

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра внутренних болезней 2

**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК.
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ**

*Учебное пособие для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов 5 курсов медицинских факультетов*

Запорожье
2019

УДК 616.61-036.1-085(075.8)

X 94

*Утверждено на заседании Центрального методического Совета ЗГМУ
и рекомендовано для использования в образовательном процессе
(протокол № 5 от «23» мая 2019 г.)*

Рецензенты:

С. Я. Доценко - профессор, д-р мед.наук, заведующий кафедрой внутренних болезней 3 ЗГМУ,

В. В. Сиволап – профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой мультимодальной диагностики и пропедевтики ЗГМУ.

Коллектив авторов:

В.А. Визир д-р.мед.наук, профессор кафедры внутренних болезней 2;
А.В. Демиденко канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2;
А.С. Садомов канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2;
И.Б. Приходько канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2;
Е.Г. Овская канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2.

X94 **Хроническая болезнь почек. Заместительная почечная терапия** : учебное пособие для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 5 курсов медицинских факультетов / В. А. Визир, А. В. Демиденко, А.С. Садомов, И. Б. Приходько, Е. Г. Овская.– Запорожье : ЗГМУ, 2019. – 88 с.

Пособие предназначено студентам медицинских факультетов высших медицинских учебных заведений для помощи в процессе изучения отдельных вопросов нефрологии в рамках дисциплины «Внутренняя медицина». Содержит современные представления о хронической болезни почек и сведения о наиболее актуальных методах заместительной почечной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ и их модификации.

УДК 616.61-036.1-085(075.8)

©Коллектив авторов, 2019

©Запорожский государственный медицинский университет, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
I. Хроническая болезнь почек	5
1.1. Хроническая болезнь почек как важная медико-социальная проблема	5
1.2. Определение, критерии диагностики и классификация	8
1.3. Скрининг и мониторинг	11
1.4. Профилактика и основные подходы к лечению	14
II. Гемодиализ и гемодиафильтрация	24
2.1. Сосудистые доступы для гемодиализа	24
2.2. Осложнения артериовенозной фистулы	29
2.2.1. Инфекционные осложнения	29
2.2.2. Экссангинация	29
2.2.3. Воздушная эмболия	30
2.2.4. Инфильтрация/гематома.	31
2.2.5. Кровотечение во время гемодиализа.	32
2.2.6. Рециркуляция.	32
2.2.7. Синдром обкрадывания.	32
2.2.8. Аневризма.	33
2.2.9. Стеноз.	33
2.2.10. Тромбоз.	34
2.2.11. Сердечная недостаточность с высоким выбросом	35
2.3. Физико-химические основы и технические аспекты гемодиализа	36
2.3.1. Диализирующие растворы	37
2.3.2. Диализатор	38
2.3.3. Биофизические основы гемодиализа	39
2.3.4. Ультрафильтрация	43
2.3.5. Конвекция	49
2.3.6. Конвективные методы экстракорпорального очищения крови	53
2.3.7. Адсорбция	59
III. Перитонеальный диализ	61
3.1. Исторические аспекты	61
3.2. Физико-химические основы метода	62
3.3. Показания и протипоказания к перитонеальному диализу	65
3.4. Технические аспекты перитонеального диализа	66
3.5. Осложнения перитонеального диализа	67
IV. Основные синдромы при ХБП V D стадии, их коррекция	69

4.1. Анемия	69
4.2. Синдром минерально-костных изменений при ХБП	72
V. Тесты и ситуационные задачи	78
VI. Перечень использованной литературы	84
VII. Приложение	85

Перечень условных сокращений

АВФ	артериовенозная фистула
АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
ВАГ	вторичная артериальная гипертензия
ВГПТ	вторичный гиперпаратиреоз
ГД	гемодиализ
ГДФ	гемодиафильтрация
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ЗПТ	заместительная почечная терапия
K _{uf}	коэффициент ультрафильтрации
КМН	костно-минеральные нарушения
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПД	перитонеальный диализ
ПЩЖ	паращитовидная железа
СК	сосудистая кальцификация
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УФ	ультрафильтрация
ФР	факторы риска
ЩФ	щелочная фосфатаза
ХБП	хроническая болезнь почек
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЭПО	эритропоэтин
ЮАС	юкта-анастомозный стеноз
iПТГ	интактный паратгормон
HFR	гемодиафильтрация с эндогенной реинфузией
PHF	парная гемофильтрация

І. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

1.1. Хроническая болезнь почек как важная медико-социальная проблема

Распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) является важной проблемой здравоохранения как в Украине, так и во всем мире. Прогрессирующее течение ХБП сопровождается развитием терминальной (V) стадии болезни, которая требует лечения методами заместительной почечной терапия (ЗПТ).

Распространенность ХБП сравнима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также ожирение и метаболический синдром. Признаки повреждения почек и / или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) обнаруживают, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах, со средним и низким доходом населения (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований

Страна	Исследование	Распространенность ХБП	
		1-5 стадии,%	3-5 стадии,%
США	NHANES, 1999-2006	15	8,1
Нидерланды	PREVEND, 2005	17,6	-
Испания	EPIRCE, 2005	12,7	-
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Япония	Imai і співавт., 2007	-	18,7
Австралия	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study 2009	12,4	8

Более 500 млн. человек в мире (каждый десятый взрослый) имеют поражения почек. Каждый год миллионы больных умирают от первичных

острых сердечных приступов, которые являются следствием неопределенной ранее патологии почек. Кроме того, в течение последнего десятилетия наблюдается значительное увеличение распространенности болезней почек, особенно нефропатий, обусловленных сахарным диабетом 1 и 2 типов, гипертензивной, ишемической, паранеопластической нефропатиями, нефропатиями неизвестной этиологии и др.

Пациенты, которые лечатся диализными методами (гемо- и перитонеальным диализом), квалифицируются как больные ХБП VД стадии. Численность популяция больных, получающих лечение методами ЗПТ, растет быстрее, чем численность населения мира в целом. Так, за последние 10 лет количество больных в мире, которые находятся на диализе, увеличилась на 70%. Количество пациентов, которые лечатся ЗПТ, колеблется от 40 (Китай) до 1940 (Япония) и в среднем составляет 125-700 на 1 млн. населения, ежегодно увеличиваясь на 7%.

Следует обратить внимание на то, что часто ХБП диагностируют слишком поздно. Даже в развитых странах мира у 25% больных, которые в течение года попадают в лечебное учреждение для проведения диализных методов лечения, диагноз почечного заболевания устанавливается впервые. На последних стадиях ХБП определить, что вызвало такое состояние, практически невозможно, как и получить адекватную терапию. В развитых странах интегрированное лечение с использованием современных методов ренопротекции позволяет продлить жизнь больным с недиабетическим поражением почек в среднем на 20-25 лет, с диабетическим - на 12-15 лет. Средний возраст пациентов, которые лечатся диализом, в Европе составляет 64 года, при этом до 20% больных имеют возраст более 75 лет. К сожалению, в Украине подобных «долгожителей» - единицы, а средний возраст пациентов, получающих лечение с помощью диализных технологий, составляет лишь 42 года. Более того, для украинских граждан этот вид медицинской помощи все еще малодоступен.

Количество больных, нуждающихся в специализированной нефрологической помощи, в Украине ежегодно растет; так, каждый год на 1 млн. населения регистрируют 250 пациентов с ХБП V стадии. Следует отметить, что по данным ежегодного реестра ERA-EDTA за 2012 г., Украина по количеству больных, леченых диализом, занимает наихудшее положение среди 30 стран, входящих в реестр.

На сегодня в мире отсутствуют принципиально новые достижения в предупреждении развития хронических почечных заболеваний или альтернативных ЗПТ методов лечения. Темпы роста количества пациентов с ХБП V Д стадии не зависят от прогнозов и экономической ситуации в государстве. Ожидается, что каждые 7-10 лет количество больных ХБП V Д стадии расти вдвое.

Причинами, которые приводят к увеличению численности популяции больных, которые лечатся с помощью методов ЗПТ, являются: глобальное старение населения, распространенность сахарного диабета и гипертензий, полиморбидность популяции, внедрение ЗПТ в странах, где недавно эти виды лечения были недоступны, практически отсутствие противопоказаний к применению методов.

Быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек - не узкоспециализированная, а общемедицинская мультидисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия. Она требует, с одной стороны, перестройки нефрологической службы - не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии, но и укрепление ее структур, направленных на проведение этиотропного, патогенетического и нефропротективного лечения с целью предотвращения терминальной почечной недостаточности. С другой стороны - необходима всесторонняя интеграция нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП.

Концепция ХБП, что обеспечивает унификацию подходов как к профилактике, так и диагностике и лечению нефропатий различной природы, создает условия для решения этих важных задач здравоохранения.

1.2 Определение, критерии диагностики и классификация.

Термин ХБП (СКД - Chronic Kidney Disease) используется с 2002 г. по инициативе Национального нефрологического общества (NKF-KDOQI) США, а с 2005г., после утверждения 2-м Съездом нефрологов Украины применяется и в нашей стране.

ХБП - наличие признаков поражения почек и / или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл / мин в течение 3-х и более месяцев независимо от их причины. Пациент имеет ХБП, если присутствует любой из следующих критериев:

1. Нарушение структуры или функции почек в течение 3-х месяцев и более, с или без снижения СКФ и проявляется одним или более из признаков:

- нарушения в анализах крови и мочи
- нарушения, выявленные при визуализирующих исследованиях;
- нарушения, выявленные при биопсии почки.

2. СКФ менее 60 мл / мин. / 1,73 м² в течение 3 месяцев и более с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше.

ХБП может быть установлена и без известной причины, как самостоятельный диагноз, если этиология не выявлена.

Основным критерием для определения стадии ХБП является СКФ. В историческом аспекте в различное время она определялась с помощью формул:

Формула Cockcroft-Gault:

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст, лет} \times \text{масса тела, кг}) / (\text{креатинин крови, мкмоль/л} \times 0,81)$$

Формула MDRD:

$$\text{СКФ} = 186 \times S_{\text{Cr}}^{-1.154} \times (\text{возраст})^{-0.203} (\times 0,742 \text{ для женщин})$$

где S_{Cr} – уровень креатинина плазмы крови, мг/дл

В настоящее время используется наиболее точное и универсальное уравнение СКД-EPI, предложенное в 2009 году:

$$\text{СКФ} = 141 * \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{Age}} * 1.018 \text{ [для женщин]} * 1.159 \text{ [для афро-американской расы]}$$

где S_{Cr} – уровень креатинина плазмы крови, мг/дл

κ - 0.7 для женщин, 0.9 для мужчин

Для удобства расчета разработаны компьютерные программы, онлайн-калькуляторы, а в случае отсутствия автоматического вычисления СКФ - номограммы.

Стадия ХБП определяется по уровню СКФ, а не креатинина крови. Это обусловлено тем, что уровень креатинина не отражает точно нарушение функции почек, поскольку эта зависимость не является пропорциональной. Кроме того, уровень креатинина зависит от возраста, пола, расы и площади поверхности тела пациента, причем погрешность измерений в различных лабораториях составляет до 20%. Однако в приказе МОЗ Украины № 65 от 30.09.2003 г. для удобства практических врачей уровень креатинина ориентировочно сопоставлен со значениями СКФ (см. табл. 2).

Таблица 2

Классификация ХБП

Стадия ХБП	СКФ (мл/хв./1,73м ²)	Ориентировочный уровень креатинина плазмы (ммоль/л)
1	90 и более	менее 0,123
2	89 - 60	0,123 - 0,176
3	59 – 30	0,177 - 0,352
4	29 – 15	0,353 - 0,528
5	менее 15	более 0,528

В соответствии с рекомендациями Института нефрологии АМН Украины для объективного подхода для определения СКФ необходимо учитывать клиренс креатинина, мочевины и площади поверхности тела пациента:

$$\text{СКФ} = (V_{\text{мочи}} / 2t) \times (U_{\text{мочи}} / U_{\text{сыворотки}} + Cr_{\text{мочи}} / Cr_{\text{сыворотки}}) \times (1.73/\text{ППТ})$$

где:

t – время сбора мочи, мин. (показатель за сутки)

V – объем мочи в мл;

U – концентрация мочевины;

Cr – концентрация креатинина;

ППТ – площадь поверхности тела, определенная по номограмме или по формуле.

В табл. 3 приведена характеристика стадий ХБП с рекомендациями по лечебной тактике (NKF, USA)

Таблица 3

Характеристика стадий ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/хв./1,73м ²)	Рекомендации
I	Наличие факторов риска	90 и более	Наблюдение, выявление и устранение факторов риска
	Поражение почек с нормальной или увеличенной СКФ	90	Диагностика и лечение основного заболевания, замедление прогрессирования ХБП (ренопротекция) и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным уменьшением СКФ	60-89	Оценка скорости прогрессирования ХБП, диагностика и лечение основного заболевания с учетом ренопротекции
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Диагностика и лечение основного заболевания, осложнений ХБП (анемия,

			ацидоз, костно-минеральные нарушения, артериальная гипертензия)
IV	Значительное снижение СКФ	15-29	Подготовка к ЗПТ
V	Терминальная почечная недостаточность	<15 (начало диализа)	ЗПТ

С 2009 года выделяют 5 стадий ХБА с делением 3 стадии на 2 подстадии (табл. 4):

Таблица 4

Классификация ХБП

Стадия ХБП	Характеристика	Уровень СКФ	Код МКХ-10
1	Высокая или оптимальная	>90	N 18.1
2	Незначительно снижена	60–89	N 18.2
3а	Умеренно снижена	45–59	N 18.3
3б	Значительно снижена	30–44	
4	Резко снижена	15–29	N 18.4
5	Терминальная ХПН	<15	N 18.5

1.3 Скрининг и мониторинг.

Под скринингом ХБП следует понимать раннюю диагностику как самой ХБП, так и факторов риска (ФР) ее развития.

Очень важно, что многие факторы, которые ассоциируются с развитием дисфункции почек, одновременно является и «традиционными» сердечно-сосудистыми ФР, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурения.

Выделяют ФР развития ХБП и факторы ее прогрессирования (которые во многом повторяют ФР развития).

ФР развития ХБП приведены в табл. 5.

Таблица 5

Факторы развития ХБП

Немодифицированные	Модифицированные
Пожилой возраст	Сахарный диабет
Мужской пол	Артериальная гипертензия
Изначально уменьшенное количество нефронов (низкая масса тела при рождении)	Аутоиммунные заболевания
Расовые и этнические особенности	Хроническое воспаление/системные инфекции
Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Инфекции и конкременты мочевых путей
	Обструкция нижних мочевых путей
	Лекарственная токсичность
	Высокое потребление белка
	Табакокурение
	Ожирение/метаболический синдром
	Гипергомоцистеинемия
	Беременность

Факторы прогрессирования ХБП изложены в табл. 6.

Таблица 6

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицированные	Модифицированные
Пожилой возраст	Персистирующая активность основного патологического процесса
Мужской пол	Высокие уровни: <ul style="list-style-type: none"> – системного АД – протеинурия
Изначально уменьшенное количество нефронов (низкая масса тела при рождении)	Плохой метаболический контроль сахарного диабета
Расовые и этнические особенности	Ожирение / метаболический синдром
	Дислипидемия

	Табакокурение
	Анемия
	Метаболический ацидоз
	Беременность
	Нарушение фосфорно-кальциевого обмена
	Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с едой

Больным с впервые выявленным снижением СКФ <60 мл / мин / 1,73 м², альбуминурией А3-А4 / протеинурией, неконтролируемой артериальной гипертензией показана первичная консультация нефролога.

Основные показания к амбулаторной консультации нефролога:

Впервые выявлены и подтверждены при повторном исследовании:

- Протеинурия;
- Альбуминурия ≥ 30 мг / сут (мг / г);
- Гематурия;
- Снижение СКФ менее 60 мл / мин / 1,73 м²;
- Повышение креатинина или мочевины;
- Артериальная гипертензия, впервые обнаруженная в возрасте моложе 40 лет или старше 60 лет;
- Резистентная к лечению артериальная гипертензия;
- Нарушение концентрационной функции почек, канальцев (никтурия, полиурия, устойчивое снижение удельного веса мочи, глюкозурия при нормальном уровне сахара в крови).
- Признаки синдрома Фанкони, других тубулопатий, резистентного рахита у ребенка, особенно в сочетании с нарушением физического развития.

Основные показания для специализированному нефрологического стационарного обследования:

- олигурия (диурез менее 500 мл / сут), анурия.

Быстропрогрессирующий снижение функции почек (удвоение уровня креатинина крови менее чем за 2 месяца).

Впервые выявлено снижение СКФ до уровня ниже 30 мл / мин или уровень креатинина крови ≥ 250 мкмоль / л для мужчин и ≥ 200 мкмоль / л для женщин.

Нефротический синдром (протеинурия более 3 г/сутки, гипоальбуминемия).

Впервые выявленный выраженный мочевого синдром (протеинурия более 1 г/сутки).

Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП в зависимости от стадии и индекса альбуминурии приведена в табл. 7.

Таблица 7

Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП в зависимости от стадии и индекса альбуминурии

Стадия ХБП	Индекс альбуминурии				
	A0	A1	A2	A3	A4
1-2	ежегодно	ежегодно	ежегодно	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес
3а - 3б	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес
4	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель
5	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель

Каждый визит к нефрологу или другому специалисту, наблюдающего пациента с ХБП, должен сопровождаться регистрацией текущей стадии ХБП и индекса альбуминурии в медицинской документации.

Такой подход позволяет по мере накопления данных о ходе ХБП более точно оценивать темпы ее прогрессирования и планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий, а также прогнозировать потребность в ЗПТ.

1.4 Профилактика и основные подходы к лечению.

1. Основой первичной профилактики ХБП является устранение или минимизация факторов риска ее развития в соответствии с принципами доказательной медицины.

2. Наличие ХБП следует считать важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с отсутствием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, страдающих ХБП стадий С1-С2 и альбуминурию А1 относятся к группе среднего риска; пациенты с ХБП стадий С1-С2 и альбуминурией А2-А3 или ХБП стадии С3, независимо от уровня альбуминурии / протеинурии, относятся к группе высокого риска; пациенты с ХБП стадий С3б - С5 независимо от уровня альбуминурии / протеинурии и традиционных ФР относятся к группе очень высокого риска.

3. Вторичная профилактика ХБП должна быть одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования ХБП (ренопротекции) и предупреждения развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция).

4. Объем и направленность лечебно-диагностических мероприятий у больных ХБП определяется выраженностью снижения функции почек (стадией ХБП).

Общие подходы к первичной и вторичной профилактики ХБП, основные лечебно-диагностические мероприятия представлены в табл. 8.

Таблица 8

Практические мероприятия по профилактике и ведению
ХБП в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Рекомендованные мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, меры по снижению риска ее развития

C 1	Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания и этиотропное лечение основного заболевания почек. Коррекция общих патогенетических факторов риска развития ХБП с целью замедления ее прогрессирования. Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии. Контроль факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений
C2	Мероприятия C1 + Оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
C 3а - 3б	Мероприятия C 2 + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции системных осложнений дисфункции почек (анемия, дисэлектролитные нарушения, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, белково-энергетической недостаточности и др.)
C4	Мероприятия стадии C3 + Подготовка к ЗПТ
C5	ЗПТ + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений почечной недостаточности (анемия, дисэлектролитные нарушения, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, белково-энергетической недостаточности и др.)

5. Пациентам с ХБП или наличием факторов риск ее развития при необходимости следует давать рекомендации по модификации образа жизни.

Важным направлением профилактики и лечения ХБП является коррекция образа жизни и характера питания с целью наиболее полного действия на ФР развития и прогрессирования ХБП, которые могут быть модифицированы.

Имеющиеся в настоящее время данные дают основания рекомендовать пациентам с ХБП и лицам, относящимся к группе риска ХБП, суточное потребление натрия <2,4 г (что соответствует <6,0 г поваренной соли). В настоящее время одним из важных факторов инициации и прогрессирования ХБП становится медикаментозная нефротоксичность. К потенциально опасным для почек препаратам относятся многочисленные обезболивающие и противовоспалительные средства, широко применяемые в неврологии, ревматологии, хирургии, рентгеноконтрастные вещества, ряд антибиотиков, мочегонные. Многие из этих препаратов свободно доступны в аптеках, рекламируются в средствах массовой информации, а потому и принимаются бесконтрольно. У больных с нарушением функции почек резко повышается риск нежелательных явлений лечения и непредсказуемых лекарственных взаимодействий. Особенно значимые в данном контексте - последствия непрерывного роста числа рентгеноконтрастных процедур. Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное ухудшение функции почек после введения рентген-контраста ассоциируется с ухудшением почечного и сердечно-сосудистых прогнозов и ростом уровня общей смертности. Неблагоприятно на состоянии почек сказываются некоторые пищевые добавки (тайские травы, «сжигатели жиров», питательные смеси для наращивания мышечной массы). У больных пожилого возраста с выраженным атеросклерозом резкое снижение функции почек могут вызвать лекарства из группы иАПФ, которые широко назначаются по поводу артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Особенно высок риск данного осложнения у людей, резко ограничивают потребление воды или бесконтрольно принимающих мочегонные препараты.

В связи с этим важное значение в профилактике развития и прогрессирования ХБП приобретает комплекс мероприятий по предупреждению лекарственной нефротоксичности - широкое информирование пациентов о вреде самолечения, отказ от бесконтрольного

приема анальгетиков, антибиотиков, пищевых добавок и др., тщательный подбор врачом лекарственных препаратов, назначаемых пациентам с ХБП и группам риска, мониторинг показателей функции почек при необходимости проведения в данной категории лиц рентгеноконтрастных исследований и т.д.

6. Целевыми уровнями артериального давления у пациентов с ХБП и артериальной гипертензией следует считать у больных с оптимальной степенью альбуминурии (менее 10 мг / г) - систолическое артериальное давление менее 140 и диастолическое ниже 90 мм рт.ст. ; при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии - систолическое артериальное давление менее 130 и диастолическое менее 80 мм рт.ст. : антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, снижение систолического АД менее 120 мм рт.ст. следует избегать.

7. У пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, требующих фармакологической коррекции, для достижения целевых уровней АД, в качестве препаратов первой линии следует назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ1 рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано.

8. Пациентам с ХБП с индексами альбуминурии / протеинурии А2-А3 и отсутствием артериальной гипертензии также следует назначать иАПФ или БРА с целью достижения антипротеинурического эффекта.

Для достижения целевого АД при ХБП большое значение имеют немедикаментозные методы лечения, включающие ограничение потребления соли, поддержку индекса массы тела в пределах 20-25 кг/м², достаточную физическую активность, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя.

Среди препаратов, снижающих артериальное давление, при альбуминурии выше 30 мг/сут средствами первого выбора являются иАПФ или БРА. Преимущества данных препаратов, в первую очередь, определяются их способностью уменьшать альбуминурию/протеинурию. По

данным проспективных контролируемых исследований (REIN, RENAAL, IDNT и др.) у больных с диабетической и недиабетической нефропатиями они достоверно снижают риск развития терминальной почечной недостаточности. У больных с альбуминурией выше 30 мг/сут и протеинурией они могут применяться с антипротеинурической целью даже при нормальном уровне артериального давления. Антипротеинурические и ренопротективные свойства иАПФ и БРА проявляются на разных стадиях ХБП, однако по мере снижения функции повышается риск их побочных действий - гиперкалиемии и снижения СКФ. Резкое падение СКФ при назначении данных средств нередко развивается у пожилых пациентов на фоне гиповолемии и может быть первым признаком скрытого гемодинамически значимого двухстороннего стеноза почечных артерий, который является противопоказанием для их дальнейшего применения. Для выявления возможного стеноза почечной артерии у больных со снижением СКФ от исходного уровня более чем на 30% после назначения иАПФ или других средств используют методы лучевой диагностики - ультразвуковая доплерография, МР-томографию и др.

При А0 и А1 степени альбуминурии препараты, подавляющие ренин-ангиотензиноподобную систему, не имеют преимуществ по сравнению с другими группами средств, снижающих артериальное давление.

У большинства пациентов с ХБП нужна комбинация нескольких препаратов, которые снижают АД для достижения целевого уровня. Ингибиторы АПФ и БРА хорошо сочетаются с мочегонными и антагонистами кальция. Следует учитывать, что на 3б стадии ХБП резко снижается эффективность тиазидных мочегонных, и риск их побочных эффектов (гиперурикемия, уратный криз). На этой и более поздних стадиях ХБП лучше применять петлевые диуретики. Некоторые антагонисты кальция (недигидропиридинового ряда) предоставляют дополнительный антипротеинурический эффект, в то время как нифедипин может усиливать протеинурию.

Комбинация препаратов, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему на разных уровнях (ингибитор ренина + БРА, ингибитор ренина + иАПФ, иАПФ + БРА) с целью достижения более полного антипротеинурического эффекта, представляется оправданной с патогенетической точки зрения. Однако данные клинических исследований противоречивы. Результаты проведенного исследования ONTARGET показали, что применение комбинации иАПФ и БРА при ХБП не оправдано - при отсутствии выраженной протеинурии эта комбинация может оказать негативное влияние на функцию почек. Поэтому комбинированное лечение иАПФ и БРА в настоящее время рекомендуется только при А3-А4 степени альбуминурии в случае, если монотерапия не дала ожидаемого эффекта. В последние годы были получены данные о благоприятном сочетании ингибитора ренина и БРА с точки зрения снижения альбуминурии.

9. У пациентов с ХБП необходима ранняя коррекция метаболических и гомеостатических нарушений, связанных с почечной дисфункцией.

Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности, являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых лиц.

Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы со многими гемодинамическими и структурными изменениями почек, которым предшествует ряд метаболических расстройств. У людей с данными нарушениями более высокий, чем в общей популяции, риск развития ХБП и терминальной почечной недостаточности. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением чаще обнаруживается микроальбуминурия, в данной категории лиц при уже имеющемся любом заболевании почек темпы роста альбуминурии и прогрессирования почечной дисфункции опережают таковые в группе пациентов без ожирения. Диабетическая нефропатия,

гипертонический нефросклероз, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, рак почек, уратный и оксалатный нефролитиаз - частые нефрологические и урологические заболевания в популяции людей с ожирением.

Вероятность развития ХБП возрастает при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение находит яркое подтверждение при Метабо-лично синдроме. Оказалось, что распространенность ХБП в общей популяции при наличии одного ФР (СКФ <60 мл / мин.) Увеличивалась с 0,9 до 9,2%, если присутствуют все пять признаков метаболического синдрома, распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9 до 20,1%.

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипиде-ческой терапии и, в частности, статинов, как наиболее эффективных и безопасных препаратов, должен решаться положительно. В любом случае дислипидемии у больных ХБП С1-С3 стадий необходимо корректировать в соответствии с текущими рекомендациями, разработанными для общей популяции (диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза).

Анемия. Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка и ИБС, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП. Она развивается вследствие недостаточной продукции эндогенного эритропоетина и ухудшения снабжения костного мозга железом. Анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличение ударного объема, что, в свою очередь, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге, формируется порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором сердечная недостаточность, ХБП и анемия взаимно отягощают друг-друга. Коррекция анемии при ХБП V D

стадии на основе применения эритропоэзстимулирующих агентов и препаратов железа в настоящее время остается основным принципом ведения таких больных. Более сложно оценить подходы к коррекции анемии на додиализных стадиях ХБП. Считается, что раннее лечение анемии замедляет прогрессирование как почечных, так и сердечно-сосудистых поражений. При этом следует иметь в виду, что с учетом так называемого «плейотропного» эффекта эритропоэтинов можно рассчитывать на его рено- и кардиопротективные эффекты, независимо от воздействия данного гормона на эритропоэз. Однако результаты масштабных исследований (CHOIR, CREATE, TREAT и ряда других) привели к неоднозначным выводам. В любом случае, коррекция анемии требует осторожности, поскольку даже сравнительно невысокие уровни гемоглобина (более 120 г/л), которые могут быть достигнуты в процессе такого лечения, могут сопровождаться ухудшением почечного и сердечно-сосудистого прогноза.

Лечебное питание. Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, роста почечного кровотока и клубочковой ультрафильтрации. На этом фоне уменьшается коэффициент клубочковой ультрафильтрации (Kf). Снижение Kf в данных условиях рассматривается в качестве реакции, призванной ограничить неконтролируемый рост СКФ в отдельном нефроне. Понятно, что в такой ситуации уменьшение величины Kf должно приводить к увеличению интрагломерулярной гипертензии. Очевидно, такие изменения могут способствовать акселерацией почечных повреждений по гемодинамическому механизму. В практике лечения больных додиализном стадиях ХБП имеется достаточно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка, хотя результаты применения малобелковых диет (0,6-0,8-1,0 г белка/кг массы тела/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными. Наконец,

опыт многолетнего использования малобелковых диет с включением соевого изолята SUPRO 760 (0,3-0,4 г белка/кг/сут) на основе обычных продуктов питания плюс соевый изолят из расчета (0,3-0, 2 г белка/ кг / сут) свидетельствует о том, что такие рационы, действительно, могут замедлять прогрессирование ХБП у части больных.

Нарушение минерального обмена. Нарушение гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере уменьшения СКФ. При этом критическим значением считается уровень СКФ 60 мл/ мин/1,73 м². За последние два десятилетия существенно расширено представление о фосфорно-кальциевом гомеостазе, его нарушении при ХБП и подходах к коррекции этих расстройств. К крупнейшим достижениям в физиологии и патофизиологии гомеостаза кальция и фосфора следует отнести открытие фосфатурических гормонов (прежде всего, фактора роста фибробластов) и расшифровку механизмов его воздействия на клеточно-молекулярном уровне с участием вспомогательного белка Klotho. Пересмотрены представления о роли внепочечным экспрессии 1 α -гидроксилазы и возможное участие этого фактора в развитии кальцификации. Наконец, появилась и начала внедряться целая серия принципиально новых классов фармакологических препаратов, влияющих на различные стороны гомеостаза кальция и фосфора или минеральный обмен в костной ткани: бисфосфонаты, кальциймиметики, активаторы рецепторов витамина D₃, севеламер, лантана карбонат и др. В нефрологии все это послужило причиной для создания новых концепций, например, «chronic kidney disease and mineral and bone disorders - СКD-MBD» (отечественный эквивалент «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек - МКП-ХБП») и существенного пересмотра действующих рекомендации по диагностике, профилактике, контролю и лечению таких расстройств, о чем подробно будет идти речь в разделе IV данного учебного пособия.

За более чем 10 лет, прошедших с момента создания концепции ХБП, во всем мире накоплен огромный объем данных, показывающих высокую

распространенность заболеваний почек и большой социально-экономический ущерб, связанный с развитием терминальной почечной недостаточности. Нет сомнения, что важная задача предупреждения дальнейшего прироста больных с почечной недостаточностью, снижение затрат на затратную заместительную почечную терапию и уменьшение сердечно-сосудистого риска в популяции, обусловленного нарушением функции почек, выходит за рамки одной медицинской специальности. Концепция ХБП создает универсальную платформу для широкого и эффективного взаимодействия всей медицинской общественности с целью профилактики, раннего выявления и торможения прогрессирования ХБП различной этиологии.

Представленные рекомендации не только обобщают принятые в мире подходы к решению данной проблемы, но и используют результаты отечественных исследований и накопленный на сегодняшний день опыт адаптации иностранных и международных рекомендаций по ХБП к украинским реалиям. Очевидно, что дальнейшие перспективы внедрения концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения связаны не только с совершенствованием основных его положений, но и с разработкой более детальных рекомендаций по отдельным направлениям ведения больных с почечной дисфункцией.

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 начиналась с лечения острой почечной недостаточности, и только после внедрения артерио-венозного шунта [Quinton W.E., Scribner B. 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.

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

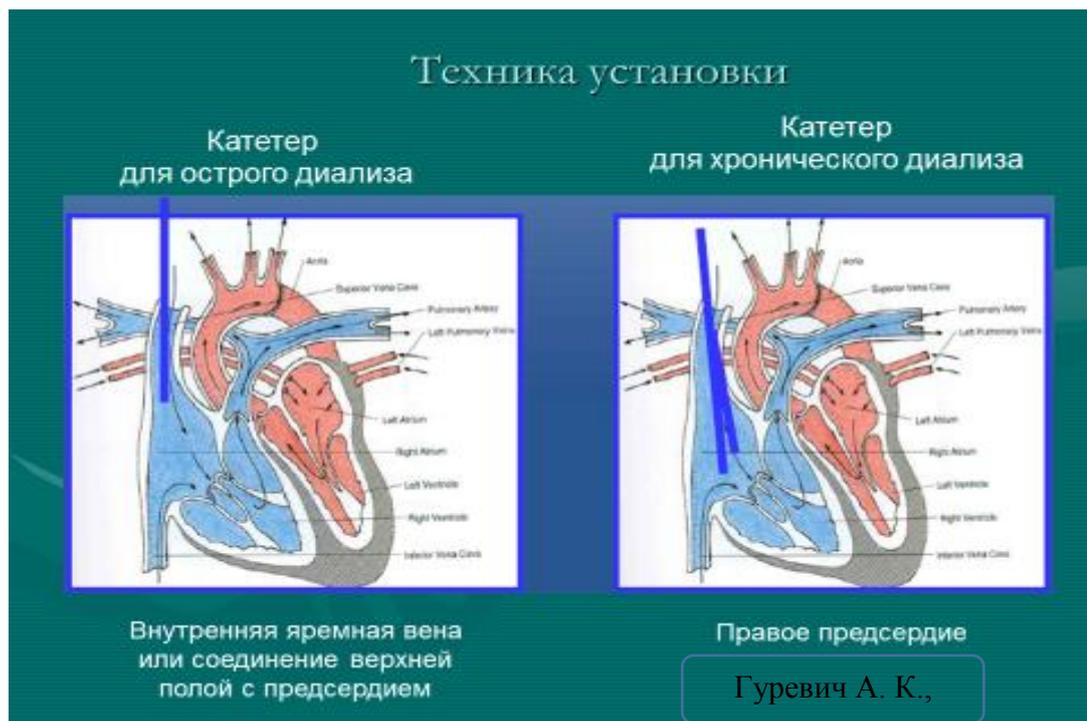


Рис. 1. Техника установки катетеров для гемодиализа

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.

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) сосудов 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).



Рис. 2. Примеры расположения АВФ

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 бок; конец в бок (рис. 3).

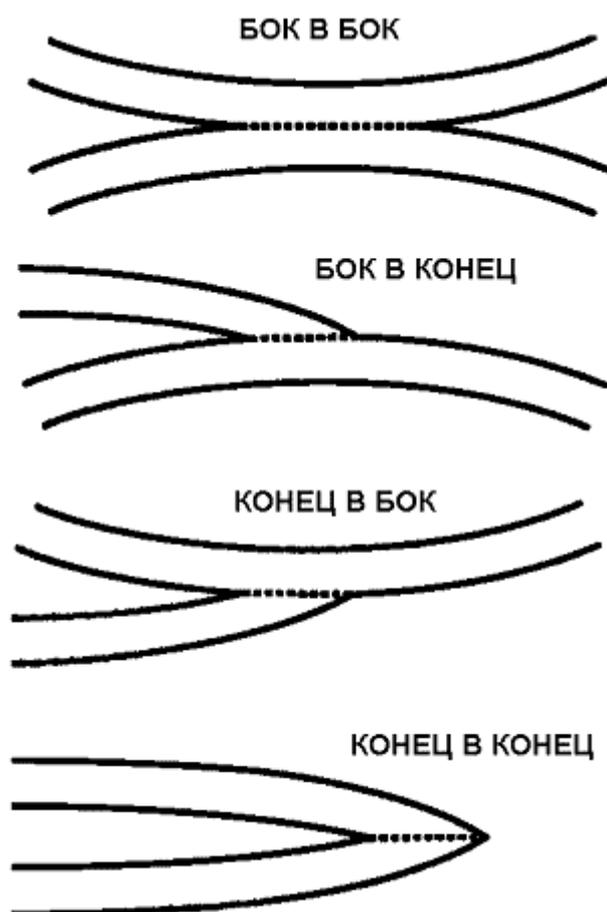


Рис. 3. Типы анастомозов

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 отечной. 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.

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 кровоток 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 качество 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 остановки. 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 эффективным. Со временем «плохой» диализ приводит к появлению симптомов уремии. Рециркуляция возникает в следующих случаях:

- кровотока 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 расти 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 юкста-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 уплощение 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 отеочной;
- во время гемодиализа возникает высокое венозное давление, что заставляет снизить скорость кровотока;
- рециркуляция;
- тромбоз экстракорпорального круга во время гемодиализа;
- увеличивается время кровотока 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 мониторинга 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 мониторы (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.

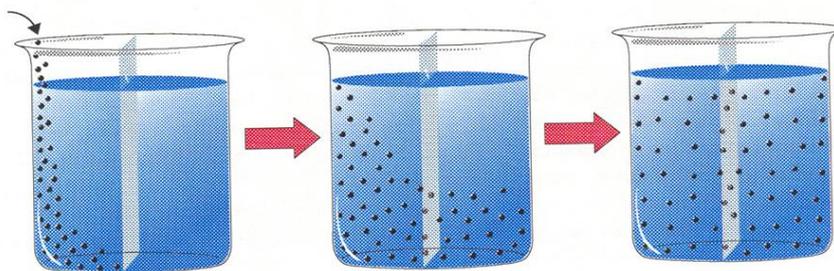
В последнее время все чаще вместо жидкого бикарбонатного концентрата стали использовать так называемый бикарбонатный картридж. Бикарбонатный картридж представляет собой пластиковую емкость (700-1000 г), заполненную «сухой солью» бикарбоната натрия особого помола, что препятствует спеканию сухого реактива 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 соответствии 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 приходившим 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.

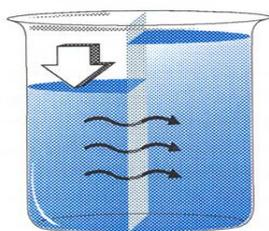
На основании данного показателя была предложена концепция о высокоэффективном (high – efficiency hemodialysis) ГД. С клинической точки зрения, высокоэффективный гемодиализ это более эффективное очищение крови от низкомолекулярных веществ за обычное (стандартное) время процедуры (4-4,5 часа). Высокоэффективный 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 режиме 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).

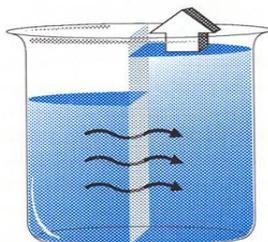
2.3.4. Ультрафильтрация. Вторым, очень важным биофизическим механизмом действия гемодиализа, который не фигурирует в названии самой терапии, является ультрафильтрация (УФ). Ультрафильтрация - процесс переноса воды и ионов через полупроницаемую мембрану под действием градиента давления (рис. 5).

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

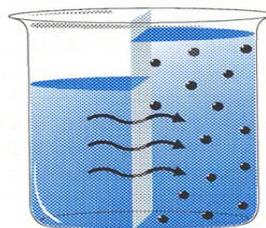
*ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ*



*ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ*



*ОСМОТИЧЕСКОЕ
ДАВЛЕНИЕ*



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

Где Q_f - 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

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 необходимость 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». Однако в практике, чаще всего за «сухой» вес принимают наименьший вес пациента, которого удается 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 будучи в состоянии белково-энергетической недостаточности одновременно с перегрузкой натрием и жидкостью, 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, вследствие замедления процессов обмена жидкостью между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами, не удается установить должный объем УФ (в объеме междиализной прибавки в весе) во время сеанса ГД, так как любые попытки интенсификации УФ приводят к развитию гипотонии (уменьшение эффективного объема циркулирующей плазмы не приводит к его восполнению из интерстициального пространства). 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 вазодилиатирующих 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. Каждый из указанных методов не может считаться оптимальным, но с клинической точки зрения наиболее удобным методом, дающим вполне удовлетворительные результаты, 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 перенастройку регуляции внутрисосудистого объема (нервной

и гуморальной), и приближения веса больного к «сухому весу» следует производить постепенную отмену (уменьшение дозы) гипотензивных 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 междуализной 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

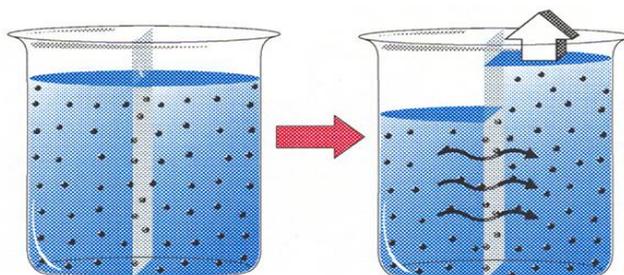
терапии, что не всегда позволяет разорвать порочный круг нарушенного обмена натрия.

Несмотря на современные технологические достижения в сопровождении ГД процедуры, многие проблемы регуляции натриевого обмена у больного на ГД удается 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 среднемолекулярных веществ в объеме ультрафильтруемой 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 среднемолекулярных веществ. Образно, конвенцию 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 мембраны» (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 средномолекулярных 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 $K_{uf} > 20$ 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-микроглобулина). Мембраны с клиренсом β 2-микроглобулина 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 высоко отрезными (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-микроглобулина 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 волнометрическим 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 исключительно 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 волнометрически (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 оффициального 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 изготовления. 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 р-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 методик, 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 постдилюционном режиме реинфузируется раствор бикарбоната натрия в индивидуализированной дозировке с целью коррекции ацидоза. С целью избежать реологических осложнений, свойственных постдилюционной гемодиализации были предложены смешанная гемодиализация и гемодиализация в режиме миддилюции. При смешанной гемодиализации замещающий раствор разделяется на два потока: одна часть вводится на входе крови в диализатор (преддилюция), а другая – на выходе ее из диализатора (постдилюция).

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

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

Гемодиализация с эндогенной реинфузией (HFR) представляет собой модификацию метода парной гемофильтрации, при которой ультрафильтрат, полученный в первом гемодиализаторе, меньшей площадью ($0,4 \text{ м}^2$), далее подвергается глубокой очистке на угольной адсорбционной

колонке. После адсорбции уремических токсинов, ультрафильтрат используется в качестве замещающего раствора во втором гемофильтре, в котором происходят процессы очищения крови методами диффузии и конвекции (как при обычной гемодиализации). Создатели данной модификации, таким образом, попытались смоделировать работу нативной почки: ультрафильтрацию в клубочке (первый фильтр) и реабсорбцию (секрецию) в канальцах (адсорбционная колонка и второй гемодиализатор).

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.

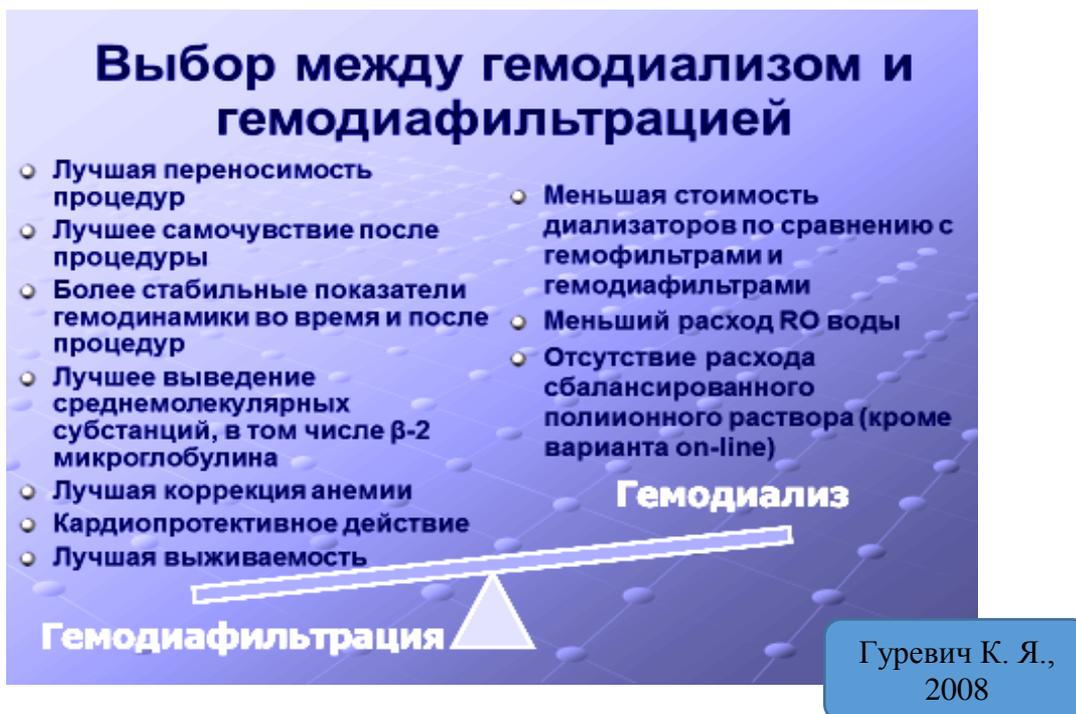


Рис. 7. Выбор между гемодиализом и гемодильтрацией

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 антиокислительный 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 почечной 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.

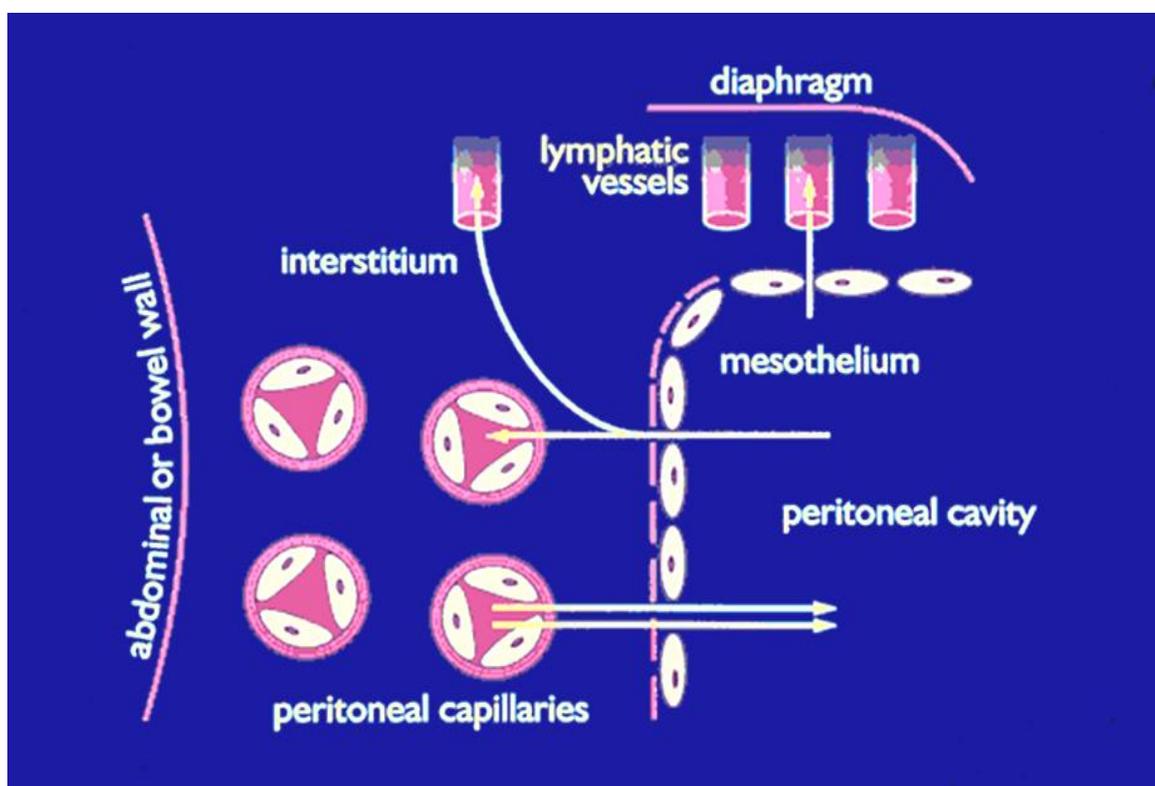


Рис. 8. Схема перитонеального диффузионного транспорта через поры капиллярной стенки

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 cycler-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.

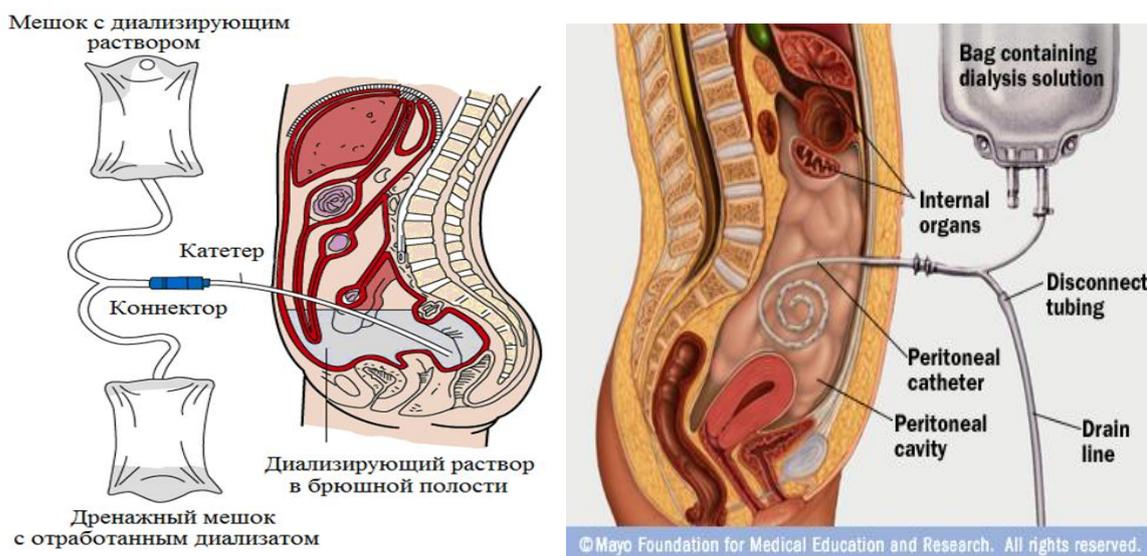


Рис. 10. Прямой и улиткообразный катетеры для перитонеального диализа

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;
- Гиперволемия.

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 эритропоэзстимулирующие вещества

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

III. Другие варианты стимуляции эритропоэза

- a. Ингибиторы пролилгидроксилазы (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 костномозговые 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 используют 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 «корригированный» 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 синтез 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 оси подвздошной кости. Адсорбционная денситометрия при этом не является достаточно информативной, ее результаты очень слабо

коррелируют 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 («Ренагель»)	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	0% кальция / 800 мг	Отсутствует нагрузка кальцием, снижает	Высокая стоимость, побочные эффекты со стороны ЖКТ,

(«Ренвела»)		уровень ХСЛНП, не вызывает ацидоз	необходимость 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 iPTH 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 уровней 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.

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 остейта 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, произведение $Ca \times P$ 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 iПТГ в диапазоне 500–800 пг/мл – в 60 % наблюдений, при iПТГ 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.

V. ТЕСТЫ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.

1. Согласно классификации ADQI (5 классов- RIFLE) к классу L (Loss) острой почечной недостаточности относятся больные с:

- A. диурезом менее 0,5 мл/кг/час на протяжении 12 часов;
- B. диурезом менее 0,3 мл/кг/час на протяжении 24 часов;
- C. анурией в течение 12 часов;
- D. потерей функции почек более 1 месяца;
- E. потерей функции почек более 3 месяцев.

2. Согласно классификации ADQI (5 классов - RIFLE) к классу E (ESKD) острой почечной недостаточности относятся больные с:

- A. диурезом менее 0,3 мл / кг / час в течение 24 часов;
- B. анурией в течение 12:00;
- C. потерей функции почек более 1 месяца;
- D. потерей функции почек более 3 месяцев
- E. потерей функции почек более 6 месяцев.

3. Причиной преренальной ОПН могут быть следующие состояния, за исключением

- A. инфаркт миокарда;
- B. острый тубулоинтерстициальный нефрит
- C. обширные ожоги;
- D. переливания несовместимой крови
- E. травматический шок.

4. Симптомами внутриклеточной гипергидратации являются приведенные, за исключением:

- A. тошнота, рвота

В. боли в мышцах, суставах;

С. отказ от воды,

Д. подъем артериального давления

5. Какое из водно-электролитных нарушений не характерно для олигоурической фазы острой почечной недостаточности?

А. гипергидратация;

В. гиперкалиемия;

С. гипохлоремия;

Д. гиперкальциемия;

Е. гипермагниемия.

6. При ОПН угрожающим для жизни является гиперкалиемия более

А. 4 ммоль / л;

В. 5 ммоль / л;

С. 6 ммоль / л;

Д. 7 ммоль / л;

Е. 8 ммоль / л.

7. Для начальной стадии ХПН характерны ниже перечисленные признаки, за исключением:

А. снижение СКФ;

В. снижение суточного количества мочи

С. гипостенурия;

Д. никтурия;

Е. повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

8. В начальной стадии ХПН с большей вероятностью возможны: 1-гипергидратация, 2-дегидратация; 3-гипонатриемия 4-гипернатриемия; 5-гипокальциемия 6-гиперкальциемия.

А. верно 1, 4, 5,

В. верно 2, 3, 6,

С. верно 2, 3;

Д. верно 4, 5;

Е. верно 2, 4.

9. В поздней стадии ХПН с большей вероятностью возможны: 1-гипергидратация, 2-дегидратация; 3-гипофосфатемия; 4-гиперфосфатемия; 5-гипокальциемия 6-гиперкальциемия.

А. верно 1, 3, 5,

В. верно 1, 4, 5,

С. верно 2, 3;

Д. верно 2, 3, 6,

Е. верно 1,4,6.

10. Стадия III ХБП соответствует СКФ, мл / мин:

А. 15-30;

В. 25-50;

С. 30-60;

Д. 50-80;

Е. 60-90.

11. Диетический режим в начальном периоде ХПН, когда еще нет азотемии, предусматривает ограничение белка до

А. 1,5 г / кг / сут;

В. 1 г / кг / сут;

С. 0,6 г / кг / сут;

Д. 0,5 г / кг / сут;

Е. в данном периоде малобелковая диета не нужна.

12. Диетический режим в I стадии ХПН при наличии нефротического синдрома предусматривает ограничение белка до

А. 1,5 г / кг / сут;

В. 1 г / кг / сут;

С. 0,6 г / кг / сут;

Д. 0,5 г / кг / сут;

Е. в данном периоде малобелковая диета не нужна.

13. Диетический режим в у больных с ХПН при развитии олигурии предусматривающая ограничение употребления поваренной соли до

А. 10-15 г / сутки;

В. 8-10 г / сутки;

С. 6-8 г / сут;

Д. 5 г / сутки;

Е. 3 г / сут.

14. Целевой уровень общего холестерина при лечении дислипидемии у больных ХБП составляет:

А. менее 5 ммоль / л;

В. менее 4,5 ммоль / л;

С. менее 4 ммоль / л;

Д. менее 3,5 ммоль / л;

Е. менее 3 ммоль / л.

15. Показанием для неотложного гемодиализа являются приведенные критерии, за исключением:

А. рН крови менее 7,2;

В. гиперкалиемия более 6,5 ммоль / л;

С. СКФ менее 15 мл / мин;

Д. развитие острой почечной недостаточности

Е. развитие отека легких.

Ситуационные задачи.

1. Больной 38 лет, вес тела 81 кг, жалуется на снижение аппетита, никтурию, головокружение, головная боль, слабость, шум в ушах и голове, мелькание мушек перед глазами. В течение 10 лет отмечает повышение артериального давления. В возрасте 25 лет после перенесенной фолликулярной ангины лечился по поводу гломерулонефрита. После проведенного обследования выявлен повышенный уровень креатинина в сыворотке крови - 250 мкмоль/л и снижение гемоглобина. Анализ мочи: удельный вес 1011, белок 1,32 г / л, эр. изменены 6-8, лейкоц. 10-12, гиалинови цилиндры 5-6 в поле зрения.

1. Рассчитайте СКФ по формуле Cockcroft-Gault и СКД-ЕРІ.

2. Сформулируйте диагноз.

3. Какую диету рекомендуется больному?

4. Назначьте патогенетическое лечение.

2. Больной 30 лет, вес тела 66 кг, жалуется на головную боль, общую слабость, никтурию. Протеинурия в течение 5 лет, повышение АД - 2 года. Объективно: пульс 88 уд / мин., АД 150/100 мм.рт.ст, креатинин крови, 230 мкмоль/л, мочевины крови 9,1 ммоль/л, клубочковая фильтрация 50 мл/мин.

1. Проверьте по формуле Cockcroft-Gault, верно определенный уровень клубочковой фильтрации?

2. Определите стадию ХБП.

3. Женщина 30 лет, вес 59 кг, страдает поликистозом почек. Госпитализирована в связи со слабостью, жаждой, никтурией. Диурез до 1800 мл /сут. АД 200/100 мм рт. ст. В анализах крови: эритроциты $1,8 \times 10^{12}$ / л, гемоглобин 68 г / л. Анализ мочи: удельный вес 1005, лейкоциты 50-60, эритроциты 3-5 в поле зрения, креатинин 820 мкмоль/л, калий 6,5 ммоль/л, СКФ 10 мл/мин.

1. Проверьте по формуле Cockcroft-Gault СКФ у больного.
2. Сформулируйте диагноз.
3. Есть ли показания для заместительной почечной терапии?

4. Больному К., группа крови А (II) Rh- +, с острой кровопотерей (Эр. - $2,2 \times 10^{12}$ / л, Нв - 55 г/л) ошибочно проведено трансфузию донорской эритроцитарной массы АВ (IV) Rh + . Через час появились ощущения тревоги, боль в пояснице, животе. Пульс - 134 в мин., АД - 100/65 мм рт.ст., температура тела - 38.6 °С. При катетеризации мочевого пузыря получено 12 мл / ч мочи темно-коричневого цвета.

1. О развитии которого осложнения у больного следует думать?
2. В чем заключается неотложная помощь?

5. Больной 48 лет, прибыл из мест лишения свободы, жалуется на головную боль, снижение зрения, тошноту, сухость во рту, жажду. В течение 8 лет повышается АД. Объективно: кожа и слизистые оболочки бледные. Пульс - 90/мин., АД - 220/140 мм рт. ст. Печень - на 3 см ниже края реберной дуги. Симптом Пастернацкого слабо положительный с обеих сторон. Анализ крови: Эр $2,1 \times 10^{12}$ / л, Л - $9,8 \times 10^9$ / л, СОЭ - 48 мм/час. Креатинин крови - 243 мкмоль /л. Анализ мочи: удельный вес - 1007; белок - 1,65 г/л, Эр - 10-12 в п/ з, Лейк - 3-4 в п/з, цилиндры гиалиновые - 4-5 в п/з.

1. Рассчитайте СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

2. Установите стадию ХБП.
3. Какое заболевание привело к развитию ХБП?
4. Назначьте патогенетическое лечение.

VI. ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю 2009-2012, що робити далі? / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3(39). – С. 3-14.
2. Наказ МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 № 280 / 44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія» (Доступ до наказу: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=981).
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2014 рік / уклад. Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
4. Предиктори госпіталізації пацієнтів, які лікуються гемодіалізом / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.М. Савчук, І.М. Шифріс // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 2(42). – С. 35-39.
5. Гуревич К.Я. Совершенствование лечения больных методом перитонеального диализа. Учебное пособие для врачей / К. Я. Гуревич. – СПб. : МАПО, 2009. - 19 с.
6. Смирнов А.В. Заместительная почечная терапия. Нефрология.- 2011; том 15, № 1 - С. 33-46.
7. Шутов Е.В. Перитонеальный диализ. М. 2010; С.153.
8. ESRD patientsin 2012 «A Global Perspective» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http // www. Visionfmc. Com /files /pdf_2/ ESRD _Patients_2012.pdf](http://www.Visionfmc.Com/files/pdf_2/ESRD_Patients_2012.pdf).
9. 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.
10. Peter G. Blake, Joanne M. Bargman, K. Scott Brimble et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy. Perit Dial Int. 2011; 31 (2): 218-239.

Бази даних та клінічні протоколи, рекомендації, публікації

Бази даних	Клінічні протоколи/публікації
 <p>European Renal Best Practice</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1), 2002 (оновлено 20). 2. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 2), 2007; Nephrol Dial Transplant 22 [Suppl 2] 3. 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</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.

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