбоната. Часть ацетатных ионов конъюгируется с коэнзимом А, что требует перехода АТФ в цАМФ. Под воздействием цАМФ происходит выработка NO и вазодилатация. Кроме того, ацетатный ион стимулирует выработку мощного провоспалительного цитокина интерлейкина-1. Четких указаний на клинические последствия влияния следовых количеств ацетата не имеется, однако предполагается, что для определенных категорий пациентов такое влияние небезразлично, что подтверждается результатами некоторых исследований безацетатных методик [2, 3].

ИОН ХЛОРА

Поскольку все электролиты в составе ДЖ представлены в виде хлоридов, суммарная концентрация ионов хлора весьма высока и составляет около 108 ммоль/л. Поэтому весьма логичным представляется использование для закисления ДЖ соляной кислоты. Увеличение концентрации ионов хлора на 3 ммоль/л не может иметь последствий с точки зрения влияния на организм пациента, в то же время подобная ДЖ не содержит никаких посторонних анионов, в том числе ацетатного иона. В большом наблюдательном исследовании, проведенном во Франции и включившем данные более 15 000 пациентов, было показано улучшение выживаемости у пациентов старше 70 лет, никогда не контактировавших с содержащей ацетатный ион ДЖ [4]. Коллектив отечественных авторов [2] показал, что использование безацетатного бикарбонатного диализата при медленном постоянном диализе у пациентов с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств позволяло снизить частоту гемодинамических осложнений в 3,8 раза в сравнении со стандартным бикарбонатным диализатом на основе уксусной кислоты. Применение стандартного бикарбонатного диализата было сопряжено с повышением концентрации ацетатного иона в плазме до 12 раз от верхней границы нормы [2].

Широкое внедрение солянокислого концентрата в рутинную практику гемодиализа, очевидно, ограничено техническими сложностями, связанными с агрессивностью соляной кислоты. Тем не менее на сегодняшний день подобные концентраты доступны, в том числе и на отечественном рынке, и можно ожидать увеличения пропорции их использования.

ЦИТРАТНЫЙ ИОН

Если соляную кислоту в составе ДЖ можно рассматривать как интактную по отношению к метаболическим процессам организма, то при частичном или полном замещении уксусной кислоты в ДЖ кислотой лимонной мы вправе ожидать определенных положительных последствий. При метаболизме, не требующем затрат энергии, 1 ммоль цитрата продуцирует 3 ммоль бикарбоната. При этом метаболизм цитрата адекватен не только при почечной, но и при печеночной недостаточности, что показали исследования цитратной антикоагуляции при лечении больных, находящихся в критических состояниях [5–7]. Положительное влияние цитрата на переносимость физических нагрузок обнаруживалось у здоровых волонтеров [8]. В опытах *in vitro* показано, что цитрат вызывает меньшую активацию комплемента и гранулоцитов в сравнении с ацетатом [9–11], а также снижает выраженность оксидативного стресса [12–14]. Кроме того, с 1914 г. цитрат широко используется в качестве антикоагулянта. Таким образом, при использовании данного иона в составе ДЖ можно закономерно ожидать снижения потребности в антикоагуляции в экстракорпоральном контуре, а также определенной оптимизации метаболических процессов.

В нескольких исследованиях показана возможность редукции доз гепарина при использовании содержащей цитратный ион ДЖ. Так, Sands et al. показали, что снижение дозы гепаринизации на треть при использовании цитратной ДЖ не увеличивает частоты тромбоза экстракорпорального контура и не связано со снижением эффективности диализа [15]. При сравнении безгепаринового диализа с периодической промывкой экстракорпорального контура с диализом, проводимым с цитратной ДЖ, не было отмечено различий в частоте тромботических осложнений [16]. Наиболее обнадеживающие результаты были получены Anioirt et al. При проведении гемодиализации on-line без применения антикоагулянта использование цитратной ДЖ позволило в течение 120 сеансов лечения избежать тромбозов экстракорпорального контура [17]. Умеренный антикоагулянтный эффект цитрата был обнаружен еще в одном исследовании [18]; кроме того, авторы отмечали снижение преддиализных показателей C-реактивного белка и β_2 -микроглобулина, отсутствие последиализной гипокальциемии и умеренные концентрации цитратного иона (0,29 ммоль/л при безопасной для регионарной цитратной антикоагуляции концентрации = 0,89 ммоль/л). Снижение концентраций C-реактивного белка и β_2 -микроглобулина было отмечено и при использовании цитратной ДЖ для гемодиализации [19]. Kuragano et al. в течение 4 месяцев после перевода 29 пациентов на лечение

диализом с цитратной ДЖ отмечали нормализацию преддиализного уровня бикарбоната у больных с исходно низким его уровнем, снижение потребности в эритропоэстимулирующих препаратах и повышение концентрации альбумина. Все положительные изменения исчезали после возврата пациентов на лечение стандартным диализом с содержащей ацетат ДЖ [20]. Лучшая коррекция КОС при использовании ДЖ на основе лимонной кислоты отмечена в нескольких исследованиях [21–23]. Кроме того, авторы отмечают закономерное снижение последидиализной концентрации ионизированного кальция, и соответственно, определенный рост уровня паратиреоидного гормона. Подобные наблюдения нельзя назвать универсальными, так как в уже упомянутом исследовании Panichi et al. [18], где концентрация кальция в ДЖ составляла 1,5 ммоль/л, гипокальциемия не обнаруживалась. Клинические последствия хелатирующей способности цитрата по отношению к ионам кальция пока не ясны, некоторые авторы высказывают предположение о необходимости пересмотра стандартных концентраций кальция и магния в условиях применения ДЖ на основе лимонной кислоты [21].

СУКЦИНАТ (ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА)

В России в течение нескольких лет промышленно производится кислотный компонент бикарбонатного концентрата, в котором уксусная кислота частично, а в последние годы – полностью замещена янтарной кислотой. При использовании данной прописи концентрата в клинике отмечались снижение преддиализной концентрации натрия и систолического артериального давления наряду с уменьшением междиализной гидратации и выраженности интрадиализной гипотензии; кроме того, наблюдался умеренный рост концентрации гемоглобина. Авторы связывают подобные эффекты с воздействием сукцината на процессы ангиогенеза, что позволяет мобилизовать осмотически неактивные ионы натрия и сделать их доступными для выведения в ходе гемодиализа [24]. К сожалению, опыт использования ДЖ на основе сукцината и публикации на данную тему весьма скудны и ограничены только отечественными источниками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диализирующая жидкость наряду с диализной мембраной составляют основу системы гемодиализа, определяющую закономерности переноса веществ в ходе сеансов лечения. Однако в то время как изучению свойств диализных мембран и их влиянию на результаты диализной терапии посвящено множество исследований, данные относительно диализной жидкости существенно менее объемны. В определенной степени это можно объяснить широким внедрением

систем централизованной подачи диализных концентратов, при использовании которых клиницисты ограничены, как правило, выбором всего из двух прописей. Тем не менее устранение ацетатного иона из диализата за счет использования соляной кислоты не требует каких-либо изменений существующей практики диализных центров. Учитывая постоянную тенденцию к увеличению возраста и коморбидности диализных пациентов, подобная конверсия представляется весьма актуальной. Отработка показаний к использованию цитратного диализата и определение его оптимального состава требуют дальнейших исследований.

Таким образом, процесс вытеснения ацетатного иона из состава рутинно используемой диализирующей жидкости, начатый с повсеместного отказа от однокомпонентного ацетатного концентрата, продолжается в настоящее время. Для того чтобы сделать это движение более активным и осмысленным, требуется интенсифицировать исследования в данном направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bolasco P, Panichi V, Paletti S, Mancini E. Will there be acetate in dialysis solutions for the foreseeable future? [Article in Italian] *G Ital Nefrol.* 2011; 28 (4): 359–368.
2. Unarokov ZM, Mukhoedova TV, Shuvaeva OV. Comparison of sustained low-efficiency dialysis with acetate-free and acetate-containing bicarbonate dialysate in unstable patients. *Artif Organs.* 2014; 38 (10): 883–888. doi: 10.1111/aor.12251.
3. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 (6): 1648–1651. doi: 10.1093/ndt/gfk093.
4. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Yuan W, Kolko A, Monnet E et al. Improved survival associated with acetate-free haemodialysis in elderly: a registry-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 (9): 1560–1568. doi: 10.1093/ndt/gfv248.
5. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2012; 16 (4): R162. doi: 10.1186/cc11485.
6. Klingele M, Stadler T, Fliser D, Speer T, Groesdonk HV, Raddatz A. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 294. doi: 10.1186/s13054-017-1870-3.
7. Rodriguez K, Srivaths PR, Tal L, Watson MN, Riley AA, Himes RW et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in pediatric patients

- with liver failure. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0182134. doi: 10.1371/journal.pone.0182134.
8. Oöpik V, Saaremeets I, Medijainen L, Karelson K, Jansson T, Timpmann S. Effects of sodium citrate ingestion before exercise on endurance performance in well trained college runners. *Br J Sports Med*. 2003; 37 (6): 485–489. doi: 10.1136/bjism.37.6.485
 9. Huang S, Sandholm K, Jonsson N, Nilsson A, Wieslander A, Grundström G et al. Low concentrations of citrate reduce complement and granulocyte activation *in vitro* in human blood. *Clin Kidney J*. 2015; 8 (1): 31–37. doi: 10.1093/ckj/sfu127.
 10. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Mol Med*. 2008; 14 (10): 429–440. doi: 10.1016/j.molmed.2008.08.001.
 11. Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol*. 2007; 44 (1–3): 82–94. doi: 10.1016/j.molimm.2006.06.020.
 12. Masuda A, Hagiwara S, Tanimoto M, Kodama F, Okumura K, Nohara N et al. Effects of acetate-free citrate dialysate on glycooxidation and lipid peroxidation products in hemodialysis patients. *Nephron Extra*. 2012; 2 (1): 256–268. doi: 10.1159/000342258.
 13. Bryland A, Wieslander A, Carlsson O, Hellmark T, Godaly G. Citrate treatment reduces endothelial death and inflammation under hyperglycaemic conditions. *Diab Vasc Dis Res*. 2012; 9 (1): 42–51. doi: 10.1177/1479164111424297.
 14. Paim BA, Velho JA, Castilho RF, Oliveira HCF, Vercesi AE. Oxidative stress in hypercholesterolemic LDL (low-density lipoprotein) receptor knockout mice is associated with low content of mitochondrial NADP-linked substrates and is partially reversed by citrate replacement. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44 (3): 444–51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.005
 15. Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, Ho CH, Usvat L, Young A et al. Effects of citrate acid concentrate (Citrasate®) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif*. 2012; 33 (1–3): 199–204. doi: 10.1159/000334157.
 16. Cheng YL, Yu AW, Tsang KY, Shah DH, Kjellstrand CM, Wong SM et al. Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (2): 641–646. doi: 10.1093/ndt/gfq396.
 17. Aniort J, Petitclerc T, Créput C. Safe use of citric acid-based dialysate and heparin removal in postdilution online hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2012; 34 (3–4): 336–343. doi: 10.1159/000345342.
 18. Panichi V, Fiaccadori E, Rosati A, Fanelli R, Bernabini G, Scatena A, Pizzarelli F. Post-dilution on line haemodiafiltration with citrate dialysate: first clinical experience in chronic dialysis patients. *Scientific World Journal*. 2013: 703612. doi: 10.1155/2013/703612.
 19. Molina Nuñez M, de Alarcón R, Roca S, Álvarez G, Ros MS, Jimeno C et al. Citrate versus acetate-based dialysate in on-line haemodiafiltration. A prospective crossover study. *Blood Purif*. 2015; 39 (1–3): 181–187. doi: 10.1159/000371569.
 20. Kuragano T, Kida A, Furuta M, Yahiro M, Kitamura R, Otaki Y et al. Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2012; 36 (3): 282–290. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01349.x.
 21. Schmitz M, Loke O, Fach B, Kalb K, Heering PJ, Meinke D et al. Effects of citrate dialysate in chronic dialysis: a multicentre randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (8): 1327–1334. doi: 10.1093/ndt/gfv347.
 22. Grundström G, Christensson A, Alquist M, Nilsson LG, Segelmark M. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 216. doi: 10.1186/1471-2369-14-216.
 23. Ortiz Pde S, Ramón MA, Pérez-García R, Prats EC, Cobo PA, Arroyo RA et al. Acute effect of citrate bath on postdialysis alkalaemia. *Nefrologia*. 2015; 35 (2): 164–171. doi: 10.1016/j.nefro.2014.10.001.
 24. Смирнов АВ, Голубев ПВ, Васильев АН, Земченков АЮ, Старосельский КГ. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора. *Тер архив*. 2015; 87 (6): 56–61. Smirnov AV, Golubev PV, Vasil'ev AN, Zemchenkov AYU, Starosel'skiy KG. Gemodinamicheskie efekty soderzhashchego suktsinat dializiruyushchego rastvora. *Ter arkhiv*. 2015; 87 (6): 56–61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61.

Статья поступила в редакцию 17.10.2019 г.
The article was submitted to the journal on 17.10.2019