

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра внутренних болезней №2

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ
при хронической болезни почек

Учебное пособие для самостоятельной работы
студентов V курса медицинских факультетов

Запорожье
2016

Учебное пособие составили:

Зав.кафедрой внутренних болезней №2 д.м.н.

профессор	- Визир В.А.
к.м.н. доцент	- Приходько И.Б.
к.м.н. доцент	- Демиденко А.В.
к.м.н. ассистент	- Овская Е.Г.

Пособие предназначено студентам медицинских ВУЗов для помощи в изучении заболеваний почек в рамках дисциплины «Внутренняя медицина». Содержит сведения о наиболее актуальных методах лечения больных в поздней стадии хронической болезни почек – гемодиализе, перитонеальном диализе и их модификациях.

Технический редактор - Писанко О.В..

Учебное пособие для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 5 курса. - Запорожье, ЗГМУ, 2016. – 67 с.

Пособие утверждено на заседании ЦМС ЗГМУ 02.06.2016, протокол №5.

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
I. Введение _____	5
1.1. Хроническая болезнь почек: определение, распространенность	5
1.2. Методы определения СКФ _____	9
II. Гемодиализ и гемодиафильтрация _____	12
2.1. Сосудистые доступы для гемодиализа _____	12
2.2. Осложнения артериовенозной фистулы _____	16
2.3. Физико-химические основы и технические аспекты гемодиализа _____	23
2.3.1. Диализирующие растворы _____	24
2.3.2. Диализатор _____	25
2.3.3. Биофизические основы гемодиализа _____	25
2.3.4. Ультрафильтрация _____	30
2.3.5. Конвекция _____	36
2.3.6. Конвективные методы экстракорпорального очищения крови _____	40
2.3.7. Адсорбция _____	46
III. Перитонеальный диализ _____	48
3.1. Исторические аспекты _____	48
3.2. Физико-химические основы метода _____	49
3.3. Показания и противопоказания к перитонеальному диализу _	52
3.4. Технические аспекты ПД _____	53
3.5. Осложнения перитонеального диализа _____	54
IV. Основные синдромы при ХБП V D стадии, их коррекция _____	56
4.1. Анемия _____	56
4.2. Синдром минерально-костных нарушений при ХБП _____	59
Литература _____	65

Список сокращений

АВФ	артерио-венозная фистула
АГ	артериальная гипертензия
ВАГ	вторичная артериальная гипертензия
ВГПТ	вторичный гиперпаратиреоз
ГД	гемодиализ
ГДФ	гемодиафильтрация
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ЗПТ	заместительная почечная терапия
Kuf	коэффициент ультрафильтрации
МКН	нарушения минерального и костного обмена
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПД	перитонеальный диализ
ПЩЖ	паращитовидная железа
СК	сосудистая кальцификация
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УФ	ультрафильтрация
ЩФ	щелочная фосфатаза
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЭПО	эритропоэтин
ЮАС	юкта-анастомозный стеноз
iPTH	интактный паратгормон
HFR	гемодиафильтрация с эндогенной реинфузией
PHF	парная гемофильтрация

I. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Хроническая болезнь почек: определение, распространенность, виды заместительной почечной терапии.

Хроническая болезнь почек (ХБП) диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии. ХБП является глобальной социально-экономической проблемой, поскольку 5-10% населения мира имеют признаки этой болезни. Особую актуальность эта проблема приобретает в силу стабильного (до 7% ежегодно) увеличения количества больных с терминальной стадией болезни, которая требует лечения методами почечной заместительной терапии (ЗПТ). Темпы роста количества таких пациентов превышают темпы прироста населения во всем мире почти в пять раз. По прогнозам специалистов, каждые 10 лет количество больных, которые будут нуждаться в лечении методами ЗПТ, будет удваиваться. По данным национального реестра больных с ХБП, по состоянию на 01.01.2013 года, в Украине зарегистрировано 490234 больных ХБП I - V стадий. Лечение гемодиализом в 2012 году получали 4952 пациентов, перитонеальным диализом - 877. Вместе с этим ежегодно появляется до 1000 новых пациентов, для сохранения жизни которых необходимо применять ЗПТ.

В соответствии со своим названием, ЗПТ призвана замещать утраченные функции почек. Однако в полной мере достигнуть этой задачи можно только с помощью пересадки почки от донора (родственного или почки, взятой от умершего человека). Остальные два вида ЗПТ – гемодиализ и перитонеальный диализ, способны корригировать лишь некоторые из выделительных (экскреторных) функций здоровой почки. Наилучшим способом ЗПТ в настоящее время является трансплантация. Однако, недостаток донорских почек (родственных и трупных), а также несовершенство законодательной базы для трансплантации, что касается прежде всего Украины, часто приводит к тому, что сначала больной получает лечение гемодиализом или пери-

тонеальным диализом (иногда в течение нескольких лет), ожидая подбора донорского органа. После успешной трансплантации почки пациент в течение нескольких лет (иногда в течение 10 и более) живет полноценной жизнью, принимая иммуносупрессивные препараты, сдерживающие реакцию отторжения трансплантата. В случае отторжения пересаженной почки, пациент может быть переведен опять на лечение гемодиализом в ожидании следующей пересадки почки. Иногда общая продолжительность различных видов ЗПТ (трансплантация – диализ – трансплантация) составляет 35-40 лет.

В настоящее время в высокоразвитых странах Европы и в США начинает превалировать так называемая «упреждающая» (preemptive) трансплантация, как правило, родственная. В этих случаях больной не получает предшествующего лечения гемо- или перитонеальным диализом. Очень важным является вопрос о своевременном начале любого вида ЗПТ, что возможно только при постоянном наблюдении больного нефрологом. Наилучшие результаты ЗПТ и связанное с этим качество жизни пациента достигаются при условии, что на момент начала диализа больной находится в стабильном состоянии, которое достигается с помощью своевременной диагностики и лечения основных проявлений ХБП и уремии. Откладывать начало диализной терапии до появления клинических признаков уремии (перикардит, ацидоз, гиперволемиа) недопустимо. В период подготовки больного к началу диализной терапии необходимо совместно с пациентом обсудить преимущества и недостатки того или иного вида ЗПТ и выбрать оптимальный для больного.

Перитонеальный диализ (ПД), как и гемодиализ (ГД), является признанным методом адекватного замещения функции почек, получающим в последние годы все большее распространение. К концу 2013 года в мире ПД лечилось 272000, что составило почти 11% всей диализной популяции в мире. В мире ПД является методом первого выбора в лечении терминальной ХПН ввиду более длительного сохранения остаточной функции почек по сравнению с ГД, а также с более низкой стоимостью [Шутов Е.В., 2010].

Основной задачей на сегодняшний день является увеличение продолжительности жизни пациента, находящегося на диализе, и улучшение ее качества. Оптимальным решением этой проблемы в настоящее время может быть применение интегрированной заместительной почечной терапии, включающей ПД, ГД и трансплантацию почки. Исследования последних лет убедительно доказывают преимущество данной концепции в лечении больных с терминальной стадией ХПН. При этом было показано, что ЗПТ надо начинать с ПД, а затем возможен переход на ГД или проведение трансплантации почки.

Анализ 417 диализных центров (223 гемодиализных и 194 перитонеальных, в Бельгии) показал лучшую общую выживаемость у пациентов, начавших лечение с ПД и потом перешедших на лечение ГД, чем у больных леченных одним видом диализа [Biesen W. et al., 2000, Barone R.J. et al., 2014]. Более того, такая тактика лечения ЗПТ представляется оптимальной и с точки зрения лучшей [Sinnakirouchenan R, Holley JL. 2011, Smyth A. et al, 2012, Neaf J.F. et al., 2014] или, по крайней мере, сравнимой выживаемостью пациентов на ПД и на ГД, в первые годы лечения. Основным объяснением этого факта считают лучшую сохранность остаточной функции почек у больных на ПД [Moist LM et al. 2000, Roszkowska-Blaim M et al. 2012]. Остаточная функция почек сохраняется у больных на ПАПД лучше, чем на ГД вследствие нескольких причин.

У больных, получающих ПД, лучше гемодинамическая стабильность, так как диализ проводится в постоянном режиме, и нет больших колебаний АД, что обуславливает более стабильное гломерулярное давление [Roszkowska-Blaim M, Skrzypczyk P. 2013]. Также имеет значение и то, что при контакте крови с искусственной диализной мембраной на ГД происходит выброс воспалительных медиаторов, способствующих ухудшению остаточной функции почек [McCarthy et al., 1993]. Кроме того, определенную роль могут играть «уремические токсины», не удаляемые при рутинном ГД, и способствующие развитию гломерулярного склероза [Niwa T, Ise M., 1994,

Motojima M. et al.1991]. В ряде исследований показаны лучшие ближайшие результаты после пересадки почки у больных, находившихся на ПД, по сравнению с больными, получавшими ГД [Lobbedez T et al. 2009]. При ПД ниже риск инфицирования гепатитами В и С [Pereira B, Levey A., 1997; Cendoroglo M. et al. 1995, Lioussfi Z et al., 2014]. И наконец, начиная лечение с ПД, мы отодвигаем проблемы в создании сосудистого доступа [Hanko J et al. 2012].

Диализное лечение необходимо начинать у пациентов с уровнем СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² при наличии клинической симптоматики уремии, объемной перегрузки и/или артериальной гипертензии, не поддающихся консервативной терапии; а также при наличии нарушений или прогрессивном ухудшении статуса питания. При этом СКФ является интегральным показателем, характеризующим функцию почек. СКФ – это количество плазмы (в мл), профильтрованное в клубочках за 1 минуту. Данный показатель был положен в основу концепции «хронической болезни почек», пришедшей на смену понятию «хроническая почечная недостаточность».

В зависимости от уровня снижения СКФ выделяют 5 стадий хронической болезни почек (ХБП) и только последнюю именуют терминальной (конечной) стадией почечной недостаточности. На этой стадии большая часть почечных микроструктур (клубочки, канальцы, клетки межуточной ткани) погибает и замещается соединительной тканью; данный процесс носит необратимый характер. В пятой стадии ХБП почка не в состоянии выполнять неэксcretорные функции, а также теряет способность экскретировать (выделять) из организма большинство продуктов конечного метаболизма, хотя водовыделительная функция может оказываться сохранной еще в течение длительного времени. Некоторые пациенты из-за недопонимания принимают ее за признак сохранности всего органа («ведь я продолжаю выделять мочу»), что нередко является причиной несвоевременного начала заместительной почечной терапии.

1.2. Методы определения СКФ.

До сегодняшнего дня «золотым» стандартом для измерения СКФ является определение клиренса инулина. Классический метод определения клиренса инулина требует внутривенной инфузии и сбора мочи за определенное время (несколько часов), что делает этот метод дорогим и обременительным. В то же время для определения СКФ продолжает использоваться проба Реберга-Тареева определяющая клиренс креатинина, имеет существенные недостатки, связанные, во-первых, с тем что должна проводится в условиях труднодостижимого при ХПН минутного диуреза равного 1,5 до 2,5 мл/мин, а, во-вторых, с тем что креатинин не только фильтруется в почечных клубочках, но и секретируется канальцами. Эти факторы существенно ограничивают точность данного метода. Таким образом, клиренс креатинина систематически завышает СКФ. Показано, что у здоровых лиц клиренс креатинина может превышать истинную величину СКФ от 10 до 40%, а при поражениях почек и при ХПН это завышение еще значительнее и менее предсказуемо.

Альтернативой клиренс-методам оценки СКФ является расчет СКФ по легко измеряемым параметрам. Одна из методологически наиболее корректных формул, была предложена в 1976 г. Кокрофтом и Голтом. Согласно этой формуле СКФ может быть рассчитана как:

$$СКФ = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}] / [814 \times \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}].$$

Еще один способ определения СКФ – это формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), согласно которой:

$$СКФ = 6,09 \times (\text{креатинин сыворотки в ммоль/л})^{-0,999} \times (\text{возраст})^{-0,176} \times (0,762 \text{ для женщин}) \times (1,18 \text{ для афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки в ммоль/л})^{-0,17} \times (\text{альбумин сыворотки в г/л})^{0,318}$$

или ее сокращенный вариант:

$$СКФ \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = 186x(Scr)^{-1,154} x (\text{возраст})^{-0,203} x (0,742 \text{ для женщин}) x (1,210 \text{ для афроамериканцев})$$

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКД-ЕРІ, в которой используются элементарные демографические параметры (пол, возраст, раса, креатинин сыворотки). Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты в сравнении с другими формулами, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса ⁹⁹mTc-DTPA, в том числе и при сохранной функциональной способности почек (Levey A. S. et al., 2009). Показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (таб. 1).

Таблица 1.

Раса	Пол	Креатинин крови (Кр), мг/100 мл	Формула
«Белая» (евразийская)	Женский	≤0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-0,328}$
«Белая»	Женский	>0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-1,21}$
«Белая»	Мужской	≤0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-0,412}$
«Белая»	Мужской	>0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-1,21}$
«Желтая» (монголоидная)	Женский	≤0,7	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-0,328}$
«Желтая»	Женский	>0,7	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-1,21}$
«Желтая»	Мужской	≤0,9	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-0,412}$
«Желтая»	Мужской	>0,9	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-1,21}$

Примечание: не приведены формулы для негроидной расы, испаноамериканцев и индейцев

Для облегчения вычислений имеются калькуляторы, линейки-номограммы, созданные на основе формул MDRD и СКД-ЕPI, в том числе – *online* калькуляторы:

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm,

http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm),

При беременности, крайних значениях возраста и размеров тела, тяжелой белково-энергетической недостаточности, пара- и тетраплегиях, ампутированных конечностях, вегетарианской диете, быстро меняющейся функции почек и перед назначением нефротоксичных препаратов, у трансплантированных больных, расчетный метод определения СКФ не позволяет достоверно оценить функцию почек, вследствие чего необходимо определять клиренс креатинина по его концентрации в крови и моче (проба Реберга-Тареева).

II. ГЕМОДИАЛИЗ И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ

2.1. Сосудистые доступы для гемодиализа.

Одним из важных моментов при решении вопроса о начале хронического (программного) гемодиализа (ГД) при терминальной почечной недостаточности является создание сосудистого доступа, обеспечивающего забор достаточного объема крови для экстракорпорального контура диализного монитора. Примечателен тот факт, что исторически эра гемодиализа началась с лечения острой почечной недостаточности, и только после внедрения артерио-венозного шунта [Quinton W.E., Scribner В. И соавт. 1960], а затем и артерио-венозной фистулы [Brescia M.J. и соавт. 1966] стало возможным проводить регулярные сеансы ГД у больных с терминальной почечной недостаточностью.

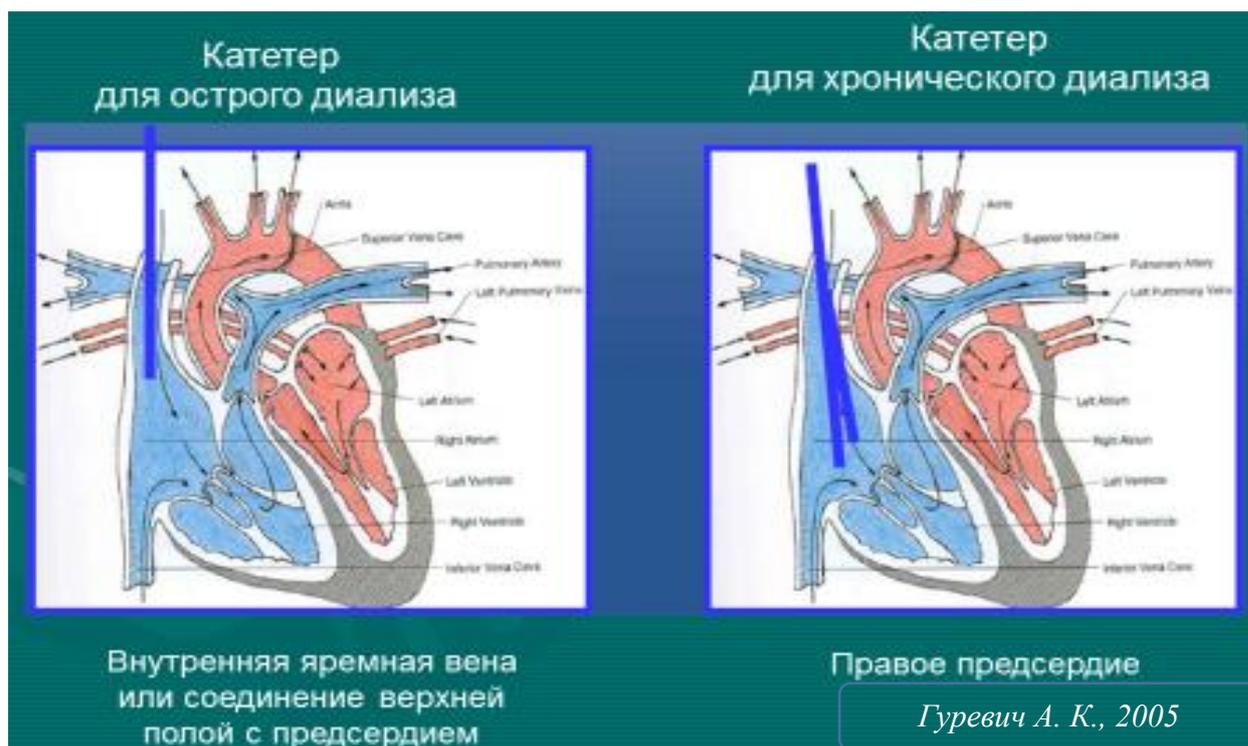


Рис. 1. Техника установки катетеров для гемодиализа

Различают постоянный и временный сосудистые доступы для проведения сеансов ГД. Временный сосудистый доступ применяется при лечении ГД больных с острой почечной недостаточностью или в случаях экстренного на-

чала ГД терапии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (рис. 1).

Временный сосудистый доступ представляет собой установку специального (диализного) одно- или двухходового (двухпросветного) катетера в подключичную, бедренную или яремную вену. Последний вариант, при котором установка катетера осуществляется под ультразвуковым контролем, является наиболее предпочтительным. Широко практикуемая катетеризация подключичной вены крайне нежелательна, поскольку чревата развитием стеноза сосуда, ограничивающего венозный кровоток соответствующей верхней конечности и не позволяющего в дальнейшем сформировать на ней артерио-венозную фистулу (АВФ). По этой же причине, на протяжении всего времени наблюдения и лечения больного с ХБП следует крайне бережно относиться к использованию периферических вен верхних конечностей для внутривенного введения лекарственных препаратов.



Рис. 2. Примеры расположения АВФ

К постоянному сосудистому доступу относят артерио-венозный шунт, который в настоящее время не применяется и упоминается здесь лишь в историческом аспекте, артерио-венозная фистула и сосудистый протез. Артерио-венозная фистула с использованием нативных (своих собственных) со-

судов имеет преимущества по сравнению с сосудистым протезом, поскольку значительно дольше сохраняет свою функцию (достаточный кровоток) и для нее свойственна более низкая частота осложнений (тромбозов и инфекций). Обычно для создания АВФ используют артерию и вену предплечья не доминирующей руки (у правой – левую, у левой – правую), планируя наиболее дистальное (ближе к запястью) ее расположение (рис. 2).

Формированию артерио-венозной фистулы предшествует клиническое и инструментальное (ультразвуковое) исследование сосудов. Оптимальным считается диаметр артерии $> 1,5-2$ мм (скорость кровотока >20 мл/мин) и диаметр вены $>2,5$ мм. Наложение АВФ может быть осложнено или даже невозможно у больных с неудовлетворительным состоянием артерий (сахарный диабет, атеросклероз), при плохо развитых и глубоко расположенных венах (ожирение, пожилой возраст), а также при их тромбировании с последующей реканализацией, вследствие частых и травматических вено-пункций. Хирургическая техника создания АВФ предполагает различные виды сосудистого анастомоза артерии с веной: бок в бок; бок в конец; конец в конец; конец в бок (рис. 3).

1. Анастомоз бок в бок (бок артерии в бок вены). Это самая первая методика, которую начали выполнять хирурги. Такой анастомоз нередко вызывает венозную гипертензию. Вследствие венозной гипертензии рука бывает несколько отежной. Поэтому иногда хирурги, выполняя анастомоз бок в бок, перевязывают один или несколько сосудов по направлению к руке.
2. Анастомоз бок в конец (бок артерии в конец вены) предпочитают многие хирурги, несмотря на то, что сделать подобную операцию сложнее. Этот метод позволяет получить хороший кровоток и число осложнений небольшое.
3. Анастомоз конец в бок (конец артерии в бок вены) дает несколько меньший кровоток, чем анастомоз бок в бок.

4. Анастомоз конец в конец (конец артерии в конец вены) дает меньший кровоток в доступе.

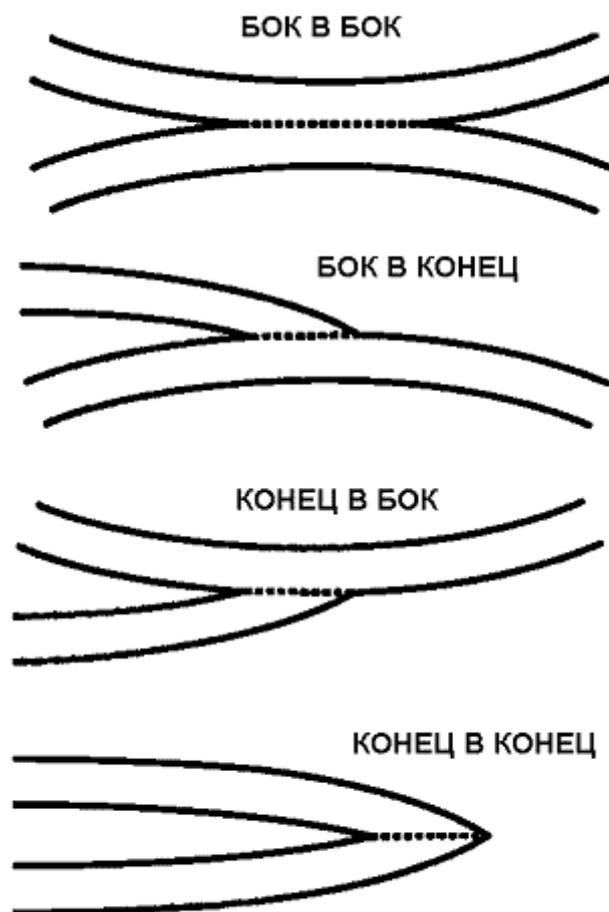


Рис. 3. Типы анастомозов

В случаях невозможности наложения сосудистого анастомоза на предплечье используют более крупные сосуды плеча или бедра. При невозможности сформировать сосудистый доступ из собственных сосудов из-за их неудовлетворительного состояния или аномалий расположения, применяют сосудистые протезы. Они могут быть изготовлены из биологических (аутовена, алловена, вена пуповины) или синтетических материалов (политетрафторэтилен, дакрон, полиуретан и др.).

После создания артериовенозной фистулы начинается процесс ее «созревания», заключающийся в увеличении скорости кровотока, расширении и уплотнении стенки сосуда. Процесс «созревания» АВФ занимает от 1 до 6 месяцев, после чего она становится доступной для пункции, но не ранее чем

через 4 недели от момента операции. После окончательного «созревания» артериовенозной фистулы кровотока в ней составляет от 600 до 1200 мл/мин (оптимальный уровень 700 мл/мин). Более высокая скорость кровотока чревата перегрузкой правых отделов сердца и может привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. По этой причине на протяжении всего срока лечения у пациента, получающего ГД, периодически контролируется скорость кровотока по фистуле (доплерография) и при избыточных значениях кровотока (более 1200 мл/мин) и/или при появлении симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности решается вопрос о ее хирургической коррекции.

Учитывая, что процесс «созревания» фистулы происходит в течение достаточно длительного периода (от 1 до 6 мес; у сосудистого протеза 2-4 недели), вопрос о ее формировании следует решать заранее. Обычно пациента направляют на формирование сосудистого доступа при СКФ не менее 10-15 мл/мин, а больных с сахарным диабетом с СКФ не менее 15-20 мл/мин. В последующем с целью максимального продления срока функционирования АВФ необходимо инструктировать больного, чтобы он не лежал на «фистульной» руке, не использовал ее для измерения артериального давления, ежедневно контролировал функционирование анастомоза по ощущению вибрации (шума). Медицинскому персоналу пунктировать фистулу следует в местах не ближе 3 см к анастомозу, соблюдая расстояние между иглами («артериальной» и «венозной») не менее 5 см. Во избежание развития аневризм, пункции следует производить в различных местах (по всей длине фистулы).

2.2 Осложнения артериовенозной фистулы.

Для пациента проблемы с доступом могут привести к нарушению функции доступа, неадекватному гемодиализу, госпитализации и даже преждевременной смерти. При потере доступа должен быть создан новый доступ. Это означает выполнение хирургической операции и период восстановления после операции. Нарушается привычная жизнь больного и снижается качест-

во жизни. На теле человека только около 10 мест, пригодных для создания сосудистого доступа. С каждым последующим хирургическим вмешательством ограничивается будущий выбор. Каждый год несколько пациентов умирают вследствие того, что мест для создания доступа больше нет. Проблемы с доступом существенно затрудняют работу медицинского персонала: нарушается привычная схема организации работы, лечение доступов отнимает значительную часть рабочего времени персонала.

2.2.1. Инфекционные осложнения. Нельзя пунктировать фистулу, если есть признаки ее инфицирования. Поверхностно инфицированная фистула может вызывать распространение инфекции в кровоток. Это приводит к сепсису, а это одна из главных причин смерти гемодиализных больных. Пациенты должны быть обучены уходу за фистулой, в случае появления признаков инфекции немедленно обращаться к нефрологу относительно возможности пункции и назначения антибиотикотерапии.

2.2.2. Экссангвинация (серьёзная потеря крови) может произойти при выпадении иглы, разъединении кровяной линии или разрыва фистулы. Чтобы не допускать возможности выхода иглы из сосуда, её следует надёжно фиксировать липкой лентой. Кровяные линии должны быть безупречно соединены, а лимиты артериального и венозного давления на мониторе установлены так, чтобы можно было тотчас распознать утечку крови. Детектор воздух/пена и мониторы артериального и венозного давления могут помочь избежать кровопотери, если они исправно работают. Но иногда кровопотерю может вызвать смещение иглы во время гемодиализа. При этом подтекание крови будет недостаточным, чтобы упало венозное давление и сработал сигнал тревоги. В результате персонал может не заметить подтекание крови, если рука пациента закрыта одеялом.

2.2.3. Воздушная эмболия. Воздух, попавший в циркуляцию крови пациента, может остановить кровоток, как настоящий тромб. Если в циркуляцию попало много воздуха, сердце начинает перекачивать пену вместо жидкой крови. Эффективность работы сердца падает, иногда вплоть до остано-

ки. Кровяная пена в легких вызывает расстройство дыхания. Кровяная пена в сосудах мозга может привести к инсульту. Клиническая картина воздушной эмболии зависит от того, куда попал воздух: может быть возбуждение больного, затруднение дыхания, цианоз, расстройства зрения, снижение артериального давления, нарушения сознания, параличи. Следует обучить пациента наблюдению за своими кровяными линиями, чтобы была уверенность в том, что воздух в кровяную линию не попал. Не должно быть воздуха на участке кровяной линии от детектора воздух/пена (ниже венозной ловушки) до пациента. Если воздух попадает в артериальную линию перед диализатором, он ловится в артериальной ловушке, которая находится перед входом в диализатор. Детектор воздух/пена должен остановить насос крови, если в венозной ловушке появился воздух.

2.2.4. Инфильтрация/гематома. Инфильтрация возникает, когда игла проходит вену насквозь, выходя с другой стороны сосуда, или делает надрыв, позволяющий крови вытекать в окружающие ткани. Инфильтрация - самое частое осложнение пункции фистулы.. Инфильтрация вредит доступу и может привести к его недостаточности. У пациента инфильтрация вызывает боль, чувство жжения, возникает необходимость дополнительной пункции, пациент теряет доверие к персоналу. Кровь, попавшая в ткани вокруг сосуда, вызывает в этой области взбухание, уплотнение и иногда покраснение.

2.2.5. Кровотечение во время гемодиализа. Кровотечение во время гемодиализа может быть незначительной проблемой (просачивание крови из-под иглы) или угрожающим (если игла выскочила, а насос крови работает). Частая даже незначительная потеря крови во время гемодиализа способствует развитию диализной анемии.

2.2.6. Рециркуляция. Рециркуляция возникает, когда очищенная венозная кровь частично смешивается с кровью, поступающей в артериальную иглу. Это смешение означает, что уже очищенная кровь вновь поступает в диализатор для новой очистки, в то время как оставшаяся кровь очищается недостаточно. Таким образом, рециркуляция делает гемодиализ менее эффек-

тивным. Со временем «плохой» диализ приводит к появлению симптомов уремии. Рециркуляция возникает в следующих случаях:

- кровоток по фистуле ниже, чем в диализаторе (< 300-500 мл/мин);
- иглы расположены слишком близко друг от друга;
- обратное подсоединение кровяных линий;
- имеется стеноз фистулы.

2.2.7. Синдром обкрадывания. Его возникновение связано с уменьшением кровотока в конечности из-за сброса по фистуле части артериальной крови в венозный кровоток. Синдром обкрадывания состоит из симптомов, обусловленных гипоксией тканей конечности, на которой расположен доступ:

- боли в конечности с доступом;
- покалывание или пощипывание в конечности с доступом;
- ощущение холода в конечности с доступом;
- изменение моторных навыков руки;
- ногтевые ложа становятся голубого цвета;
- некротические (омертвевшие, черные) пятна на коже;
- потеря чувствительности конечности с доступом

2.2.8. Аневризма. Пункция фистулы в одно и то же место через некоторое время приводит к образованию аневризмы. Шаблонная пункция приводит к слабости мышечной стенки фистулы, образованию выпячиваний и «надутому» виду фистулы. Со временем поток крови в изначально нормальной фистуле продолжает увеличиваться и фистульная вена расширяется. Аневризма чаще образуется «вверх» по течению крови, ретроградно от венозного стеноза, особенно в местах повторных пункций. Эти места легко определяются на взгляд. Для предотвращения образования аневризм необходимо использовать метод ротации мест пункции или пункцию по методу «петлицы». Аневризмы существенно сокращают наличие мест для пункции. Если на коже появились признаки угрожающего разрыва, такие как истончение, изъязвление или кровотечение, необходимо хирургическое вмешательство.

2.2.9. Стеноз. Стеноз представляет собой сужение кровеносного сосуда, которое замедляет ток крови по доступу. Рекомендации KDOQI указывают, что снижение кровотока по фистуле является предиктором тромбоза и недостаточности доступа. Существует три области, где наиболее часто образуется стеноз:

- приток – наиболее частый вид стеноза в области анастомоза артерии и вены. Его часто называют юкта-анастомозный стеноз (ЮАС). Он образуется в вене тотчас после анастомоза. ЮАС не дает фистуле созреть, так как не пропускает достаточно крови в фистулу. ЮАС возникает вследствие растяжения, перекрута или другой травмы при наложении фистулы. При пальпации ЮАС определяется как уплотнение тотчас за анастомозом;
- отток – стеноз может располагаться где угодно по ходу оттекающей вены. Например, в месте, где ранее больному пунктировали вену. Вена после стеноза имеет небольшой диаметр, что делает пункцию трудной и повышает вероятность инфильтрации;
- центральная вена - стеноз центральных вен возникает в крупных венах руки, часто в области плеча. Если подозревается стеноз, необходимо проверить всю венозную систему от анастомоза до сердца. Только так можно выявить центральный стеноз. Эти стенозы чаще всего возникают вследствие катетеризации центральных вен в прошлом.

Симптомы стеноза следующие:

- шум становится более высоким или более низким;
- пульс жесткий, иногда напоминающий гидравлический удар;
- шум перестает быть непрерывным: каждый звук становится как бы отдельным;
- снижается трель;
- начинаются проблемы с пункцией фистулы;
- конечность становится пухлой;

- во время гемодиализа высокое венозное давление, что заставляет снизить скорость кровотока;
- рециркуляция;
- тромбоз экстракорпорального круга во время гемодиализа;
- увеличивается время кровотечения после удаления игл;
- «синдром черной крови»;
- снижение адекватности гемодиализа по показателю Kt/v;
- невозможность получить заданную скорость кровотока.

2.2.10. Тромбоз (образование тромба или сгустка крови) возникает во всех типах сосудистого доступа, но фистулы тромбируются в 6 раз реже, чем протезы. Ранний тромбоз чаще всего связан с хирургическими проблемами или с перекрутом сосудов. Тромбоз возникает также вследствие стеноза, сниженного кровотока при гипотензии на диализе, остановки сердца или компрессии сосудов. Сдавление сосудов может произойти после операции, если кровь вытекает в ткани с образованием гематомы. Гематома может образовываться в результате инфильтрации при пункции, или при слишком раннем использовании фистулы после операции для доступа к циркуляции. Длительное прижатие фистулы под давлением после пункции также может вызвать тромбоз. Не следует прижимать место пункции более 20 минут. Если кровотечение продолжается более 20 минут, медсестра должна проверить дозу введенного гепарина и осмотреть доступ на предмет возможного стеноза или других проблем. Поздние тромбозы могут возникать и в работающих фистулах. Их вызывает турбуленция в области стеноза. Нелеченый тромбоз может погубить фистулу. Тромбоз чаще всего возникает вследствие стеноза или низкой скорости кровотока.

Мониторинг сосудистого доступа позволяет выявить пациентов с риском развития тромбоза. KDOQI (Clinical Practice Guidelines for Vascular Access) рекомендует программу мониторинга доступа. Мониторинг АВФ состоит из измерения статического и динамического венозного давления, измерения скорости кровотока и дуплексного ультразвука. Программа монито-

ринга доступа помогает повысить уровень выживаемости доступа за счет раннего выявления проблем. Тромбэктомия доступа может быть выполнена хирургически, механически и химически (применение препаратов, которые растворяют тромб). Более чем в 90% случаев причиной тромбоза является стеноз. Стеноз можно исправить хирургически или с помощью ангиопластики после удаления тромба.

2.2.11. Сердечная недостаточность с высоким выбросом. Артериовенозная фистула может быть одной из причин сердечной недостаточности с высоким выбросом. Это состояние обусловлено следующими факторами:

- увеличением преднагрузки (за счет артериовенозного шунтирования крови в фистуле);
- падением артериального давления и активацией нейрогуморальных систем (симпатикоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой) с повышением периферического сосудистого сопротивления;

Пациенты с сердечной недостаточностью вследствие высокого выброса имеют учащенный пульс, так как их сердце должно перекачивать дополнительный объем крови, поступающий из доступа (20 % и более). У пациентов может быть одышка, отеки на фистульной руке или ноге вследствие плохого оттока крови к сердцу, со временем может развиваться полная декомпенсация сердечной деятельности с гидротораксом, асцитом, нарушением сердечного ритма. Сердечная недостаточность с высоким выбросом также возникает при анемии или вследствие заболеваний сердца, которые были у пациента до установки доступа к циркуляции. Поэтому лучшим способом профилактики сердечной недостаточности с высоким выбросом является коррекция анемии и создание доступа, гемодинамически наименее значимого для сердца. Если сердечная недостаточность с высоким выбросом уже имеется, следует ограничить междиализную прибавку веса, что может существенно снизить нагрузку на сердце. Решению проблемы может помочь более длительный или более частый диализ, медикаментозное лечение сердечной недостаточности, постоянный контроль общего самочувствия и уровня активности пациентов.

Иногда может потребоваться хирургическое вмешательство для снижения сброса крови по доступу в виде стяжки анастомоза или полной перевязки фистулы.

2.3. Физико-химические основы и технические аспекты гемодиализа.

В современной нефрологии термин «гемодиализ» является генерическим и подразумевает несколько различных вариантов (методов) экстракорпорального очищения крови у больных с терминальной почечной недостаточностью. В основе механизмов действия экстракорпоральных методов очищения крови, помимо самого диализа, лежат и другие биофизические процессы, а именно: ультрафильтрация, конвекция и адсорбция. С биофизической точки зрения диализ представляет собой частный вариант диффузии (лат. *diffusio* – распространение, растекание), представляющей собой процесс самопроизвольного взаимопроникновения соприкасающихся веществ (жидких, твердых или газообразных) за счет теплового хаотического (Броуновского) движения частиц. Диффузия является одним из основных процессов, обеспечивающих перемещение веществ в клетках и тканях живых организмов. В 1854 году шотландский химик Thomas Graham доказал возможность диффузии веществ из одного раствора в другой, разделенных полупроницаемой животной (или растительной) мембраной и назвал этот процесс диализом (греч. *Dialysis* -разделение, отделение). Таким образом, диализ представляет собой процесс удаления низкомолекулярных веществ из одного коллоидного и/или высокомолекулярного раствора в другой через полупроницаемую мембрану путем диффузии. С тех пор диализ находит широкое применение в химии в качестве одного из методов очистки коллоидных растворов от низкомолекулярных примесей.

2.3.1. Диализирующие растворы. Основой для приготовления диализирующего раствора является водопроводная вода, прошедшая многоступенчатую очистку от химических примесей, бактерий и эндотоксинов и соответствующая требованиям воды для гемодиализа. Современные диализные мо-

нитеры (аппараты «искусственная почка») содержат гидравлическую систему (набор пропорциональных насосов), ориентированную на использование концентрированных диализирующих растворов (называемых также диализными концентратами), которые далее в самом аппарате разбавляются очищенной водой в пропорции, необходимой для получения готового диализирующего раствора, содержащего основные электролиты (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^-), бикарбонат-ион и ацетат-ион в физиологических концентрациях. Концентрированные диализирующие растворы поставляются на отделение в жидком виде в фабричной упаковке. Концентрированный раствор бикарбоната натрия готовится и используется отдельно от раствора остальных солей во избежание осаждения солей бикарбоната кальция и маркируется синим цветом и буквой **B** (bicarbonate).

Остальные соли (NaCl , KCl , CaCl_2 , MgCl_2) составляют другой концентрат, емкости (канистры) которого маркируются красным цветом и буквой **A** – acidum, поскольку раствор содержит небольшие количества, как правило, органической кислоты (обычно уксусной) с целью поддержания pH в районе 7,3 для предупреждения выпадения в осадок солей кальция в готовом диализирующем растворе.

Две емкости с концентратами (концентрат A и B) подсоединяют к диализному монитору, в котором они сначала смешиваются в нужной пропорции с очищенной водой, а далее друг с другом. В результате формируется готовый диализирующий раствор с концентрацией электролитов в физиологических пределах, который далее поступает в диализатор.

В последнее время все чаще вместо жидкого бикарбонатного концентрата стали использовать так называемый бикарбонатный картридж. Бикарбонатный картридж представляет собой пластиковую емкость (700-1000 г), заполненную «сухой солью» бикарбоната натрия особого помола, что препятствует спеканию сухого реактива в ходе его использования. В верхнюю часть картриджа подается очищенная вода, которая, проходя через слой бикарбоната натрия превращается в насыщенный раствор, соответствующий по

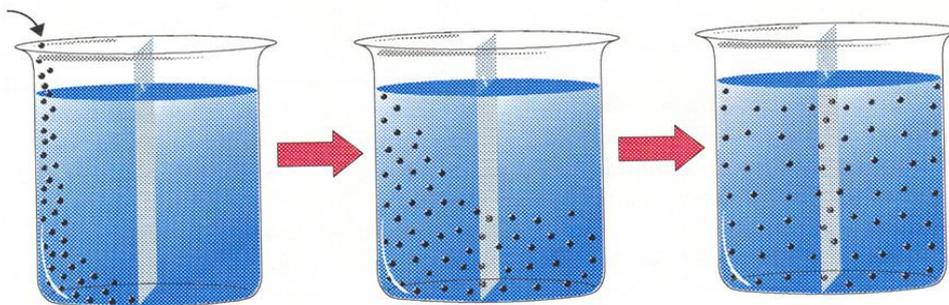
концентрации требованиям, предъявляемым к бикарбонатным концентратам для гемодиализа.

2.3.2. Диализатор. Специальная камера, в которой происходит обмен низко- и среднемолекулярных веществ между кровью и диализирующим раствором, носит название *диализатор*.

Преобладающим типом конструктивного устройства диализатора в настоящее время является капиллярный. В упрощенном виде капиллярный диализатор представляет собой пучок капилляров, состоящий из 10-15 тысяч полых волокон, изготовленных из различного материала, обладающего полупроницаемостью по отношению к низкомолекулярным веществам. Полые волокна (капилляры) имеют внутренний просвет 200-300 мкм и толщину стенки – 10-40 мкм. Пучок капилляров заключен в камеру, в которой циркулирует диализирующий раствор, омывающий капилляры.

2.3.3. Биофизические основы гемодиализа.

Основным физическим явлением, который определяет гемодиализ, является диффузия - процесс переноса растворенных веществ через полупроницаемую мембрану из зоны большей концентрации в зону меньшей (рис. 4). При этом диффузия низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану (собственно диализ) является двунаправленным процессом и происходит как из крови в диализирующий раствор, так и в обратном направлении в соответствие с концентрационным градиентом. Изменяя концентрацию электролитов (K^+ , Na^+) или бикарбонат иона (HCO_3^-) в диализирующем растворе (что в современных диализных мониторах осуществляется в режиме on-line), лечащий врач может индивидуализировать параметры диализной терапии.



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

Где J - поток веществ, D - диффузионный коэффициент, T - температура раствора, A - площадь поверхности мембраны, ΔC - концентрационный градиент, M - толщина мембраны

Рис 4. Принцип диффузии в диализе

Процессу диффузии низкомолекулярных веществ препятствует резистентность со стороны крови и диализирующего раствора (поток крови и диализата, уровень концентрации в них низкомолекулярных веществ), со стороны мембраны (ее химические свойства и конфигурация), со стороны самих диффундирующих веществ. Так, несмотря на то, что анионы PO_4^{3-} имеют низкую молекулярную массу, в крови они заключены в гидратную оболочку, препятствующую их диффузии через мембрану. Многие низкомолекулярные уремические токсины (например, *p*-крезол, индоксил-сульфат и др.) в крови связаны с белками, а потому не подвергаются удалению через диализную мембрану путем диффузии.

Устройство диализатора предусматривает технические приемы, позволяющие увеличить эффективность процесса диффузии низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану. Так, потоки крови и диализирующего раствора в диализаторе разнонаправлены, в диализаторе всегда циркулирует только «свежий» диализирующий раствор («отработанный» диализат уходит на слив). В результате в каждый момент и в любом месте мембраны обеспечивается максимальное значение концентрационного градиента, являющегося движущей силой диффузии.

Эффективность процесса диффузии низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану также зависит от величины (скорости) потока диализата и крови. При стандартном ГД их, как правило, устанавливают в эмпирически найденном соотношении 1:2 (чаще всего: поток крови 250 мл/мин и поток диализата 500 мл/мин). Клинически очень важно учитывать, что в ходе продолжающегося диализа концентрация низкомолекулярных веществ в крови, которые должны диффундировать в диализирующий раствор, постепенно падает, а потому эффективность самой процедуры со временем уменьшается. На современном диализном оборудовании продолжительность диализной процедуры в стандартном режиме (кровоток 250 мл/мин и поток диализата 500 мл/мин) обычно составляет 4-4,5 часа.

Следует также принять во внимание тот факт, что большая часть низкомолекулярных веществ (например, мочевины) и ионов (например, фосфаты) содержится внутри клеток, далее они диффундируют (мочевина) или активно транспортируются (фосфаты) через клеточную мембрану в интерстициальное пространство и только потом поступают в плазму крови. Следовательно, необходимо какое-то время для того, чтобы низкомолекулярные вещества и ионы перешли из одного сектора (клетки, интерстициальное пространство), в другой (плазма крови), откуда далее они могли бы быть удалены с помощью диализа.

Описанные механизмы лежат в основе двух, очень важных с клинической точки зрения, обстоятельств.

Во-первых, у больных, только приступающих к диализной терапии (ввод больного в хронический или острый диализ), нельзя интенсифицировать процесс диффузии низкомолекулярных веществ и ионов из крови в диализирующий раствор (за счет увеличения потоков крови и диализата или за счет времени диализа). Так, например, быстрое удаление мочевины из крови (значительное снижение ее уровня в плазме крови, за короткое время) может привести к тому, что ее концентрация в мозговой жидкости не успеет снизиться. В этом случае, в соответствии с законом осмоса вода из плазмы крови

начнет поступать во внутримозговое пространство, что чревато развитием отека головного мозга. Данное осложнение диализной процедуры в литературе обозначают как «дизэквилибриум-синдром». Клинически он проявляется возникновением во время диализа или через короткое время после него симптомов, свидетельствующих об отеке головного мозга: судорог, тошноты, рвоты, нарушения зрения, дезориентировки и спутанности сознания вплоть до развития комы. Лечение заключается в проведении дегидратационных мероприятий (маннитол, гипертонический раствор). По той же причине быстрая динамика уроаня электролитов крови может лежать в основе возникновения тяжелых аритмий (вследствие снижения концентрации K^+ , повышения концентрации Ca^{++}). Чтобы этого избежать, первые сеансы диализа проводят в течение не более 2 часов при низкой скорости кровотока (150-200 мл/мин). Снижение концентрации мочевины в сыворотке крови не должно быть более 30% по сравнению с базальным уровнем.

Второе обстоятельство заключается в том, что степень очищения организма от низкомолекулярных веществ (креатинин, мочевина, мочевая кислота) и ионов (фосфаты) может быть интенсифицирована не за счет увеличения эффективности самой процедуры, а путем увеличения времени диализа. Таким образом, можно проводить процедуру ГД с низкой эффективностью (малые потоки крови и диализата), но в течение более продолжительного времени.

На этом принципе основаны современные модификации стандартного режима ГД: 3 раза в неделю по 8 часов (а не по 4,5 часа как обычно), ежедневный ГД (короткий по 2 часа диализ каждый день), ночной ГД (диализ по 6-8 часов каждую ночь). Учитывая, что увеличение продолжительности ГД процедуры (в том или ином варианте) значительно снижает пропускную способность отделения ГД и требует дополнительных затрат, в последние годы за рубежом получил популярность «домашний диализ».

Домашний диализ проводится самим пациентом или его родственниками, а в отдельных случаях приходящим средним медицинским персоналом

с помощью специально предназначенного для этого оборудования (упрощенная система интерфейса и подключения). Домашний диализ позволяет модифицировать продолжительность и кратность ГД процедуры в любых пределах. Увеличение продолжительности и/или кратности ГД процедуры в условиях амбулаторного центра, или при проведении домашнего диализа ассоциируется с повышением показателей выживаемости, снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений, улучшением качества жизни и результатов трансплантации почки.

При прогнозировании эффективности процесса очищения крови от низкомолекулярных веществ с помощью процедуры диализа, необходимо также учитывать параметры диализатора. В частности, площадь мембраны диализатора, определяющая эффективность процесса диффузии, должна соотноситься с площадью тела пациента (площадь современных капиллярных диализаторов колеблется от 0,8 до 2,0 м²). Следует учитывать клиренс мочевины в мл/мин для различных скоростей потока крови (200, 300 и 400 мл/мин), а также коэффициент массопереноса мочевины (KoA), которые указываются в технической сопроводительной документации на диализатор. Коэффициент KoA – это максимально возможный клиренс мочевины при максимальной скорости кровотока (>350 мл/мин) при данной площади поверхности диализатора.

На основании данного показателя была предложена концепция о высокоэффективном (high – efficiency hemodialysis) ГД. С клинической точки зрения, высокоэффективный гемодиализ это более эффективное очищение крови от низкомолекулярных веществ за обычное (стандартное) время процедуры (4-4,5 часа). Высокоэффективный диализ проводится с помощью диализаторов, обладающих KoA > 600 мл/мин (для обычных диализаторов этот показатель < 600 мл/мин) с увеличенными скоростями кровотока (>350 мл/мин) и потока диализата (>500 мл/мин). При высокоэффективном гемодиализе необходимо использовать только бикарбонатный диализирующий раствор и диализные мониторы, обладающие опцией контроля ультрафильтрации в ре-

жиме on-line. Следует подчеркнуть, что термин «высокоэффективный» в названии самой процедуры имеет отношение только к клиренсу низкомолекулярных веществ (на примере их маркера – мочевины), а потому данный вариант диализной терапии не имеет серьезных преимуществ перед обычным (стандартным) ГД. Кроме того, данная методика не применима у больных с плохим сосудистым доступом (кровоток по фистуле ниже 500 мл/мин), сердечной недостаточностью и тенденцией к гипотонии, а также чревата повреждением артерио-венозной фистулы («присасывание» заборной, артериальной иглы).

2.3.4. Ультрафильтрация. Вторым, очень важным биофизическим механизмом действия гемодиализа, который не фигурирует в названии самой терапии, является ультрафильтрация (УФ). Ультрафильтрация - процесс переноса воды и ионов через полупроницаемую мембрану под действием градиента давления (рис. 5).



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

Где Q_i - ультрафильтрация, 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 ультрафильтрации в диализе

С биофизической точки зрения, ультрафильтрация (ultra – «сверх», «крайняя мера», filtration – процеживание) – это движение молекул воды че-

рез биологическую или искусственную полупроницаемую мембрану под действием трансмембранного давления. Увеличивая давление в кровяном контуре гемодиализатора или уменьшая давление на мембрану со стороны диализирующего раствора можно регулировать количество воды, удаляемой из крови.

В современных диализных мониторах управление трансмембранным давлением осуществляется исключительно со стороны диализирующего раствора. Контроль за удаляемым объемом жидкости (ультрафильтратом) производится либо путем измерения скорости потока диализирующего раствора до и после диализатора (разница будет соответствовать объему УФ), либо путем прямого измерения объема ультрафильтрата в балансирующей камере. Последнее техническое решение позволяет не только более точно контролировать объем удаляемой жидкости, но и устанавливать желаемый режим УФ во времени, так называемый профиль УФ. Назначение УФ при обычном гемодиализе - это удаление избытка жидкости, накопившейся в организме пациента в междиализный день. Удаляя избыток жидкости из организма, врач тем самым осуществляет регулирование внутрисосудистого объема, а, следовательно, контролирует уровень артериального давления.

Артериальная гипертензия на момент начала лечения гемодиализом отмечается у 90% больных и доминирующим фактором в ее патогенезе является избыток Na^+ в организме и увеличение внутрисосудистого объема. В самом начале использования ГД в лечении терминальной почечной недостаточности стало понятным, что нормализация объема Na^+ и внутрисосудистого объема позволяет контролировать уровень артериального давления в нормальных пределах более чем в 80% случаев. В то время, как известно, сеансы ГД были продолжительными (по 8 часов), УФ была незначительной, а пациенты находились на гипонатриевой диете. Совершенствование технического оснащения, внедрение высокоэффективных диализаторов привело к укорочению сеансов гемодиализа до 4-4,5 часов. В этих условиях возникла необ-

ходимость в компенсации объемных показателей за короткое время с помощью контролируемой УФ.

Появилась концепция «*сухого веса*». Наиболее приемлемым, с клинической точки зрения, следует считать определение «сухого» веса, данное Charra В. и соавт., в 1983 году: ««Сухой» вес – это вес тела пациента в конце процедуры ГД, при котором больной сохраняет нормальный уровень артериального давления до следующей процедуры без применения гипотензивных средств».

В клинической практике за «сухой» вес чаще всего принимают наименьший вес пациента, которого удастся достичь с помощью УФ, при которой не возникает эпизодов гипотонии в ходе проведения самой процедуры ГД. Прибавка в весе в междиализный день по сравнению с «сухим» весом принимается врачом за избыток жидкости в организме, который требует удаления за время ГД с помощью УФ.

Наиболее стабильные результаты лечения достигаются в том случае, если прибавка в весе в абсолютных значениях не выходит за пределы 2,5-3,5 кг. Однако клиническая оценка «сухого» веса часто бывает ошибочной. Как правило, больные начинают диализ, пребывая в состоянии белково-энергетической недостаточности в сочетании с избытком натрия и жидкости, но без явных отеков. В последующем их нутритивный статус улучшается (увеличивается истинная масса тела), что затрудняет правильную оценку «сухого» веса.

Более того, у части пациентов процессы обмена жидкостью между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами замедлены. Из-за этого должный объем УФ (в объеме междиализной прибавки в весе) за время сеанса ГД установить не удастся, так как любые попытки интенсификации УФ приводят к развитию гипотонии вследствие быстрого уменьшения объема циркулирующей плазмы, а восполнение этого объема жидкостью из интерстициального пространства («скрытые» отеки) идет слишком медленно.

Некорректное представление о «сухом» весе пациента обуславливает неправильную тактику ведения процедуры ГД (неадекватная УФ), что в конечном итоге приводит к гиперволемии, артериальной гипертензии, к неоправданному использованию вазодилатирующих гипотензивных средств, к развитию гипертрофии левого желудочка и к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности.

В настоящее время предложены как лабораторные, так и инструментальные методы определения «сухого» веса, но ни один из указанных методов не может считаться идеальным. Наиболее удобным методом, дающим вполне удовлетворительные результаты, с клинической точки зрения является биоимпедансометрия.

Контроль за объемом УФ, а, следовательно, и за «сухим» весом пациента облегчается в случае, если ГД монитор оснащен опцией контроля за внутрисосудистым объемом крови в режиме on-line. Принцип метода заключается в том, что изменения гематокрита или уровня белка в крови (оптическая детекция) обратно пропорциональны объему крови.

Главным достоинством этой методики является предупреждение возможных гипотензивных реакций у пациента в ходе осуществления УФ в заданном объеме. Важным моментом в установлении «сухого» веса пациента является период начала лечения гемодиализом. В этот период необходимо использовать постоянно нарастающую УФ (от одного сеанса ГД к другому) в течение 6-8 месяцев, избегая эпизодов гипотензии и судорог (избыточное удаление жидкости). В течение указанного срока происходит перенастройка регуляции внутрисосудистого пространства к постепенно уменьшающемуся объему циркулирующей плазмы крови.

В то время, как объемные показатели могут быть откорректированы с помощью УФ в течение первых двух недель лечения ГД, уровень преддиализного артериального давления приходит в норму лишь к 6-8 месяцу терапии. Данный феномен получил название «феномена задержки» или «lag-феномена». По мере снижения артериального давления, означающего пере-

настройку регуляции внутрисосудистого объема (нервной и гуморальной), и приближения веса больного к «сухому весу», следует производить постепенную отмену (или уменьшение дозы) антигипертензивных средств.

Помимо удаления избытка жидкости из организма больного с терминальной почечной недостаточностью путем УФ, большое значение в регуляции артериального давления имеет общий пул Na^+ . Как правило, больной, приступающий к лечению ГД, не имеет навыков соблюдения гипонатриевой диеты, что означает наличие избытка Na^+ в организме еще до начала данной терапии. С началом ГД обычно связано расширение диеты с увеличением потребления животного белка с пищей до 1,2 г/кг/сут, при этом не дается рекомендаций по ограничению приема соли. В результате у больного развивается гипернатриемия, вызывающая жажду. Повышенное потребление воды в междиализный день, в условиях отсутствия водовыделительной (натрий-выделительной) функции собственных почек, быстро приводит к развитию в организме больного гипонатриемии. В результате, больной приступает к очередному сеансу ГД не только с избыточной «прибавкой в весе», но и с относительной гипонатриемией. Установление высокого объема УФ, соответствующего «прибавке в весе» приводит к удалению избытка воды и эквивалентного количества натрия, а сохраняющаяся гипонатриемия обуславливает диффузию ионов натрия из диализирующего раствора в кровь.

Положение может усугубляться, если в момент повышенной УФ у больного отмечается гипотония, которая ликвидируется введением физиологического раствора внутривенно (дополнительные количества доставки Na^+ в организм). В результате пациент заканчивает диализ в состоянии гипернатриемии, что замыкает порочный круг патофизиологических изменений. Выход из подобной ситуации практический врач, чаще всего, видит в строгом предписании больному соблюдать водный режим в междиализной день таким образом, чтобы прибавка в весе («ведь она происходит из-за приема жидкости») не превышала 2-3 кг. Однако, выполнить подобную рекомендацию, при всем своем желании, пациент не в состоянии из-за тягостного и

труднопереносимого ощущения жажды, обусловленной гипернатриемией. Многолетний опыт ведения больных на ГД убеждает в том, что наиболее рациональным решением, позволяющим разорвать порочный круг описанных патофизиологических изменений, является нормализация в первую очередь обмена Na^+ в организме, вслед за чем (или одновременно) происходит «самостоятельное» восстановление нормального водного режима, что позволяет достичь искомой междиализной прибавки в весе.

В современных диализных мониторах имеется возможность управлять концентрацией Na^+ в диализирующем растворе путем изменения пропорции смешивания диализного концентрата «А» с водой. Изменять концентрацию Na^+ в диализирующем растворе можно либо в ручном режиме, например, увеличить ее на какое-то время в случае появления гипотонии у больного, либо осуществлять мониторинг за уровнем Na^+ в диализирующем растворе на протяжении всей процедуры ГД.

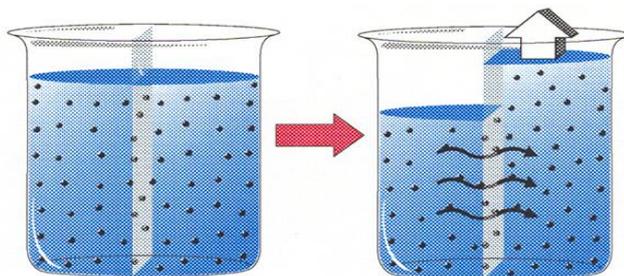
Последняя опция носит название «профилирования натрия» и предназначена для обеспечения максимальной гемодинамической стабильности пациента в ходе проведения процедуры гемодиализа. Как правило, профилирование концентрации Na^+ в диализирующем растворе сочетают с профилированием УФ. Производители диализного оборудования предлагают программное обеспечение, позволяющее медицинскому персоналу выбрать оптимальное соотношение двух профилей. Однако, несмотря на обилие комбинаций, основной смысл сочетания двух профилей заключается в том, что при наибольших значениях УФ, концентрация Na^+ в диализирующем растворе также должна быть увеличена и наоборот. Подобная технология позволяет повысить поступление Na^+ в организм путем диффузии в моменты наибольшего удаления жидкости с помощью УФ и тем самым предотвратить падение артериального давления. Однако и в этом случае остается угроза сохранения гипернатриемии в конце гемодиализной терапии, что не всегда позволяет разорвать порочный круг нарушенного обмена натрия.

Несмотря на современные технологические достижения в сопровождении ГД процедуры, многие проблемы регуляции натриевого обмена у больного на ГД удастся легко решить с помощью ограничения приема поваренной соли с пищей до 5-6 г/сут. В случае использования методики профилирования концентрации натрия в диализирующем растворе, наилучшей, по-видимому, является следующая. Пациенту назначается диета с ограничением поваренной соли до 6 г/сут. Первые сеансы гемодиализа проводят с концентрацией натрия в диализирующем растворе 140 ммоль/л. Далее концентрацию натрия в диализирующем растворе постепенно и медленно (по 1 ммоль/л в 3-4 недели) снижают до 135 ммоль/л. Подобная методика позволяет в течение 4-5 месяцев достичь нормотензии у большинства пациентов без применения гипотензивных средств и поддерживать «нормальную» прибавку в весе в междиализные дни. В случаях низкой приверженности (комплаенса) пациента к соблюдению бессолевой диеты, хорошие результаты может дать увеличение времени диализной терапии в виде длительного (по 8 часов 3 раза в неделю), ежедневного (по 2 часа ежедневно) или ночного (по 6-8 часов ежедневно 6-7 раз в неделю) диализов.

2.3.5. Конвекция. Обсуждая биофизические механизмы гемодиализа, очень часто, между «ультрафильтрацией» и «конвекцией» ставят знак равенства, подразумевая, что это синонимы одного и того же процесса. Однако это не совсем так. Конвекция (от лат. *convectio* – принесение, перемещение) – процесс пассивного переноса растворенных веществ через полупроницаемую мембрану потоком молекул воды с ультрафильтратом (рис. 6). Она ценна удалением низко- и средномолекулярных веществ в объеме ультрафильтрируемой воды через полупроницаемую мембрану.

Следовательно, конвекция зависит от величины (скорости) и объема ультрафильтрата, а также от свойств полупроницаемой мембраны, поры которой должны быть проницаемы не только для низко-, но и для средномолекулярных веществ. Образно, конвекцию можно представить в виде сильного

порыва ветра (ультрафильтрация), поднимающего с земли в воздух облако пыли (низко- и среднемолекулярные вещества), которая затем проникает во все щели дома (проницаемость мембраны).



$K = Q_f \times S$, где K - клиренс, Q_f - ультрафильтрация, S - коэффициент просеивания

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

Рис. 6. Принцип конвекции в диализе

При обычном ГД величина УФ (в объеме междиализной прибавки в весе), а также низкая порозность мембраны не позволяют осуществлять конвекционный транспорт низко-, а тем более среднемолекулярных веществ. Максимально, что можно ожидать от такой УФ – это перенос эквимольных количеств ионов электролитов с удаляемым объемом ультрафильтрата. С целью физико-химической характеристики проницаемости различных мембран в научных исследованиях (и в производстве мембран) используется показатель, который носит название коэффициента просеивания.

Коэффициент просеивания представляет собой отношение концентрации испытуемого вещества в ультрафильтрате к его уровню в крови, в связи с чем он может принимать значения от 0 до 1. График взаимоотношения коэффициента просеивания к молекулярной массе испытуемого вещества характеризует проницаемость мембраны (ее порозность) к веществам с различной молекулярной массой. Размер молекул вещества, при котором коэффициент просеивания принимает величину 0,1 называется «отрезным уровнем мем-

браны» (the cut-off of the membrane). Вполне очевидно, что проницаемость мембраны по отношению к веществам с различной молекулярной массой зависит от свойств материала, из которого они изготовлены. Научные и технологические достижения химии полимеров позволили создавать полностью синтетические мембраны с любыми заданными свойствами. Как правило, синтетические мембраны двухслойные. Первый слой представляет собой очень тонкую проницаемую мембрану, а второй слой, более толстый, является поддерживающей структурой.

Подобный дизайн устройства диализной мембраны дал технологическую возможность варьировать размеры пор первого слоя в широком диапазоне, обеспечивающим проницаемость мембран не только к низко-, но и к средне- и высокомолекулярным субстанциям (альбумин). Синтетические мембраны изготавливаются из различного материала: полиакрилонитрила (например, PAN, AN-69-Gambro), полисульфона (например, Fresenius, Toray), полиметилметакрилата (например, PMMA, Toray), полиэтерсульфона (Diapes, Membrane Velco), геликсона (Fresenius) и других. Все синтетические мембраны одновременно являются биосовместимыми, поскольку по сравнению с целлюлозными не вызывают активации комплемента и миграции лейкоцитов при их контакте с кровью.

В клинике для характеристики проницаемости мембраны используется также коэффициент ультраfiltrации (Kuf), определяемый *in vitro* и равный количеству воды в мл, пересекающей мембрану на каждый мм рт. ст. трансмембранного давления за 1 час на 1 м² ее поверхности (мл/час/мм Hg/м²). Коэффициент ультраfiltrации характеризует проницаемость мембраны не только для воды, но и для среднемолекулярных веществ. По этой причине мембраны с Kuf < 10 мл/час/мм Hg/м² называют низкопоточными – low-flux (более правильным был бы перевод «низкопроточные»), а мембраны с Kuf > 20 мл/час/мм Hg/м² обозначают как высокопоточные – high-flux (правильнее было бы – «высокопроточные»).

Проницаемость мембраны может быть оценена также через клиренс среднемолекулярных веществ (на примере β 2-микροглобулина). Мембраны с клиренсом β 2-микροглобулина менее 10 мл/мин называют низкопроницаемыми (low-permeability), а с клиренсом более 10 мл/мин - высокопроницаемыми (high-permeability). Высокопоточные (high-flux) мембраны, как правило, одновременно и высокопроницаемые (high-permeability). Мембраны, изготовленные из натуральной целлюлозы являются низкопоточными (low-flux). Мембраны из замещенной целлюлозы, а, тем более, синтетические могут быть как низко-, так и высокопоточными (high-flux). В последние годы появились супервысокопоточные мембраны (superhigh-flux), называемые также высокоотрезными (highcut-off). Подобные мембраны оказываются проницаемыми даже для легких цепей иммуноглобулинов, а потому находят применение при лечении острого повреждения почек (острой почечной недостаточности) при миеломной болезни.

Гемодиализ можно проводить с использованием высокопоточных (high-flux) и, как правило, высокопроницаемых мембран. Такой вариант гемодиализной процедуры получил название High-flux hemodialysis (Хай-флакс гемодиализ) или высокопоточный ГД. Основной целью высокопоточного ГД является интенсификация процесса диффузии среднемолекулярных веществ и, прежде всего, β 2-микροглобулина за счет применения высокопроницаемых мембран (с большим размером пор) и проведения процедуры ГД с увеличенными потоками крови и диализата (такими же, как при высокоэффективном гемодиализе).

Для проведения процедур высокопоточного гемодиализа необходимы диализные мониторы, оснащенные блоком автоматического контроля УФ в режиме on-line, а также стерильный бикарбонатный диализирующий раствор. Последняя опция является необходимым условием, поскольку при наличии высокопроницаемой диализной мембраны и при высоких значениях скоростей потоков крови и диализата вероятно возникновение феномена обратной фильтрации (backfiltration), т.е. ультрафильтрации диализирующего раствора

в кровь. Обратная фильтрация происходит, как правило, в той части диализатора, где давление крови минимально, а давление диализирующего раствора максимально. Данная часть диализатора соответствует выходу крови из него и входу свежего диализирующего раствора, который в современных диализных мониторах готовится в режиме on-line.

В ряде исследований было показано, что высокопоточный ГД не вызывает воспалительной реакции в организме, способствует сохранению остаточной функции почек, ассоциируется с более высокими значениями альбумина и менее выраженной дислипидемией. Главное предназначение высокопоточного ГД - снижение уровня среднемолекулярных веществ, что можно продемонстрировать на примере β 2-микроглобулина в крови, и, следовательно, его применение обосновано у больных с диализ-ассоциированным β 2-микроглобулиновым амилоидозом.

2.3.6. Конвективные методы экстракорпорального очищения крови.

Для осуществления конвективного транспорта среднемолекулярных веществ необходимы два условия: наличие порозной (high-flux) мембраны и высокообъемная (высокоскоростная) УФ. Учитывая эти два обстоятельства, все варианты конвективных методов экстракорпорального очищения крови проводятся с использованием ультрачистого диализирующего раствора, на оборудовании с точным волюмометрическим контролем УФ и требуют адекватного восполнения потерь плазменной жидкости путем реинфузии стерильного и апиrogenного раствора электролитов и бикарбоната. В начале развития конвективных методов терапии подобные замещающие растворы готовились в фабричных условиях, соответствовали требованиям фармакопеи, предъявляемым к внутривенным растворам, и поставлялись в пластиковых емкостях (обычно по 5 л).

Исторически первым конвективным методом терапии больных с терминальной почечной недостаточностью была гемофильтрация, которая была предложена Henderson L.W. и соавт. в 1975 году. Этот метод основан исклю-

чительно на конвекции, а потому требует применения специальных гемофильтров с высокопоточной (high-flux) мембраной. Высокие уровни кровотока (350-400 мл/мин) и трансмембранного давления обеспечивают УФ в большом объеме, которая волюмометрически (в автоматическом режиме) компенсируется (в соответствии с уровнем кровотока) инфузией замещающего раствора (до 40-60 литров за процедуру).

Замещающий раствор может вводиться либо перед гемофильтром (преддилюционная гемофильтрация), либо после него (постдилюционная гемофильтрация). Наиболее эффективной методикой, с точки зрения удаления из крови низко- и среднемолекулярных субстанций, является постдилюционная гемофильтрация. Однако она требует хорошего сосудистого доступа (достаточный кровоток) и вследствие гемоконцентрации может приводить к тромбированию гемофильтра у ряда пациентов. Исходя из этого, иногда применяют методику «смешанной гемофильтрации», когда замещающий раствор инфузируется как до, так и после гемофильтра. Несмотря на значительные объемы удаляемой и восполняемой жидкости, показатели гемодинамики остаются стабильными на протяжении всей процедуры даже у больных с сердечно-сосудистой патологией (сердечная недостаточность, артериальная гипотензия).

По сравнению с процедурой ГД при гемофильтрации значительно реже отмечаются такие симптомы, как артериальная гипо- и гипертензия, аритмии, судороги, головная боль, тошнота, артралгии. Постоянные сеансы гемофильтрации ассоциируются с улучшением выживаемости в группе больных высокого риска и обеспечивают пациентам лучшее качество жизни по сравнению с ГД. Вместе с тем, гемофильтрация, по сравнению с ГД, не позволяет достичь желаемого клиренса низкомолекулярных веществ.

В связи с этим, наиболее оптимальными, с точки зрения удаления из организма низко- и среднемолекулярных уремических токсинов, являются экстракорпоральные методы очищения крови, сочетающие в себе как диализ, так и конвекцию.

Подобные методы получили название гемодиализации (ГДФ). При гемодиализации используются диализаторы с highflux мембраной, уровень кровотока устанавливается в пределах 350-400 мл/мин, а скорость потока диализирующего раствора 600-800 мл/мин. Замещающий раствор электролитов и бикарбоната натрия в физиологических концентрациях вводится в объеме УФ (за вычетом прибавки в весе за междиализный день), либо в артериальную магистраль (преддилюционный вариант гемодиализации).

Классический вариант ГДФ, предложенный в 1978 году, заключался во введении официального замещающего раствора в объеме 8-10 л в венозную часть магистрали (постдилюционный вариант). Однако широкое распространение гемодиализация получила только после того, когда был предложен один из вариантов приготовления замещающего раствора из диализирующей жидкости методом холодной стерилизации (ультрафильтрации). В настоящее время подобная методика получила международный стандарт [International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for hemodialysis and related therapies ISO 11663 2009].

Для проведения гемодиализации используются специальные диализные мониторы (аппараты), оснащенные системой фильтров ультратонкой очистки (абактериальные фильтры), обладающие программным обеспечением и особым устройством гидравлической системы, обеспечивающим возмещение жидкости в синхронизированном с удаляемым ультрафильтратом режиме. При постдилюционном варианте гемодиализации скорость реинфузии обычно составляет 100 мл/мин (1/3 от скорости потока крови), а при преддилюционном варианте – 200 мл/мин (~1/2 от скорости потока крови).

Общий объем реинфузии за четырехчасовой период процедуры гемодиализации составляет от 24 л (преддилюционный вариант) до 48 л (постдилюционный вариант). При проведении гемодиализации допускается использовать только готовые диализные концентраты. Как правило, это жидкий концентрат «А» в фабричной упаковке и бикарбонатный картридж, который более предпочтителен, чем жидкий концентрат «В» фабричного изгото-

товления. Сегодня подобная схема использования концентратов считается необходимой и при проведении сеансов обычного гемодиализа.

Экономическая целесообразность и эргономичность процедур ГДФ в режиме on-line сделали данный вид заместительной почечной терапии популярным во всем мире. В Европейских странах более 10% всех больных на гемодиализе получают лечение гемодиализацией [Ledebo I. и соавт., 2010]. Не меньшее значение имеют и клинические преимущества гемодиализации. По сравнению с высокопоточным (high-flux) ГД, клиренс β_2 -микроглобулина при ГДФ на 20-30% выше, что, очевидно, обуславливает более низкую частоту заболеваемости диализ-ассоциированным, β_2 -микроглобулиновым амилоидозом.

Гемодиализация способствует удалению из организма целого ряда низко- и среднемолекулярных веществ, среди которых p-крезол, гомоцистеин, конечные продукты гликирования, воспалительные медиаторы. При регулярных сеансах гемодиализации снижается уровень фосфора крови, ликвидируется резистентность к действию эритропоэтина, восстанавливается питательный статус. Процедурам гемодиализации сопутствуют, как правило, стабильные показатели гемодинамики. По сравнению с обычным (стандартным) ГД, регулярные сеансы высокоэффективной гемодиализации (конвекционный обмен >15 л за сеанс) приводят к снижению относительного риска смерти на 35%.

Безопасность и клиническая эффективность гемодиализации стимулировали научные исследования в плане поиска новых модификаций методики, соединяющих в себе достоинства двух биофизических процессов: диффузии и конвекции. Так, была предложена безацетатная биофильтрация, представляющая собой гемодиализацию, которая проводится с диализирующим раствором, не содержащим ацетата или бикарбоната. В постдиллюционном режиме реинфузируется раствор бикарбоната натрия в индивидуализированной дозировке с целью коррекции ацидоза. С целью избежать реологических осложнений, свойственных постдиллюционной гемодиализации

ции были предложены смешанная гемодиоафильтрация и гемодиоафильтрация в режиме миддиллюции. При смешанной гемодиоафильтрации замещающий раствор разделяется на два потока: одна часть вводится на входе крови в диализатор (предиллюция), а другая – на выходе ее из диализатора (постдиллюция).

Высокопоточный (high-flux) гемодиализ по биофизическим механизмам очищения крови занимает промежуточное положение между гемодиоафильтрацией и собственно ГД. Современными модификациями методик гемодиоафильтрации с внутренним (внутридиализаторным) замещением ультрафильтрата являются парная гемофильтрация (paired hemofiltration – PHF) и гемодиоафильтрация с эндогенной реинфузией (hemodiafiltratio with Endogenous Reinfusion – HFR).

Парная гемофильтрация (PHF) представляет собой систему из двух гемодиоафильтров, соединенных последовательно. Первый гемодиоафильтр, меньшей площадью ($0,4 \text{ м}^2$) предназначен для инфузии замещающей жидкости, приготовленной в режиме on-line из ультраочищенного диализирующего раствора, методом обратной фильтрации. Второй гемодиоафильтр, большей площади ($1,8 \text{ м}^2$), служит для осуществления процессов диффузии и конвекции. Таким образом, парная гемофильтрация представляет собой одну из модификаций предиллюционной методики гемодиоафильтрации.

Гемодиоафильтрация с эндогенной реинфузией (HFR) представляет собой модификацию метода парной гемофильтрации, при которой ультрафильтрат, полученный в первом гемодиоа фильтре, меньшей площади ($0,4 \text{ м}^2$), далее подвергается глубокой очистке на угольной адсорбционной колонке. После адсорбции уремических токсинов, ультрафильтрат используется в качестве замещающего раствора во втором гемо фильтре, в котором происходят процессы очищения крови методами диффузии и конвекции (как при обычной гемодиоафильтрации). Создатели данной модификации, таким образом, попытались смоделировать работу нативной почки: ультрафильтрацию в

клубочке (первый фильтр) и реабсорбцию (секрецию) в канальцах (адсорбционная колонка и второй гемодиализер).

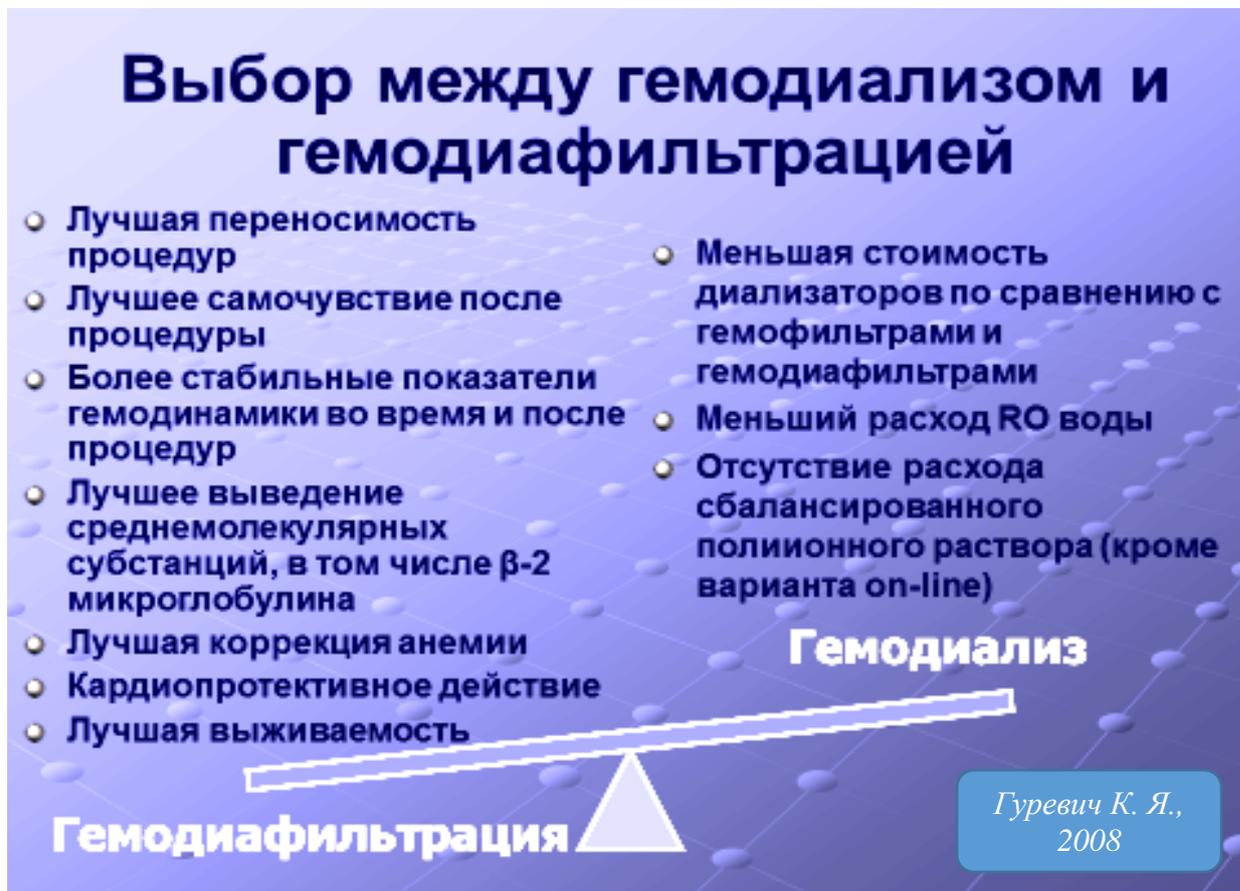


Рис. 7. Выбор между гемодиализом и гемодиализацией

Приготовление замещающего раствора из ультрафильтра, очищенного на адсорбционной колонке, помимо снижения риска контаминации (процедура осуществляется по замкнутому контуру), позволяет сохранить в нем ионы бикарбоната и незаменимые аминокислоты, что делает саму процедуру высоко биосовместимой. Данная процедура ассоциируется со снижением воспалительного и окислительного стрессов в организме, отличается высоким клиренсом по отношению к гомоцистеину, β 2-микроглобулину, лептину и даже легким цепям иммуноглобулинов. Проведение обеих процедур с диализирующим раствором, не содержащим даже малых количеств ацетата (при обычном ГД содержание ацетата составляет от 3 до 6 ммоль/л), улучшает метаболизм белков и углеводов, способствует стабилизации сердечно-

сосудистой системы (улучшает функцию миокарда). Оба метода наиболее предпочтительны в качестве гемодиализационных у больных с белково-энергетической недостаточностью, атеросклерозом, сопутствующим поражением почек и при сахарном диабете.

Преимущества ГДФ в сравнении с ГД представлены на рис. 7.

2.3.7. Адсорбция. Диализная мембрана обладает способностью адсорбировать на своей поверхности вещества любой молекулярной массы, в том числе альбумин. Окислительный стресс, характерный для больного с терминальной почечной недостаточностью, может усугубляться при начале терапии ГД, вследствие снижения концентрации антиоксидантов в крови, которые сорбируются на поверхности мембраны. Были предложены специальные мембраны с инкорпорированными молекулами витамина Е (в интеграции с олеиновой кислотой) в качестве антиоксиданта с целью увеличить антиоксидательный потенциал ГД процедуры (Excebrane, Terumo). Предполагается, что витамин Е отдает электроны, циркулирующим в крови свободным радикалам, тем самым нейтрализуя их.

При первом использовании целлюлозных мембран их внутренняя поверхность (контактирующая с кровью) адсорбирует альбумин, пленка которого уменьшает диффузионные свойства мембраны. При проведении диализа с использованием синтетических мембран (полисульфон) общий клиренс эндотоксинов и β 2-микроглобулина во многом определяется не только диффузией и конвекцией, но также и адсорбцией этих веществ. Адсорбция протеинов на мембране определяется их гидрофильностью (гидрофобностью), зарядом, химическим строением. Гидрофобные и одновременно электроотрицательные мембраны (полисульфон, например), отталкивают альбумины, но сорбируют карбонилированные протеины.

Карбонилированные протеины - это белки с видоизмененной структурой, образовавшиеся вследствие их контакта с кетонами, альдегидами, окислительными радикалами в организме больного в терминальной стадии по-

чечной недостаточности. Конечные продукты гликирования при сахарном диабете являются частным примером общего процесса карбонилирования. На сегодняшний день, однако, трудно судить, какой удельный вес составляет механизм адсорбции среди других биофизических механизмов ГД в очищении крови от веществ различной молекулярной массы.

III. ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

3.1. Исторические аспекты.

Впервые концепцию о перитонеальном диализе (ПД) представил в 1740 г. на заседании Королевского Медицинского общества в Англии Christopher Warwick. Им было предложено лечение рецидивирующего асцита у женщины 50 лет. Ей в брюшную полость вводили смесь, состоящую на $\frac{1}{2}$ из Бристольской воды и на $\frac{1}{2}$ из красного вина, через трубку, сделанную из кожи (после предварительного дренирования асцита). Warwick полагал, что вино обладает антибактериальным эффектом. Эта процедура была выполнена дважды с хорошим эффектом, асцит не рецидивировал в течение месяца. Идея перитонеального лаважа принадлежит священнику Stephen Hale, который помогал в презентации Warwick в Королевском Медицинском обществе. Им был предложен более мягкий метод лечения. Этот метод включал использование уже двух катетеров, которые имплантировали в брюшную полость с одной стороны, один для заливки, другой для слива. Stephen Hale описал этот способ лечения в письме к секретарю Королевского Медицинского общества. Фактически это было первое описание ПД впоследствии используемого для лечения уремии. Однако только через 130 лет появились первые экспериментальные работы по изучению влияния на организм вводимых в брюшную полость различных растворов. Wegner G. опубликовал данные о том, что введение холодного раствора соли приводит к снижению температуры тела у кроликов, а гипертонические растворы увеличивают объем жидкости в брюшной полости. В 1895г. E.H. Starling и A.U. Tubby первыми описали влияние разных осмотических растворов на удаление жидкости из брюшной полости. Кроме этого, ими же была продемонстрирована двусторонняя проницаемость брюшины. При введении красок: метиленового синего, индиго в перитонеальную полость они быстро обнаруживались в крови и через некоторое время в моче и, наоборот, при внутривенном введении их, они определялись в брюшной полости.

Считается, что Georg Ganter из Германии первым применил ПД у человека. До этого он долгое время экспериментировал в лечении кроликов и гвинейских свиней, у которых искусственно вызывал уремию. Отработанную на животных методику он применил для лечения женщины с уремией, вследствие обструкции мочевых путей. Он готовил стерильный физиологический раствор с добавлением декстрозы для удаления избытка жидкости. Этот раствор заливался в брюшную полость через полую иглу, соединенную с диализным раствором. Больной вводили раствор в объеме 1-3 литра и меняли его на свежий диализный раствор через 1-3 часа. Процедуры проводили до того времени, пока биохимические анализы не стали приемлемыми. Больная была отпущена домой, однако вскоре она умерла. G. Ganter писал, что не знает, продолжил бы он терапию, если бы больная осталась жива. Им впервые были сформулированы принципы ПД, которые актуальны и сейчас: адекватный доступ – наиболее важен для успеха проведения ПД; использование стерильных растворов предупреждает развитие инфекции; удаление жидкости определяется концентрацией декстрозы; время экспозиции и объем диализного раствора влияют на клиренс веществ.

3.2. Физико-химические основы метода

В настоящее время - перитонеальный диализ - метод гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через «перитонеальную мембрану» низко- среднемолекулярных и белковых субстанций, а также жидкости из крови в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины.

Удаление метаболитов и излишней воды происходит при выведении диализата из полости брюшины. Количество выводимых шлаков и жидкости зависит от баланса между движением веществ в полость брюшины и обратно, который существует во время нахождения диализирующего раствора в полости брюшины. Движение метаболитов и воды в полость брюшины осуществляется путем диффузионного и ультрафильтрационного переноса (рис. 8).

Обратное движение воды и растворенных в ней веществ реализуется абсорбцией в перитонеальную капиллярную и лимфатическую системы. Диффузионный механизм определяет выведение токсических метаболитов из крови, циркулирующей в капиллярах, прилегающих к брюшине в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины. Перитонеальная мембрана представляет собой гетерогенную структуру тканевых барьеров между кровью и диализатом: эндотелий, базальная мембрана капилляра, интерстициальная ткань и мезотелиальная клеточная поверхность брюшины.

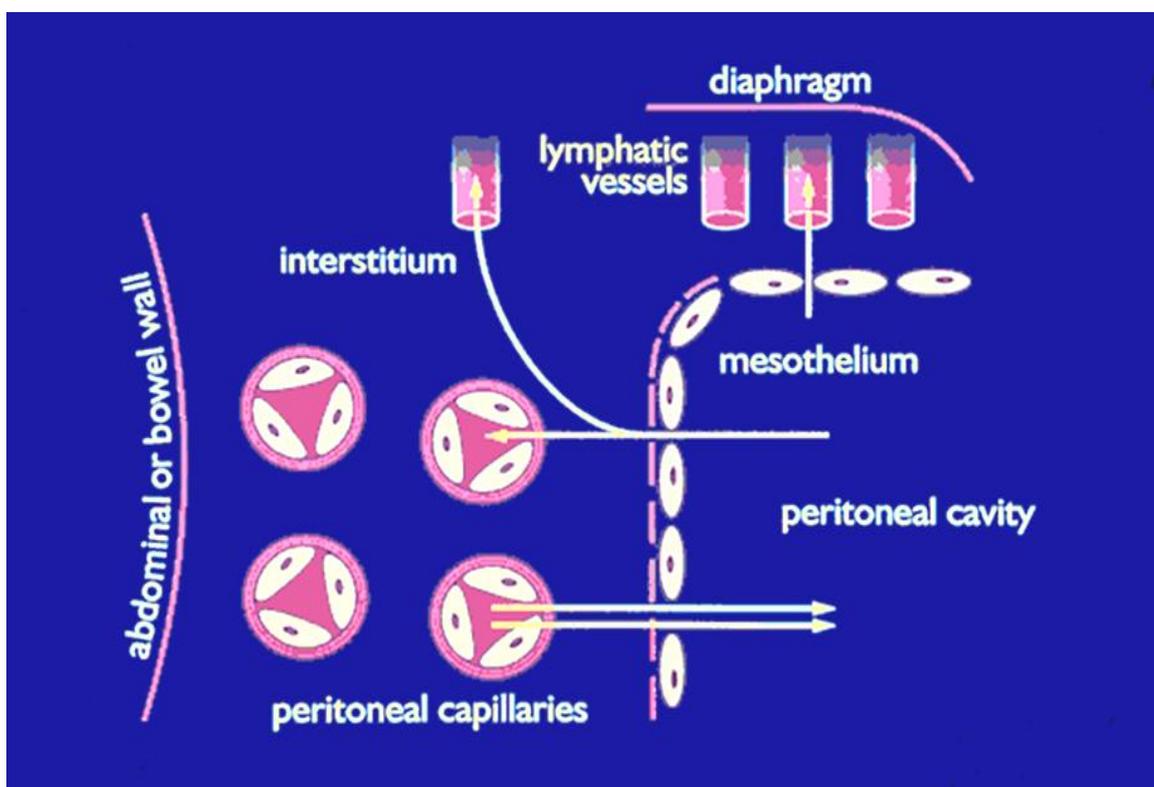


Рис. 8. Схема перитонеального диффузионного транспорта через поры капиллярной стенки.

Скорость диффузии при ПД определяется в основном концентрационным градиентом между кровью и диализатом, молекулярной массой веществ, проницаемостью перитонеальной мембраны. В отличие от гемодиализа увеличение вязкости крови и скорость кровотока по капиллярам брюшины не влияют на клиренс метаболитов. Ультрафильтрация при ПД, в отличие от гемодиализа, осуществляется за счет осмотического градиента, создаваемого в

брюшной полости введением осмотически активных растворов (глюкоза, полимеризованная глюкоза, аминокислоты). Вместе с жидкостью в полость брюшины выводится до 20% метаболитов за счет конвекции.

В настоящее время применяются 4 основных варианта хронического ПД: один из них ручной – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (CAPD - continuous ambulatory peritoneal dialysis), остальные проводятся с применением специальных аппаратов - циклеров в автоматическом режиме: постоянный циклерный перитонеальный диализ (CCPD - continuous cyclo-assisted peritoneal dialysis); ночной прерывистый перитонеальный диализ (NIPD - nocturnal intermittent peritoneal dialysis); приливной перитонеальный диализ (TPD - tidal peritoneal dialysis). CAPD и CCPD позволяют проводить диализ постоянно, круглосуточно, NIPD и TPD – методы более интенсивного диализа, проводимого, как правило, только в ночное время (рис. 9).



Рис. 9. Ручной и аппаратный варианты ПД

Выбор метода ПД зависит от ряда факторов: наличия остаточной почечной функции, массы тела больного и особенностей транспортных характеристик перитонеальной мембраны.

3.3. Показания и противопоказания к перитонеальному диализу

Перитонеальный диализ является методом первого выбора в лечении терминальной ХПН ввиду более длительного сохранения остаточной функции почек по сравнению с ГД.

Показания к применению ПД у пациентов с терминальной ХПН:

- отсутствие возможности формирования сосудистого доступа;
- большой набор массы тела в междиализный период на гемодиализе;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- выраженная анемия;
- дети, особенно маловесные, а также с невозможностью формирования у них артериовенозной фистулы;
- нестабильная гемодинамика во время сеансов гемодиализа;
- пациенты, живущие вдали от гемодиализного центра.

Абсолютно противопоказан ПД при:

- документированные низкие транспортные характеристики перитонеальной мембраны;
- врожденные или приобретенные анатомические изменения брюшной стенки и/или брюшной полости, не позволяющие достигнуть адекватного ПД или увеличивающие риск инфекционных осложнений (неоперабельные грыжи брюшной стенки или диафрагмы, спаечная болезнь);
- тяжелые хронические обструктивные легочные заболевания;
- физическая или психическая неспособность к проведению ПД.

Относительные противопоказания для ПД:

- свежие интраабдоминальные инородные тела (например, сосудистые шунты);
- наружная протечка диализата;

- высокая масса тела, ставящая под сомнение адекватность ПД;
- поликистозная болезнь с большими размерами почек;
- непереносимость объемов перитонеальной жидкости, необходимых для достижения адекватной дозы ПД;
- воспалительное или ишемическое заболевание кишечника;
- инфекция брюшной стенки или кожи;
- выраженное ожирение;
- тяжелое нарушение питания;
- частые эпизоды дивертикулита;
- наличие энтеростом и/или уростом.

Противопоказаниями к самостоятельному ПД могут быть:

- отсутствие у больного достаточного интеллекта и мотивации;
- ограничение движений или зрения у больного, делающие проблемным проведение процедур;
- тяжелые социальные или санитарно-гигиенические условия жизни.

Окончательный выбор метода лечения остается за пациентом.

3.4. Технические аспекты ПД.

Для проведения ПД необходима заблаговременная установка перитонеального катетера, который предназначен для постоянного нахождения в полости брюшины, должен обеспечивать надежное поступление и слив диализата, а также герметичность полости брюшины от окружающей среды вне просвета катетера. Катетеры представляют собой специальные биосовместимые катетеры из силиконовой резины или полиуретана с одной или двумя дакроновыми манжетами и многочисленными отверстиями на дистальном конце. Композиция катетера способствует эпителизации канала от места выхода катетера до наружной манжеты и от отверстия в брюшине до внутренней манжеты, сами манжеты вызывают местный воспалительный процесс с формированием фиброзной ткани, фиксирующей манжету и предотвращающей перикатетерную микробную миграцию. Разработаны различные

модификации совершенных перитонеальных катетеров: прямые, изогнутые, улиткообразные и др. (рис. 10).

Несмотря на существенные, казалось бы, различия катетеров, убедительных данных за преимущество какого-то из них перед другими пока не получено. Катетеры имплантируются в полость брюшины (лапаротомически, лапароскопически, путем лапароцентеза) таким образом, что внутренняя манжета устанавливается во влагалище прямой мышцы живота, а наружная – в 1-1.5 см от места выхода катетера. Место на брюшной стенке для установки катетера выбирается индивидуально. При правильном уходе и отсутствии осложнений катетеры, как правило, не требуют замены в течение 3-5 лет. От тщательности имплантации катетера во многом зависит качество ПД и частота его осложнений.

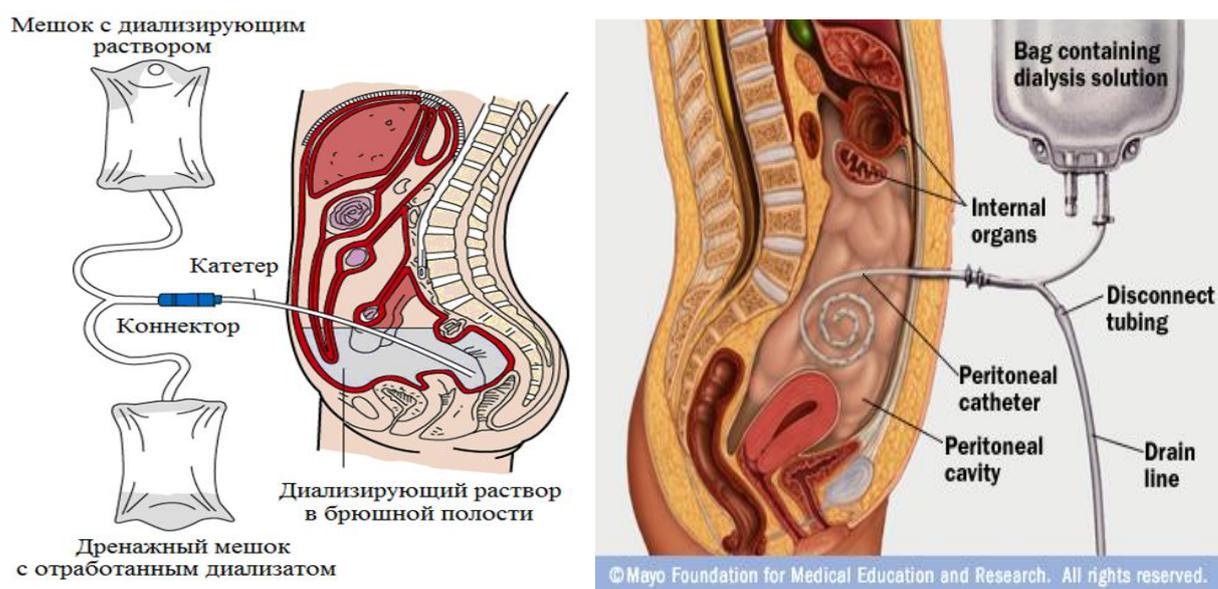


Рис. 10. Прямой и улиткообразный катетеры для перитонеального диализа

Стандартные диализные растворы: в качестве осмотического агента используются растворы, содержащие глюкозу 1,36%, - 2,27%, 3,86%. Схема лечения стандартными растворами: 4-5 раз в сутки по 2,0-2,5л-3л.

3.5. Осложнения перитонеального диализа

Ниже представлена классификация инфекционных и неинфекционных осложнений перитонеального диализа.

Классификация осложнений перитонеального диализа

I. Неинфекционные осложнения

1. Катетерные осложнения

- Перикатетерная протечка диализата;
- Нарушение вытекания диализата;
- Эрозия наружной манжеты.

2. Осложнения, связанные с жидкостным балансом

- Гиповолемия;
- Гиперволемиа.

3. Метаболические осложнения

- Гипонатриемия и гипернатриемия;
- Гипокалиемия и гиперкалиемия;
- Гипокальциемия и гиперкальциемия;
- Алкалоз и ацидоз;
- Гипергликемия;
- Нарушение белкового питания;
- Гиперлипидемия;
- Ожирение.

4. Осложнения, связанные с брюшной стенкой

- Грыжи;
- Скротальный (лабиальный) отек;
- Протечка в плевральную полость;
- Боли в спине и/или в животе.

5. Эозинофилия перитонеальной жидкости

6. Перитонеальный склероз

II. Инфекционные осложнения

1. Перитонит;

2. Инфекция места выхода катетера;

3. Туннельная инфекция.

IV. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ХБП V D СТАДИИ, ИХ КОРРЕКЦИЯ

4.1. Анемия.

Со времени первых описаний заболеваний почек анемия указывалась в качестве основного синдрома, который имеет место при патологии почек. Нефрогенная анемия-раннее осложнение ХБП, которое выявляется задолго до развития почечной недостаточности, уже при снижении СКФ ниже 70 мл/мин у мужчин и ниже 50 мл/мин у женщин. Дефицит гормона почек эритропоэтина является основной причиной анемии при ХБП. Эритропоэтин вырабатывается перитубулярными клетками в почках, отвечает за пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников костного мозга. Потеря перитубулярных клеток ведет к снижению продукции эритропоэтина. Другими факторами почечной анемии являются дефицит железа (функциональный или истинный), кровопотеря (явная или скрытая), влияние уремических ингибиторов эритропоэза (паратгормон, провоспалительные цитокины), дефицит фолатов, витамина В₁₂, фиброз костного мозга вследствие гиперпаратиреоза, гемолиз, гиперспленизм, снижение длительности полужизни эритроцитов на фоне уремии.

В соответствии с рекомендациями KDIGO, анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Анемия оказывает существенное влияние на течение и исходы ХБП, ассоциирована с развитием гипертрофии левого желудочка, анемия обуславливает повышение частоты госпитализаций, значительно повышает общую и кардиоваскулярную летальность. Нефрогенная анемия снижает качество жизни, способствует прогрессированию ХБП, при наличии сахарного диабета анемия утяжеляет ретинопатию, нефропатию и полинейропатию.

Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в первичное обследование должно включать:

-анализ крови клинический (АКК), включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов; абсолютное число ретикулоцитов;

-уровень ферритина сыворотки;

-насыщение трансферрина сыворотки;

-уровни витамина В12 и фолатов в сыворотке.

В последующем необходимо определить СКФ (чем ниже СКФ, тем ниже уровень гемоглобина), оценить протеинурию, определить уровень С-реактивного белка, паратгормона, оценить статус питания и массу тела, провести скрининг потерь крови, а также определить уровень эндогенного эритропоэтина.

Такое обследование направлено на выявление причин анемии для последующей их коррекции. Целевыми показателями при ХБП следует считать: Гемоглобин > 110 г/л (гематокрит > 33 %), сывороточный ферритин 200 -500 мкг/л.

Основные компоненты лечения нефрогенной анемии :

- Применение эритропоэзстимулирующих препаратов.
- Эффективный диализ (при необходимости).
- Применение препаратов железа;
- Применение андрогенов
- Гемотрансфузии.

Ниже представлена **классификация эритропоэзстимулирующих препаратов:**

I. Эритропоэзстимулирующие препараты на белковой основе

1. Эритропоэтины (альфа («Эпрекс», «Эповитан», «Эпобиокрин»), бета («Рекормон»), дельта, омега («Эпомакс»)
2. Биологически сходные эритропоэтины
3. Дарбэпоэтин альфа («Аранесп»)
4. С.Е.Р.А. («Мирцера»)
5. Рекомбинантные синтезированные белковые эритропоэтины

- a) ЭПО-ЭПО
- b) GM-CSF-ЭПО
- c) Fc-ЭПО
- d) STNO 528 синтетический белок ЭПО-миметического действия

II. Низкомолекулярные эритропоэстимулирующие вещества

- a. На пептидной основе (Hematide)
- b. На непептидной основе (ЭПО-миметики)

III. Другие варианты стимуляции эритропоэза

- a. Ингибиторы пролилгидрокилазы (стабилизаторы HIF – индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора)
- b. Ингибиторы GATA (семейство транскрипционных факторов)
- c. Ингибиторы клеточной гемопоэтической фосфатазы (HPC)
- d. Терапия генами эритропоэтина

В Украине зарегистрированы и распространены в основном препараты I группы (1, 3, 4), ряд других находятся на этапе клинических испытаний.

Для коррекции железодефицита используются препараты железа: как пероральные (железа (III) гидроксид полимальтозат - «Мальтофер», железа сульфат - «Сорбифер Дурулес» и др.), так и парентеральные для внутривенного введения (железо (III) - гидроксид -сахарозы - «Венофер»; карбоксимальтозный комплекс железа - «Феринжент»; железо (III) – гидрохлорид декстрана – «КосмоФер»).

Терапия андрогенами частично корригирует анемию путем стимуляции почками эндогенного эритропоэтина и положительного влияния на костно-мозговые стволовые клетки. Используют внутримышечное введение нандролон («Ретаболил») в дозе 1-3 мг/кг каждые 2-4 недели.

При доказанном дефиците витамина B₁₂ и фолиевой кислоты использую терапию этими препаратами.

Гемотрансфузии показаны при острых кровопотерях, непереносимости препаратов ЭПО, аплазии костного мозга вследствие терапии препаратами ЭПО. При этом рутинное использование гемотрансфузий при хронической анемии крайне нежелательно, так как гемотрансфузии угнетают выработку собственного эритропоэтина, несут опасность трансфузионных реакций и осложнений, приводят к перенасыщению и развитию гемосидероза, приводят к образованию цитотоксических антител, повышают риск гиперкалиемии, риск передачи вирусных и бактериальных инфекций, имеют кратковременный по длительности эффект.

4.2. Синдром минерально-костных нарушений при ХБП.

Нарушения минерального и костного обмена (МКН) – широко распространенные осложнения хронической болезни почек (ХБП). Эта патология значительно ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных в терминальной стадии, а начальные проявления минеральных нарушений в виде внутриклеточного накопления фосфатов, компенсаторного повышения уровня FGF 23 и снижения активности альфа-гидроксилазы появляются уже на ранних стадиях ХБП.

Впервые определение термина минерально-костные нарушения (МКН) при ХБП было озвучено в 2006 году KDIGO и, согласно современным представлениям, МКН при ХБП – это системные нарушения минерального и костного метаболизма вследствие ХБП, которые проявляются одним или комбинацией патологических изменений: отклонением в показателях кальция, фосфора, интактного паратгормона (iPTH) или витамина D, скорости костного обмена, минерализации, объема костной ткани, ее линейного роста и плотности, сосудистой кальцификацией или кальцификацией мягких тканей.

Биохимическими маркерами костного метаболизма у пациентов на заместительной почечной терапии является кальций, фосфор и iPTH.

Кальций является важным двухвалентным катионом в организме человека, главной составляющей минерализованного компонента скелета. В

сыворотке крови могут быть определены 3 различные формы кальция: ионизированный или свободный кальций (48%); белок - связанный кальций (40%) и кальций, связанный с низкомолекулярных лигандами, такими как фосфор, лактат, цитрат и бикарбонат (12%). Уровень белок-связанного кальция зависит от уровня альбумина и pH [271]. Общий кальций крови - основной показатель определения статуса кальция в организме. В норме его уровень составляет 2,12-2,6 ммоль / л.

В условиях снижения уровня альбумина ниже 40 г / л, на каждый 1 г / л снижения, используют коэффициент 0,02 ммоль / л - это так называемый «корректированный» кальций. Измерению «ионизированного» кальция при наличии колебаний альбумина и pH предоставляется преимущество, но использование его ограничено стоимостью обследования. На сегодня достоверно известно, что гиперкальциемия выше 2,85 ммоль / л ассоциирована с повышением уровня смертности у пациентов с ХБП.

Фосфор играет важную роль в костной минерализации, транспорта энергии, регуляции pH, внутриклеточной сигнальной трансдукции и входит в состав клеточных мембран. В крови фосфор циркулирует преимущественно в виде свободной формы, только 25 % его связано с белками. В норме его уровень в общей популяции составляет 0,8-1,45 ммоль / л, тогда как у пациентов на гемодиализе референтными значениями считаются 1,13-1,6 ммоль/л.

Снижение СКФ сопровождается уменьшением реабсорбции и фильтрации фосфора и увеличением его экскреции. Уровень фосфора крови у большинства пациентов с ХБП возрастает при снижении СКФ менее 25 мл / мин. Гиперфосфатемия вызывает увеличение продукции iPTH, который в свою очередь снижает реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах. Это прямой механизм действия гиперфосфатемии на уровень iPTH. Опосредованный механизм осуществляется путем воздействия пониженной концентрации кальция на кальций-чувствительные рецепторы паращитовидной железы (ПЩЖ), что приводит к повышению секреции гормона. Кроме того, гиперфосфатемия подавляет экспрессию гена Klotho, который отвечает за син-

тез кальцитриола. Исследования демонстрируют увеличение риска смерти гемодиализных пациентов от всех причин, а также кардиоваскулярную смертность на 6 % на каждые 1 мг / дл повышения сывороточного фосфата.

Паратиреоидный гормон - полипептид с молекулярной массой 9 500 Да, состоит из 84 аминокислот и секретируется главными клетками паращитовидной железы (ПЩЖ), которые имеют кальций-чувствительные рецепторы на своей поверхности, реагирующих на снижение уровня кальция в крови повышением синтеза iPTH. Паратгормон является типичной «средней молекулой», которая удаляется при ГДФ.

Падение СКФ ниже 60 мл / мин сопровождается подавлением синтеза 1,25 дигидроксикальциферола, что приводит к усилению продукции iPTH через рецепторы к витамину D на клетках ПЩЖ. Это приводит к увеличению концентрации в сыворотке крови 1,25 дигидроксикальциферола и усилению экскреции фосфора.

С другой стороны, iPTH способствует высвобождению кальция и фосфора из костей. Со снижением СКФ до 30 мл / мин., паратгормон уже не в состоянии поддерживать баланс фосфора. Таким образом, гиперфосфатемия, гипокальциемия, снижение уровня 1,25 дигидроксикальциферола замыкают «порочный круг», в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Роль iPTH доказана не только в развитии костного поражения с высокой скоростью обмена и симптомной по переломам костей, но также и в формировании дислипидемии, анемии, нейропатии, гипертрофии левого желудочка и энцефалопатии у больных с ХБП. На практике уровень iPTH определяют иммуноферментным методом, целевым значением его для больных с ХБП V D стадии является 130-600 пг/мл.

По рекомендации KDIGO, «золотым» стандартом верификации типа костного обмена считается биопсия трабекулярной костной ткани передне-верхней ости подвздошной кости. Адсорбционная денситометрия при этом не является достаточно информативной, ее результаты очень слабо коррре-

лируют с данными биопсии, уровнем общей смертности и заболеваемости, а также с частотой переломов.

Сосудистая кальцификация (СК), как проявление синдрома МКН, является полипатогенетическим осложнением ХБП, в развитии которой, помимо вторичного гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, гиперкальциемии, дислипидемии, принимают участие непосредственно уремические токсины, оксидативный стресс, а также ряд сигнальных молекул, среди которых выделяют ингибиторы и активаторы СК.

Для верификации СК используют гистологический метод, рентгенографию конечностей (позволяет выявить кальциноз периферических артерий), поясничного отдела (кальциноз аорты), таза (подвздошных артерий). «Золотым» стандартом в диагностике СК является компьютерная томография, особенно в диагностике кальцификации коронарных артерий. Ультразвуковые методы также помогают выявить кальциноз клапанов сердца.

Для коррекции гиперфосфатемии используют фосфатбиндеры, которые представлены в табл. 2. Некоторые из них являются препаратами кальция, которые используются для терапии гипокальциемии.

Таблица 2. Преимущества и недостатки различных фосфатсвязывающих препаратов

Название препарата	Содержание кальция/доза	Преимущества	Недостатки
Карбонат кальция	40% кальция / 200; 500 мг	Низкая стоимость, различные формы	Риск гиперкальциемии, всасывание кальция усиливается при терапии D3
Ацетат кальция	25% кальция / 169; 667 мг	Всасывание кальция меньше, чем у карбоната кальция (возможно)	Риск гиперкальциемии, всасывание кальция усиливается при терапии D3, дороже, чем карбонат кальция
Севеламера гидрохлорид («Ренвель»)»	0% кальция / 800 мг	Отсутствует нагрузка кальцием, снижает уровень ХСЛНП	Высокая стоимость, побочные эффекты со стороны ЖКТ, необходимость приема большого количества таблеток, риск ацидоза
Севеламера карбонат («Ренвель»)»	0% кальция / 800 мг	Отсутствует нагрузка кальцием, снижает	Высокая стоимость, побочные эффекты со стороны ЖКТ, не-

ла»)		уровень ХСЛНП, не вызывает ацидоз	обходимость приема большого количества таблеток
Алюминия гидроксид («Альмагель»)	0% кальция	Высокая эффективность	Токсичность алюминия при всасывании в ЖКТ, всасывание усиливается при терапии D3
Лантана карбонат*	250; 500; 750; 1000 мг	Не содержит кальция, меньший средний суточный объем приема	Высокая стоимость, неопределенный риск накопления лантана в костной ткани, побочные эффекты со стороны ЖКТ

Примечание: * - не зарегистрирован в Украине

Основная тактика по коррекции патологической продукции паратгормона заключается в следующем:

- при повышенном или повышающемся уровне iPTHГ рекомендуется использовать кальцитриол («Форкал», «Рокальтрол», «Остеотриол» #) и активаторы рецепторов витамина D («Земплар» - действующее вещество парикальцитол), кальцимитетик («Мимпара» – действующее вещество цинакальцет) или комбинацию этих препаратов #;

- первоначальный выбор терапии следует сделать на основании уровня кальция и фосфатов и других характеристик МКН-ХБП;

- выбор кальций-содержащих или бескальциевых фосфат-связывающих препаратов следует осуществлять таким образом, чтобы терапия гиперпаратиреоза не повлекла за собой неблагоприятных изменений уровня фосфатов и кальция;

- при гиперкальциемии дозы кальцитриола или (в меньшей мере) активаторов рецепторов витамина D следует уменьшить или отменить эти препараты;

- при гиперфосфатемии целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D;

- при гипокальциемии в зависимости от ее выраженности, сопутствующей терапии и клинической симптоматики целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцимитетик;

- при снижении ПТГ ниже 150 пг/мл следует уменьшить дозу кальцитриола, активатора рецепторов витамина D и/или кальцимитетика или отменить эти препараты.

Примечание:

- в Украине препараты не зарегистрированы. Единственный доступный препарат – АльфаD3 TEVA (альфакальцидиол -предшественник кальцитриола).

Не проведено рандомизированных клинических исследований, оценивающих терапию кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D с точки зрения оценки летальности и таких «конечных точек» терапии, как частота переломов и сердечно-сосудистых осложнений, частота госпитализаций, качество жизни. Сделать же достоверные выводы на основании существующих обсервационных исследований невозможно. Авторы рекомендаций KDIGO не обнаружили завершенных исследований, обладающих достаточно высоким качеством, где были бы продемонстрированы позитивное или негативное влияние кальцимитетиков на летальность, сердечно-сосудистые события, госпитализации, переломы или качество жизни.

Также не сделано заключение о значении кальцитриола или активаторов рецепторов витамина D и кальцимитетика в отношении возможного влияния на кальцификацию сосудов. На основании исследований костных биоптатов можно сделать заключение, что кальцитриол и активаторы рецепторов витамина D улучшают течение фиброзного остеита и минерализацию кости, а также снижают скорость костного обмена. Последнее может привести к развитию адинамической болезни кости. Для заключения о влиянии кальцимитетика на параметры костной гистоморфометрии пока данных недостаточно. Убедительно продемонстрирована способность кальцитриола и его аналогов снижать уровень iПТГ и щелочной фосфатазы (ЩФ), но такая терапия может вызвать повышение уровня кальция и фосфатов.

Цинакальцет снижает уровни iПТГ, кальция, фосфатов, производство $\text{Ca} \times \text{P}$ и ЩФ у пациентов с ХБП V D, однако эффективность его зависит от выраженности гиперпаратиреоза. При iПТГ более 800 пг/мл терапия цинакальцетом достигала результата (снижения iПТГ ниже 300 пг/мл) только в 22

% случаев, при іПТГ в диапазоне 500–800 пг/мл – в 60 % наблюдений, при іПТГ в диапазоне 300–500 пг/мл – у 81 % пациента. В целом доступные свидетельства в отношении терапии различными препаратами.

При тяжелом вторичном гиперпаратиреозе, в случае неэффективности его фармакологической коррекции, требуется вмешательство на паращитовидных железах в виде паратиреоидэктомии.

Литература

1. Гуревич К.Я. Совершенствование лечения больных методом перитонеального диализа. Учебное пособие для врачей / К. Я. Гуревич. – СПб. : МАПО, 2009. - 19 с.
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. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2013. – 89 с. – 40 прим.
4. Смирнов А.В. Заместительная почечная терапия. Нефрология.- 2011; том 15, № 1 - С. 33-46.
5. Шутов Е.В. Перитонеальный диализ. М. 2010; С.153.
6. 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.
7. 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.

Базы данных и клинические протоколы, рекомендации, публикации

Базы данных	Клинические протоколы/публикации
 <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. EBPG 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 - Clinical Practice Guidelines</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 stakeholders, 2007. 2. Summary of clinical practice guidelines for vascular access for

	haemodialysis, 2010.
 <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