

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішніх хвороб 2

**ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК.
ЗАМІСНА НИРКОВА ТЕРАПІЯ**

Друге видання доопрацьоване та доповнене
*Навчальний посібник для аудиторної та позааудиторної
роботи студентів медичних факультетів*

Запоріжжя
2021

УДК 616.61-036.1-085(075.8)

X 94

*Навчальний посібник рекомендований до видання Центральною методичною радою Запорізького державного медичного університету
(протокол № 5 від 27 травня .2021 р.)*

Рецензенти:

С.Я. Доценко – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ЗДМУ.

В.В. Сиволап – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ;

Колектив авторів:

В. А. Візір – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб 2;

О .В. Деміденко – канд. мед. наук, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 2;

А. С. Садовов – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2;

І. Б. Приходько – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2.

X94

Хронічна хвороба нирок. Замісна ниркова терапія :
навчальний посібник для аудиторної та позааудиторної роботи студентів медичних факультетів / В.А. Візір, О.В. Деміденко, А.С. Садовов, І.Б.Приходько. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 89 с.

Посібник призначений для студентів медичних факультетів закладів вищої освіти МОЗ України для допомоги в процесі вивчення окремих питань нефрології в рамках дисципліни «Внутрішня медицина». Містить сучасні уявлення про хронічну хворобу нирок та відомості про найбільш актуальні методи замісної ниркової терапії: гемодіаліз, перитонеальний діаліз та їх модифікації.

УДК 616.61-036.1-085(075.8)

©В.А. Візір, О.В. Деміденко, А.С. Садовов, І.Б. Приходько 2021

©Запорізький державний медичний університет, 2021

ЗМІСТ

	стор.
I. Хронічна хвороба нирок	5
1.1. Хронічна хвороба нирок як важлива медико-соціальна проблема	5
1.2. Визначення, критерії діагностики і класифікація	7
1.3. Скринінг та моніторинг	12
1.4. Профілактика та основні підходи до лікування	14
II. Гемодіаліз і гемодіафільтрація	24
2.1. Судинні доступи для гемодіалізу	24
2.2. Ускладнення артеріовенозної фістули	28
2.3. Фізико-хімічні основи та технічні аспекти гемодіалізу	34
2.3.1. Діалізуючі розчини	35
2.3.2. Діалізатор	36
2.3.3. Біофізичні основи гемодіалізу	37
2.3.4. Ультрафільтрація	41
2.3.5. Конвекція	46
2.3.6. Конвективні методи екстракорпорального очищення крові	50
2.3.7. Адсорбція	55
III. Перитонеальний діаліз	57
3.1. Історичні аспекти	57
3.2. Фізико-хімічні основи методу	58
3.3. Показання та протипоказання до перитонеального діалізу	61
3.4. Технічні аспекти перитонеального діалізу	62
3.5. Ускладнення перитонеального діалізу	63
IV. Основні синдроми при ХХН V D стадії та їх корекція	65
4.1. Анемія	65
4.2. Синдром мінерально-кісткових порушень при ХХН	68
V. Тести та ситуаційні задачі	74
VI. Перелік використаної літератури	79
VII. Додатки	81

Перелік умовних скорочень

АВФ	артеріовенозна фістула
АГ	артеріальна гіпертензія
ВАГ	вторинна артеріальна гіпертензія
ВГПТ	вторинний гіперпаратиреоз
ГД	гемодіаліз
ГДФ	гемодіафільтрація
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночку
ЗНТ	замісна ниркова терапія
Kuf	коефіцієнт ультрафільтрації
ЛФ	лужна фосфатаза
МКП	порушення мінерального та кісткового обміну
ПАПД	постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
ПД	перитонеальний діаліз
ПЩЖ	паращитоподібна залоза
СК	судинна кальцифікація
УФ	ультрафільтрація
ФР	фактори ризику
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ХХН	хронічна хвороба нирок
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ЕПО	еритропоетин
ЮАС	юкта-анастомозний стеноз
іПТГ	інтактний паратгормон
НFR	гемодіафільтрація з ендогенною реінфузією
РНF	парна гемофільтрація

I. ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

1.1. Хронічна хвороба нирок як важлива медико-соціальна проблема.

Поширеність і захворюваність на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою проблемою охорони здоров'я як в Україні, так і в усьому світі. Прогресуючий перебіг ХХН супроводжується розвитком термінальної (V стадії) хвороби, яка потребує лікування методами замісної ниркової терапії (ЗНТ).

Розповсюдженість ХХН порівняна з такими соціально значущими захворюваннями, як гіпертонічна хвороба і цукровий діабет, а також ожиріння і метаболічний синдром. Ознаки пошкодження нирок та/або зниження ШКФ виявляють, як мінімум, у кожного десятого представника загальної популяції. При цьому зіставні цифри були отримані як в індустриальних країнах з високим рівнем життя, так і в країнах, що розвиваються, із середнім та низьким доходом населення (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність ХХН в світі за даними популяційних досліджень

Країна	Дослідження	Поширеність ХХН	
		1-5 стадії,%	3-5 стадії,%
США	NHANES, 1999-2006	15	8,1
Нідерланди	PREVEND, 2005	17,6	-
Іспанія	EPIRCE, 2005	12,7	-
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Японія	Imai і співавт., 2007	-	18,7
Австралія	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study 2009	12,4	8

Понад 500 млн. осіб у світі (кожен десятий дорослий) мають ураження нирок. Щороку мільйони хворих помирають від первинних гострих серцевих нападів, які є наслідком невизначеної раніше патології нирок. Крім того, протягом останнього десятиріччя спостерігається значне збільшення

поширеності хвороб нирок, особливо нефропатій, зумовлених цукровим діабетом 1 та 2 типів, гіпертензивною, ішемічною, паранеопластичною нефропатіями, нефропатіями невідомої етіології тощо.

Пацієнти, які лікуються діалізними методами (гемо- та перитонеальним діалізом), кваліфікуються як хворі на ХХН VД стадії. Чисельність популяції хворих, які отримують лікування методами ЗНТ, зростає швидше, ніж чисельність населення світу загалом. Так, протягом останніх 10 років кількість хворих у світі, які перебувають на діалізі, збільшилася на 70%. Кількість пацієнтів, які лікуються ЗНТ, коливається від 40 (Китай) до 1940 (Японія) і в середньому становить 125-700 на 1 млн. населення, щороку збільшуючись на 7%.

Слід звернути увагу на те, що часто ХХН діагностують надто пізно. Навіть у розвинених країнах світу у 25% хворих, які впродовж року потрапляють до лікарні для проведення діалізних методів лікування, діагноз ниркового захворювання встановлюється вперше. На останніх стадіях ХХН визначити, що спричинило такий стан, практично неможливо, як і застосувати доступні методи сучасного лікування. У розвинених країнах інтегроване лікування з використанням сучасних методів ренопротекції дає змогу продовжити життя хворим з недіабетичним ураженням нирок у середньому на 20-25 років, з діабетичним – на 12-15 років. Середній вік пацієнтів, які лікуються діалізом, у Європі становить 64 роки, при цьому до 20% хворих мають вік понад 75 років. На жаль, в Україні подібних «довгожителів» – одиниці, а середній вік пацієнтів, які отримують лікування за допомогою діалізних технологій, становить лише 42 роки. Більше того, для українських громадян цей вид медичної допомоги все ще є малодоступним.

Кількість хворих, які потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги, в Україні щорічно зростає; так, щороку на 1 млн. населення реєструють 250 пацієнтів з ХХН V стадії. Слід зазначити, що за даними річного реєстру ERA-EDTA за 2012 р., Україна за кількістю хворих, які

лікувалися діалізом, має найгірше положення серед 30 країн, що входять до реєстру.

На сьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення щодо попередження розвитку хронічних ниркових захворювань або альтернативних ЗНТ методів лікування. Темпи збільшення кількості пацієнтів з ХХН VД стадії не залежать від прогнозів та економічної ситуації в державі. Очікується, що кожні 7-10 років кількість хворих на ХХН VД стадії зростатиме удвічі.

Причинами, що призводять до збільшення чисельності популяції хворих, які лікуються за допомогою методів ЗНТ, є такі: глобальне старіння населення, поширеність цукрового діабету та гіпертензій, поліморбідність популяції, впровадження ЗНТ в країнах, де нещодавно ці види лікування були недоступними, майже відсутність протипоказань до застосування методів.

Швидке зростання в популяції числа хворих зі зниженою функцією нирок - не вузькоспеціалізована, а загальномедична мультидисциплінарна проблема, що має серйозні соціально-економічні. Вона вимагає, з одного боку, перебудови нефрологічної служби - не тільки за рахунок відкриття нових діалізних центрів і розвитку трансплантології, але і зміцнення її структур, які спрямовані на проведення етіотропного, патогенетичного і нефропротективного лікування з метою запобігання термінальній нирковій недостатності. З іншого боку - необхідна всебічна інтеграція нефрології та первинної ланки охорони здоров'я, а також інших спеціальностей з метою проведення широких профілактичних заходів, ранньої діагностики ХХН.

Концепція ХХН, що забезпечує уніфікацію підходів як до профілактики, так і діагностики, і лікування нефропатій різної природи, створює передумови для вирішення цих важливих завдань охорони здоров'я.

1.2 Визначення, критерії діагностики і класифікація.

Термін ХХН (CKD – Chronic Kidney Disease) використовується з 2002 р. за ініціативою Національного нефрологічного співтовариства (NKF-KDOQI) США, а з 2005 р. після затвердження 2-м З'їздом нефрологів України застосовується і в нашій країні.

ХХН – наявність ознак ураження нирок та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв протягом 3-х і більше місяців незалежно від їх причини. Пацієнт має ХХН, якщо присутній будь-який з наступних критеріїв:

1. Порушення структури або функції нирок протягом 3-х місяців і більше, з або без зниження ШКФ і що виявляється одним або більше з наступних ознак:
 - порушення в аналізах крові і сечі;
 - порушення, виявлені при візуалізуючих дослідженнях;
 - порушення, виявлені при біопсії нирки.
2. ШКФ менше 60 мл/хв./1,73 м² впродовж 3 місяців і більш з або без інших ознак пошкодження нирок, наведених вище.

ХХН може бути встановлена і без відомої причини, як самостійний діагноз, якщо для встановлення причини захворювання можуть бути потрібні спеціальні знання і/або проведення діагностичних процедур, недоступних широкому колу лікарів.

Основним критерієм для встановлення стадії ХХН є величина ШКФ. Для її визначення у дорослих використовують формули Cockcroft-Gault, MDRD або радіоізотопні методики.

Формула Cockcroft-Gault:

$$\text{ШКФ} = (140 - \text{вік, років} \times \text{маса тіла, кг}) / (\text{креатинін крові, мкмоль/л} \times 0,81)$$

Формула MDRD:

$$\text{ШКФ} = 186 \times S_{Cr}^{-1.154} \times (\text{вік})^{-0.203} (\times 0,742 \text{ для жінок})$$

де S_{Cr} – рівень креатиніну плазми крові, мг/дл

У 2009-2011 рр. тими ж авторами, які запропонували формулу MDRD (Levey AS et al.) був створений найбільш універсальний і точний метод розрахунку ШКФ, що працює на будь-якій стадії ХХН за рівнем креатиніну в крові у представників всіх трьох рас - рівняння СКD-EPI. Для зручності розрахунку розроблені комп'ютерні програми, онлайн-калькулятори, а в разі відсутності автоматичного обчислення ШКФ - номограми.

Стадія ХХН визначається за рівнем ШКФ, а не креатиніну крові. Це зумовлено тим, що рівень креатиніну не відображає точно тяжкість порушення функцій нирок, оскільки ця залежність не є пропорційною. Крім того, рівень креатиніну залежить від віку, статі, раси і площі поверхні тіла пацієнта, до того ж погрішність вимірювань в різних лабораторіях складає до 20%. Проте, в наказі МОЗ України №65 від 30.09.2003 р. для зручності практичних лікарів рівень креатиніну орієнтовно зіставлений із значеннями ШКФ (див. табл. 2).

Таблиця 2

Класифікація ХХН

Стадія ХХН	Ступінь ХНН	ШКФ (мл/хв./1,73м ²)	Орієнтовний рівень креатиніну плазми (ммоль/л)
1	0	90 і більше	менше 0,123
2	1	89 - 60	0,123 - 0,176
3	2	59 – 30	0,177 - 0,352
4	3	29 – 15	0,353 - 0,528
5	4	менше 15	більше 0,528

У відповідності до рекомендацій Інституту нефрології АМН України для об'єктивнішого підходу до визначення ШКФ слід враховувати кліренс креатиніну, сечовини і площу поверхні тіла пацієнта:

$$\text{ШКФ} = (V_{\text{сечі}} / 2t) \times (U_{\text{сечі}} / U_{\text{сироватки}} + Cr_{\text{сечі}} / Cr_{\text{сироватки}}) \times (1.73/\text{ППТ})$$

де:

t – час збирання сечі, хв. (доцільно використовувати показник за добу)

V – об'єм сечі в мл;

U – концентрація сечовини;

Cr – концентрація креатиніну;

ППТ – площа поверхні тіла, визначена за номограмою або по формулі.

У табл. 3 наведена характеристика стадій ХХН з рекомендаціями з лікувальної тактики (NKF, USA)

Таблиця 3

Характеристика стадій ХХН

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв./1,73м ²)	Рекомендації
I	Наявність факторів ризику	90 і більше	Спостереження, виявлення і усунення впливу факторів ризику
	Ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ	90	Діагностика і лікування основного захворювання, гальмування прогресування ХНН (ренопротекція) і зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень
II	Ураження нирок з помірним зменшенням ШКФ	60-89	Оцінка швидкості прогресування ХНН, діагностика і лікування основного захворювання з урахуванням ренопротекції
III	Середній ступінь зниження ШКФ	30-59	Діагностика і лікування основного захворювання, ускладнень ХНН (артеріальна гіпертензія, анемія, ацидоз і ін.)
IV	Значний ступінь зниження ШКФ	15-29	Підготовка до нирковозамісної терапії
V	Ниркова недостатність	<15 (початок діалізу)	Нирковозамісна терапія

У першому варіанті класифікації ХХН було запропоновано виділяти 5 стадій. Надалі було вирішено розділити 3 стадію на дві підстадії (3а та 3б), що і рекомендовано з 2009 р. (табл. 4):

Таблиця 4

Класифікація ХХН

Стадія ХХН	Характеристика	Рівень ШКФ	Код МКХ-10
1	Висока або оптимальна	>90	N 18.1
2	Незначно знижена	60–89	N 18.2
3а	Помірно знижена	45–59	N 18.3
3б	Істотно знижена	30–44	
4	Різко знижена	15–29	N 18.4
5	Термінальна ХНН	<15	N 18.5

1.3 Скринінг та моніторинг.

Під скринінгом ХХН слід розуміти ранню діагностику як самої ХХН, так і факторів ризику (ФР) її розвитку.

Дуже важливо, що багато факторів, які асоціюються з розвитком дисфункції нирок, одночасно є і «традиційними» серцево-судинними ФР, серед яких артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, вік, чоловіча стать, дисліпідемія, ожиріння, метаболічний синдром, тютюнопаління.

Виокремлюють ФР розвитку ХХН і фактори її прогресування (які багато в чому повторюють ФР розвитку).

ФР розвитку ХХН наведені у табл. 5.

Таблиця 5

Фактори ризику розвитку ХХН

Немодифіковані	Модифіковані
Похилий вік	Цукровий діабет
Чоловіча стать	Артеріальна гіпертензія
Початкове низьке число нефронів (низька маса тіла при народженні)	Аутоімунні хвороби
Расові та етнічні особливості	Хронічне запалення / системні інфекції
Спадкові фактори (в тому числі сімейний анамнез по ХХН)	Інфекції та конкременти сечових шляхів
	Обструкція нижніх сечових шляхів
	Лікарська токсичність
	Високе споживання білка
	Тютюнопаління

	Ожиріння/метаболический синдром
	Гіпергомоцистеїнемія
	Вагітність

Фактори прогресування ХХН наведені у табл. 6.

Фактори прогресування ХХН

Немодифіковані	Модифіковані
Похилий вік	Персистуюча активність основного патологічного процесу
Чоловіча стать	Високі рівні: – системного АТ – протеїнурії
Початкове низьке число нефронів (низка маса тіла при народженні)	Поганий метаболічний контроль цукрового діабету
Расові та етнічні особливості	Ожиріння / метаболічний синдром
	Дисліпідемія
	Тютюнопаління
	Анемія
	Метаболічний ацидоз
	Вагітність
	Порушення кальцій-фосфорного обміну (гіперпаратіреоз)
	Високобілкова дієта і підвищене надходження натрію з їжею

Хворим із вперше виявленими зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², альбуминурією А3-А4/протеїнурією, неконтрольованою артеріальною гіпертензією показана первинна консультація нефролога.

Основні показання до амбулаторної консультації нефролога.

Вперше виявлені та підтверджені при повторному дослідженні:

- Протеїнурія.
- Альбуминурія ≥ 30 мг / добу (мг / г).
- Гематурія.

- Зниження ШКФ до рівня менше 60 мл/хв/1,73 м².
- Підвищення креатиніну або сечовини крові.
- Артеріальна гіпертензія, вперше виявлена у віці молодше 40 років або старше 60 років.
- Резистентна до лікування артеріальна гіпертензія.
- Порухення концентраційної функції нирок, каналцеві порухення (ніктурія, поліурія, стійке зниження питомої ваги сечі, глюкозурія при нормальному рівні цукру в крові).
- Ознаки синдрому Фанконі, інших тубулопатій, резистентного рахіту у дитини, особливо в поєднанні з порухенням фізичного розвитку.

Основні показання до спеціалізованого нефрологічного стаціонарного обстеження:

- Олігурія (діурез менше 500 мл/добу), анурія.
- Швидкопрогресуюче зниження функції нирок (подвоєння рівня креатиніну крові менш ніж за 2 місяці).
- Вперше виявлене зниження ШКФ до рівня нижче 30 мл/хв або рівень креатиніну крові ≥ 250 мкмоль/л для чоловіків і ≥ 200 мкмоль/л для жінок.
- Нефротичний синдром (протеїнурія більше 3 г/добу, гіпоальбумінемія).
- Вперше виявлений виражений сечовий синдром (протеїнурія понад 1 г/добу).

Орієнтовна частота обстежень пацієнтів з ХХН в залежності від її стадії і індексу альбумінурії наведена в табл. 7.

Орієнтовна частота обстежень пацієнтів з ХХН в залежності від її стадії
і індексу альбумінурії

Стадія ХХН	Індекс альбумінурії				
	A0	A1	A2	A3	A4
1-2	щорічно	щорічно	щорічно	Кожні 6 міс	Кожні 3 міс
3а - 3б	Кожні 6 міс	Кожні 6 міс	Кожні 6 міс	Кожні 3 міс	Кожні 3 міс
4	Кожні 3 міс	Кожні 3 міс	Кожні 3 міс	Кожні 6 тижнів	Кожні 6 тижнів
5	Кожні 6 тижнів	Кожні 6 тижнів	Кожні 6 тижнів	Кожні 6 тижнів	Кожні 6 тижнів

Кожен візит до нефролога або іншого фахівця, що спостерігає пацієнта з ХХН, повинен супроводжуватися реєстрацією поточної стадії ХХН і індексу альбумінурії в медичній документації.

Такий підхід дозволяє в міру накопичення даних про перебіг ХХН більш точно оцінювати темпи її прогресування і планувати відповідну корекцію характеру і обсягу лікувально-діагностичних заходів, а також прогнозувати потребу в ЗНТ.

1.4 Профілактика та основні підходи до лікування.

1. Основою первинної профілактики ХХН є усунення або мінімізація факторів ризику її розвитку у відповідності з принципами доказової медицини.

2. Наявність ХХН слід вважати важливим незалежним фактором ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань. Пацієнти з відсутністю традиційних факторів серцево-судинного ризику, але ті, що страждають на ХХН стадій С1-С2 і альбумінурію А1 відносяться до групи середнього ризику; пацієнти з ХХН стадій С1-С2 і альбумінурією А2-А3 або ХХН стадії С3а, незалежно від рівня альбумінурії/протеїнурії, відносяться до групи високого ризику; пацієнти з ХХН стадій С3б - С5 незалежно від

рівня альбумінурії/протеїнурії та традиційних ФР належать до групи дуже високого ризику.

3. Вторинна профілактика ХХН повинна бути одночасно направлена на уповільнення темпів прогресування ХХН (ренопротекції) і попередження розвитку серцево-судинної патології (кардіопротекція).

4. Обсяг і спрямованість лікувально-діагностичних заходів у хворих на ХХН визначається виразністю зниження функції нирок (стадією ХХН).

Загальні підходи до первинної і вторинної профілактики ХХН, основні лікувально-діагностичні заходи представлені в табл. 8.

Таблиця 8

Спрямованість практичних заходів з профілактики та ведення хронічної хвороби нирок залежно від її стадії

Стадія ХХН	Рекомендовані заходи
Наявність факторів ризику розвитку ХХН	Регулярний скринінг ХХН, заходи щодо зниження ризику її розвитку
С 1	Діагностика і етіотропне лікування основного захворювання нирок. Корекція загальних патогенетичних факторів ризику ХХН з метою уповільнення темпів її прогресування. Діагностика стану серцево-судинної системи і корекція терапії Контроль факторів ризику розвитку і прогресування серцево-судинних ускладнень
С2	Заходи стадії 1 + Оцінка швидкості прогресування і корекція терапії
С 3а - 3б	Заходи стадії 2 + Виявлення, профілактика і лікування системних ускладнень дисфункції нирок (анемія, дізелектролітемія, ацидоз, гіперпаратіреоз, гіпергомоцистеїнемія, білково-енергетичної недостатності та ін.)
С4	Заходи стадії 3 + Підготовка до замісної ниркової терапії

C5	Замісна ниркова терапія + Виявлення, профілактика і лікування системних ускладнень ниркової недостатності (анемії, порушень водно-електролітного, кальцій-фосфатного балансу, ацидозу, гіпергомоцистеїнемії, білково-енергетичної недостатності)
----	--

5. Пацієнтам з ХХН або наявністю чинників її ризику при необхідності слід давати рекомендації по терапевтичному зміні стилю життя.

Важливим напрямком профілактики і лікування ХХН є корекція способу життя і характеру харчування з метою найбільш повної дії на ФР розвитку і прогресування ХХН, що можуть бути модифіковані.

Наявні в даний час дані дають підстави рекомендувати пацієнтам із ХХН і особам, які належать до групи ризику ХХН, добове споживання натрію <2,4 г (що відповідає <6,0 г кухонної солі). В даний час одним з важливих факторів ініціації і прогресування ХХН стає медикаментозна нефротоксичність. До потенційно небезпечних для нирок препаратів відносяться численні знеболюючі і протизапальні засоби, що широко застосовуються в неврології, ревматології, хірургії, рентгеноконтрастні речовини, ряд антибіотиків, сечогінні. Багато з цих препаратів вільно доступні в аптеках, рекламуються в засобах масової інформації, а тому і приймаються безконтрольно. У хворих з порушенням функції нирок різко підвищується ризик небажаних явищ лікування і непередбачуваних лікарських взаємодій. Особливо значущі в даному плані наслідки безперервного зростання числа рентгеноконтрастних процедур. Наявні дані однозначно свідчать про те, що навіть короткочасне погіршення функції нирок після введення рентгенівського контрасту асоціюється з погіршенням ниркового і серцево-судинних прогнозів і зростанням рівня загальної смертності. Несприятливо на стані нирок позначаються деякі харчові добавки (тайські трави, «спалювачі жирів», поживні суміші для нарощування м'язової маси). У хворих похилого віку з вираженим атеросклерозом різке зниження

функції нирок можуть викликати ліки з групи іАПФ, які широко призначаються за приводу артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності. Особливо високий ризик даного ускладнення у людей, що різко обмежують споживання води або безконтрольно приймають сечогінні препарати.

У зв'язку з цим важливе значення в профілактиці розвитку і прогресуванні ХХН набуває комплекс заходів щодо попередження лікарської нефротоксичності - широке інформування пацієнтів про шкоду самолікування, відмова від безконтрольного прийому анальгетиків, антибіотиків, харчових добавок та ін., ретельний вибір лікарем лікарських препаратів, що призначаються пацієнтам із ХХН і в групах її ризику, моніторинг показників функції нирок при необхідності проведення у даній категорії осіб рентгеноконтрастних досліджень і т.ін.

6. Цільовими рівнями артеріального тиску у пацієнтів з ХХН і артеріальною гіпертензією слід вважати: у хворих з оптимальним ступенем альбумінурії (менше 10 мг/г) - систолічний артеріальний тиск менше 140 і діастолічний менше 90 мм рт.ст.; при більш високому ступені альбумінурії або наявності протеїнурії - систолічний артеріальний тиск менше 130 і діастолічний менше 80 мм рт.ст.: антигіпертензивна терапія повинна бути індивідуалізована, зниження систолічного артеріального тиску менше 120 мм рт.ст. слід уникати.

7. У пацієнтів з ХХН і артеріальною гіпертензією, які потребують фармакологічної корекції, для досягнення цільових рівнів артеріального тиску, в якості препаратів першої лінії слід призначати інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори АТ I рецепторів ангіотензину II (БРА), якщо їх застосування не протипоказане.

8. Пацієнтам із ХХН з індексами альбумінурії/протеїнурії А2-А3 і відсутністю артеріальної гіпертензії також слід призначати іАПФ або БРА з метою досягнення антипротеїнуричного ефекту.

Для досягнення цільового АТ при ХХН велике значення мають немедикаментозні методи лікування, які включають обмеження споживання

солі, підтримку індексу маси тіла в межах 20-25 кг/м², достатню фізичну активність, відмову від куріння, обмеження споживання алкоголю.

Серед препаратів, що знижують артеріальний тиск, при альбумінурії вище 30 мг/добу засобами першого вибору є іАПФ або БРА. Переваги даних препаратів, в першу чергу, визначаються їх здатністю зменшувати альбумінурію/протеїнурію. За даними проспективних контрольованих досліджень (REIN, RENAAL, IDNT та ін.) у хворих з діабетичною і недіабетичними нефропатіями вони достовірно знижують ризик розвитку термінальної ниркової недостатності. У хворих з альбумінурією вище 30 мг/добу і протеїнурією вони можуть застосовуватися з антипротеїнуричною метою навіть при нормальному рівні артеріального тиску. Антипротеїнуричні і ренопротективні властивості іАПФ і БРА проявляються на різних стадіях ХХН, проте у міру зниження функції підвищується ризик їх побічних дій – гіперкаліємії і зниження ШКФ. Різке падіння ШКФ при призначенні даних засобів нерідко розвивається у літніх пацієнтів на тлі гіповолемії і може бути першою ознакою прихованого гемодинамічно значущого білатерального стенозу ниркових артерій, який є протипоказанням для їх подальшого застосування. Для виявлення можливого стенозу ниркової артерії у хворих з падінням ШКФ від вихідного рівня більш ніж на 30% після призначення іАПФ або інших засобів використовують методи променевої діагностики - ультразвукову доплерографію, МР-томографію та ін.

При А0 і А1 ступені альбумінурії препарати, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, не мають переваг в порівнянні з іншими групами засобів, що знижують артеріальний тиск.

У більшості пацієнтів з ХХН потрібна комбінація декількох препаратів, які знижують артеріальний тиск з різних груп для досягнення його цільового рівня. Інгібітори АПФ і БРА добре поєднуються з сечогінними і антагоністами кальцію. Слід враховувати, що на 3б стадії ХХН різко знижується ефективність тіазидних сечогінних, і зростає ризик їх небажаних

явищ (гіперурікемія, уратний криз). На цій та пізніших стадіях ХХН краще застосовувати петльові діуретики. Деякі антагоністи кальцію (недигідропіридинового ряду) надають додатковий антипротеїнуричний ефект, в той час як ніфедипін може посилювати протеїнурію.

Комбінація препаратів, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему на різних рівнях (інгібітор реніну + БРА, інгібітор реніну + іАПФ, іАПФ + БРА) з метою досягнення більш повного антипротеїнуричного ефекту, видається виправданою з патогенетичної точки зору. Однак дані клінічних досліджень суперечливі. Результати проведеного дослідження ONTARGET показали, що застосування комбінації іАПФ і БРА при ХХН не виправдано - при відсутності вираженої протеїнурії вона може чинити негативний вплив на функцію нирок. Тому комбіноване лікування іАПФ і БРА в даний час рекомендується тільки при А3-А4 ступеню альбумінурії в разі, якщо монотерапія не дала очікуваного ефекту. В останні роки були отримані дані про сприятливе поєднання інгібітора реніну і БРА з точки зору зниження альбумінурії.

9. У пацієнтів з ХХН необхідна рання корекція метаболічних і гомеостатичних порушень, пов'язаних з ренальною дисфункцією.

Гіперліпідемія погіршує прогноз будь-якого ниркового захворювання, а гіполіпідемічна терапія сприяє збереженню функції нирок. В епідеміологічних дослідженнях було встановлено, що гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та низькі значення холестерину ліпопротеїдів високої щільності, є незалежними предикторами зниження функції нирок в загальній популяції умовно здорових людей. Надлишкова маса тіла і ожиріння асоційовані з багатьма гемодинамічними і структурними змінами нирок, яким передують ряд метаболічних розладів. У людей з даними порушеннями більш високий, ніж у загальній популяції, ризик розвитку ХХН і термінальної ниркової недостатності. У пацієнтів з надмірною масою тіла і ожирінням частіше виявляється мікроальбумінурія, у даній категорії осіб при вже наявному будь-якому захворюванні нирок темпи зростання альбумінурії і

прогресування ниркової дисфункції випереджають такі в групі пацієнтів без ожиріння. Діабетична нефропатія, гіпертензивний нефросклероз, фокальний і сегментарний гломерулосклероз, рак нирок, уратний і оксалатний нефролітіаз - найчастіші нефрологічні і урологічні захворювання в популяції людей з ожирінням.

Ймовірність розвитку ХХН зростає при поєднанні декількох факторів ризику. Дане положення знаходить яскраве підтвердження при метаболічному синдромі. Виявилось, що поширеність ХХН в загальній популяції при наявності одного ФР (ШКФ <60 мл/хв.) збільшувалася з 0,9 до 9,2%, якщо присутні всі п'ять ознак метаболічного синдрому. Відповідно до цього поширеність мікроальбумінурії зростала з 4,9 до 20,1%.

Доцільність застосування гіполіпідемічних препаратів у хворих на ХХН визначається необхідністю уповільнення атерогенеза і прогресування ниркового фіброзу. У цих випадках питання про призначення гіполіпідемічної терапії і, зокрема, статинів, як найбільш ефективних і безпечних препаратів, має вирішуватися позитивно. У будь-якому випадку дисліпідемію у хворих на ХХН С1-С3а стадій необхідно лікувати відповідно до поточних рекомендацій, розробленими для загальної популяції (Діагностика та корекція порушень ліпідного обміну з метою профілактики і лікування атеросклерозу).

Анемія. Анемія, як предиктор розвитку гіпертрофії лівого шлуночку та ІХС, асоціюється з погіршенням якості життя, зростанням кардіоваскулярних ускладнень і збільшенням частоти госпіталізацій у пацієнтів з ХХН. Вона розвивається внаслідок недостатньої продукції еритропоєтину і погіршення постачання кісткового мозку залізом. Анемія сприяє підвищенню навантаження на серце за рахунок тахікардії і збільшення ударного об'єму, що, в свою чергу, викликає ниркову вазоконстрикцію і затримку рідини. В кінцевому підсумку, формується порочне патогенетичне коло, описане як «кардіоренальний анемічний

синдром», в якому застійна серцева недостатність, ХХН і анемія взаємно обтяжують один одного.

Корекція анемії при ХХН С5д стадії на основі застосування еритропоезстимулюючих агентів і препаратів заліза в даний час залишається одним з основних принципів ведення таких хворих. Більш складно оцінити підходи до корекції анемії на додіалізних стадіях ХХН. Можна було б очікувати, що раннє лікування анемії повинно уповільнювати прогресування як ниркових, так і кардіоваскулярних уражень. При цьому слід мати на увазі, що з урахуванням так званих «плейотропних» ефектів еритропоетину можна розраховувати на його рено- та кардіопротекторні ефекти, незалежно від впливу даного гормону на еритропоез. Однак результати масштабних розробок (CHOIR, CREATE, TREAT і ряду інших) привели до неоднозначних висновків. У будь-якому випадку корекція анемії вимагає обережності, оскільки навіть порівняно невисокі рівні гемоглобіну (понад 120 г/л), які можуть бути досягнуті в процесі такого лікування, супроводжуються погіршенням ниркового і кардіоваскулярного прогнозу.

Лікувальне харчування. Добре відомо, що високе споживання білка (в першу чергу тваринного) асоціюється зі своєрідними гемодинамічними зрушеннями в нирках, які виражаються в зниженні ниркового судинного опору, зростанні ниркового кровотоку і гломерулярної ультрафільтрації. На цьому тлі зменшується коефіцієнт гломерулярної ультрафільтрації (Kf). Зниження Kf в даних умовах розглядається в якості реакції, покликаної обмежити неконтрольоване зростання СКФ в окремому нефроні. Зрозуміло, що в такій ситуації зменшення величини Kf повинно призводити до збільшення інтрагломерулярної гіпертензії. Очевидно, такі зміни можуть сприяти акцелерації ниркових ушкоджень за гемодинамічним механізмом.

У практиці лікування хворих на додіалізних стадіях ХХН використовується досить багато варіантів дієтичних приписів, пов'язаних з обмеженням надходження білка, хоча результати застосування мало-білкових дієт (0,6-0,8-1,0 г білка/кг маси тіла/добу) в плані уповільнення

прогресування ХХН виявилися неоднозначними. Нарешті, досвід багаторічного використання мало-білкових дієт з включенням соєвого ізоляту SUPRO 760 (0,3-0,4 г білка/кг/добу) на основі звичайних продуктів харчування плюс соєвий ізолят з розрахунку 0,3-0,2 г білка/кг/добу) свідчить про те, що такі раціони, дійсно, можуть уповільнювати прогресування ХХН, щонайменше, у частини хворих.

Порушення мінерального обміну. Порушення гомеостазу кальцію і фосфору і прояви вторинного гіперпаратиреозу прогресують у міру зниження ШКФ. При цьому критичним значенням вважається рівень ШКФ 60 мл/хв/1,73 м².

За останні два десятиліття істотно розширено уявлення про кальцій-фосфорний гомеостаз, його порушення при ХХН і підходах до корекції цих розладів. До найбільших досягнень в фізіології і патофізіології гомеостазу кальцію і фосфору слід віднести відкриття фосфатуричних гормонів (насамперед, фактору росту фібробластів) і розшифровку механізмів його дії на клітинно-молекулярному рівні за участю допоміжного білка klotho. Переглянуті уявлення про роль позаниркової експресії 1 α -гідроксилази і можливу участь цього фактору у розвитку кальцифікації. Нарешті, з'явилася і почала впроваджуватися ціла серія принципово нових класів фармакологічних препаратів, які впливають на різні сторони гомеостазу кальцію та фосфору або мінеральний обмін у кістковій тканині: біфосфонати, кальцій-міметики, активатори рецепторів вітаміну D₃, севеламер, лантану карбонат та ін. В нефрології все це слугувало причиною для створення нових концепцій, наприклад, «chronic kidney disease and mineral and bone disorders – СКД-MBD» (вітчизняний еквівалент: «мінеральні і кісткові порушення при хронічній хворобі нирок - МКП-ХХН») і суттєвого перегляду діючих рекомендації з діагностики, профілактики, контролю та лікування таких розладів, про що докладно буде іти мова у Розділі IV даного навчального посібника.

За більше ніж 10 років, що минули з моменту створення концепції ХХН, у всьому світі накопичено величезний обсяг даних, що показують високу розповсюдженість захворювань нирок і великий соціально-економічний збиток, пов'язаний з розвитком термінальної ниркової недостатності. Немає сумніву, що важливе завдання попередження подальшого приросту хворих з нирковою недостатністю, зниження витрат на високовартісну замісну ниркову терапію і зменшення серцево-судинного ризику в популяції, обумовленого нирковою дисфункцією, виходить за рамки однієї медичної спеціальності. Концепція ХХН створює універсальну платформу для широкої та ефективної взаємодії всієї медичної спільноти з метою профілактики, раннього виявлення та гальмування прогресування хронічних захворювань нирок різної етіології.

Представлені рекомендації не тільки узагальнюють прийняті в світі підходи до вирішення даної проблеми, а й використовують результати вітчизняних досліджень і накопичений на сьогоднішній день досвід адаптації іноземних і міжнародних рекомендацій з ХХН до українських реалій. Очевидно, що подальші перспективи впровадження концепції ХХН в практику вітчизняного охорону здоров'я пов'язані не тільки із вдосконаленням основних її положень, але і з розробкою більш детальних рекомендацій за окремими напрямкам ведення хворих з нирковою дисфункцією.

II. ГЕМОДІАЛІЗ І ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЯ

2.1. Судинні доступи для гемодіалізу.

Одним із важливих моментів при вирішенні питання про початок хронічного (програмного) гемодіалізу (ГД) при термінальній нирковій недостатності є створення судинного доступу, що забезпечує забір достатнього об'єму крові для екстракорпорального контуру діалізного монітора. Примітний той факт, що історично ера гемодіалізу почалася з лікування гострої ниркової недостатності і тільки після впровадження артеріовенозного шунта, а потім артеріовенозної фістули стало можливим проводити регулярні сеанси ГД у хворих з термінальною нирковою недостатністю.

Розрізняють постійний і тимчасовий судинні доступи для проведення сеансів ГД. Тимчасовий судинний доступ застосовується при лікуванні ГД хворих з гострою нирковою недостатністю, а також у випадках екстреного початку ГД терапії у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (рис. 1).

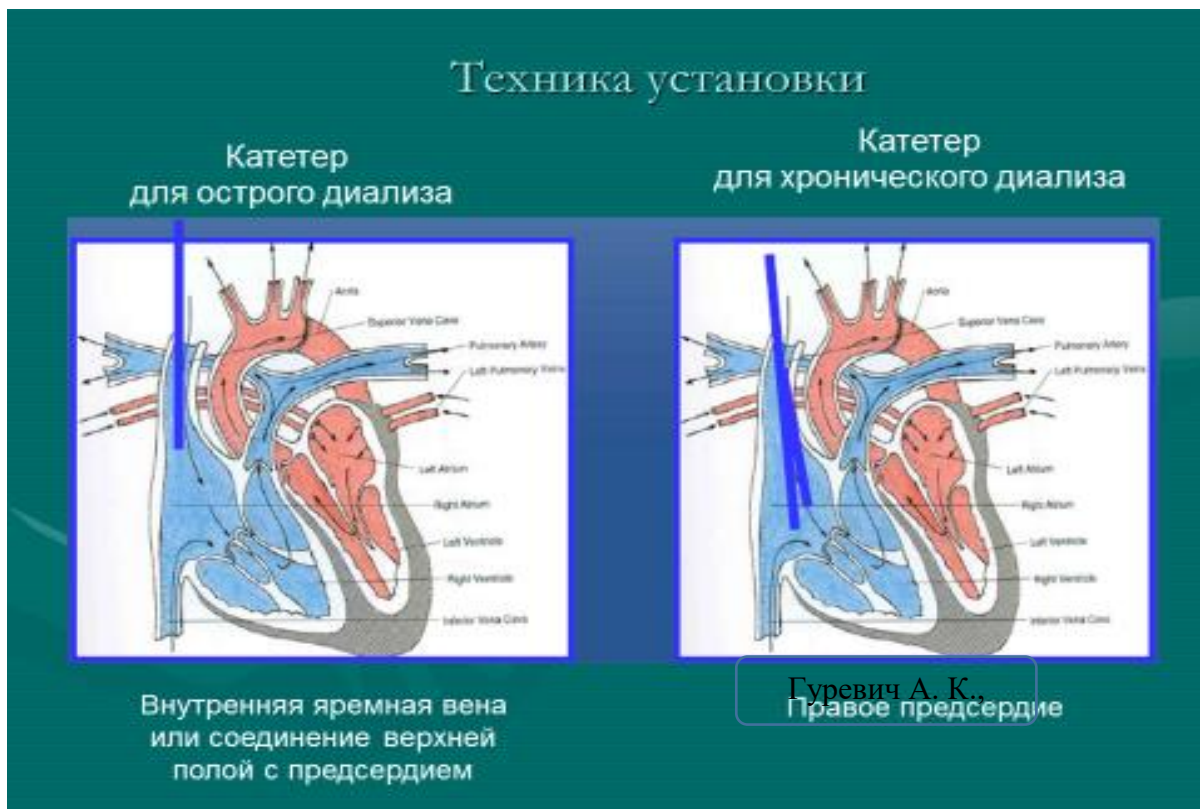


Рис. 1. Техніка установки катетерів для ГД

Тимчасовий судинний доступ являє собою установку спеціального діалізного одно- або двоходового (двопросвітнього) катетера в підключичну, стегнову або яремну вену. Останній варіант, при якому установка катетера здійснюється під ультразвуковим контролем, є найкращим. Широко застосовувана катетеризація підключичної вени вкрай небажана, оскільки загрожує розвитком стенозу судини, що обмежує венозний кровоток відповідної верхньої кінцівки і не дозволяє в подальшому сформувати на ній артеріовенозну фістулу (АВФ). Ця ж причина вимагає дуже дбайливого ставлення до периферичних вен верхніх кінцівок для внутрішньовенного введення лікарських препаратів протягом усього часу спостереження і лікування хворого на ХХН.

До постійного судинного доступу відносять артеріовенозний шунт, який в даний час не застосовується і згадується тут лише в історичному аспекті, артеріовенозну фістулу і судинний протез. Артеріовенозна фістула з використанням нативних (своїх власних) судин має переваги в порівнянні з судинним протезом, оскільки значно довше зберігає свою функцію (достатній кровоток) і для неї властива нижча частота ускладнень (тромбозів і інфекцій). Зазвичай для створення АВФ використовують артерію і вену передпліччя не домінуючої руки (у правшів - ліву, у лівшів - праву), плануючи найбільш дистальне (ближче до зап'ястя) її розташування (рис. 2).



Рис. 2. Приклади розташування АВФ

Формуванню артеріовенозної фістули передуює клінічне та інструментальне (ультразвукове) дослідження судин. Оптимальним вважається діаметр артерії $> 1,5-2$ мм (швидкість кровотоку > 20 мл/хв) і діаметр вени $> 2,5$ мм. Накладення АВФ може бути ускладнене або навіть неможливе у хворих з незадовільним станом артерій (цукровий діабет, атеросклероз), при погано розвинених і глибоко розташованих венах (ожиріння, похилий вік), а також при їх тромбуванні з подальшою реканалізацією внаслідок частих і травматичних венепункцій. Хірургічна техніка створення АВФ передбачає різні види судинного анастомозу артерії з веною: бік у бік; бік в кінець; кінець в кінець; кінець в бік (рис. 3).

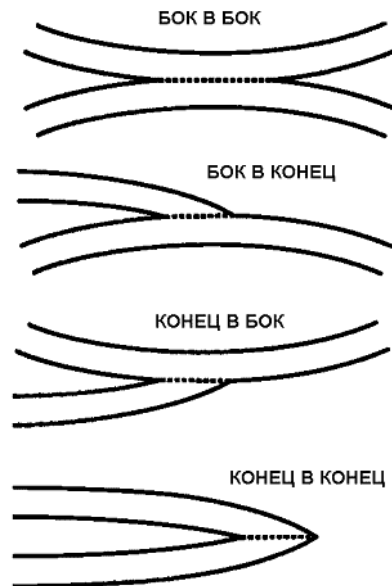


Рис. 3. Типи анастомозів

1. Анастомоз бік у бік (бік артерії в бік вени). Це найперша методика, яку почали виконувати хірурги. Такий анастомоз нерідко викликає венозну гіпертензію. Внаслідок венозної гіпертензії рука буває дещо набряклого. Тому іноді хірурги, виконуючи анастомоз бік у бік, перев'язують один або кілька судин у напрямку до руки.
2. Анастомоз бік в кінець (бік артерії в кінець вени) вважають за краще багато хірургів, незважаючи на те, що зробити подібну операцію складніше.

Цей метод дозволяє отримати хороший кровообіг з невеликим числом ускладнень.

3. Анастомоз кінець в бік (кінець артерії в бік вени) дає дещо менший кровоток, ніж анастомоз бік у бік.

4. Анастомоз кінець в кінець (кінець артерії в кінець вени) дає менший кровоток в доступі.

У випадках неможливості накладення судинного анастомозу на передпліччя використовують більш крупні судини плеча або стегна. При неможливості сформувати судинний доступ з власних судин внаслідок їх незадовільного стану або аномалій розташування, застосовують судинні протези. Вони можуть бути виготовлені з біологічних (аутовенна, аловенна, вена пуповини) або синтетичних матеріалів (політетрафторетилен, дакрон, поліуретан та ін.).

Після створення артеріовенозної фістули починається процес її «дозрівання», що полягає в збільшенні швидкості кровотоку, розширенні і ущільненні стінки судини. Процес «дозрівання» АВФ займає від 1 до 6 місяців, після чого вона стає доступною для пункції, але не раніше ніж через 4 тижні від моменту операції. Після остаточного «дозрівання» артеріовенозної фістули кровоток в ній становить від 600 до 1200 мл/хв. (оптимальний рівень 700 мл/хв.). Більш висока швидкість кровотоку загрожує перевантаженням правих відділів серця і може призвести до розвитку правошлуночкової серцевої недостатності. З цієї причини протягом усього терміну лікування у пацієнта, який отримує ГД, періодично контролюється швидкість кровотоку фістулою (доплерографія) і при надлишкових значеннях кровотоку (більше 1200 мл/хв.) і/або при появі симптомів правошлуночкової серцевої недостатності вирішується питання її хірургічної корекції.

З огляду на те, що процес «дозрівання» фістули відбувається протягом досить тривалого періоду (від 1 до 6 міс; у судинного протезу 2-4 тижні), питання про її формування слід вирішувати заздалегідь. Зазвичай пацієнта

направляють на формування судинного доступу при ШКФ не менше 10-15 мл/хв., а хворих на цукровий діабет - не менше 15-20 мл/хв.

Надалі з метою максимального продовження терміну функціонування АВФ хворий не повинен лежати на «фістульній» руці, використовувати її для вимірювання артеріального тиску, йому слід щодня контролювати стан анастомозу по відчуттю вібрації (шуму). Медичному персоналу пунктувати фістулу слід в місцях не ближче 3 см до анастомозу, дотримуючись відстані між голками («артеріальною» і «венозною») не менше 5 см. Щоб уникнути розвитку аневризм, наступні пункції треба виконувати в різних місцях (по всій довжині фістули).

2.2 Ускладнення артеріовенозної фістули.

Для пацієнта проблеми з доступом до фістули можуть призвести до порушення функції доступу, неадекватного гемодіалізу, госпіталізації і навіть передчасної смерті. При втраті доступу необхідно створювати новий доступ, а це означає виконання хірургічної операції, період відновлення після неї, що порушує звичне життя хворого і знижує якість життя. На тілі людини всього близько 10 місць, придатних для створення судинного доступу, і з кожним наступним хірургічним втручанням майбутній вибір обмежується. Щорічно кілька пацієнтів помирають внаслідок того, що місць для створення доступу більше немає. Проблеми з доступом істотно ускладнюють роботу медичного персоналу та порушують організацію роботи діалізного центру, а лікування доступів займає значну частину робочого часу персоналу.

2.2.1. Інфекційні ускладнення. Якщо є ознаки інфікування фістули, пунктувати її не можна. Поверхнево інфікована фістула може викликати поширення інфекції в кровоток з розвитком сепсису, а це одна з головних причин смерті гемодіалітичних хворих. Фістула вимагає до себе дбайливого ставлення та догляду, якому повинні бути навчені пацієнти, а в разі появи ознак інфікування їм необхідно негайно звертатися до нефролога щодо можливості пункції і призначення антибіотикотерапії.

2.2.2. Екссангвінація (серйозна крововтрата) може статися при випаданні голки з фістули, роз'єднанні кров'яної лінії або розриву фістули. Щоб не допускати можливості виходу голки з судини, її слід надійно фіксувати липкою стрічкою. Кров'яні лінії повинні бути бездоганно з'єднані, а ліміти артеріального і венозного тиску на моніторі встановлені так, щоб можна було негайно розпізнати витік крові. Уникнути крововтрати можуть допомогти монітори артеріального і венозного тиску, а також детектор «повітря/піна», за умови їх справної роботи. Але іноді може виникнути ситуація, коли обсяг втрати крові недостатній для того, щоб знизився венозний тиск і спрацював сигнал тривоги (наприклад, підтікання крові внаслідок зсуву голки під час гемодіалізу). У таких випадках персонал може не помітити кровотечу, особливо якщо рука пацієнта вкрита ковдрою.

2.2.3. Повітряна емболія. Повітря, що потрапило в контур циркуляції крові пацієнта, може зупинити кровоток, як справжній тромб. Якщо в кровоток потрапило багато повітря, серце починає перекачувати піну замість рідкої крові. Ефективність роботи серця падає, іноді аж до зупинки. Кров'яна піна в легенях викликає розлад дихання. Кров'яна піна в судинах мозку може призвести до інсульту.

Клінічна картина повітряної емболії залежить від того, куди потрапило повітря: може спостерігатися збудження хворого, утруднення дихання, ціаноз, розлади зору, зниження артеріального тиску, порушення свідомості, паралічі. Персонал навчає пацієнта спостереженню за своїми кров'яними лініями, щоб була впевненість в тому, що повітря в кров'яну лінію не потрапило. Не повинно бути повітря на ділянці кров'яної лінії від детектора «повітря/піна» (нижче венозної пастки) до пацієнта. При попаданні повітря в артеріальну лінію (перед діалізатором), воно затримується в артеріальній пастці, розташованій перед входом в діалізатор. При появі повітря в венозній пастці спрацює детектор «повітря/піна» і зупиняється кров'яний насос.

2.2.4. Інфільтрація/гематома. Інфільтрація виникає, коли голка проходить через вену наскрізь, виходячи з іншого боку судини, або робить

надрив, з якого кров витікає в навколишні тканини. Інфільтрація - найчастіше ускладнення пункції фістули. Кров, що потрапила в тканини навколо судини, викликає в цій ділянці припухлість, ущільнення і іноді почервоніння, що супроводжується болем і відчуттям печіння. Часто виникає необхідність повторної пункції, пацієнт втрачає довіру до персоналу. Інфільтрація має дуже несприятливий вплив на фістулу, що може привести до недостатності доступу.

2.2.5. Кровотеча під час гемодіалізу. Кровотеча під час гемодіалізу може бути незначною (просочування крові з-під голки) або загрозливою (якщо голка вийшла з судини, а насос крові продовжує працювати). Систематична втрата навіть незначної кількості крові під час гемодіалізу є однією з причин розвитку діалізної анемії.

2.2.6. Рециркуляція. Рециркуляція виникає, коли очищена венозна кров частково змішується з кров'ю, що надходить в артеріальну голку. Через це частина вже очищеної крові повторно надходить в діалізатор, зменшуючи тим самим відбір з судини неочищеної крові. В результаті гемодіаліз стає менш ефективним («поганий» діаліз) і з часом може призвести до появи симптомів уремії. Рециркуляція виникає в наступних випадках:

- кровоток фістулою нижче, ніж у діалізаторі (< 300-500 мл/хв);
- голки розташовані надто близько одна від одної;
- неправильне (зворотне) під'єднання кров'яних ліній;
- стеноз фістули.

2.2.7. Синдром обкрадання. Його виникнення пов'язане зі зменшенням кровотоку в кінцівці через скидання по фістулі частини артеріальної крові в венозний кровоток. Синдром обкрадання складається із симптомів, обумовлених гіпоксією тканин кінцівки, на якій розташований доступ:

- болі в кінцівці;
- почуття «поколювання» і «пощипування» в кінцівці;
- відчуття холоду;
- зміна моторних навичок руки;

- зміна кольору нігтьового ложа, що набуває блакитного кольору;
- чорні некротичні плями на шкірі;
- втрата чутливості шкіри кінцівки з доступом.

2.2.8. Аневризма. Пункція фістули в одне і те ж місце через деякий час призводить до утворення аневризми. Шаблонна пункція призводить до слабкості м'язової стінки фістули, утворення випинань і «надутого» вигляду фістули. Згодом потік крові в спочатку нормальної фістули продовжує рости і фістульна вена розширюється. Аневризми частіше утворюються «вгору» за течією крові, ретроградно від венозного стенозу, особливо в місцях повторних пункцій, і легко визначаються при огляді. Для запобігання утворенню аневризм використовують метод ротації місць пункції або пункцію за методом «петлиці». Аневризма істотно скорочує розмір ділянки фістули, придатного для пункції, а при появі ознак загрозливого її розриву (витончення, виразка або кровотеча) потрібне хірургічне втручання.

2.2.9. Стеноз. Стенозом є звуження кровоносних судин, яке уповільнює потік крові по доступу. Рекомендації KDOQI вказують, що зниження кровотоку по фістулі є предиктором тромбозу і недостатності доступу. Існує три ділянки, де найбільш часто утворюється стеноз:

- притік - найчастіший вид стенозу, так званий юкста-анастомозний стеноз (ЮАС). Він розвивається в вені безпосередньо в зоні анастомозу. ЮАС не дає фістулі дозріти, так як не пропускає достатньо крові в фістулу. ЮАС виникає внаслідок розтягнення, перекручення або іншої травми при накладенні фістули. При пальпації ЮАС визначається як сплющення негайно за анастомозом;
- відтік - стеноз може розташовуватися де завгодно по ходу відтоку вени. Наприклад, в місці, де раніше хворому пунктували вену. Вена після стенозу має невеликий діаметр, що робить пункцію важкою і підвищує ймовірність інфільтрації;
- центральна вена - стеноз центральних вен виникає в великих венах руки, часто в області плеча. Якщо підозрюється центральний стеноз,

для його виявлення необхідно досліджувати венозний кровоток на всьому протязі від анастомозу до серця. Частою причиною розвитку таких стенозів є катетеризація центральних вен в минулому.

Симптоми стенозу наступні:

- шум стає більш високим або більш низьким;
- пульс жорсткий, іноді нагадує гідравлічний удар;
- шум перестає бути безперервним: кожен звук стає як би окремим;
- знижується трель;
- починаються проблеми з пункцією фістули;
- кінцівка стає набряклою;
- під час гемодіалізу високий венозний тиск, що змушує знизити швидкість кровотоку;
- рециркуляція;
- тромбоз екстракорпорального кола під час гемодіалізу;
- збільшується час кровотечі після видалення голок;
- «синдром чорної крові»;
- зниження адекватності гемодіалізу за показником Kt/v ;
- неможливість отримати задану швидкість кровотоку.

2.2.10. Тромбоз (утворення тромбу або згустку крові) виникає у всіх типах судинного доступу, але фістули тромбуються в 6 разів рідше, ніж протези. Ранній тромбоз найчастіше пов'язаний з хірургічними проблемами або з перекрутом судин. Тромбоз виникає зазвичай внаслідок стенозу судини або низької швидкості кровотоку, що може бути при гіпотензії під час діалізу, порушеннях серцевого ритму аж до його зупинки, а також через компресію судин. Здавлення судин може статися після операції, якщо кров проникає в тканини з утворенням гематоми. Гематома, як вже було зазначено раніше, може бути ускладненням пункції або наслідком занадто раннього використання фістули після операції для гемодіалізу. Тривале притиснення фістули після пункції також може викликати тромбоз, тому не слід

притискати місце пункції більше 20 хвилин. Якщо ж кровотеча продовжується більше 20 хвилин, перевіряється доза введеного гепарину і проводиться огляд доступу для виявлення можливого стенозу або інших причин.

Причиною пізніх тромбозів в працюючих фістулах може бути турбулентний потік крові в області стенозу. Просвіт тромбу необхідно своєчасно виявляти і лікувати, в іншому випадку він може «погубити» фістулу, тобто зробити її непридатною до використання.

Для профілактики тромбозів проводять моніторинг судинного доступу, що дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбозу. KDOQI (Clinical Practice Guidelines for Vascular Access) рекомендує програму моніторингу доступу. Моніторинг АВФ включає вимірювання статичного і динамічного венозного тиску, контроль швидкісних показників кровотоку методом ультразвукової доплерографії.

Програма моніторингу доступу допомагає продовжити термін використання («виживання») доступу за рахунок раннього виявлення стенозів, тромбів і інших проблем. У разі виявлення тромбу в доступі його видаляють хірургічним шляхом (тромбектомія) або шляхом тромболізу (при відсутності до нього протипоказань). Якщо причиною тромбозу є стеноз, а це більш ніж 90% випадків, то після видалення тромбу проводять його хірургічну корекцію шляхом ангіопластики.

2.2.11. Серцева недостатність з високим викидом. Артеріовенозна фістула може бути однією з причин серцевої недостатності. Її розвиток зумовлюється такими факторами:

- зниженням артеріального тиску і збільшенням переднавантаження на серце через скидання через фістулу частини артеріальної крові у венозне русло;

- активацією нейрогуморальних систем (симптоадреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової), що призводить до збільшення серцевого викиду і підвищення периферичного судинного опору.

Пацієнти з серцевою недостатністю внаслідок високого викиду мають прискорений пульс, так як їх серце повинно перекачувати додатковий об'єм крові, що надходить з доступу (20% і більше). У пацієнтів може бути задишка, набряки на фістульній руці або нозі внаслідок поганого відтоку крові до серця, з часом може розвинутися повна декомпенсація серцевої діяльності з гідротораксом, асцитом, порушенням серцевого ритму.

Іншою причиною серцевої недостатності з високим викидом є розвиток анемії у діалізних хворих. Крім того, серцева недостатність може бути обумовлена супутніми захворюваннями серця, які були у пацієнта до початку замісної ниркової терапії. У цих випадках найкращим способом профілактики серцевої недостатності є корекція анемії і створення доступу, гемодинамічно найменш значущого для серця.

При появі ознак серцевої недостатності обмежують междіалізний збільшення ваги, що істотно зменшує навантаження на серце. Вирішенню проблеми може допомогти більш тривалий або частіший діаліз, медикаментозне лікування серцевої недостатності, постійний контроль загального самопочуття і рівня активності пацієнтів. Іноді може знадобитися хірургічне втручання для зниження скидання крові по фістулі у вигляді стяжки анастомозу або повної перев'язки фістули.

2.3. Фізико-хімічні основи та технічні аспекти гемодіалізу.

У сучасній нефрології термін «гемодіаліз» є генеричним і має на увазі кілька різних варіантів (методів) екстракорпорального очищення крові у хворих з термінальною нирковою недостатністю. Крім самого діалізу, екстракорпоральні методи очищення крові засновані на таких біофізичних процесах, як ультрафільтрація, конвекція і адсорбція.

З біофізичної точки зору діаліз є окремим питанням дифузії (лат. Diffusio - поширення, розтікання), що представляє собою процес мимовільного взаємопроникнення дотичних речовин (рідких, твердих або газоподібних) за

рахунок теплового хаотичного (броунівського) руху частинок. Дифузія є одним з основних процесів, що забезпечують переміщення речовин в клітинах і тканинах живих організмів. У 1854 році шотландський хімік Thomas Graham довів можливість дифузії речовин з одного розчину в інший, розділених напівпроникною тваринною (або рослинною) мембраною і назвав цей процес діалізом (грец. dialysis - поділ, відділення).

Таким чином, діаліз є процес видалення низькомолекулярних речовин з одного колоїдного та/або високомолекулярного розчину в інший через напівпроникну мембрану шляхом дифузії. Діаліз знаходить широке застосування в хімії в якості одного з методів очищення колоїдних розчинів від низькомолекулярних домішок.

2.3.1. Діалізуючі розчини. Основою для приготування діалізуючого розчину є водопровідна вода, що пройшла багатоступеневу очистку від хімічних домішок, бактерій і ендотоксинів і відповідає вимогам води для гемодіалізу. Сучасні діалізні монітори (апарати «штучна нирка») містять гідравлічну систему (набір пропорційних насосів), орієнтовану на використання концентрованих діалізуючих розчинів (що називаються також діалізними концентратами), які далі в самому апараті розбавляються очищеною водою в пропорції, необхідній для отримання готового діалізуючого розчину, що містить основні електроліти (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-), бікарбонат-іон і ацетат-іон в фізіологічних концентраціях. Концентровані діалізуючі розчини поставляються у відділення в рідкому вигляді в фабричній упаковці. Концентрований розчин бікарбонату натрію готується і використовується окремо від розчину інших солей, щоб уникнути осадження солей бікарбонату кальцію і маркується синім кольором і буквою В (bicarbonate).

Решта солей (NaCl , KCl , CaCl_2 , MgCl_2) складають інший концентрат, ємності (каністри) якого маркуються червоним кольором і буквою А - acidum, оскільки розчин містить невеликі кількості, як правило, органічної кислоти (зазвичай оцтової) з метою підтримки рН в районі 7,3 для

попередження випадання в осад солей кальцію в готовому діалізуючому розчині.

Дві ємності з концентратами (концентрат А і В) під'єднують до діалізного монітора, в якому вони спочатку змішуються в потрібній пропорції з очищеною водою, а далі один з одним. В результаті формується готовий діалізуючий розчин з концентрацією електролітів в фізіологічних межах, який далі надходить в діалізатор.

Останнім часом все частіше замість рідкого бікарбонатного концентрату стали використовувати так званий бікарбонатний картридж. Бікарбонатний картридж являє собою пластикову ємність (700-1000 г), заповнену «сухою сіллю» бікарбонату натрію особливого помелу, що перешкоджає спіканню сухого реактиву в ході його використання. У верхню частину картриджа подається очищена вода, яка, проходячи через шар бікарбонату натрію перетворюється в насичений розчин, відповідний по концентрації вимогам, що пред'являються до бікарбонатних концентратів для гемодіалізу.

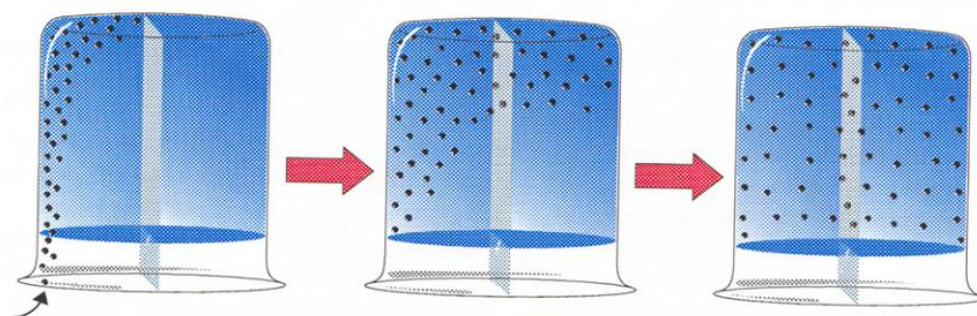
2.3.2. Діалізатор. Спеціальна камера, в якій відбувається обмін низько- і середньомолекулярних речовин між кров'ю і діалізуючим розчином, носить назву діалізатор.

Переважним типом конструктивного пристрою діалізаторів в даний час є капілярний. У спрощеному вигляді капілярний діалізатор є пучком капілярів, що складається з 10-15 тисяч порожніх волокон, виготовлених з різного матеріалу, що володіє напівпроникливістю по відношенню до низькомолекулярних речовин. Порожні волокна (капіляри) мають внутрішній просвіт 200-300 мкм і товщину стінки - 10-40 мкм. Пучок капілярів укладений в камеру, в якій циркулює діалізуючий розчин, що омиває капіляри.

2.3.3. Біофізичні основи гемодіалізу.

Основним фізичним явищем, який визначає гемодіаліз, є дифузія - процес перенесення розчинених речовин через напівпроникну мембрану із

зони більшої концентрації в зону меншої (рис. 4). При цьому дифузія низькомолекулярних речовин через напівпроникну мембрану (власне діаліз) є двонаправленим процесом і відбувається як з крові в діалізуючий розчин, так і в зворотному напрямку у відповідність з концентраційним градієнтом. Змінюючи концентрацію електролітів (K^+ , Na^+) або бікарбонат іона (HCO_3^-) в діалізуючому розчині (що в сучасних діалізних моніторах здійснюється в режимі on-line), лікуючий лікар може індивідуалізувати параметри діалізної терапії.



$$J = DTA(\Delta C / M)$$

Где J_d потік речовин, D - дифузійний коефіцієнт, T - температура розчину, A - площа поверхні мембрани, ΔC - концентраційний градієнт, M - товщина мембрани

Рис 4. Принцип дифузії в діалізі

Процесу дифузії низькомолекулярних речовин перешкоджає резистентності з боку крові і діалізуючого розчину (потік крові і діалізата, рівень концентрації в них низькомолекулярних речовин), з боку мембрани (її хімічні властивості і конфігурація), з боку самих дифундуючих речовин. Так, незважаючи на те, що аніони PO_4^{3-} мають низьку молекулярну масу, в крові вони укладені в гідратну оболонку, що перешкоджає їх дифузії через мембрану. Численні низькомолекулярні уремичні токсини (наприклад, окрезол, індоксил сульфат та ін.) в крові пов'язані з білками, а тому не піддаються видаленню через діалізну мембрану шляхом дифузії.

Устрій діалізаторів передбачає технічні прийоми, що дозволяють збільшити ефективність процесу дифузії низькомолекулярних речовин через напівпроникну мембрану. Так, потоки крові і діалізуючого розчину в діалізаторі різноспрямовані, в діалізаторі завжди циркулює тільки «свіжий» діалізуючий розчин («відпрацьований» діалізат йде на злив). В результаті в кожен момент і в будь-якому місці мембрани забезпечується максимальне значення концентраційного градієнту, що є рушійною силою дифузії.

Ефективність процесу дифузії низькомолекулярних речовин через напівпроникну мембрану також залежить від величини (швидкості) потоку діалізата і крові. При стандартному ГД їх, як правило, встановлюють в емпірично знайденому співвідношенні 1:2 (найчастіше: потік крові 250 мл/хв і потік діалізата 500 мл/хв). Клінічно дуже важливо враховувати, що в ході триваючого діалізу концентрація низькомолекулярних речовин в крові, які повинні дифундувати в діалізуючий розчин, поступово падає, а тому ефективність самої процедури з часом зменшується. На сучасному діалізованому обладнанні тривалість діалізної процедури в стандартному режимі (кровоток 250 мл/хв і потік діалізата 500 мл/хв) зазвичай становить 4-4,5 години.

Слід також взяти до уваги той факт, що більша частина низькомолекулярних речовин (наприклад, сечовина) і іонів (наприклад, фосфати) міститься всередині клітин, далі вони дифундують (сечовина) або активно транспортуються (фосфати) через клітинну мембрану в інтерстиціальний простір і тільки потім надходять в плазму крові. Отже, необхідний якийсь час для того, щоб низькомолекулярні речовини і іони перейшли з одного сектора (клітини, інтерстиціальний простір), в інший (плазма крові), звідки далі вони могли б бути видаленими за допомогою діалізу.

Описані механізми лежать в основі двох, дуже важливих з клінічної точки зору, обставин.

По-перше, у хворих, тільки тих, хто приступає до діалізної терапії (введення хворого в хронічний або гострий діаліз), не можна інтенсифікувати

процес дифузії низькомолекулярних речовин і іонів з крові в діалізуючий розчин (за рахунок збільшення потоків крові і діалізата або за рахунок часу діалізу). Так, наприклад, швидке видалення сечовини з крові (значне зниження її рівня в плазмі крові, за короткий час) може привести до того, що її концентрація в мозковій рідині не встигне знизитися. У цьому випадку, відповідно до закону осмосу вода з плазми крові почне надходити у внутрішньомозковий простір, можуть бути причиною виникнення набряку головного мозку. Дане ускладнення діалізної процедури в літературі позначають як «дізеквілібріум-синдром». Клінічно він проявляється виникненням під час діалізу або через короткий час після нього симптомів, що свідчать про набряк головного мозку: судом, нудоти, блювоти, порушення зору, дезорієнтація і сплутаність свідомості аж до розвитку коми. Лікування полягає в проведенні дегідратаційних заходів (манітол, гіпертонічний розчин). З тієї ж причини швидка динаміка рівня електролітів крові може лежати в основі виникнення важких аритмій (внаслідок зниження концентрації K^+ , підвищення концентрації Ca^{2+}). Щоб цього уникнути, перші сеанси діалізу проводять протягом не більше 2 годин при низькій швидкості кровотоку (150-200 мл/хв). Зниження концентрації сечовини в сироватці крові не повинно бути більше 30% у порівнянні з базальним рівнем.

Друга обставина полягає в тому, що ступінь очищення організму від низькомолекулярних речовин (креатинін, сечовина, сечова кислота) та іонів (фосфати) може бути інтенсифікована не за рахунок збільшення ефективності самої процедури, а шляхом збільшення часу діалізу. Таким чином, можна проводити процедуру ГД з низькою ефективністю (малі потоки крові і діалізату), але протягом більш тривалого часу.

На цьому принципі засновані сучасні модифікації стандартного режиму ГД: 3 рази на тиждень по 8 годин (а не по 4,5 години як зазвичай), щоденний ГД (короткий по 2 години діаліз кожен день), нічний ГД (діаліз по 6-8 годин кожна ніч). З огляду на те, що збільшення тривалості ГД процедури (в тому чи іншому варіанті) значно знижує пропускну здатність відділення ГД і

вимагає додаткових витрат, в останні роки за кордоном отримав популярність «домашній діаліз».

Домашній діаліз проводиться самим пацієнтом або його родичами, а в окремих випадках середнім медичним персоналом за допомогою спеціально призначеного для цього обладнання (спрощена система інтерфейсу і підключення). Домашній діаліз дозволяє модифікувати тривалість і кратність ГД процедури в будь-яких межах. Збільшення тривалості і/або кратності ГД процедури в умовах амбулаторного центру, або при проведенні домашнього діалізу асоціюється з підвищенням показників виживаності, зниженням частоти серцево-судинних ускладнень, покращенням якості життя та результатів трансплантації нирки.

При прогнозуванні ефективності процесу очищення крові від низькомолекулярних речовин за допомогою процедури діалізу, необхідно також враховувати параметри діалізаторів. Зокрема, площа мембрани діалізаторів, що визначає ефективність процесу дифузії, повинна співвідноситися з площею тіла пацієнта (площа сучасних капілярних діалізаторів коливається від 0,8 до 2,0 м²). Слід враховувати кліренс сечовини в мл/хв. для різних швидкостей потоку крові (200, 300 і 400 мл/хв.), а також коефіцієнт масопереносу сечовини (KoA), які вказуються в технічній супровідній документації на діалізаторі. Коефіцієнт KoA - це максимально можливий кліренс сечовини при максимальній швидкості кровотоку (> 350 мл/хв.) при даній площі поверхні діалізаторів.

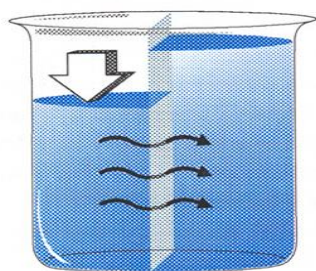
На підставі даного показника була запропонована концепція про високоефективний (high - efficiency hemodialysis) ГД. З клінічної точки зору, високоефективний гемодіаліз - це більш ефективне очищення крові від низькомолекулярних речовин за звичайний (стандартний) час процедури (4-4,5 години). Високоефективний діаліз проводиться за допомогою діалізаторів, що мають KoA > 600 мл/хв (для звичайних діалізаторів цей показник < 600 мл/хв) зі збільшеними швидкостями кровотоку (> 350 мл/хв) і потоку діалізата (> 500 мл/хв). При високоефективному гемодіалізі необхідно

використовувати тільки бікарбонатний діалізуючий розчин і діалізні монітори, що володіють опцією контролю ультрафільтрації в режимі on-line. Слід підкреслити, що термін «високоєфективний» в назві самої процедури має відношення тільки до кліренсу низькомолекулярних речовин (на прикладі їх маркера - сечовини), а тому даний варіант діалізу не має серйозних переваг перед звичайним (стандартним) ГД. Крім того, дана методика не може бути застосована у хворих з поганим судинним доступом (кровоток по фістулі нижче 500 мл/хв), серцевою недостатністю і тенденцією до гіпотонії, а також загрожує ушкодженням артеріовенозної фістули («присмоктування» забірної, артеріальної голки).

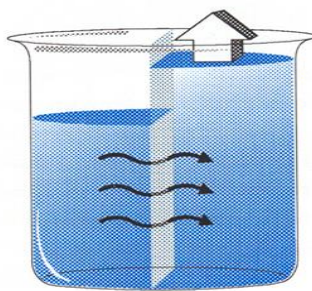
2.3.4. Ультрафільтрація. Другим, дуже важливим біофізичним механізмом дії гемодіалізу, який не фігурує в назві самої терапії, є ультрафільтрація (УФ). Ультрафільтрація - процес перенесення води і іонів через напівпроникну мембрану під дією градієнта тиску (рис. 5).

З біофізичної точки зору, ультрафільтрація (ultra - «понад», «крайня міра», filtration - проціджування) - це рух молекул води через біологічну або штучну напівпроникну мембрану під дією трансмембранного тиску. Збільшуючи тиск в кров'яному контурі гемодіалізатора, або зменшуючи тиск на мембрану з боку діалізуючого розчину, можна регулювати кількість води, що видаляється з крові.

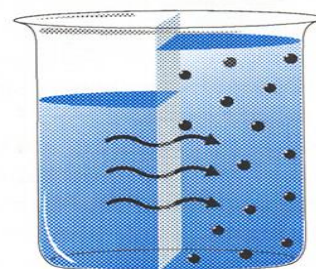
*ПОЗИТИВНИЙ
ТИСК*



*НЕГАТИВНИЙ
ТИСК*



*ОСМОТИЧНИЙ
ТИСК*



$$Q_i = K_m \times TMP = K_m (P_b - P_{uf} - \pi)$$

Где Q_f - ультрафльтрация, K_m - коэффициент проницаемости мембраны, TMP - трансмембранное давление, P_b - гидростатическое давление крови, P_{uf} - гидростатическое давление диализного сектора, π - онкотическое давление крови

Рис. 5. Принцип ультрафльтрації в діалізі

В сучасних діалізних моніторах управління трансмембранним тиском здійснюється виключно з боку діалізуючого розчину. Контроль над видаленим об'ємом рідини (ультрафільтратом) проводиться або шляхом вимірювання швидкості потоку діалізуючого розчину до і після діалізаторів (різниця буде відповідати об'єму УФ), або шляхом прямого виміру об'єму ультрафільтрату в балансувальній камері. Останнє технічне рішення дозволяє не тільки більш точно контролювати обсяг видаленої рідини, але і встановлювати бажаний режим УФ в часі, так званий профіль УФ. Призначення УФ при звичайному гемодіалізі - це видалення надлишку рідини, що накопичилася в організмі пацієнта в міждіалізний день. Видаляючи надлишок рідини з організму, лікар тим самим здійснює регулювання внутрішньо-судинного об'єму, а, отже, контролює рівень артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія на момент початку лікування гемодіалізом відзначається у 90% хворих і домінуючим фактором у її патогенезі є надлишок Na^+ в організмі і збільшення внутрішньо-судинного об'єму. На самому початку використання ГД в лікуванні термінальної ниркової недостатності стало зрозумілим, що нормалізація об'єму Na^+ і внутрішньо-судинного об'єму дозволяє контролювати рівень артеріального тиску в нормальних межах більш ніж в 80% випадків. У той час, як відомо, сеанси ГД були тривалими (по 8 годин), УФ була незначною, а пацієнти перебували на гіпонатрієвій дієті. Удосконалення технічного оснащення, впровадження високоефективних діалізаторів призвело до вкорочення сеансів гемодіалізу

до 4-4,5 годин. У цих умовах виникла необхідність у компенсації об'ємних показників за короткий час за допомогою контрольованої УФ.

З'явилася концепція «сухої ваги». Найбільш прийнятним, з клінічної точки зору, слід вважати визначення «сухої» ваги, дане Charra В. і співавт., в 1983 році: «Суха вага - це вага тіла пацієнта в кінці процедури ГД, при якій хворий зберігає нормальний рівень артеріального тиску до наступної процедури без застосування гіпотензивних засобів». Однак на практиці найчастіше за «суху» вагу приймають найменшу вагу пацієнта, якої вдається досягти за допомогою УФ, при якій не виникає епізодів гіпотонії в ході проведення самої процедури ГД. Збільшення у вазі в міждіалізний день в порівнянні з «сухою» вагою приймається лікарем за надлишок рідини в організмі, який вимагає видалення за час ГД за допомогою УФ. Найбільш стабільні результати лікування досягаються в тому випадку, якщо надбавка у вазі в абсолютних значеннях не виходить за межі 2,5-3,5 кг. Однак клінічна оцінка «сухої» ваги часто буває помилковою. Як правило, хворі починають діаліз, будучи в стані білково-енергетичної недостатності одночасно з перевантаженням натрієм і рідиною, але без явних набряків. В подальшому їх нутритивний статус поліпшується (збільшується справжня маса тіла), що ускладнює правильну оцінку «сухої» ваги. Більш того, у частини пацієнтів внаслідок уповільнення процесів обміну рідиною між внутрішньосудинним і інтерстиціальним просторами, належний об'єм УФ (в об'ємі міждіалізного збільшення у вазі) під час сеансу ГД встановити не вдається. Причиною є розвиток гіпотонії при будь-яких спробах інтенсифікації УФ (зменшення ефективного об'єму циркулюючої плазми не призводить до його заповнення з інтерстиціального простору). Некоректне уявлення про «суху» вагу пацієнта обумовлює неправильну тактику ведення процедури ГД (неадекватна УФ), що в кінцевому підсумку призводить до гіперволемії, артеріальної гіпертензії, до не виправданого використання вазодилатуючих гіпотензивних засобів, до розвитку гіпертрофії лівого шлуночка і до збільшення ризику серцево-судинної смертності.

В даний час запропоновані як лабораторні, так і інструментальні методи визначення «сухої» ваги. Кожен із зазначених методів не може вважатися оптимальним, але з клінічної точки зору найбільш зручним методом, що дає цілком задовільні результати, є біоімпедансометрія. Контроль об'єму УФ, а, отже, і за «сухою» вагою пацієнта полегшується у разі, якщо ГД монітор оснащений опцією контролю внутрішньосудинного об'єму крові в режимі on-line. Принцип методу полягає в тому, що зміни гематокриту або рівня білка в крові (оптична детекція) обернено пропорційні об'єму крові. Головною перевагою цієї методики є попередження можливих гіпотензивних реакцій у пацієнта в ході здійснення УФ в заданому об'ємі. Важливим моментом у встановленні «сухої» ваги пацієнта є період початку лікування гемодіалізом. У цей період необхідно використовувати постійно наростаючу УФ (від одного сеансу ГД до іншого) протягом 6-8 місяців, уникаючи епізодів гіпотензії і судом (надлишкове видалення рідини). Протягом зазначеного терміну відбувається переналаштування регуляції внутрішньо-судинного простору до поступово зменшуваного об'єму циркулюючої плазми крові.

У той час, як об'ємні показники можуть бути відкоректовані за допомогою УФ протягом перших двох тижнів лікування ГД, рівень переддіалізного артеріального тиску приходить в норму лише до 6-8 місяця терапії. Даний феномен отримав назву «феномена затримки» або «lag-феномена». У міру зниження артеріального тиску, що означає переналаштування регуляції внутрішньо-судинного об'єму (нервової і гуморальної), і наближення ваги хворого до «сухої ваги» слід проводити поступову відміну (зменшення дози) гіпотензивних засобів.

Крім видалення надлишку рідини з організму хворого з термінальною нирковою недостатністю шляхом УФ, велике значення в регуляції артеріального тиску має загальний пул Na^+ . Як правило, хворий, що приступає до лікування ГД, не має навичок дотримання гіпонатрієвої дієти, що означає наявність надлишку Na^+ в організмі ще до початку даної терапії. З

початком ГД зазвичай пов'язане розширення дієти зі збільшенням споживання тваринного білка з їжею до 1,2 г/кг/добу, при цьому не дається рекомендацій щодо обмеження прийому солі. В результаті у хворого розвивається гіпернатріємія, виникає спрага. Підвищене споживання води в міждіалізний день, в умовах відсутності водовидільної (натрій-видільної) функції власних нирок, швидко призводить до розвитку в організмі хворого гіпонатріємії. В результаті, хворий приступає до чергового сеансу ГД не тільки з надлишковою «надбавкою у вазі», а й з відносною гіпонатріємією. Встановлення високого об'єму УФ, відповідного «набирання ваги» призводить до видалення надлишку води і еквівалентної кількості натрію, а гіпонатріємія, що зберігається, обумовлює дифузію іонів натрію з діалізуючого розчину в кров.

Становище може погіршуватися, якщо в момент підвищеної УФ у хворого відзначається гіпотонія, яка ліквідується введенням фізіологічного розчину внутрішньовенно (додаткові кількості доставки Na^+ в організм). В результаті пацієнт закінчує діаліз в стані гіпернатріємії, що замикає порочне коло патофізіологічних змін. Вихід з подібної ситуації практичний лікар, найчастіше, бачить в строгому приписі хворому дотримуватися водний режим в міждіалізний день таким чином, щоб надбавка у вазі (адже вона відбувається через прийом рідини) не перевищувала 2-3 кг. Однак, виконати подібну рекомендацію, при всьому своєму бажанні, пацієнт не в змозі через обтяжливе і важко переносиме відчуття спраги, обумовленої гіпернатріємією. Багаторічний досвід ведення хворих на ГД переконує в тому, що найбільш раціональним рішенням, що дозволяє розірвати порочне коло описаних патофізіологічних змін, є нормалізація в першу чергу обміну Na^+ в організмі, після чого (чи одночасно) відбувається «самостійне» відновлення нормального водного режиму, що дозволяє досягти міждіалізної надбавки у вазі.

В сучасних діалізних моніторах є можливість управляти концентрацією Na^+ в діалізуючому розчині шляхом зміни пропорції змішування діалізного

концентрату «А» з водою. Змінювати концентрацію Na^+ в діалізуючому розчині можна або в ручному режимі, наприклад, збільшити її на якийсь час у разі появи гіпотонії у хворого, або здійснювати моніторинг за рівнем Na^+ в діалізуючому розчині протягом всієї процедури ГД.

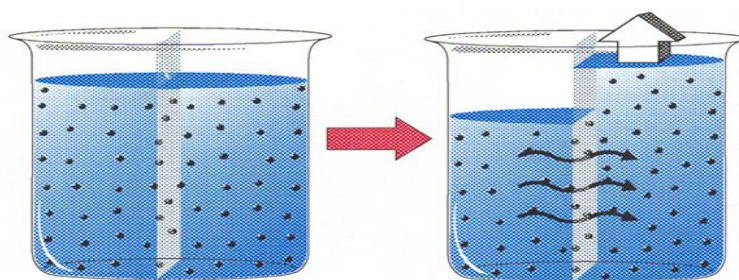
Остання опція називається «профілювання натрію» і призначена для забезпечення максимальної гемодинамічної стабільності пацієнта в ході проведення процедури гемодіалізу. Як правило, профілювання концентрації Na^+ в діалізуючому розчині поєднують з профілюванням УФ. Виробники діалізного устаткування пропонують програмне забезпечення, що дозволяє медичному персоналу вибрати оптимальне співвідношення двох профілів. Однак, незважаючи на велику кількість комбінацій, основний зміст поєднання двох профілів полягає в тому, що при максимальних значеннях УФ, концентрація Na^+ в діалізуючому розчині також повинна бути збільшена і навпаки. Подібна технологія дозволяє підвищити надходження Na^+ в організм шляхом дифузії в моменти найбільшого видалення рідини з допомогою УФ і тим самим запобігти падінню артеріального тиску. Однак і в цьому випадку залишається загроза збереження гіпернатріємії в кінці гемодіалітичної терапії, що не завжди дозволяє розірвати порочне коло порушеного обміну натрію.

Незважаючи на сучасні технологічні досягнення в супроводі процедури ГД, багато проблем регуляції натрієвого обміну у хворого на ГД вдається легко вирішити за допомогою обмеження прийому кухонної солі з їжею до 5-6 г/добу. У разі використання методики профілювання концентрації натрію в діалізуючому розчині, найкращою, мабуть, є наступна. Пацієнту призначається дієта з обмеженням кухонної солі до 6 г/добу. Перші сеанси гемодіалізу проводять з концентрацією натрію в діалізуючому розчині 140 ммоль/л. Далі концентрацію натрію в діалізуючому розчині поступово і повільно (по 1 ммоль/л в 3-4 тижні) знижують до 135 ммоль/л. Подібна методика дозволяє протягом 4-5 місяців досягти нормотензії у більшості пацієнтів без застосування гіпотензивних засобів і підтримувати

«нормальну» надбавку у вазі в міждіалізні дні. У випадках низької прихильності (комплаєнса) пацієнта до дотримання дієти без солі, хороші результати може дати збільшення часу діалітичної терапії у вигляді тривалого (по 8 годин 3 рази на тиждень), щоденного (по 2 години щодня) або нічного (по 6-8 годин щодня 6-7 раз в тиждень) діалізів.

2.3.5. Конвекція. Обговорюючи біофізичні механізми гемодіалізу, дуже часто, між «ультрафільтрацією» і «конвекцією» ставлять знак рівності, маючи на увазі, що це синоніми одного і того ж процесу. Однак це не зовсім так. Конвекція (від лат. convectio - принесення, переміщення) - процес пасивного перенесення розчинених речовин через напівпроникну мембрану потоком молекул води з ультрафільтратом (рис. 6). Вона цінна видаленням низько- і середньомолекулярних речовин в об'ємі води, що ультрафільтрується через напівпроникну мембрану.

Отже, конвекція залежить від величини (швидкості) і об'єму ультрафільтрата, а також від властивостей напівпроникної мембрани, пори якої повинні бути проникні не тільки для низько-, але і для середньомолекулярних речовин. Образно, конвенцію можна представити у вигляді сильного пориву вітру (ультрафільтрація), що піднімає з землі в повітря хмару пилу (низько- і середньомолекулярних речовини), яка потім проникає в усі щілини будинку (проникність мембрани).



$K = Q_f \times S$, где K - клиренс, Q_f - ультрафільтрація, S - коефіцієнт просеивания

$S = C_{uf} / C_{pw}$, где C_{uf} - концентрация вещества в ультрафильтрате, C_{pw} - концентрация вещества в воде плазмы

Рис. 6. Принцип конвекції в діалізі

При звичайному ГД величина УФ (в об'ємі міждіалізного збільшення у вазі), а також низька порозність мембрани не дозволяють здійснювати конвекційний транспорт низько-, а тим більше середньомолекулярних речовин. Максимально, що можна очікувати від такої УФ - це перенесення еквімолярних кількостей іонів електролітів з об'ємом ультрафільтрату, що видаляється. З метою фізико-хімічної характеристики проникності різних мембран в наукових дослідженнях (і у виробництві мембран) використовується показник, який носить назву коефіцієнта просіювання.

Коефіцієнт просіювання представляє собою відношення концентрації випробуваної речовини в ультрафільтраті до її рівня в крові, в зв'язку з чим він може приймати значення від 0 до 1. Графік взаємин коефіцієнта просіювання до молекулярної маси випробуваної речовини характеризує проникність мембрани (її порозність) до речовин з різною молекулярною масою. Розмір молекул речовини, при якому коефіцієнт просіювання приймає величину 0,1 називається «відрізним рівнем мембрани» (the cut-off of the membrane). Цілком очевидно, що проникність мембрани по відношенню до речовин з різною молекулярною масою залежить від властивостей матеріалу, з якого вони виготовлені. Наукові і технологічні досягнення хімії полімерів дозволили створювати повністю синтетичні мембрани з будь-якими заданими властивостями. Як правило, синтетичні мембрани двошарові. Перший шар являє собою дуже тонку проникну мембрану, а другий шар, більш товстий, є підтримуючою структурою.

Подібний дизайн пристрою діалізної мембрани дав технологічну можливість варіювати розміри пор першого шару в широкому діапазоні, що забезпечує проникність мембран не тільки до низько-, але і до середньо- і високомолекулярних субстанцій (альбумін). Синтетичні мембрани виготовляються з різного матеріалу: поліакрилонітрилу (наприклад, PAN, AN-69-Gambro), полісульфону (наприклад, Fresenius, Toray),

поліметилметакрилату (наприклад, PMMA, Toray), поліетерсульфону (Diares, Membrane Velco), геліксону (Fresenius) та ін. Всі синтетичні мембрани одночасно є біосумісними, оскільки в порівнянні з целюлозними не викликають активації комплементу і міграції лейкоцитів при їх контакті з кров'ю.

У клініці для характеристики проникності мембрани використовується також коефіцієнт ультрафільтрації (Kuf), який визначається *in vitro* і дорівнює кількості води в мл, що перетинає мембрану на кожен мм рт. ст. трансмембранного тиску за 1 годину на 1 м² її поверхні (мл/год/мм Hg/м²). Коефіцієнт ультрафільтрації характеризує проникність мембрани не тільки для води, але і для середньомолекулярних речовин. З цієї причини мембрани з Kuf <10 мл/год/мм Hg/м² називають низько поточною - low-flux (більш правильним був би переклад «низько проточна»), а мембрани з Kuf > 20 мл/год/мм Hg/м² позначають як високо поточні - high-flux (правильніше було б - «високо проточні»).

Проникність мембрани може бути оцінена також через кліренс середньомолекулярних речовин (на прикладі β₂-мікроглобуліну). Мембрани з кліренсом β₂-мікроглобуліну менше 10 мл/хв називають низькопроникними (low-permeability), а з кліренсом більше 10 мл/хв - високопроникними (high-permeability). Високопоточні (high-flux) мембрани, як правило, одночасно і високопроникні (high-permeability). Мембрани, виготовлені з натуральної целюлози, є низькопоточними (low-flux). Мембрани з заміщеної целюлози, а, тим більше, синтетичні можуть бути як низько, так і високопоточними (high-flux). В останні роки з'явилися супервисокопоточні мембрани (superhigh-flux), що називаються також високовідрізними (highcut-off). Подібні мембрани виявляються проникними навіть для легких ланцюгів імуноглобулінів, а тому знаходять застосування при лікуванні гострого пошкодження нирок (гострої ниркової недостатності) при мієломній хворобі.

Гемодіаліз можна проводити з використанням високопоточних (high-flux) і, як правило, високопроникних мембран. Такий варіант гемодіалізу

процедури отримав назву High-flux hemodialysis (Хай-Флакс гемодіаліз) або високопоточних ГД. Основною метою високопоточних ГД є інтенсифікація процесу дифузії середньомолекулярних речовин і, перш за все, β_2 -мікроглобуліну за рахунок застосування високопроникних мембран (з великим розміром пор) і проведення процедури ГД з збільшеними потоками крові і діалізата (такими ж, як при високоефективному гемодіалізі).

Для проведення процедур високо поточного гемодіалізу необхідні діалізні монітори, оснащені блоком автоматичного контролю УФ в режимі on-line, а також стерильний бікарбонатний діалізуючий розчин. Остання опція є необхідною умовою, оскільки при наявності високо проникної діалізної мембрани і при високих значеннях швидкостей потоків крові і діалізату ймовірно виникнення феномену зворотної фільтрації (back filtration), тобто ультрафільтрації діалізуючого розчину в кров. Зворотна фільтрація відбувається, як правило, в тій частині діалізаторів, де тиск крові мінімальний, а тиск діалізуючого розчину максимальний. Дана частина діалізаторів відповідає виходу крові з нього і входу свіжого діалізуючого розчину, який в сучасних діалізних моніторах готується в режимі on-line.

У ряді досліджень було показано, що високопоточний ГД не викликає запальної реакції в організмі, сприяє збереженню залишкової функції нирок, асоціюється з більш високими значеннями альбуміну і менш вираженою дисліпідемією. Головне призначення високопоточних ГД - зниження рівня середньомолекулярних речовин, що можна продемонструвати на прикладі β_2 -мікроглобуліну в крові, і, отже, його застосування обґрунтовано у хворих з діаліз-асоційованим β_2 -мікроглобуліновим амілоїдозом.

2.3.6. Конвективні методи екстракорпорального очищення крові.

Для здійснення конвективного транспорту середньомолекулярних речовин необхідні дві умови: наявність порозної (high-flux) мембрани і високооб'ємна (високошвидкісна) УФ. З огляду на ці дві обставини, всі варіанти конвективних методів екстракорпорального очищення крові проводяться з використанням ультрачистого діалізуючого розчину, на

обладнанні з точним волюмометричним контролем УФ і вимагають адекватного поповнення втрат плазмової рідини шляхом реінфузії стерильного і апірогенного розчину електролітів і бікарбонату. На початку розвитку конвективних методів терапії подібні заміщуючі розчини готувалися в фабричних умовах, відповідали вимогам фармакопеї, що пред'являються до внутрішньовенних розчинів, і поставлялися в пластикових ємностях (зазвичай по 5 л).

Історично першим конвективним методом терапії хворих з термінальною нирковою недостатністю була гемофільтрація, яка була запропонована Henderson L.W. і співавт. в 1975 році. Цей метод заснований виключно на конвекції, а тому вимагає застосування спеціальних гемофільтрів з високопоточною (high-flux) мембраною. Високі рівні кровотоку (350-400 мл/хв) і трансмембранного тиску забезпечують УФ в великому об'ємі, яка волюмометрично (в автоматичному режимі) компенсується (відповідно до рівня кровотоку) інфузією заміщуючого розчину (до 40-60 літрів за процедуру). Замісний розчин може вводитися або перед гемофільтром (преділюційна гемофільтрація), або після нього (постділюційна гемофільтрація). Найбільш ефективною методикою, з точки зору видалення з крові низько-і середньомолекулярних субстанцій, є постділюційна гемофільтрація. Однак вона вимагає хорошого судинного доступу (достатній кровоток) і внаслідок гемоконцентрації може призводити до тромбування гемофільтрів у ряду пацієнтів. Виходячи з цього, іноді застосовують методику «змішаної гемофільтрації», коли замісний розчин інфузується як до, так і після гемофільтрів. Незважаючи на значні об'єми, рідини, що видаляється і заповнюється, показники гемодинаміки залишаються стабільними протягом всієї процедури навіть у хворих з серцево-судинною патологією (серцева недостатність, артеріальна гіпотензія).

У порівнянні з процедурою ГД при гемофільтрації значно рідше відзначаються такі симптоми, як артеріальна гіпо- та гіпертензія, аритмії,

судоми, головний біль, нудота, артралгії. Постійні сеанси гемофільтрації асоціюються з поліпшенням виживаності в групі хворих високого ризику і забезпечують пацієнтам кращу якість життя в порівнянні з ГД. Разом з тим, гемофільтрація, в порівнянні з ГД, не дозволяє досягти бажаного кліренсу низькомолекулярних речовин. У зв'язку з цим, найбільш оптимальними, з точки зору видалення з організму низько- і середньомолекулярних уремичних токсинів, є екстракорпоральні методи очищення крові, що поєднують в собі як діаліз, так і конвекцію.

Подібні методи отримали назву гемодіафільтрації (ГДФ). При гемодіафільтрації використовуються діалізатори з highflux мембраною, рівень кровотоку встановлюється в межах 350-400 мл/хв, а швидкість потоку діалізуючого розчину 600-800 мл/хв. Замісний розчин електролітів і бікарбонату натрію в фізіологічних концентраціях вводиться в обсязі УФ (за вирахуванням збільшення у вазі за міждіалізний день), або в артеріальну магістраль (преділюційний варіант гемодіафільтрації).

Класичний варіант ГДФ, запропонований в 1978 році, полягав у введенні офіційного замісного розчину в об'ємі 8-10 л в венозну частину магістралі (постділюційний варіант). Однак широке поширення гемодіафільтрація отримала тільки після того, коли був запропонований один з варіантів приготування замісного розчину з діалізуючої рідини методом холодної стерилізації (ультрафільтрації). В даний час подібна методика отримала міжнародний стандарт¹.

Для проведення гемодіафільтрації використовуються спеціальні діалізні монітори (апарати), оснащені системою фільтрів ультратонкого очищення (абактеріальні фільтри), що володіють програмним забезпеченням і спеціальним приладом гідравлічної системи, що забезпечує відшкодування рідини в синхронізованому з видаленому ультрафільтратом режимі. При постділюційному варіанті гемодіафільтрації швидкість реінфузії зазвичай

¹ [International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for hemodialysis and related therapies ISO 11663 2009]

становить 100 мл/хв (1/3 від швидкості потоку крові), а при преділюційному варіанті - 200 мл/хв (~ 1/2 від швидкості потоку крові). Загальний обсяг реінфузії за чотиригодинний період процедури гемодіафільтрації становить від 24 л (преділюційний варіант) до 48 л (постділюційний варіант). При проведенні гемодіафільтрації мають використовуватися виключно готові діалізні концентрати. Як правило, це рідкий концентрат «А» у фабричній упаковці і двокарбонатний картридж, кращий, ніж рідкий концентрат «В» фабричного виготовлення. Сьогодні подібна схема використання концентратів вважається необхідною і при проведенні сеансів звичайного гемодіалізу.

Економічна доцільність і ергономічність процедур ГДФ в режимі on-line зробили даний вид замісної ниркової терапії популярним у всьому світі. В Європейських країнах більше 10% всіх хворих на гемодіалізі отримують лікування гемодіафільтрацією. Не менше значення мають і клінічні переваги гемодіафільтрації. У порівнянні з високопоточними (high-flux) ГД, кліренс β_2 -мікроглобуліну при ГДФ на 20-30% вище, що, очевидно, обумовлює нижчу частоту захворюваності діаліз-асоційованим β_2 -мікроглобуліновим амілоїдозом. Гемодіафільтрація сприяє видаленню з організму цілого ряду низько-і середньомолекулярних речовин, серед яких о-крезол, гомоцистеїн, кінцеві продукти глікування, запальні медіатори. При регулярних сеансах гемодіафільтрації знижується рівень фосфору крові, ліквідується резистентність до дії еритропоетину, відновлюється живильний статус. Процедури гемодіафільтрації супроводжують, як правило, стабільні показники гемодинаміки. У порівнянні зі звичайним (стандартним) ГД, регулярні сеанси високоефективної гемодіафільтрації (конвекційний обмін > 15 л за сеанс) призводять до зниження відносного ризику смерті на 35%.

Безпека та клінічна ефективність гемодіафільтрації стимулювали наукові дослідження в плані пошуку нових модифікацій методик, що поєднують в собі переваги двох біофізичних процесів: дифузії і конвенції. Так, була запропонована безацетатна біофільтрація, що представляє собою

гемодіафільтрацію, яка проводиться з діалізуючим розчином, що не містить ацетату або бікарбонату. У постділюційному режимі реінфузується розчин бікарбонату натрію в індивідуалізованому дозуванні з метою корекції ацидозу. З метою уникнути реологічних ускладнень, властивих постділюційній гемодіафільтрації були запропоновані змішана гемодіафільтрація і гемодіафільтрація в режимі мідділюції. При змішаній гемодіафільтрації заміщувальний розчин розділяється на два потоки: одна частина вводиться на вході крові в діалізатор (преділюція), а інша - на виході її з діалізаторів (постділюція).

Високопоточний (high-flux) гемодіаліз по біофізичним механізмам очищення крові займає проміжне положення між гемодіафільтрацією і власне ГД. Сучасними модифікаціями методик гемодіафільтрації з внутрішнім (внутрішньодіалізаторним) заміщенням ультрафільтрату є парна гемофільтрація (paired hemofiltration - PHF) і гемодіафільтрації з ендогенною реінфузією (hemodiafiltratio with Endogenous Reinfusion - HFR).

Парна гемофільтрація (PHF) являє собою систему з двох гемодіафільтрів, з'єднаних послідовно. Перший гемодіафільтр, меншою площею (0,4 м²) призначений для інфузії замісної рідини, приготовленої в режимі on-line з ультраочищеного діалізуючого розчину, методом зворотної фільтрації. Другий гемодіафільтр, більшої площі (1,8 м²), служить для здійснення процесів дифузії і конвекції. Таким чином, парна гемофільтрація являє собою одну з модифікацій преділюційної методики гемодіафільтрації.

Гемодіафільтрація з ендогенною реінфузією (HFR) є модифікацією методу парної гемофільтрації, при якій ультрафільтрат, отриманий в першому гемодіафільтрі, меншої площі (0,4 м²), далі піддається глибокому очищенню на вугільній адсорбційній колонці. Після адсорбції уремичних токсинів, ультрафільтрат використовується в якості заміщаючого розчину в другому гемофільтрі, в якому відбуваються процеси очищення крові методами дифузії і конвекції (як при звичайній гемодіафільтрації). Творці

даної модифікації, таким чином, спробували змодельовати роботу нативної нирки: ультрафільтрацію в клубочку (перший фільтр) і реабсорбцію (секрецію) в канальцях (адсорбційна колонка і другий гемодіафільтр).

Приготування заміщуючого розчину з ультрафільтру, очищеного на адсорбційній колонці, крім зниження ризику контамінації (процедура здійснюється по замкнутому контуру), дозволяє зберегти в ньому іони бікарбонату і незамінні амінокислоти, що робить саму процедуру високо біосумісною. Дана процедура асоціюється зі зниженням запального і окисного стресів в організмі, відрізняється високим кліренсом по відношенню до гомоцистеїну, β_2 -мікроглобуліну, лептину і навіть легких ланцюгів імуноглобулінів. Проведення обох процедур з діалізуючим розчином, що не містить навіть малих кількостей ацетату (при звичайному ГД зміст ацетату становить від 3 до 6 ммоль/л), покращує метаболізм білків і вуглеводів, сприяє стабілізації серцево-судинної системи (покращує функцію міокарда). Обидва методи є найкращими як гемодіафільтраційні у хворих з білково-енергетичною недостатністю, атеросклерозом, супутнім ураженням нирок і при цукровому діабеті.

Переваги ГДФ в порівнянні з ГД представлені на рис. 7.

Выбор между гемодиализом и гемодиафильтрацией

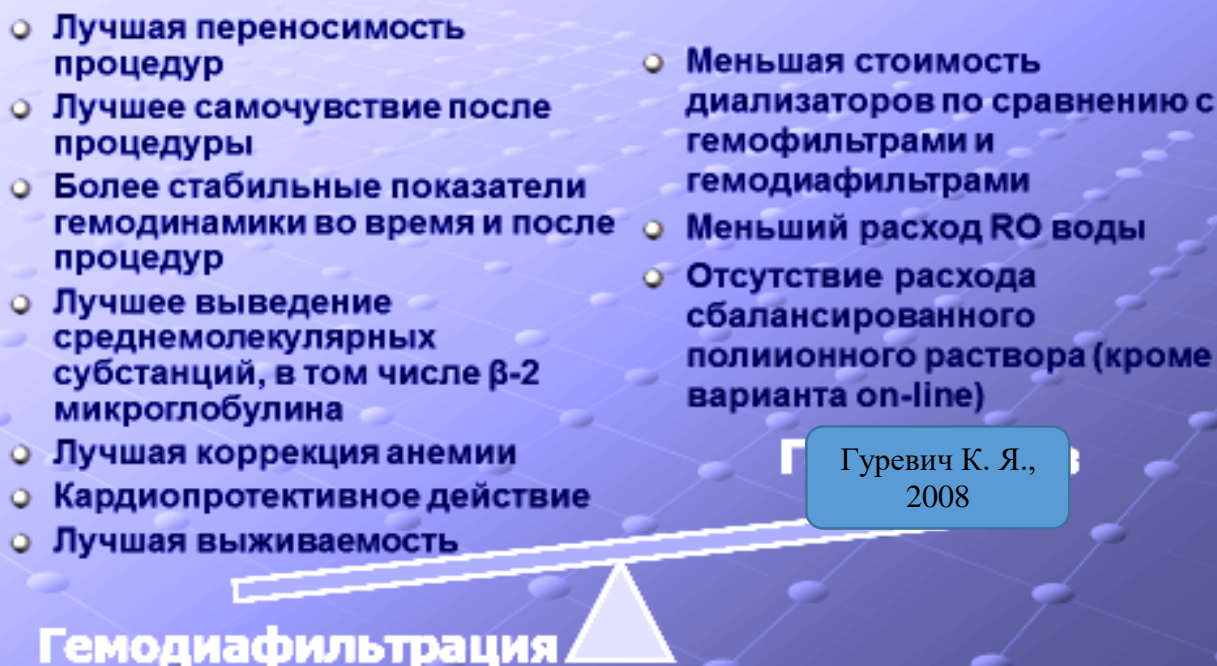


Рис. 7. Вибір між гемодіалізом і гемодіафільтрацією

2.3.7. Адсорбція. Діалізна мембрана має здатність адсорбувати на своїй поверхні речовини будь-молекулярної маси, в тому числі альбумін. Окислювальний стрес, характерний для хворого з термінальною нирковою недостатністю, може посилюватися при початку терапії ГД, внаслідок зниження концентрації антиоксидантів в крові, які сорбуються на поверхні мембрани. Були запропоновані спеціальні мембрани з інкорпорованими молекулами вітаміну Е (в інтеграції з олеїною кислотою) в якості антиоксиданту з метою збільшити антиокислювальний потенціал ГД процедури (Excebrane, Terumo). Передбачається, що вітамін Е віддає електрони вільним радикалам, що циркулюють в крові, тим самим нейтралізуючи їх.

При першому використанні целюлозних мембран їхня внутрішня поверхня (контактує з кров'ю) адсорбує альбумін, плівка якого зменшує

дифузійні властивості мембрани. При проведенні діалізу з використанням синтетичних мембран (полісульфон) загальний кліренс ендотоксинів і β_2 -мікроглобуліну багато в чому визначається не тільки дифузією і конвекцією, але також і адсорбцією цих речовин. Адсорбція протеїнів на мембрані визначається їх гідрофільністю (гідрофобністю), зарядом, хімічною будовою. Гідрофобні і одночасно електронегативні мембрани (полісульфон, наприклад), відштовхують альбуміни, але сорбують карбоніліровані протеїни.

Карбоніліровані протеїни - це білки з видозміненою структурою, що утворилися внаслідок їх контакту з кетонами, альдегідами, окислювальними радикалами в організмі хворого в термінальній стадії ниркової недостатності. Кінцеві продукти глікування при цукровому діабеті є прикладом загального процесу карбонілювання. На сьогоднішній день, однак, важко судити, яка питома вага становить механізм адсорбції серед інших біофізичних механізмів ГД в очищенні крові від речовин різної молекулярної маси.

III. ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ

3.1. Історичні аспекти.

Вперше концепцію про перитонеальний діаліз (ПД) представив в 1740 р. на засіданні Королівської Медичної спілки в Англії Christopher Warwick. Ним було запропоновано лікування рецидивуючого асцит у жінки 50 років. Їй в черевну порожнину вводили суміш, що складалася на $\frac{1}{2}$ з Бристольської води і на $\frac{1}{2}$ з червоного вина, через трубку, зроблену зі шкіри (після попереднього дренивання асцит). Warwick вважав, що вино має антибактеріальний ефект. Ця процедура була виконана двічі з хорошим ефектом, асцит не рецидивував протягом місяця. Ідея перитонеального лаважу належить священику Stephen Hale, який допомагав в презентації Warwick в Королівській Медичній спілці. Ним було запропоновано більш м'який метод лікування. Цей метод включав використання вже двох катетерів, які імплантували в черевну порожнину з одного боку, один для заливки, інший для зливу. Stephen Hale описав цей спосіб лікування в листі до секретаря Королівської Медичної спілки. Фактично це був перший опис ПД, згодом використовуюваного для лікування уремії. Однак тільки через 130 років з'явилися перші експериментальні роботи з вивчення впливу на організм введених в черевну порожнину різних розчинів. Wegner G. опублікував дані про те, що введення холодного розчину солі призводить до зниження температури тіла у кроликів, а гіпертонічні розчини збільшують об'єм рідини в черевній порожнині. У 1895 р. E.H. Starling і A.U. Tubby першими описали вплив різних осмотичних розчинів на видалення рідини з черевної порожнини. Крім цього, ними ж була продемонстрована двостороння проникність очеревини. При введенні фарб: метиленового синього, індиго в перитонеальну порожнину вони швидко виявлялися в крові і через деякий час в сечі і, навпаки, при внутрішньовенному введенні їх, вони визначалися в черевній порожнині.

Вважається, що Georg Ganter з Німеччини першим застосував ПД у людини. До цього він довгий час експериментував в лікуванні кроликів і гвінейських свиней, у яких штучно викликав уремію. Відпрацьовану на тваринах методику він застосував для лікування жінки з уремією внаслідок обструкції сечових шляхів. Він готував стерильний фізіологічний розчин з додаванням глюкози для видалення надлишку рідини. Цей розчин заливався в черевну порожнину через порожнисту голку, з'єднану з діалізічним розчином. Хворій вводили розчин в об'ємі 1-3 літра і міняли його на свіжий діалізічний розчин через 1-3 години. Процедури проводили до того часу, поки біохімічні аналізи не стали прийнятними. Хвора була відпущена додому, проте незабаром вона померла. G. Ganter писав, що не знає, якщо продовжив би він терапію, чи хвора залишилася б жива. Ним вперше були сформульовані принципи ПД, які актуальні і зараз: адекватний доступ - найбільш важливий для успіху проведення ПД; використання стерильних розчинів попереджає розвиток інфекції; видалення рідини визначається концентрацією глюкози; час експозиції та об'єм діалізного розчину впливають на кліренс речовин.

3.2. Фізико-хімічні основи методу

В даний час перитонеальний діаліз - метод гемокорекції, заснований на принципі дифузійного обміну, фільтраційного та конвекційного перенесення через «перитонеальну мембрану» низько-, середньомолекулярних і білкових субстанцій, а також рідини з крові в діалізуючий розчин, що знаходиться в порожнині очеревини.

Видалення метаболітів і зайвої води відбувається при виведенні діалізата з порожнини очеревини. Кількість виведених шлаків і рідини залежить від балансу між рухом речовин в порожнину очеревини і назад, який існує під час перебування діалізуючого розчину в порожнині очеревини. Рух метаболітів і води в порожнину очеревини здійснюється шляхом дифузійного і ультрафільтраційного перенесення (рис. 8).

Зворотний рух води і розчинених в ній речовин реалізується абсорбцією в перитонеальну капілярну і лімфатичну системи. Дифузійний механізм визначає виведення токсичних метаболітів з крові, що циркулює в капілярах, прилеглих до очеревини в діалізуючий розчин, що знаходиться в порожнині очеревини. Перитонеальна мембрана являє собою гетерогенну структуру тканинних бар'єрів між кров'ю і діалізатом: ендотелій, базальна мембрана капіляра, інтерстиціальна тканина і мезотеліальна клітинна поверхня очеревини.

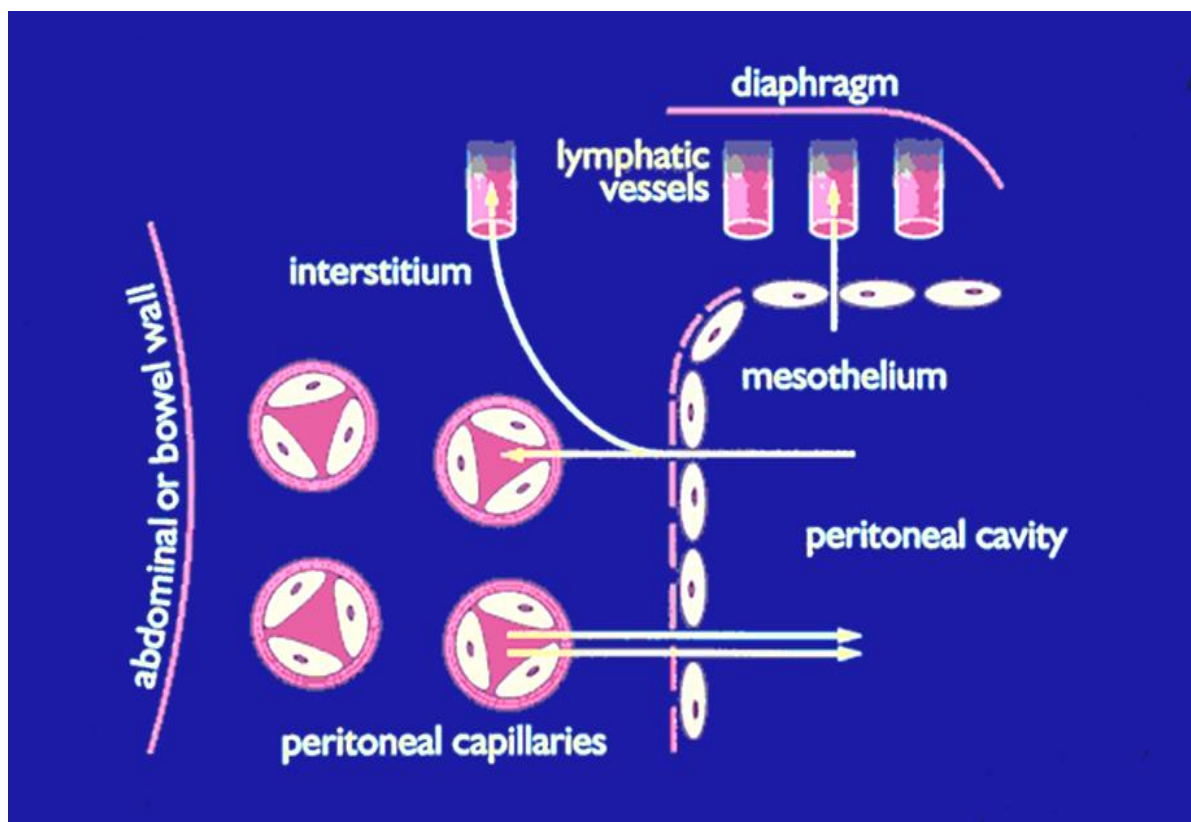


Рис. 8. Схема перитонеального дифузійного транспорту через пори капілярної стінки

Швидкість дифузії при ПД визначається в основному концентраційним градієнтом між кров'ю і діалізатом, молекулярною масою речовин, проникністю перитонеальної мембрани. На відміну від гемодіалізу збільшення в'язкості крові і швидкість кровотоку по капілярах очеревини не впливають на кліренс метаболітів. Ультрафільтрація при ПД, на відміну від гемодіалізу, здійснюється за рахунок осмотичного градієнта, створюваного в

черевній порожнині введенням осмотично активних розчинів (глюкоза, полімеризована глюкоза, амінокислоти). Разом з рідиною в порожнину очеревини виводиться до 20% метаболітів за рахунок конвекції.

В даний час застосовуються 4 основні варіанти хронічного ПД: один з них ручний - постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (CAPD - continuous ambulatory peritoneal dialysis), інші проводяться із застосуванням спеціальних апаратів - Циклер в автоматичному режимі: постійний циклерний перитонеальний діаліз (CCPD - continuous cyclo- assisted peritoneal dialysis); нічний переривчастий перитонеальний діаліз (NIPD - nocturnal intermittent peritoneal dialysis); приливний перитонеальний діаліз (TPD - tidal peritoneal dialysis). CAPD і CCPD дозволяють проводити діаліз постійно, цілодобово, NIPD і TPD - методи більш інтенсивного діалізу, що проводиться, як правило, тільки в нічний час (рис. 9).



Рис. 9. Ручний и апаратний варіанти ПД

Вибір методу ПД залежить від ряду факторів: наявності залишкової ниркової функції, маси тіла хворого і особливостей транспортних характеристик перитонеальної мембрани.

3.3. Показання і протипоказання до перитонеального діалізу

Перитонеальний діаліз є методом першого вибору в лікуванні термінальної ХНН через більш тривале збереження залишкової функції нирок у порівнянні з ГД.

Показання до застосування ПД у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю:

- відсутність можливості формування судинного доступу;
- великий набір маси тіла в міждіалізний період на гемодіалізі;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- виражена анемія;
- діти, особливо з малою вагою, а також з неможливістю формування у них артеріовенозної фістули;
- нестабільна гемодинаміка під час сеансів гемодіалізу;
- пацієнти, які живуть далеко від гемодіалізного центру.

Абсолютно протипоказаний ПД при:

- документовані низькі транспортні характеристики перитонеальної мембрани;
- вроджені чи набуті анатомічні зміни черевної стінки та/або черевної порожнини, що не дозволяють досягти адекватного ПД або збільшують ризик інфекційних ускладнень (неоперабельні кили черевної стінки або діафрагми, спайкова хвороба);
- тяжкі хронічні обструктивні легеневі захворювання;
- фізична або психічна нездатність до проведення ПД.

Відносні протипоказання для ПД:

- свіжі інтраабдомінальні чужорідні тіла (наприклад, судинні шунти);
- зовнішнє протікання діалізата;

- висока маса тіла, яка ставить під сумнів адекватність ПД;
- полікістозна хвороба з великими розмірами нирок;
- непереносимість об'ємів перитонеальної рідини, необхідних для досягнення адекватної дози ПД;
- запальне або ішемічне захворювання кишечника;
- інфекція черевної стінки або шкіри;
- виражене ожиріння;
- тяжке порушення харчування;
- часті епізоди дивертикуліту;
- наявність ентеро- та/або уростом.

Протипоказаннями до самостійного ПД можуть бути:

- відсутність у хворого достатнього інтелекту і мотивації;
- обмеження рухів або зору у хворого, що роблять проблемним проведення процедур;
- важкі соціальні або санітарно-гігієнічні умови життя.

Остаточний вибір методу лікування залишається за пацієнтом.

3.4. Технічні аспекти ПД.

Для проведення ПД необхідна завчасна установка перитонеального катетера, який призначений для постійного перебування в порожнині очеревини, повинен забезпечувати надійне надходження і злив діалізата, а також герметичність порожнини очеревини від навколишнього середовища поза просвітом катетера. Катетери є спеціальними біосумісними катетерами із силіконової гуми або поліуретану з однією або двома дакроновими манжетами та численними отворами на дистальному кінці. Композиція катетера сприяє епітелізації каналу від місця виходу катетера до зовнішньої манжети і від отвору в очеревині до внутрішньої манжети, самі манжети викликають місцевий запальний процес з формуванням фіброзної тканини, що фіксує манжету і запобігає перикатетерній мікробній міграції.

Розроблено різні модифікації перитонеальних катетерів: прямі, вигнуті, равликopodobні та ін. (рис. 10).

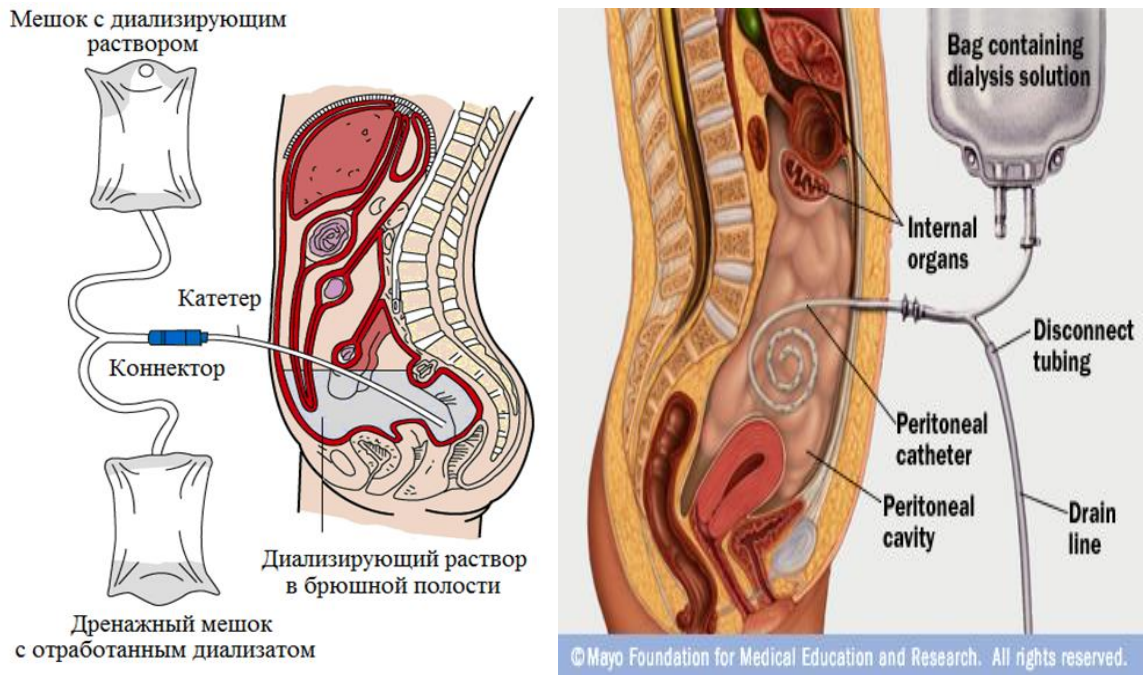


Рис. 10. Прямий і равликopodobний катетери для перитонеального діалізу

Незважаючи на істотні, здавалося б, відмінності катетерів, переконливих даних за перевагу якогось із них перед іншими поки не отримано. Катетери імплантуються в порожнину очеревини (лапаротомічно, лапароскопічно, шляхом лапароцентезу) таким чином, що внутрішня манжета встановлюється в піхву прямого м'яза живота, а зовнішня - в 1-1.5 см від місця виходу катетера. Місце на черевній стінці для установки катетера вибирається індивідуально. При правильному догляді і відсутності ускладнень катетери, як правило, не вимагають заміни протягом 3-5 років. Від ретельності імплантації катетера багато в чому залежить якість ПД і частота його ускладнень.

Стандартні діалізні розчини: як осмотичний агент використовуються розчини, які містять глюкозу 1,36%, - 2,27%, 3,86%. Схема лікування стандартними розчинами: 4-5 разів на добу по 2,0-2,5-3л .

3.5. Ускладнення перитонеального діалізу

Нижче подано класифікацію інфекційних і неінфекційних ускладнень перитонеального діалізу.

Класифікація ускладнень перитонеального діалізу

I. Неінфекційні ускладнення.

1. Катетерні ускладнення:

- Перикатетерне протікання діалізату;
- Порушення витікання діалізату;
- Ерозія зовнішньої манжети.

2. Ускладнення, пов'язані з балансом рідини:

- Гіповолемія;
- Гіперволемія.

3. Метаболічні ускладнення:

- Гіпонатріємія і гіпернатріємія;
- Гіпокаліємія і гіперкаліємія;
- Гіпокальціємія і гіперкальціємія;
- Алкалоз і ацидоз;
- Гіперглікемія;
- Порушення білкового живлення;
- Гіперліпідемія;
- Ожиріння.

4. Ускладнення, пов'язані з черевною стінкою:

- Кили;
- Скротальний (лабіальний) набряк;
- Протікання в плевральну порожнину;
- Болі у спині і/або в животі.

5. Еозинофілія перитонеальної рідини.

6. Перитонеальний склероз.

II. Інфекційні ускладнення

1. Перитоніт;
2. Інфекція місця виходу катетера;
3. Тунельна інфекція.

IV. ОСНОВНІ СИНДРОМИ ПРИ ХБП V D СТАДІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

4.1. Анемія.

З часу перших описів захворювань нирок анемія вказувалася в якості основного синдрому, який має місце при цій патології. Нефрогенна анемія - раннє ускладнення ХХН, яке виявляється задовго до розвитку ниркової недостатності, вже при зниженні СКФ нижче 70 мл/хв. у чоловіків і нижче 50 мл/хв у жінок. Дефіцит гормону нирок еритропоєтину є основною причиною анемії при ХХН. Еритропоєтин виробляється перитубулярними клітинами в нирках, відповідає за проліферацію і диференціацію клітин-попередників кісткового мозку. Втрата перитубулярних клітин веде до зниження продукції еритропоєтину. Іншими факторами ниркової анемії є дефіцит заліза (функціональний або істинний), крововтрата (явна або прихована), вплив уремічних інгібіторів еритропоезу (паратгормон, прозапальні цитокіни), дефіцит фолатів, вітаміну В₁₂, фіброз кісткового мозку внаслідок гіперпаратиреозу, гемоліз, гіперспленізм, зниження тривалості напіввиведення еритроцитів на тлі уремії.

Відповідно до рекомендацій KDIGO, анемія діагностується у дорослих і дітей старше 15 років з ХХН, якщо концентрація гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків і нижче 120 г/л у жінок. Анемія має суттєвий вплив на перебіг та наслідки ХХН, асоційована з розвитком гіпертрофії лівого шлуночку, обумовлює підвищення частоти госпіталізацій, значно підвищує загальну і кардіоваскулярну летальність. Нефрогенна анемія знижує якість життя, сприяє прогресуванню ХХН, при наявності цукрового діабету анемія ускладнює ретинопатію, нефропатію і полінейропатію.

Для пацієнтів з ХХН і анемією (незалежно від віку і стадії ХХН) в первинне обстеження повинно включати:

- аналіз крові клінічний, що включає концентрацію гемоглобіну, індекси еритроцитів, кількість і диференційний підрахунок лейкоцитів, кількість тромбоцитів; абсолютне число ретикулоцитів ;

- рівень феритину сироватки;
- насичення трансферину сироватки;
- рівні вітаміну В₁₂ і фолатів у сироватці.

В подальшому необхідно визначити ШКФ (чим нижче ШКФ, тим нижче рівень гемоглобіну), оцінити протеїнурію, визначити рівень С-реактивного білка, паратгормону, оцінити статус харчування і масу тіла, провести скринінг втрат крові, а також визначити рівень ендогенного еритропоєтину.

Таке обстеження спрямоване на виявлення причин анемії для подальшої їх корекції. Цільовими показниками при ХХН слід вважати: гемоглобін > 110 г/л (гематокрит > 33%), сироватковий феритин 200 -500 мкг/л.

Основні компоненти лікування нефрогенної анемії:

- Застосування еритропоезстимулюючих препаратів.
- Ефективний діаліз (за необхідності).
- Застосування препаратів заліза;
- Застосування андрогенів;
- Гемотрансфузії.

Нижче представлена класифікація еритропоезстимулюючих препаратів:

I. Еритропоезстимулюючі препарати на білковій основі

1. Еритропоєтини (альфа («Епрекс», «Еповітан», «Епобіокрин»), бета («Рекормон»), дельта, омега («Епомакс»).
2. Біологічно схожі еритропоєтини.
3. Дарбепоетин альфа («Аранесп»).
4. С.Е.Р.А. («Мірцера»).
5. Рекомбинантні синтезовані білкові еритропоєтини

- a) ЕПО-ЕПО;
- b) GM-CSF-ЕПО;
- c) Fc-ЕПО;
- d) STNO 528 синтетичний білок ЕПО-міметичної дії.

II. Низькомолекулярні еритропоезстимулюючі речовини

- a. На пептидній основі (Hematide)
- b. На непептидній основі (ЕПО-міметики)

III. Інші варіанти стимуляції еритропоезу

- a. Інгібітори пролілгідроксилази (стабілізатори HIF –індукованого гіпоксією транскрипційного фактора);
- b. Інгібітори GATA (родина транскрипційних факторів);
- c. Інгібітори клітинної гемопоетичної фосфатази (HPC);
- d. Терапія генами еритропоетину.

В Україні зареєстровані і поширені в основному препарати I групи (1, 3, 4), ряд інших знаходяться на етапі клінічних випробувань.

Для корекції залізодефіциту використовуються препарати заліза: як пероральні (заліза (III) гідроксид полімальтозат - «Мальтофер», заліза сульфат - «Сорбифер Дурулес» та ін.), так і парентеральні для внутрішньовенного введення (залізо (III) - гідроксид -сахарози - «Венофер»; карбоксимальтозний комплекс заліза -«Ферінжект»; залізо (III) - гідрохлорид декстрану -«КосмоФер»).

Терапія андрогенами частково коригує анемію шляхом стимуляції нирками ендогенного еритропоетину і позитивного впливу на кістковомозкові стовбурові клітини. Використовують внутрішньом'язове введення нандролону («Ретаболіл») в дозі 1-3 мг / кг кожні 2-4 тижні.

При доведеному дефіциті вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти необхідно використовувати терапію цими препаратами.

Гемотрансфузії показані при гострих крововтратах, непереносимості препаратів ЕПО, аплазії кісткового мозку внаслідок терапії препаратом ЕПО.

При цьому рутинне використання гемотрансфузій при хронічній анемії вкрай небажано, так як гемотрансфузії пригнічують вироблення власного еритропоєтину, несуть небезпеку трансфузійних реакцій і ускладнень, призводять до перенасичення і розвитку гемосидерозу, призводять до утворення цитотоксичних антитіл, підвищують ризик гіперкаліємії, ризик передачі вірусних і бактеріальних інфекцій, мають короточасний за тривалістю ефект.

4.2. Синдром мінерально-кісткових порушень при ХХН.

Порушення мінерального і кісткового обміну (МКП) - широко поширені ускладнення хронічної хвороби нирок. Ця патологія значуще погіршує прогноз і зустрічається практично у всіх хворих в термінальній стадії, а початкові прояви мінеральних порушень у вигляді внутрішньоклітинного накопичення фосфатів, компенсаторного підвищення рівня FGF 23 і зниження активності альфа-гідроксилази з'являються вже на ранніх стадіях ХХН.

Вперше визначення терміну мінерально-кісткові порушення (МКП) при ХХН було озвучено в 2006 році KDIGO і, згідно з сучасними уявленнями, МКП при ХХН - це системні порушення мінерального і кісткового метаболізму внаслідок ХХН, які проявляються однією або комбінацією патологічних змін: відхиленням в показниках кальцію, фосфору, інтактного паратгормону (іПТГ) або вітаміну D, швидкості кісткового обміну, мінералізації, об'єму кісткової тканини, її лінійного росту і щільності, судинної кальцифікацією або кальцифікацією м'яких тканин.

Біохімічними маркерами кісткового метаболізму у пацієнтів на замісній нирковій терапії є кальцій, фосфор та іПТГ. Кальцій є важливим двовалентним катіоном в організмі людини, головною складовою мінералізованого компоненту скелета. У сироватці крові можуть бути визначені 3 різні форми кальцію: іонізований або вільний кальцій (48%); білок - зв'язаний кальцій (40%) і кальцій, зв'язаний з низькомолекулярними

лигандами, такими як фосфор, лактат, цитрат і бікарбонат (12%). Рівень білок-зв'язаного кальцію залежить від рівня альбуміну і рН. Загальний кальцій крові - основний показник визначення статусу кальцію в організмі. У нормі його рівень складає 2,12-2,6 ммоль/л. В умовах зниження рівня альбуміну нижче 40 г/л, на кожен 1 г/л зниження використовують коефіцієнт 0,02 ммоль/л - це так званий «корегований» кальцій. Виміру «іонізованого» кальцію при наявності коливань альбуміну і рН надається перевага, але використання його обмежене вартістю обстеження. На сьогодні достеменно відомо, що гіперкальціємія вище 2,85 ммоль/л асоційована з підвищенням рівня смертності у пацієнтів з ХХН.

Фосфор відіграє важливу роль в кістковій мінералізації, транспорті енергії, регуляції рН, внутрішньоклітинній сигнальній трансдукції і входить до складу клітинних мембран. У крові фосфор циркулює переважно у вигляді вільної форми, тільки 25% його зв'язано з білками. У нормі його рівень в загальній популяції становить 0,8-1,45 ммоль/л, тоді як у пацієнтів на гемодіалізі референтними значеннями вважається 1,13-1,6 ммоль л. Зниження ШКФ супроводжується зменшенням реабсорбції і фільтрації фосфору і збільшенням його екскреції. Рівень фосфору крові у більшості пацієнтів з ХХН зростає при зниженні ШКФ менше 25 мл/хв. Гіперфосфатемія викликає збільшення продукції іПТГ, який в свою чергу знижує реабсорбцію фосфору в проксимальних каналцях. Це прямий механізм дії гіперфосфатемії на рівень іПТГ. Опосередкований механізм здійснюється шляхом впливу зниженої концентрації кальцію на кальцій-чутливі рецептори парашитовидної залози (ПЩЗ), що призводить до підвищення секреції гормону. Крім того, гіперфосфатемія пригнічує експресію гена *Klotho*, який відповідає за синтез кальцитріолу. Дослідження показують збільшення ризику смерті гемодіалітичних пацієнтів від усіх причин, а також кардіоваскулярну смертність на 6% на кожні 1 мг/дл підвищення сироваткового фосфату.

Паратиреоїдний гормон - поліпептид з молекулярною масою 9 500 Да, складається з 84 амінокислот і секретується головними клітинами ПЩЗ, які мають кальцій-чутливі рецептори на своїй поверхні, що реагують на зниження рівня кальцію в крові підвищенням синтезу іПТГ. Паратгормон є типовою «середньою молекулою», яка видаляється при ГДФ. Падіння ШКФ нижче 60 мл/хв. супроводжується пригніченням синтезу 1,25 дигідроксикальциферолу, що призводить до посилення продукції іПТГ через рецептори до вітаміну D на клітинах ПЩЗ. Це призводить до збільшення концентрації в сироватці крові 1,25 дигідроксикальциферолу і посилення екскреції фосфору. З іншого боку, іПТГ сприяє вивільненню кальцію і фосфору з кісток. Зі зниженням ШКФ до 30 мл/хв., паратгормон вже не в змозі підтримувати баланс фосфору. Таким чином, гіперфосфатемія, гіпокальціємія, зниження рівня 1,25 дигідроксикальциферолу замикають «порочне коло», в результаті чого розвивається вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ). Роль іПТГ доведена не тільки в розвитку кісткового ураження з високою швидкістю обміну і симптомною по переломам кісток, але також і в формуванні дисліпідемії, анемії, нейропатії, гіпертрофії лівого шлуночку і енцефалопатії у хворих на ХХН. На практиці рівень іПТГ визначають імуноферментним методом, цільовим значенням його для хворих із ХХН V D стадії є 130-600 пг/мл.

За рекомендацією KDIGO, «золотим» стандартом верифікації типу кісткового обміну вважається біопсія трабекулярної кісткової тканини передньо-верхньої ості клубової кістки. Адсорбційна денситометрія при цьому не є достатньо інформативною, її результати дуже слабо корелюють з даними біопсії, рівнем загальної смертності і захворюваності, а також з частотою переломів.

Судинна кальцифікація (СК), як прояв синдрому МКП, є поліпатогенетичним ускладненням ХХН, в розвитку якої, крім вторинного гіперпаратиреозу, гіперфосфатемії, гіперкальціємії, дисліпідемії, беруть участь безпосередньо уремичні токсини, оксидативний стрес, а також ряд

сигнальних молекул, серед яких виділяють інгібітори і активатори СК. Для верифікації СК використовують гістологічний метод, рентгенографію кінцівок (дозволяє виявити кальциноз периферичних артерій), поперекового відділу (кальциноз аорти), таза (клубових артерій). «Золотим» стандартом в діагностиці СК є комп'ютерна томографія, особливо в діагностиці кальцифікації коронарних артерій. Ультразвукові методи також допомагають виявити кальциноз клапанів серця.

Для корекції гіперфосфатемії використовують фосфатбіндери, які представлені в табл. 1. Деякі з них є препаратами кальцію, які використовуються для терапії гіпокальціємії.

Таблиця 1.

Переваги та недоліки різних фосфатзв'язуючих препаратів

Назва препарату	Вміст кальцію/ доза	Переваги	Недоліки
Карбонат кальція	40% кальцію/ 200; 500 мг	Низька вартість, різноманітні форми	Ризик гіперкальціємії, всмоктування кальцію посилюється при терапії D3
Ацетат кальцію	25% кальцію/ 169; 667 мг	Всмоктування кальцію менше, ніж у карбонату кальцію (можливо)	Ризик гіперкальціємії, всмоктування кальцію посилюється при терапії D3, дорожче, ніж карбонат кальцію
Севеламеру гідрохлорид («Ренагель»)	0% кальцію / 800 мг	Відсутнє навантаження кальцієм, знижує рівень ХСЛНПЩ	Висока вартість, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, необхідність прийому великої кількості таблеток, ризик ацидозу
Севеламеру карбонат («Ренвела»)	0% кальцію / 800 мг	Відсутнє навантаження кальцієм, знижує рівень ХСЛНЩ, не викликає ацидоз	Висока вартість, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, необхідність прийому великої кількості таблеток
Алюмінію гідроксид	0% кальцію	Висока ефективність	Токсичність алюмінію при всмоктуванні в

(«Альмагель»)			шлунково-кишковому тракті, всмоктування посилюється при терапії D3
Лантану карбонат*	250; 500; 750; 1000 мг	Не містить кальцію, менший середній добовий об'єм прийому	Висока вартість, невизначений ризик накопичення лантану в кістковій тканині, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту

Примітка: * - не зареєстрований в Україні

Основна тактика з корекції патологічної продукції паратгормону полягає в наступному:

- при підвищеному рівні іПТГ рекомендується використовувати кальцитріол («Форкал», «Рокальтрол», «Остеотріол» #) і активатори рецепторів вітаміну D («Земплар» - діюча речовина парікальцітол), кальциміметик («Мімпара» - діюча речовина цинакальцета) або комбінацію цих препаратів #;
- початковий вибір терапії слід зробити на підставі рівнів кальцію і фосфатів та інших характеристик МКП;
- вибір кальцій-вмісних або безкальцієвого фосфат-зв'язуючих препаратів слід здійснювати таким чином, щоб терапія гіперпаратиреозу не спричинила несприятливих змін рівня фосфатів і кальцію;
- при гіперкальціємії дози кальцитріолу або (в меншій мірі) активаторів рецепторів вітаміну D слід зменшити або відмінити ці препарати;
- при гіперфосфатемії доцільно зменшити дозу або відмінити кальцитріол або активатори рецепторів вітаміну D;
- при гіпокальціємії в залежності від її вираженості, супутньої терапії і клінічної симптоматики доцільно зменшити дозу або відмінити кальциміметик;

- при зниженні ПТГ нижче 150 пг/мл слід зменшити дозу кальцитріолу, активатора рецепторів вітаміну D і/або кальциміметика або відмінити ці препарати.

Примітка:

- в Україні препарати не зареєстровані. Єдиний доступний препарат - АльфаD3 TEVA (альфакальцідіол -попередник кальцитріолу).

Не проведено рандомізованих клінічних досліджень, які оцінюють терапію кальцитріолом або активаторами рецепторів вітаміну D з точки зору оцінки летальності і таких «кінцевих точок» терапії, як частота переломів і серцево-судинних ускладнень, частота госпіталізацій, якість життя. Зробити ж достовірні висновки на підставі існуючих обсерваційних досліджень неможливо. Автори рекомендацій KDIGO не виявили завершених досліджень, що володіють досить високою якістю, де були б продемонстровані позитивний або негативний вплив кальциміметиків на летальність, серцево-судинні події, госпіталізації, переломи або якість життя. Також не зроблено висновку про значення кальцитріолу або активаторів рецепторів вітаміну D і кальциміметику щодо можливого впливу на кальцифікацію судин. На підставі досліджень кісткових біоптатів можна зробити висновок, що кальцитріол і активатори рецепторів вітаміну D покращують перебіг фіброзного остеїту і мінералізацію кістки, а також знижують швидкість кісткового обміну. Останнє може призвести до розвитку адинамічної хвороби кістки. Для висновку про вплив кальциміметика на параметри кісткової гістоморфометрії поки даних недостатньо. Переконаливо продемонстрована здатність кальцитріолу і його аналогів знижувати рівень іПТГ і лужної фосфатази (ЛФ), але така терапія може викликати підвищення рівня кальцію і фосфатів. Цинакальцета знижує рівні іПТГ, кальцію, фосфатів, здобутку Ca×P і ЛФ у пацієнтів з ХХН V D стадії, проте ефективність його залежить від вираженості гіперпаратиреозу. При іПТГ більше 800 пг/мл терапія цинакальцетою досягала результату (зниження

іПТГ нижче 300 пг/мл) тільки в 22% випадків, при іПТГ в діапазоні 500-800 пг/мл - в 60% спостережень, а при іПТГ в діапазоні 300-500 пг/мл - у 81% пацієнтів.

При важкому вторинному гіперпаратиреозі, в разі неефективності його фармакологічної корекції, потрібне втручання на паращитовидних залозах у вигляді паратиреоїдектомії.

V. ТЕСТИ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ.

1. Згідно з класифікацією ADQI (5 класів - RIFLE) до класу L (Loss) гострої ниркової недостатності відносяться хворі з:

- A. діурезом менше 0,5 мл/кг/годину протягом 12 годин;
- B. діурезом менше 0,3 мл/кг/годину протягом 24 годин;
- C. анурією впродовж 12 годин;
- D. втратою функції нирок більше 1 місяця;
- E. втратою функції нирок більше 3 місяців.

2. Згідно з класифікацією ADQI (5 класів - RIFLE) до класу E (ESKD) гострої ниркової недостатності відносяться хворі з:

- A. діурезом менше 0,3 мл/кг/годину протягом 24 годин;
- B. анурією впродовж 12 годин;
- C. втратою функції нирок більше 1 місяця;
- D. втратою функції нирок більше 3 місяців;
- E. втратою функції нирок більше 6 місяців.

3. Причиною преренальної ГНН можуть бути наступні стани, за винятком:

- A. інфаркт міокарду;
- B. гострий тубулоінтерстиціальний нефрит;
- C. великі опіки;
- D. переливання несумісної крові;
- E. травматичний шок.

4. Симптомами внутрішньоклітинної гіпергідратації є наведені, за винятком:

- A. нудота, блювання;
- B. болі в м'язах, суглобах;
- C. відмова від води;
- D. підйом артеріального тиску;

Е. судоми.

5. Яке з водно-електролітних порушень не характерно для олігоурічної фази гострої ниркової недостатності?

А. гіпергідратація;

В. гіперкаліємія;

С. гіпохлоремія;

Д. гіперкальціємія;

Е. гіпермагніємія.

6. При ГНН загрозовим для життя є гіперкаліємія понад

А. 4 ммоль/л;

В. 5 ммоль/л;

С. 6 ммоль/л;

Д. 7 ммоль/л;

Е. 8 ммоль/л.

7. Для початкової стадії ХНН характерні нижче перелічені ознаки, за винятком:

А. зниження ШКФ;

В. зниження добової кількості сечі;

С. гіпостенурія;

Д. ніктурія;

Е. підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.

8. У початковій стадії ХНН з більшою ймовірністю можливі: 1-гіпергідратація, 2-дегідратація; 3-гіпонатріємія; 4-гіпернатріємія; 5-гіпокальціємія; 6-гіперкальціємія.

А. вірно 1, 4, 5;

В. вірно 2, 3, 6;

С. вірно 2, 3;

Д. вірно 4, 5;

Е. вірно 2, 4.

9. У пізній стадії ХНН з більшою ймовірністю можливі: 1-гіпергідратація, 2-дегідратація; 3-гіпофосфатемія; 4-гіперфосфатемія; 5-гіпокальціємія; 6-гіперкальціємія.

А. вірно 1, 3, 5;

В. вірно 1, 4, 5;

С. вірно 2, 3;

Д. вірно 2, 3, 6;

Е. вірно 1,4,6.

10. Стадії ІІІ ХНН відповідає ШКФ, мл/хв:

А. 15-30;

В. 25-50;

С. 30-60;

Д. 50-80;

Е. 60-90.

11. Дієтичний режим в початковому періоді ХНН, коли ще немає азотемії, передбачає обмеження білка до:

А. 1,5 г/кг/добу;

В. 1 г/кг/добу;

С. 0,6 г/кг/добу;

Д. 0,5 г/кг/добу;

Е. в даному періоді малобілкова дієта не потрібна.

12. Дієтичний режим в І ст. ХНН за наявності нефротичного синдрому передбачає обмеження білка до:

А. 1,5 г/кг/добу;

В. 1 г/кг/добу;

С. 0,6 г/кг/добу;

Д. 0,5 г/кг/добу;

Е. в даному періоді малобілкова дієта не потрібна.

13. Дієтичний режим в у хворих з ХНН при розвитку олігурії передбачає обмеження вживання кухонної солі до:

А. 10-15 г/добу;

В. 8-10 г/добу;

С. 6-8 г/добу;

Д. 5 г/добу;

Е. 3 г/добу.

14. Цільовий рівень загального холестерину при лікуванні дисліпідемій у хворих на ХХН становить:

А. менше 5 ммоль/л;

В. менше 4,5 ммоль/л;

С. менше 4 ммоль/л;

Д. менше 3,5 ммоль/л;

Е. менше 3 ммоль/л.

15. Показанням для невідкладного гемодіалізу є наведені критерії, за винятком:

А. рН крові менше 7,2;

В. гіперкаліємія понад 6,5 ммоль/л;

С. ШКФ менше 15 мл/хв;

Д. розвиток гострої ниркової недостатності;

Е. розвиток набряку легень.

Ситуаційні задачі.

1. Хворий 38 років, вага тіла 81 кг, скаржить на зниження апетиту, ніктурію, запаморочення, головний біль, слабкість, шум у вухах і голові, мерехтіння мушок перед очами. На протязі 10 років відмічає підвищення артеріального тиску. У віці 25 років після перенесеної фолікулярної ангіни лікувався з приводу гломерулонефриту. Після проведеного обстеження

виявлено підвищений рівень креатиніну в сироватці крові – 250 мкмоль/л та зниження гемоглобіну. Аналіз сечі: питома вага 1011, білок 1,32 г/л, ер. змінені 6-8, лейкоц. 10-12, гіалінові циліндри 5-6 у полі зору.

1. Розрахуйте ШКФ за формулою Cockcroft-Gault та СКД-ЕРІ.
2. Сформулюйте діагноз.
3. Яку дієту рекомендовано хворому?
4. Призначте патогенетичне лікування.

2. Хворий 30 років, вага тіла 66 кг, скаржиться на головний біль, загальну слабкість, ніктурію. Протеїнурія протягом 5 років, підвищення АТ - 2 роки. Об'єктивно: пульс 88 уд/хв., АТ 150/100 мм.рт.ст, креатинін крові ,230 мкмоль/л, сечовина крові 9,1 ммоль/л, клубочкова фільтрація 50 мл/хв.

1. Перевірте за формулою Cockcroft-Gault, чи вірно визначений рівень клубочкової фільтрації?

2. Визначте стадію ХХН.

3. Жінка 30 років, вага 59 кг, страждає на полікістоз нирок. Госпіталізована у зв'язку зі слабкістю, спрагою, ніктурією. Діурез до 1800 мл/добу. АТ 200/100 мм. рт. ст. В аналізах крові: еритроцити 1,8 Т/л. Гемоглобін 68 г/л. Аналіз сечі: питома вага 1005, лейкоцити 50-60, еритроцити 3-5 в полі зору, креатинін 820 мкмоль/л, калій 6,5 ммоль/л, ШКФ 10 мл/хв.

1. Перевірте за формулою Cockcroft-Gault ШКФ у хворої.
2. Сформулюйте діагноз.
3. Чи є показання для замісної ниркової терапії?

4. Хворому К., група крові А (II) Rh+, з гострою крововтратою (Ер. – 2,2 Т/л, Нв – 55 г/л) помилково проведено трансфузію донорської еритроцитарної маси АВ (IV) Rh+.. Через годину з'явилися відчуття тривоги, біль у попереку, животі. Пульс – 134 за хв., АТ – 100/65 мм рт.ст.,

температура тіла – 38.6⁰C. При катетеризації сечового міхура отримано 12 мл/год сечі темно-коричневого кольору.

1. Про розвиток якого ускладнення у хворого слід думати ?
2. В чому полягає невідкладна допомога?

5. Хворий 48 років, що прибув з місць позбавлення волі, скаржиться на головний біль, зниження зору, нудоту, сухість у роті, спрагу. Впродовж 8 років підвищувався АТ. Об'єктивно: шкіра і слизові оболонки бліді. Пульс - 90/хв., АТ - 220/140 мм рт. ст. Печінка - на 3 см нижче краю реберної дуги. Симптом Пастернацького слабопозитивний з обох сторін. Аналіз крові: Ер - $2,1 \times 10^{12}/л$, Л - $9,8 \times 10^9/л$, ШОЕ - 48 мм/год. Креатинін крові - 243 мкмоль/л. Аналіз сечі: питома вага - 1007; білок - 1,65 г/л, Ер - 10-12 в п/з, Л - 3-4 в п/з, циліндри гіалінові - 4-5 в п/з.

1. Розрахуйте ШКФ за формулою СКД-ЕРІ.
2. Встановіть стадію ХХН.
3. Яке захворювання призвело до розвитку ХХН?
4. Призначте патогенетичне лікування.

VI. ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю 2009-2012, що робити далі? / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3(39). – С. 3-14.

2. Наказ МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 № 280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія» (Доступ до наказу: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=981).

3. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Підготовка хворих до перитонеального діалізу та його ініціація».

4. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Навчання хворих на хронічну хворобу нирок V стадії методиці перитонеального діалізу».

5. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування інфекцій, асоційованих з перитонеальним діалізом».

6. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу».

7. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: судинний доступ у хворих, які лікуються методом гемодіалізу».

8. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну».

9. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією».

10. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань».

11. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу». Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика та корекція недостатності харчування».

12. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2014 рік / уклад. Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.

13. Предиктори госпіталізації пацієнтів, які лікуються гемодіалізом / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.М. Савчук, І.М. Шифріс // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 2(42). – С. 35-39.

14. Гуревич К.Я. Совершенствование лечения больных методом перитонеального диализа. Учебное пособие для врачей / К. Я. Гуревич. – СПб. : МАПО, 2009. - 19 с.

15. Смирнов А.В. Заместительная почечная терапия. Нефрология.- 2011; том 15, № 1 - С. 33-46.


16. Шутов Е.В. Перитонеальный диализ. М. 2010; С.153.

17. ESRD patientsin 2012 «A Global Perspective» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http // www. Visionfmc. Com /files /pdf_2/ ESRD _Patients_2012.pdf](http://www.Visionfmc.Com/files/pdf_2/ESRD_Patients_2012.pdf).

18. Levey A. S. , Stevens L. A. , Schmid C. H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. - 2009; 150:604-612.

19. Peter G. Blake, Joanne M. Bargman, K. Scott Brimble et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy. *Perit Dial Int.* 2011; 31 (2): 218-239.

Бази даних та клінічні керівництва, рекомендації, публікації

Бази даних	Клінічні протоколи/публікації
 <p>European Renal Best Practice</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1), 2002 (оновлено 20). 2. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 2), 2007; Nephrol Dial Transplant 22 [Suppl 2] 3. EBPB Guideline on Nutrition Nephrol. Dial. Transplant., May 2007; 22: ii45 - ii87.
 <p>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, 2006 Updates Hemodialysis Adequacy. 2. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients, 2005 Apr. NGC:004281. 3. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. American Journal of Kidney Diseases 2000;35(S2):S17-S104. 4. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. Am J Kidney Dis. 2006 May; 47(5 Suppl 3):S16-85. 5. K/DOQI Clinical Practice. Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, 2004.
 <p>National Guideline Clearinghouse</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anaemia management in chronic kidney disease. A national clinical guideline for management in adults and children, 2006. 2. Water quality for haemodialysis, 2005.
 <p>The Renal Association</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Department of Health. Improving nutritional care: a joint action plan from the Department of Health and Nutrition Summit

<p>- Clinical Practice Guidelines</p>	<p>stakeholders, 2007.</p> <p>2. Summary of clinical practice guidelines for vascular access for haemodialysis, 2010.</p>
 <p>Canadian Society of Nephrology Guidelines</p>	<p>1. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology, 2006.</p>
 <p>Kidney Disease Improving Global Outcome</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. KDIGO Guideline for Chronic Kidney Disease -Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), 2009 2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, 2012 3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 4. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease 5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease, 2013