

Tímto číslem začíná náš časopis otiskovat sérii článků o principech jednotlivých metod náhrady funkce ledvin a konstrukci dialyzátorů a dialyzační techniky, připravených pro Stěžeň doc. Lopotem, klinickým inženýrem dialyzačního pracoviště Všeobecné fakultní nemocnice v Praze na Strahově. V tomto čísle najdete první článek - „Biologická ledvina a její umělá náhrada: principy (co a jak dělá ledvina biologická a ledvina umělá)“. Následovat budou články věnované dialyzátoru, dialyzačnímu přístroji, způsobům hodnocení kvality dialýzy a metodám řízení bilance tekutin při selhání ledvin. Cílem celé série je nabídnout čtenářům Stěžeň, kteří nejsou odborníky v oblasti dialýzy, srozumitelnou formou informace o principech dialyzační léčby (umělé ledviny), technických omezeních a faktorech, ovlivňujících účinnost této léčby. Budeme rádi, když nám napíšete, zda takový počín shledáváte přínosným, okomentujete srozumitelnost těchto článků a navrhnete případná další témata, o kterých byste se chtěli něco dozvědět, nebo jim více porozumět.

Biologická ledvina a její umělá náhrada: principy (co a jak dělá ledvina biologická a ledvina umělá)

VFN, Interní oddělení Strahov a I. LF UK, Ústav biofyziky a informatiky, Praha

Úvod - funkce ledvin v organismu

Ledviny mají v organismu řadu funkcí. Tou neznámější je vylučování odpadních látek a nadbytečné vody močí. S touto funkcí úzce souvisí další úkol, který ledviny zajišťují, a to je stálost vnitřního prostředí celého organismu. Tím se rozumí udržování konstantních koncentrací základních složek v tělesných tekutinách a stálé hodnoty pH (míra kyselosti). Tato stálost je podmínkou toho, aby v organismu mohla probíhat řada pro život nutných metabolických reakcí. Obě tyto dvě základní funkce umí současná umělá ledvina relativně dobře nahradit. Kromě těchto dvou funkcí mají ale ledviny i řadu dalších - podílejí se na regulaci krevního tlaku, metabolismu vitamínu D a regulaci tvorby nových červených krvinek. Tyto funkce sice umělá ledvina nahradit nedokáže, ale dají se dnes nahradit podáváním léků.

Základní fyzikální jevy při přechodu látek přes membránu

Pro posouzení kvality náhrady narušené nebo úplně zaniklé funkce biologických

ledvin ledvinou umělou je třeba vědět, jaké procesy či fyzikální jevy ve své funkci používají biologické ledviny a jakými procesy jsou tyto funkce nahrazovány v ledvině umělé.

V obou případech se jedná v zásadě o procesy přestupu látek přes nějakou membránu, ať již je představována živou tkání nebo materiálem umělým. Na obou stranách membrány je přítom nějaký roztok, sestávající z rozpouštědla (to je v případě krve i dialyzačního roztoku voda) a rozpuštěných látek. Základních fyzikálních jevů, se kterými se lze při přestupu látek přes membránu setkat jak v ledvině biologické, tak v ledvině umělé, je jen několik:

Prvním je *difúze*, čímž se rozumí pohyb rozpuštěné látky z místa s vyšší koncentrací do místa s koncentrací nižší. Probíhá i v roztoku, který není předělen žádnou membránou. To lze pěkně pozorovat při vhození zrnka manganistanu draselného do sklenice čisté vody - fialová barva se s rozpouštěním zrnka pomalu šíří do celého objemu vody, až je intenzita zabarvení všude stejná. Kdo má přístup na internet, může se podívat na takový proces na videu uvedeném v odkazech. Difúzi přes membránu je ale dobře vidět třeba při ponoření čajového sáčku do šálku s horkou vodou.

Látky uvolňované z listků čaje uvnitř sáčku pomalu pronikají přes materiál sáčku (ten vlastně představuje membránu) a rozptylují se v celém šálku. Pokud necháme difúzi probíhat v roztoku, který je v klidu, bude probíhat pomalu. Difúzní přestup čajových látek se ale velmi urychlí, když budeme čajovým sáčkem v šálku pohybovat a tak přivádět na vnější stěnu sáčku stále novou vodu s nulovou nebo jen nízkou koncentrací čajových látek (vlastně tak zvyšujeme koncentrační rozdíl na stěně sáčku a tím difúzi urychlujeme). Rychlost difúze ale ovlivňují i další faktory. Pro využití difúze v umělé ledvině je důležitá zejména závislost difúzního přestupu na velikosti částic difundující látky. Čím jsou větší, tím je difúze pomalejší - rozpouštějící se hypermangan se rozptyluje ve sklenici výrazně rychleji, než čajové barvivo, jehož molekuly jsou podstatně větší než molekula hypermanganu. Obdobně by se dal demonstrovat i pozitivní vliv teploty rozpouštědla na rychlost difúze - v horké vodě se hypermangan bude rozptýlovat výrazně rychleji než ve studené. Pro využití v umělé ledvině jsou ale důležité zejména dva první poznatky: Difúzi urychluje vzájemný pohyb oddílů kapaliny, mezi kterými difúze probíhá, tedy jejich proudění, a naopak rychlost difúze (a tedy účinnost difúzního přechodu látky přes membránu) snižuje stoupající velikost částic difundující látky.

Druhým jevem je **filtrace**. Filtrací se označuje přestup rozpouštědla přes membránu. Na rozdíl od difúze, kde je hnací silou přestupu rozpouštěných látek rozdíl koncentrací, hnací silou filtrace je hydrostatický (mechanický, nějakou pumpou vyvozený) přetlak na jedné straně membrány. Názorně si lze představit filtraci tak, že naplníme nějakým roztokem mikrotenový sáček, uděláme do něj špendlíkem spoustu dírek (pórů) a pak v něm vytvoříme přetlak tím, že ho stiskneme - roztok bude dírkami vytékat ze sáčku ven.

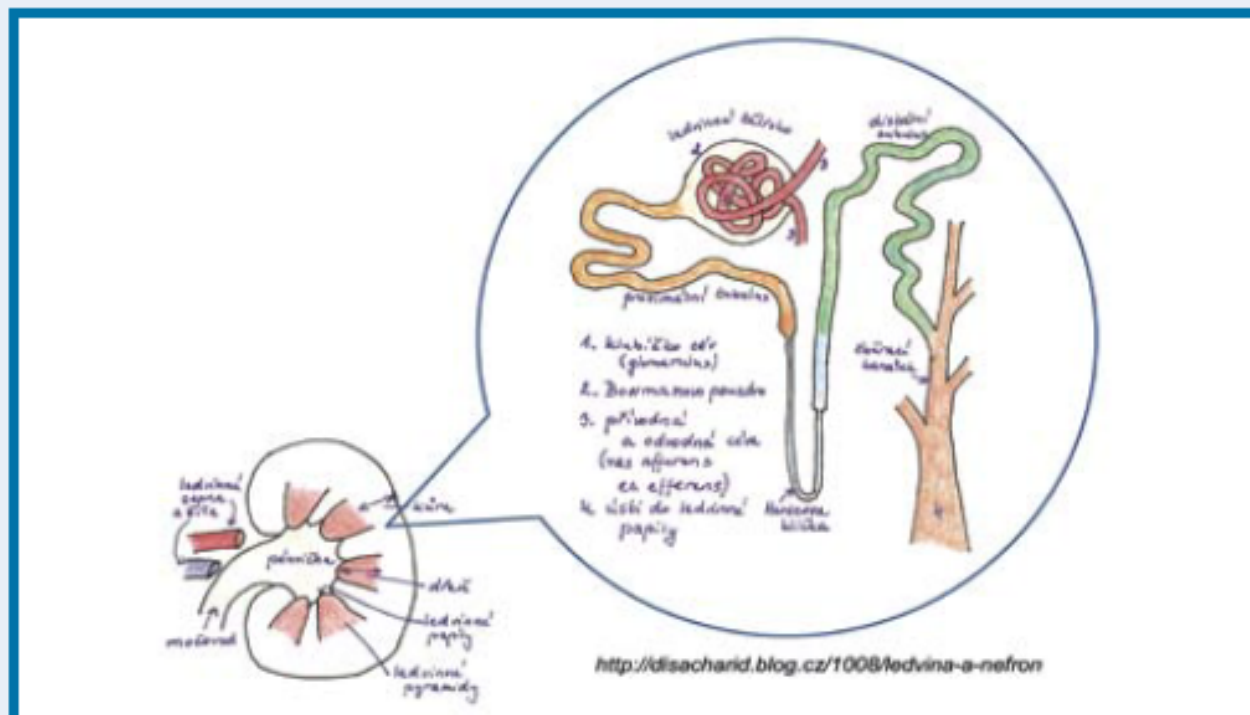
S filtrací je spojen další jev, tzv. **konvekce**. Při filtraci neprochází póry membrány jen samotné rozpouštědlo, spolu s ním

procházejí i rozpouštěné látky, tedy alespoň ty, jejichž částice (molekuly, ionty) jsou dost malé na to, aby skrze póry prošly. Právě tento způsob přestupu rozpouštěných látek přes membránu se nazývá konvekce. A co je důležité - na rozdíl od difúze není rychlost přestupu rozpouštěných látek konvekci závislá na velikosti jejich částic (molekul, iontů), ale jen na rychlosti filtrace, tedy toku samotného rozpouštědla. Každodenním příkladem konvekce je příprava rozpustné kávy v kávuvaru, kde z páry kondenzující horká voda prokapává přes vrstvu kávy ve vloženém papírovém filtru (ten vlastně představuje membránu) s sebou splavuje rozpouštěné kávovinové částice. Větší částice, tvořící kávovou sedlinu, filtr zadrží. Využití konvekce v umělé ledvině dává možnost zbavovat se dobře i látek s větší molekulou, jejichž difúze je velmi pomalá a proto málo účinná.

Posledním fyzikálním jevem, který se ale uplatňuje spíše při peritoneální dialýze než při hemodialýze, je **osmóza**. Tímto výrazem se označuje přestup samotného rozpouštědla přes membránu oddělující dva roztoky o různé koncentraci rozpouštěné látky, která má ale póry tak malé, že umožňují jen průchod rozpouštědla, nikoli ale rozpouštěné látky. Systém se opět snaží dosáhnout na obou stranách membrány stejné koncentrace, a protože to nejde difúzí rozpouštěné látky, „difunduje“ opačným směrem (tj. do místa s nižší koncentrací rozpouštěné látky) rozpouštědlo. Na rozdíl od filtrace, kde s rozpouštědlem díky konvekci přecházejí i rozpouštěné látky, se zde jedná o selektivní přestup čistého rozpouštědla. V přírodě kolem nás se díky osmóze např. dostává voda z půdy přes kořeny stromů až do listů vysoko nad zemí.

Jak pracuje biologická ledvina

Popsané fyzikální procesy jsou základem činnosti jak biologické, tak umělé ledviny. Základní funkční jednotkou biologické ledviny je zvláštní struktura, tzv. nefron - Obr. 1. V kůře lidských ledvin je jich kolem 2 milionů.



Obr. 1 – Řez biologickou ledvinou a funkční schéma její základní jednotky – nefronu

V kůře lidských ledvin je kolem dvou miliónů nefronů, moč se stéká z jednotlivých tubulů sběrnými kanálky na ledvinnou pánvičku a odtud je odváděna do močového měchýře

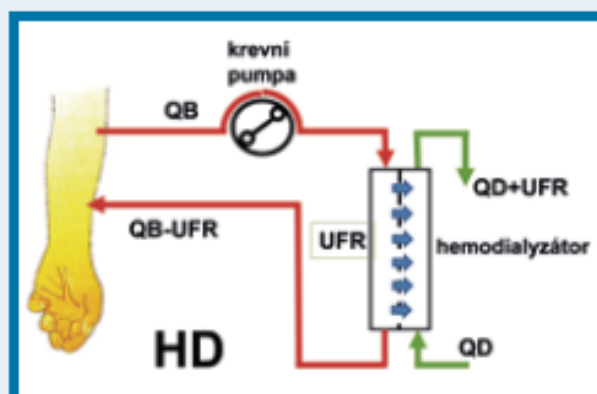
Každý nefron sestává z glomerulu a z tubulu. Glomerulus je váček, ve kterém je z klubička tenoučké cévy, kterou protéká krev, přes její porézní stěnu tvořen prostou filtrací krevní filtrát, tzv. primární moč. Její složení je prakticky stejné jako složení krve - přes onu tzv. glomerulární membránu za normálního stavu neprojdou jen bílkoviny a buněčné složky krve. Primární moči se za den ve všech glomerulech dohromady vytvoří úctyhodné množství - 100-160 litrů. Většina primární moči se resorbuje zpět do krve ve druhé části nefronu, zvané tubulus. V něm se nejprve aktivním procesem (čímž se rozumí přestup proti koncentračnímu gradientu, tedy z místa s koncentrací vyšší do místa s koncentrací nižší, pomocí molekul speciální látky, tzv. nosiče) resorbují sodíkové a další ionty do tekutiny obklopující tubulární kličku a následně do krevních cévek, hustě opřádajících tubulus. Zvýšená koncentrace těchto látek pak vyvolává osmotické vstřebávání vody.

Speciálním biochemickým procesem se v ledvině také regeneruje bikarbonát (aniont kyselého hydroxličitanu sodného, vlastně běžné sody), který se v krvi stará o udržování stálé hodnoty pH. Mezi sestupnou a vzestupnou částí tubulární kličky také probíhá zahušťování koncentrace nevstřebávaných zplodin difúzí. Výsledkem všech těchto jevů je tzv. sekundární moč, která se z výstupu tubulů dostává sběrnými kanálky nakonec ven z ledviny a močovodem do močového měchýře. Je jí 1,5 až 2 litry za den, celkově se tedy v ledvinách resorbuje kolem 99% objemu primární moči. Kromě fyzikálních jevů popsaných v předchozím odstavci se tedy při činnosti biologické ledviny uplatňuje navíc jen zmíněný aktivní transport. A je třeba také připomenout, že biologická ledvina pracuje neustále, 24 hodin denně, 7 dní v týdnu. Právě díky tomu je složení naší krve i ostatních tělesných tekutin velmi stabilní.

Co umí „umělá ledvina“ a jak to dělá

Dnes je synonymem výrazu „umělá ledvina“ výraz „dialýza“. Ta vlastně označuje směs popsaných základních fyzikálních jevů, byť většinou s převahou difúze, které zajišťují přestup látek mezi dvěma roztoky, např. z krve do dialyzačního roztoku nebo opačným směrem, přes tzv. polopropustnou (semi-permeabilní) membránu. Výrazem „polopropustná“ se má na mysli to, že póry membrány dovolují průchod látek jen do určité velikosti (charakterizované tzv. molekulární hmotností). Látky s molekulou větší, než je mez propustnosti dané membrány, (např. plasmatické bílkoviny) membránou neprocházejí. Je-li roztokem na jedné straně membrány krev, vyvedená z cévního systému nemocného, mluví se o metodách mimotělní (extra-korporální) očisty krve, kam počítáme hemodialýzu, hemodiafiltraci a hemofiltraci (předpona hemo, z řeckého hema - krev napovídá, že se pracuje s krví).

Nejčastěji používanou metodou umělé náhrady ledvinné funkce je **hemodialýza**. Její principiální schéma ukazuje Obr. 2: Krev je z cévního přístupu nemocného vedena do tzv. dialyzátoru. To je vlastně membránový člen, kde polopropustná membrána odděluje krev a v protisměru protékající dialyzační roztok. Dialyzační roztok má přibližně stejné složení jako krev (resp. plasma, tedy krev zbavená buněčných složek, jakými jsou např. červené a bílé krvinky), neobsahuje však zplodiny, které se mají z krve odstranit. Díky koncentračnímu rozdílu proto tyto látky difundují přes membránu z krve do dialyzačního roztoku a jsou s ním splavovány do odpadu. Kvůli difúznímu principu je ale na rozdíl od biologické ledviny odstraňování zplodin závislé na velikosti molekul jednotlivých zplodin. Ty s malou molekulou se budou odstraňovat velmi dobře, s rostoucí velikostí molekuly se ale bude vylučovací účinnost dialýzy výrazně snižovat. Difúze je využívána i ke korekci přílišné kyselosti (nízkého pH) krve - z dialyzačního roztoku

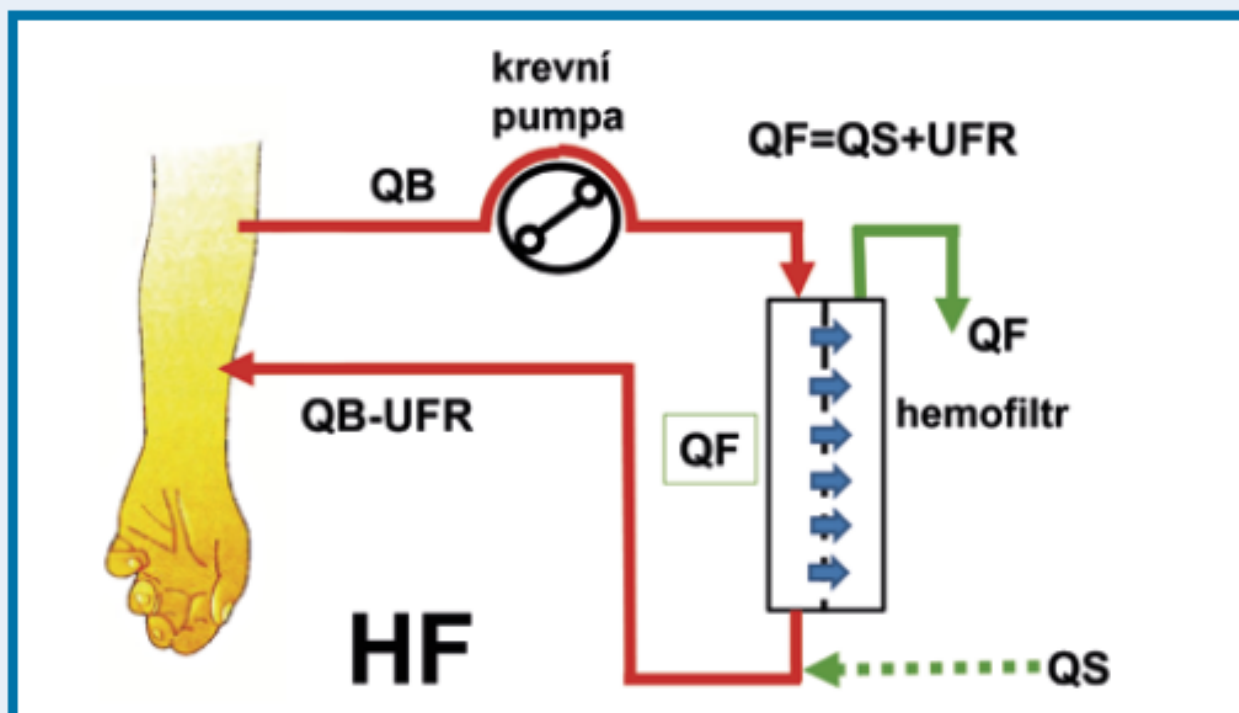


Obr. 2 - Principiální schéma hemodialýzy

Z cévního systému pacienta je pomocí tzv. cévního přístupu vyváděna krev do mimotělního krevního obvodu (průtok krve QB bývá mezi 200 a 400 ml/min), ve kterém prochází dialyzátorem. Jím protéká v protisměru i dialyzační roztok (průtok QD bývá typicky 500 ml/min), do kterého difundují z krve zplodiny a filtrací odchází nadbytečná voda (rychlost tzv. ultrafiltrace UFR bývá 0-15 ml/min)

difunduje do krve nedostatečný bikarbonát (se ztrátou ledvinné funkce přestává fungovat i regenerace bikarbonátu, zmíněná v předchozím odstavci), protože jeho koncentrace v roztoku je vyšší než v krvi dialyzovaného nemocného. Voda, která se v těle při selhání ledvin hromadí, protože se tvoří jen málo moči nebo žádná, je ve formě krevního filtrátu odstraňována při hemodialýze filtrací. Obvykle se ale místo výrazu „filtrace“ používá výraz „ultrafiltrace“, aby se zdůraznilo, že se jedná o přestup přes velmi malé (ultra-malé) póry.

Ve snaze zvýšit odstraňování i zplodin s větší molekulou se v 70. letech začalo experimentovat s více porézními membránami s většími póry, označovanými jako vysokopropustné (high-flux) na rozdíl od standardních membrán s propustností nižší (low-flux). Ty extrémně porézní umožňovaly filtraci svou velikostí srovnatelnou s filtrací v glomerulu biologické ledviny. Označení „umělý glomerulus“ proto nebylo nijak nadšazené. Ale v biologickém nefronu následuje



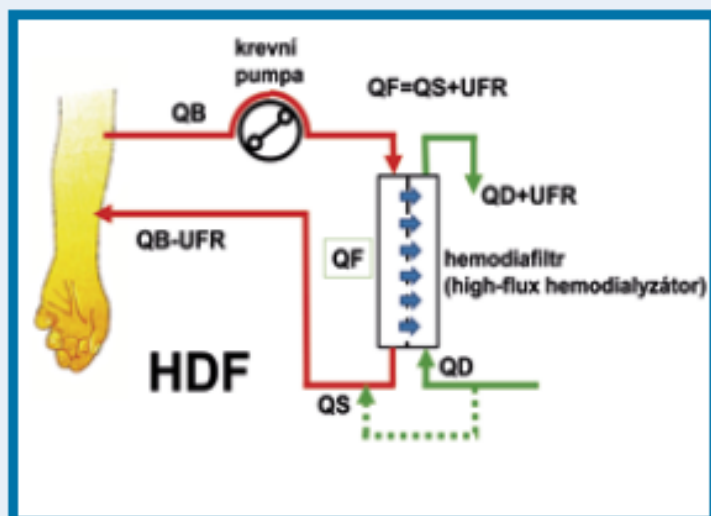
Obr. 3 - Principiální schéma hemofiltrace

Od hemodialýzy se hemofiltrace odlišuje jen nepřítomností dialyzačního roztoku. V hemofiltru vytvářený krevní filtrát (rychlostí Q_F kolem 100 až 200 ml/min) odchází do odpadu a je nahrazován substitučním roztokem přiváděným do krve v mimotělním obvodu buď před nebo za hemofiltr rychlostí Q_S , která je jen o pacientovu potřebnou ultrafiltraci UFR menší než Q_F ; $UFR - Q_F - Q_S$ (na obrázku je přiváděn za hemofiltr)

za glomerulární filtraci tubulární resorpce. Tu se ale pomocí základních fyzikálních procesů na membráně, tj. difúze, filtrace, konvekce a osmózy napodobit zatím nepodařilo. Velké množství tekutiny odfiltrované ve velmi porézním dialyzátoru, tzv. hemofiltru (až desítky litrů za nekolikahodinovou proceduru) se proto musí uhradit vhodným substitučním roztokem, přiváděným přímo do mimotělního krevního obvodu. Tato metoda později dostala název hemofiltrace - viz Obr. 3. Při ní jsou tedy veškerá voda a zplodiny z krve odstraňovány filtrací a konvekcí, k difúzi při ní vůbec nedochází, protože na obou stranách membrány je prakticky stejná koncentrace - na jedné straně krev, na druhé vytvořený krevní filtrát. První hemofiltrační přístroje nevyrobily žádný roztok, potřebný roztok se bral z vaků se sterilním

roztokem, zavěšených na přístroji. Teprve později se začal míchat substituční roztok průběžně během hemofiltrační procedury (tzv. „on-line“) z koncentrátu a vody, podobně jako dialyzační roztok při hemodialýze.

Hemofiltrace sice díky konvekci výrazně zvýšila odstraňování zplodin s větší molekulou oproti hemodialýze, na druhou stranu se ale vypuštěním difúze snížila účinnost vylučování v oboru látek s malou molekulou. Tato skutečnost vedla ke snaze zkombinovat výhody obou metod - vysoké difúzní odstraňování malomolekulárních zplodin hemodialýzou a vysoké konvektivní odstraňování velkomolekulárních zplodin hemofiltrací. Tak vznikla hemodiafiltrace, ještě v první publikované práci z r. 1978 příznačně nazývaná „simultánní hemodialýza a hemofiltrace“.



Obr. 4 - Principiální schéma hemodiafiltrace

Hemodiafiltrace je kombinací obou předchozích metod. Dialyzátorem protéká dialyzační roztok jako při hemodialýze, ale rychlost filtrace je menší než při hemofiltraci (typicky $QF = 50 - 150 \text{ ml/min}$)

Jeho principiální schéma ukazuje Obr. 4. Během ní nadále dialyzátorem protéká dialyzační roztok, ale filtrace v něm je výrazně vyšší, než odpovídá objemu nadbytečné vody, který se má nemocnému během jedné procedury odstranit. Objem filtrátu, který se takto odstraní „navíc“, je uhrazen substitučním roztokem, přiváděným stejně jako při hemofiltraci přímo do mimotělního krevního obvodu. Jako substituční roztok se používá část hemodiafiltračním přístrojem průběžně připravovaného dialyzačního roztoku.

Hemodiafiltrace a hemofiltrace (někdy i prostá hemodialýza s high-flux hemodialyzátorem) se společně označují jako dialyzační metody s posílenou konvektivní složkou, nebo prostě konvektivní metody.

Hemodialýza a hemodiafiltrace se používají při dlouhodobé léčbě chronického selhání ledvin, hemofiltrace pak spíše při selhání akutním.

Na rozdíl od biologické ledviny pracuje umělá ledvina bez ohledu na použitou metodu vždy jen po dobu několika hodin. To vyvolává velké cyklické kolísání koncentrací odstraňovaných zplodin a nadbytečné vody v těle. Zkušenosti s peritoneální dialýzou, která probíhá prakticky kontinuálně, a zkušební s prováděním každodenní hemodialýzy ukazují, že pouhé snížení tohoto kolísání může vést ke značnému zlepšení stavu nemocného. Na druhé straně častější hemodialýzy znamenají pro nemocného další časovou zátěž a přináší řadu organizačních problémů. Současně používaný režim tří dialýz týdně

je tak vlastně kompromisem, umožňujícím dostatečně účinné odstraňování zplodin při rozumné časové zátěži nemocného. Alternativou k časově náročným každodenním hemodialýzám by se snad výhledově mohla stát nositelná „umělá ledvina“, o které pojednával článek v minulém čísle Stěžeň.

V tomto článku byly popsány základní jevy, které se v umělé ledvině uplatňují, princip jednotlivých metod mimotělní očištění krve a rozdíly v míře uplatnění základních fyzikálních jevů při nich ve srovnání s ledvinou biologickou. Příští článek této série bude věnován dialyzátoru jako základní a nejdůležitější součásti umělé ledviny.

F. Lopot

VFN, Interní oddělení Strahov a I. LF UK,
Ústav biofyziky a informatiky, Praha

Odkazy:

Video zobrazující difúzi: http://www.youtube.com/watch?v-STLAJH7_zkY&feature=related

Video zobrazující filtrace: <http://www.youtube.com/watch?v-xaDfOWUVIQA&feature=related>

Video zobrazující osmózu: <http://www.youtube.com/watch?v-503J9P49kBs&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?NR=1&v-4915MnZulXE&feature=endscreen>