

*Державна установа “Інститут нефрології АМН України”
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (27) 2010

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор — Колесник М.О.

Заступник головного редактора — Дріянська В.Є.

Редакційна колегія — Багдасарова І.В.
Дудар І.О.
Дядик А.І.
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.
Степанова Н.М.

Редакційна рада — Бичкова Н.Г.,
Драннік Г.М.
Карпов О.В.
Костєв Ф.І.
Лісовий В.М.
Майданнік В.Г.
Никуліна Г.Г.
Пиріг Л.А.
Ребров Б.О.
Романенко А.М.
Руденко А.В.
Сайдакова Н.О.
Топчій І.І.
Шейман Б.С.
Щербак О.Ю.

Засновники — Державна установа “Інститут нефрології АМН України”,
Національний нирковий фонд України

Свідотство про державну реєстрацію КВ 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №2-05/5 від 8.06.05.

Видається за наукової підтримки Державної установи “Інститут нефрології АМН України”

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ “Інститут нефрології АМН України”
(протокол № 5 від 13.05.2010 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел/факс: 455 93 87.

Здано в набір 024.05.2010. Підписано до друку 26.05.2010
Формат паперу 64х90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 10
Наклад 500 прим. Замовлення № 27809

Друк ТОВ “Поліграф плюс”

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
№ 169 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
003062, вул. Туполєва, 8, Київ, тел: (044) 502-39-78, факс (044) 427-03-75

Матеріали друкуються мовою оригіналу
(українською, російською або англійською).
За достовірність та орфографію рекламної інформації
відповідальність несе рекламодавець.
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© “Український журнал нефрології та діалізу”, 2010

ПРО СТАНДАРТИЗАЦІЮ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ



Загальнодержавна програма адаптації законодавства України до законодавства ЄС (Закон України №1629-IV від 18.03.2004) передбачає гармонізацію національної системи стандартизації (у тому числі і медичної допомоги) з європейськими стандартами.

Відповідно до наказу МОЗ №341 від 25.06.2008 «Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2010 року» були створені накази МОЗ та АМН №102/18 від 19.02.2009 року та №798/75 від 03.11.2009 про методику її здійснення.

Якщо коротко, то стандартизація медичної допомоги в Україні реалізуватиметься через адаптацію клінічних настанов, створення медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів та локальних протоколів медичної допомоги.

Клінічні настанови (Clinical Practice Quidelines) — створюються фаховими організаціями (наприклад KDOQI NKF) і дають рекомендації для здійснення еталонної клінічної практики (у даному випадку гемодіалізу і т.д.); переважна більшість нефрологів світу користується рекомендаціями таких авторитетних фахових організацій.

Медичні стандарти створюються робочими групами, затверджуються уповноваженим державним органом (МОЗ в Україні) і є обов'язковими для виконання на всій території держави.

Уніфіковані клінічні протоколи також створюються робочими

групами на основі клінічних настанов і медичних стандартів і затверджуються наказом МОЗ, тобто їх виконання є обов'язковим.

На основі клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів фахівці кожного конкретного лікувального закладу, де є центри нефрології та діалізу, створюють локальні протоколи.

Очевидно, що досягти належного рівня медичної допомоги хворим нефрологічного профілю тільки через застосування вище перелічених по суті адміністративних заходів, буде складно з багатьох причин.

Найважливіша, — вкрай недостатнє ресурсне забезпечення зі значними міжрегіональними відмінностями (як реалізувати уніфікований підхід?)

У попередньому номері журналу опубліковані 5 локальних протоколів ДУ «Інститут нефрології АМН України»; у цьому - ще два. Вони стануть основою для формування уніфікованих клінічних протоколів, якщо така практика остаточно буде прийнята МОЗ.

Крім цього подаємо проект стандарту медичної допомоги хворим на ХХН — V ст., які лікуються гемодіалізом.

З вдячністю розглянемо конструктивні пропозиції усіх хто бажає долучитись до процесу стандартизації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.

М. КОЛЕСНИК

ПРОЕКТ

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТ., ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

А. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Діагноз: Хронічна хвороба нирок V Д ст.

Шифр згідно МКБ-10: N18

РОЗРОБНИКИ

- Колесник М. О. д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Законь К. М. зав. відділенням інтенсивної нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Кулизький М. В. к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Дудар І. О. д. мед. н., с. н. с., зав. відділом еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Дударенко В. Б. с. н. с., відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Гончар Ю. І. к. мед. н., старший науковий співробітник відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Ліксунова Л. О. завідувача відділення нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»

РЕЦЕНЗЕНТИ

- Шейман Б. С. д.мед.н., зав. відділенням токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації національної дитячої спеціалізованої лікарні (ОХМАТДИТ) МОЗ України
Красюк Е. К. к.мед.н., директор КМНПЦНтаГ
Дата наступного оновлення – 2013 р.

Б. СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ РОЗРОБЛЕНИЙ НА ОСНОВІ КЛІНІЧНИХ НАСТА- НОВ І ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Положення стандарту медичної допомоги	Обґрунтування	Критерії якості медичної допомоги
І. Організація надання медичної допомоги		
Усім пацієнтам з ХХН-V, які потребують лікування ГД медична допомога надається в лікувальній установі, яка у своїй структурі має центр нефрології та діалізу.	Доведено, що своєчасно розпочате лікування ГД збільшує тривалість і покращує якість життя та рівень соціальної реабілітації пацієнтів з ХХН-V [3, 6, 7].	Обов'язкові: 1. Визначена процедура направлення пацієнтів на лікування ГД. 2. Визначені: - показання та протипоказання до лікування ГД; - режими проведення ГД, дози ГД, типи діалізаторів та складу діалізуючого розчину, режими антикоагуляції тощо; - підходи до діагностики та лікування анемії у пацієнтів на ГД; - підходи до діагностики та лікування мінерально-кісткових порушень у пацієнтів на ГД; - підходи до контролю стану та догляду за судинним доступом для ГД; - підходи до оцінки та корекції харчового статусу пацієнта на ГД; - підходи до діагностики, профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень; - підходи до діагностики і лікування синдрому хронічного запалення; - хімічні і мікробіологічні параметри води для ГД, об'єм та кратність їх визначення; - графік проведення регламентних робіт, включаючи дезінфекцію апаратів для ГД, системи водопідготовки, водогону та водовідведення води після ГД і діалізних залів; - підходи до ведення пацієнтів з гепатитами В та С, ВІЛ, які потребують лікування ГД;

Продовження таблиці

		— підходи до ведення пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують лікування ГД; — підходи до профілактики та лікування інтрадіалізних ускладнень ГД (гіпотензія, гіпертензія, дизеквілібріум-синдром, судоми, аритмії та ін.). 3. Наявність форми реєстрації кожного проведеного ГД, його режиму та стану хворого до, під час та після сеансу. 4. Наявність розподілу хворих за лікарями-нефрологами, які відповідають за ведення пацієнтів у міждіалізний період. 5. Наявність відповідних приміщень та обладнання для надання допомоги пацієнтам з ХХН-V методом ГД. 6. Наявність планових теоретичних та практичних програм для всього персоналу, який задіяний у наданні допомоги пацієнтам з ХХН-V методом ГД. 7. Допомога надається командою, яка складається із спеціально підготованого персоналу, яка не менше 1 разу на місяць аналізує лікування хворих та вносить необхідні зміни. 8. Обов'язковими членами бригади є лікарі-нефрологи та медичні сестри; важливим є залучення інших фахівців.
II. Діагностика		
Об'єм діагностики визначається локальним протоколом та здійснюється у центрі нефрології та діалізу.	Докази свідчать, що своєчасна та адекватна діагностика зменшує кількість ускладнень та збільшує тривалість і якість життя у хворих з ХХН V Д [3, 6, 7].	Обов'язкові: 1. Всім пацієнтам діагностичні тести проводяться в об'ємі та з частотою: — ЕКГ не рідше одного разу на рік; — рентгенографія органів грудної клітки не рідше одного разу на рік; — ЕхоКГ не рідше одного разу на рік; — визначення eKt/V не рідше одного разу на місяць; — біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, альбумін, фракції білірубину, АЛТ, АСТ, глюкоза, калій, натрій, кальцій (загальний або іонізований), фосфор, магній) не рідше одного разу на місяць; — загальний аналіз крові не рідше одного разу на місяць; — визначення загального холестерину, тригліцеридів крові та інших показників ліпідного профілю не рідше одного разу на рік; — визначення показників харчового статусу не рідше 1 разу на 6 місяців; — визначення паратиреоїдного гормону крові не рідше 1 разу на 6 місяців; — насичення трансферину і сироваткового феритину проводиться до початку лікування ЕСЗ, далі відповідно протоколу лікування анемії; — визначення HBsAg, антитіл до HCV не рідше одного разу на 3 місяці; — визначення антитіл до ВІЛ, реакції Вассермана не рідше 1 разу на рік.

Продовження таблиці

		2. Стан пацієнта оцінюється бригадою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-V Д, не рідше 1 разу на місяць. 3. Стан кожного нового пацієнта з ХХН-V повинен оцінюватись бригадою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-VD, не пізніше 24 годин з моменту поступлення.
III. Лікування		
У разі відсутності протипоказань та наявності згоди, хворому з ХХН V ст. необхідно розпочати лікування методом ГД. У деяких хворих лікування може бути розпочате при стадії ХХН IV, підстави для цього визначаються локальним протоколом.	Своєчасно розпочатий та адекватний ГД забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації [3, 6, 7].	Обов'язкові: 1. Діагностичні тести проводяться у повному обсязі з відповідною частотою. 2. Лікування пацієнтів з ХХН-V ГД проводиться відповідно до локального протоколу. 3. Пацієнти з анемією отримують лікування препаратами заліза і еритропоєтину. 4. Катетер не повинен бути постійним судинним доступом більше ніж у 10% пацієнтів. 5. У 90% хворих постійним судинним доступом є нативна артеріо-венозна фістула. 6. Тривалість діалізної сесії не менше 4 годин не менше 3-х разів на тиждень. 7. У 90% хворих тижневе eKt/V більше 1,2. Бажані: 1. У всіх хворих постійним судинним доступом є нативна артеріо-венозна фістула. 2. Тривалість діалізної сесії близько 5 годин три рази на тиждень. 3. У всіх хворих eKt/V $\approx$ 1,4.
IV. Рекомендації при виписці із стаціонару		
Пацієнт, що отримує інтермітуючий діаліз при відсутності супуніх захворювань, що потребують стаціонарного лікування, переводиться на амбулаторний режим.	Своєчасно розпочатий та адекватний ГД забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації [3, 6, 7].	Обов'язкові: 1. Дотримання дієти з обмеженням вживання натрію, калію, фосфору, води) 2. Профілактика серцево-судинних ускладнень
V. Реабілітація		
За виникнення необхідності, члени команди визначають проблеми і залучають фахівців з проблем реабілітації пацієнтів.	Своєчасно розпочатий та адекватний ГД забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації [3, 6, 7].	Програма реабілітації визначається індивідуально залежно від рівня коморбідності.
VI. Профілактика		
ХХН захворювання, що має свій стадійний незворотній розвиток. При ХХН V стадії хворі потребують проведення інтермітуючого ГД, який дозволяє продовжити їх тривалість та якість життя.	Профілактика ускладнень ХХН-VD дозволить збільшити тривалість та якість життя пацієнтів.	Обов'язкові: 1. Постійне спостереження лікарем-нефрологом. 2. Зменшення рівня коморбідності. 3. Мінімізація прогресування КВУ.

В. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ

1.	Визначена процедури направлення пацієнтів на лікування ГД
2.	Наявні показання та протипоказання до лікування ГД
3.	Наявні підходи до профілактики та лікування ускладнень ГД (гіпотензія, гіпертензія, дизеквілібріум-синдром, судоми, аритмії та ін.)
4.	Визначені режими проведення ГД, який включає виначення доставленої дози ГД, частоти та тривалості сеансів, типу діалізатору та складу діалізуючого розчину, режиму антикоагуляції
5.	Проводиться діагностика та лікування анемії у пацієнтів на ГД
6.	Проводиться діагностика та лікування мінерально-кісткових порушень у пацієнтів на ГД
7.	Проводиться контроль стану та догляд за судинним доступом для ГД
8.	Проводиться оцінка та корекція харчового статусу пацієнта на ГД
9.	Проводиться діагностика, профілактика та лікування серцево-судинних ускладнень, яка включає контроль артеріальної гіпертензії, синдрому хронічного запалення, порушень обміну ліпідів
10.	Проводиться визначення хімічних і мікробіологічних характеристик води для ГД та діалізуючого розчину
11.	Проводиться регламентні роботи, дезінфекція апаратів для ГД, системи водопідготовки, водогону та водовідведення води для ГД, діалізних залів
12.	Визначені підходи до ведення пацієнтів з гепатитами В та С, ВІЛ, які потребують лікування ГД
13.	Визначені підходи ведення пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують лікування ГД
14.	Наявність в ЛЗ форми реєстрації кожного проведеного сеансу ГД, його режиму та стану хворого до, під час та після сеансу
15.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо діагностики та лікування анемії за умови відсутності змін програми лікування; у випадку зміни лікування – при кожній зміні
16.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо діагностики та лікування мінерально-кісткових порушень; у випадку зміни лікування – при кожній зміні
17.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних ускладнень (артеріальна гіпертензія, порушення обміну ліпідів); у випадку зміни лікування – при кожній зміні
18.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо призначеної дієти, оцінки харчового статусу пацієнта та заходів з його корекції; у випадку зміни лікування – при кожній зміні
19.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо оцінки стану судинного доступу; у випадку виявлення порушень - частіше
20.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) щомісячних записів щодо режиму проведення ГД, яка включає частоту проведення, тривалість сеансу, тип діалізатору та склад діалізуючого розчину, дозу діалізу
21.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) записів, щодо кількості ускладнень гемодіалізу, які під час кожного сеансу так і за календарний місяць
22.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) записів щодо діагностики гепатиту В та С, щеплень проти гепатиту В та лікування (при необхідності) кожні 6 місяців
23.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) запису, який свідчить про те, що стан пацієнта оцінюється бригадою з надання допомоги пацієнтам не рідше 1 разу на місяць
24.	Наявність в історії хвороби (карті амбулаторного хворого) запису який свідчить про те, що стан нових пацієнтів з ХХН-V оцінюється бригадою з надання допомоги пацієнтам протягом 7 днів з дня поступлення
25.	Катетер з манжетою є постійним судинним доступом не більше ніж у 10% пацієнтів
26.	У не менш ніж 90% хворих постійним судинним доступом є нативна артеріо-венозна фістула
27.	Всі пацієнти отримують лікування не менше 3-х разів на тиждень
28.	У 90% хворих тижневе eKt/V більше 1,2
29.	Наявність планових теоретичних та практичних програм для всього персоналу, який задіяний у наданні допомоги пацієнтам з ХХН-V методом ГД
30.	Наявні протоколи переглядаються не рідше 1 разу на 3 роки.

Г. ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 “Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю”.
2. Наказ МОЗ України від 3.11.2008 №63 “Про затвердження примірного табелю оснащення медичним обладнанням та виробами медичного призначення обласної лікарні”.
3. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis Adequacy.
4. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Vascular Access <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/>.
5. NKF-K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR VASCULAR ACCESS: UPDATE 2000 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, 2000. Am J Kidney Dis 37:S137-S181, 2001 (suppl 1)
6. European Best Practice Guidelines for haemodialysis adequacy Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 7]: 5–6
7. Dialysis Adequacy (HD) Guidelines (The CARI guidelines). NEPHROLOGY 2005; 10, S61–S80
8. European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant (2004) 19 [Suppl 2]: ii1.
9. European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant (1999) 14 [Suppl 5]: 5.
10. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease 2006 http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia.
11. K/DOQI Clinical Practice. Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2005. V. 45 (suppl 3).-P. S1-S154.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice. Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease-2004.

Затверджено Вченою Радою 13.05.10
Протокол № 5

ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ НЕДОСТАТНОСТІ ХАРЧУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХХН-VD

A.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

A.1.1 Діагноз (приклади формування діагнозу)

1. Хронічна хвороба нирок VD ст. Порушення харчування. МІА-синдром, тип I, середнього ступеню.
2. Хронічна хвороба нирок VD ст. Порушення харчування. Ожиріння легкого ступеню.

A.1.2 Шифр згідно МКБ-10: E90*

A.1.3 Протокол ДУ «Інститут нефрології АМН України»

A.1.4 Мета протоколу: стандартизувати ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок VD ст., діагностику та корекцію недостатності харчування у гемодіалізних хворих.

A.1.5 Дата складання – 29.04.2010 р.

A.1.6 Дата перегляду протоколу – 29.04.2013 р.

A.1.7 Розробники:

- Колесник М. О. д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Законь К. М. зав. відділенням інтенсивної нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Кулизький М. В. к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Ліксунова Л. О. завідувача відділення нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Дударенко В. Б. с. н. с., відділу нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України»
Дудар І. О. д. мед. н., с. н. с., зав. відділом еферентних технологій ДУ “Інститут нефрології АМН України”
Гончар Ю. І. к. мед. н., старший науковий співробітник відділу еферентних технологій ДУ “Інститут нефрології АМН України”

Рецензенти:

- Шейман Б. С. д.мед.н., зав. відділенням токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації національної дитячої спеціалізованої лікарні (ОХМАТДИТ) МОЗ України
Красюк Е. К. к.мед.н., директор КМНПЦНтаГ

A.1.8 Епідеміологія:**A.2.3 Протокол медичної допомоги розроблений на основі адаптованих клінічних настанов і даних доказової медицини**

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
I. Профілактика		
МІА-синдром — багатофакторний клініко-лабораторний синдром, що обумовлений запальною відповіддю внаслідок залишкового уремічного синдрому та/або супутніх захворювань. Первинна профілактика МІА включає в себе профілактику тих захворювань, що можуть призвести до ХХН V ст. Вторинна — вчасна діагностика та корекція харчового статусу хворих, що отримують ГД.	МІА-синдром сприяє прискореному розвитку атеросклерозу і є предиктором високої смертності діалізних пацієнтів незалежно від її безпосередньої причини. Профілактика, вчасна діагностика та корекція харчового статусу гемодіалізних хворих знижує смертність та підвищує якість життя пацієнтів з ХХН VД ст.	• Спостереження за динамікою параметрів харчового статусу (переддіалізний альбумін, відсоток від звичайної ваги тіла післядіалізної, відсоток від стандартної ваги тіла (NHANES II), суб'єктивна глобальна оцінка, дієтарні інтерв'ю або щоденники, стандартизований білковий еквівалент виведення азоту (БВА), індекс маси тіла) • Вчасна діагностика та лікування супутніх захворювань
II. Діагностика		
Порушення харчування характеризується як недостатнім харчуванням (МІА-синдром, тип I), так і надмірним харчуванням (ожиріння). Крім того виділяють МІА-синдром: — <i>тип 1</i> — справжня недостатність харчування, яка обумовлена невідповідністю надходження поживних речовин потребам організму та відповідає на лікування ентеральним та парентеральним харчуванням; — <i>тип 2</i> — кахектична недостатність харчування, що обумовлена запальною відповіддю та вираженими супутніми захворюваннями, і не дає адекватної відповіді на лікування ентеральним та парентеральним харчуванням за відсутності активного лікування запалення та супутнього захворювання. Діагностика полягає у виявленні захворювань чи станів, які можуть призвести до МІА-синдрому та в обстеженні харчового статусу.	Вчасна діагностика та корекція харчового статусу гемодіалізних хворих знижує смертність та підвищує якість життя пацієнтів з ХХН VД ст.	• повне обстеження харчового статусу (див. табл. Параметри харчового статусу та частота їх вимірювання у стабільних гемодіалізних пацієнтів) • визначення дози гемодіалізу (eKt/V менше 1,4)(див. протокол Режим та умови проведення гемодіалізу); • виявлення супутніх захворювань (шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, інфекційні та ін.); • виявлення запалення (С-реактивний білок крові > 10 мг/л); • діагностика гіпергідратації; • діагностика ацидозу (переддіалізний рівень бікарбонату плазми менше 22 ммоль/л) (див. протокол “Режим та умови проведення гемодіалізу у клінічно стабільних пацієнтів”); • наявність в призначеннях певних медикаментів (наприклад: глюкокортикоїди призводять до гіперкатаболізму, а деякі антибіотики викликають анорексію) • Визначення ступеню порушення харчування (див. відповідну таблицю)

Продовження таблиці

III. Лікування		
Залежить від порушення харчового статусу (недостатність чи ожиріння), від типу та ступеню важкості МІА-синдрому.	Вчасна корекція харчового статусу гемодіалітичних хворих знижує смертність та підвищує якість життя пацієнтів з ХХН V ст.	- Забезпечити харчовий план для звичайного харчування (достатня кількість білку, енергії, вітамінів) - За необхідності підтримка харчовими сумішами, парентеральне харчування (інтрадіалізне, щоденне) - За необхідності препарати андрогенів - Залучення дієтолога за необхідності для розробки харчового плану - При МІА синдромі, тип II лікування полягає в корекції причини його виникнення.
IV. Диспансерне спостереження		
Залежить від порушення харчового статусу (недостатність чи ожиріння), від типу та ступеню важкості МІА-синдрому.	Вчасна корекція харчового статусу гемодіалітичних хворих знижує смертність та підвищує якість життя пацієнтів з ХХН V ст.	Повне обстеження харчового статусу не рідше ніж раз на місяць до нормалізації показників

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

А. 3. 1 Параметри харчового статусу, методи та частота їх вимірювання

Параметри харчового статусу та частота їх вимірювання у стабільних гемодіалітичних пацієнтів

Категорія	Параметри	Частота вимірювання
1. Вимірювання, які повинні виконуватись в усіх пацієнтів	— переддіалітичний альбумін — відсоток від звичайної ваги тіла післядіалітичної — відсоток від стандартної ваги тіла (NHANES II) — суб'єктивна глобальна оцінка — дієтарні інтерв'ю або щоденники — стандартизований білковий еквівалент виведення азоту (БВА) — індекс маси тіла	щомісяця щомісяця кожні 4 місяці кожні 6 місяців кожні 6 місяців щомісяця щомісяця
2. Параметри, які корисні для підтвердження або доповнення даних отриманих у першій категорії пацієнтів.	— товщина шкірножирової складки — окружність середини плеча та м'язів середини плеча	за необхідності за необхідності

Переддіалітичний альбумін плазми.

Цільовим значенням є рівень, що перевищує нижню межу норми (для метода визначення з бромкрезолом зеленим)- 40 г/л.

Показник	Норма	Ступінь недостатності харчування		
		Легкий	Середній	Важкий
Альбумін, г/л	> 35	35-30	30-25	< 25

Відсоток від звичайної ваги тіла (% ЗВТ).

$\% \text{ЗВТ} = (\text{вага тіла після діалізу} / \text{ЗВТ}) \times 100$
ЗВТ — стабільна вага тіла пацієнта до захворювання.

Відповідно даних результатів дослідження (NHANES II), маса тіла з 50-ої перцентилі використовується як стандарт маси тіла для пацієнтів того ж зросту, статі, віку та складу тіла.

Відсоток від стандартної ваги тіла (% СВТ)

$\% \text{СВТ} = (\text{вага тіла після діалізу} / \text{СВТ}) \times 100$

Пацієнти з вагою тіла 90% - 81% від стандартної мають легкий ступінь МІА-синдрому.

Пацієнти з вагою тіла 80% - 71% від стандартної мають середній ступінь МІА-синдрому.

Пацієнти з вагою тіла менше 70% від стандартної мають важкий ступінь МІА-синдрому.

Вага тіла 115-130% від стандартної відповідає легкому ступеню ожиріння. 130-150% - помірний ступінь, більше 150% - важкий ступінь ожиріння.

Суб'єктивна глобальна оцінка.

А. Анамнез.	Важкий ступінь		Середній, помірний ступінь			Норма	
1. Зміна маси тіла За останні 6 місяців _____ < 5% _____ 5-10% втрати маси _____ > 10% втрати маси За останні 2 тижні _____ збільшення маси _____ стабільна маса _____ втрата маси	1	2	3	4	5	6	7
2. Харчування _____ звичайне харчування _____ менше звичайного _____ неспроможність до харчування	1	2	3	4	5	6	7
3. Гастроінтестинальні симптоми _____ відсутні _____ анорексія _____ нудота _____ блювання _____ діарея	1	2	3	4	5	6	7

В. Фізикальне обстеження	Важкий ступінь		Середній, помірний ступінь			Норма	
Товщина складок над тріцепсом _____ мм лопаткою _____ мм	1	2	3	4	5	6	7
Площина поперечного розміру м'язів середини плеча _____ см ²	1	2	3	4	5	6	7
Вміст жиру (відсоток від маси тіла) _____ %	1	2	3	4	5	6	7

С. Загальна класифікація СГО	Остаточний показник
1. Нормальне або добре харчування Рівень 6-7 в більшості категоріях або значне та стабільне покращення	
2. Помірна недостатність харчування Рівень 5 у визначених або більшості категорій	
3. Середня недостатність харчування Рівень 3-4 у визначених або більшості категорій	
4. Важка недостатність харчування Рівень 1-2 у більшості категорій	

Втрата ваги за останні 6 місяців:
- 10% - виражена (1-2 бали);
- 5-10% - помірна (3-5 балів);
- до 5% - відсутня або мало виражена (6-7 балів).

Динаміка зміни маси тіла від початку корекції харчового статусу оцінюється кожні 2 тижні.

Харчування:

- звичайне харчування — 6-7 балів;
- менше звичайного — 3-5 балів;
- неспроможність до харчування — 1-2 бали.

Гастроінтестинальні симптоми:

- відсутні — 7 балів;
- анорексія — 5-6 балів;
- нудота — 3-5 балів;
- блювання — 1-2 бали;
- діарея — 1-2 бали.

Фізикальне обстеження (див. нижче).

Дієтарні інтерв'ю або щоденники.

Метод:

- записи про вживання продуктів (щоденники, ведуть особисто пацієнти тривалістю 3-7

діб). Оцінка даних проводиться згідно таблиць хімічного складу їжі.

Вживання білку повинно бути не меншим 1,1 г/кг ідеальної маси тіла/день.

Калорійність харчування повинна складати не менше 30 ккал/кг ідеальної маси тіла/день для людей старших 55 років та 35-40 ккал/кг ідеальної маси тіла/день для людей молодших 55 років в залежності від фізичної та нервової активності.

Недостатнє споживання білку та/або енергії без відхилення інших показників розцінюється як недостатність харчування легкого ступеня.

Стандартизований БВА.

$$\text{БВА (г/кг/добу)} = (2,8 \times \text{Co}) / (36,3 + 5,48 \times [\text{spKt/V}] + 53,5 / [\text{spKt/V}]) + 0,168$$

Co – концентрація сечовини крові (ммоль/л) до сеансу гемодіалізу. spKt/V – однієї процедури на початку тижня.

У клінічно стабільних пацієнтів БВА повинно бути не меншим 1 г/кг ідеальної маси тіла/день.

Індекс маси тіла (ІМТ).

$$\text{ІМТ} = \text{вага тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

ІМТ для чоловіків повинно складати не менше 23,6, для жінок - не менше 24,0 кг/м.

ІМТ	Порушення
< 16	Важке схуднення
16,0-16,99	Помірне схуднення
17,0-18,49	Легке схуднення
18,5-24,9	Межі нормальної маси тіла
25,0-29,9	Надмірна маса
30,0-34,9	Ожиріння, клас I
35,0-39,9	Ожиріння, клас II
> 40,0	Ожиріння, клас III

Вимірювання товщина шкірножирової складки (над біцепсом, тріцепсом руки без фістули, під лопаткою, над гребенем клубової кістки).

Вимірювання кожної шкірножирової складки проводять чотири рази, та записують середнє значення з чотирьох.

Для оцінки результатів їх порівнюють з таблицями даних дослідження NHANES II (див. нижче). Для цього необхідно спочатку виміряти скелетний розмір пацієнта по ширині ліктя.

Вимірювання ширини ліктя.

Пацієнт стоїть прямо обличчям до дослідника. Пацієнт підіймає руку горизонтально вперед, згинає лікоть на 90°, так щоб кисть була повернута тильною поверхнею до дослідника. Тримавши каліпер під кутом 45° до горизонту, визначається найбільша ширина між надмищелками ліктя.

Оцінка розмірів тіла по ширині ліктя (см) у дорослих жінок та чоловіків за даними отриманими в дослідженні NHANES II

Вік	Скелетний розмір тіла		
	Малий	Середній	Великий
Чоловіки			
18-24	≤ 6,6	>6,6 <7,7	≥7,7
25-34	≤ 6,7	>6,7 <7,9	≥7,9
35-44	≤ 6,7	>6,7 <8,0	≥8,0
45-54	≤ 6,7	>6,7 <8,1	≥8,1
55-64	≤ 6,7	>6,7 <8,1	≥8,1
65-74	≤ 6,7	>6,7 <8,1	≥8,1
Жінки			
18-24	≤ 5,6	>5,6 <6,5	≥6,5
25-34	≤ 5,7	>5,7 <6,8	≥6,8
35-44	≤ 5,7	>5,7 <7,1	≥7,1
45-54	≤ 5,7	>5,7 <7,2	≥7,2
55-64	≤ 5,8	>5,8 <7,2	≥7,2
65-74	≤ 5,8	>5,8 <7,2	≥7,2

Вимірювання складки над трицепсом та біцепсом починається з вимірювання довжини плеча:

Інструмент: гнучка вимірювальна лента.

1. Хворий стоїть прямо, ноги разом.
2. Дослідник знаходиться за спиною пацієнта.
3. Хворий згинає руку в ліктьовому суглобі на 90%, кисть тильною поверхнею до низу.
4. Вимірювання довжини плеча від заднього краю акроміального відростку лопатки до закінчення відростку плеча (olecranon) – кісткова частина середини ліктя.
5. Знайдіть середину між цими точками та відмітьте її олівцем на задній поверхні плеча.
6. Відмітьте другу точку на передній поверхні плеча на тому ж рівні.

Вимірювання складки над трицепсом.

1. Хворий стоїть прямо, ноги разом, плечі розслаблені, руки вільно опущені по боках.
2. Дослідник стоїть праворуч від пацієнта.
3. М'яко зберіть між великим та вказівним пальцями (на 1 см вище відмітки) шкіру та підшкірну клітковину в складку, паралельну осі плеча.
4. Продовжуючи м'яко стискати складку, виміряйте її товщину з точністю до 1 мм.
5. Відмітьте результат. Якщо два вимірювання з різницею до 4 мм, візьміть середнє значення. Якщо результати перевищують 4 мм, необхідно отримати середнє значення з чотирьох вимірювань.

Вимірювання складки над біцепсом.

Проводиться так як над трицепсом, але на передній поверхні плеча.

Вимірювання складки під лопаткою.

Місце вимірювання знаходиться на 1 см нижче кута лопатки, та під кутом 45% в напрямку правого ліктя.

Вимірювання складки над гребенем здухвинної кістки.

Місце вимірювання знаходиться по середньоаксиллярній лінії безпосередньо над гребенем здухвинної кістки.

Площина поперечного розміру м'язів середини плеча (ППРМСП).

Для чоловіків: ППРМСП (см²) = ([ОП (см) – 3,1416 x ШЖСТ (см)]² / 4 x 3,1416) – 10

Для жінок: ППРМСП (см²) = ([ОП (см) – 3,1416 x ШЖСТ (см)]² / 4 x 3,1416) – 6,5

ОП – окружність плеча; ШЖСТ – шкірно жирова складка над трицепсом.

Відповідно даних результатів дослідження (NHANES II), результати з 50-ої персентилі використовуються як стандарт для пацієнтів того ж зросту, статі, віку та складу тіла.

Вибрані персентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з малими розмірами тіла (вік 25-54 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)							
дюймы	см	п	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95			
мужчины																																	
62	157	23	46*	50*	52*	64	71*	74*	77*																								
63	160	43	46*	51*	53	61	70	75*	79*																								
64	163	73	49*	53	55	66	76	76	80*	5	5	10	16	18			7	7	15	25	29												
65	165	112	52	53	58	66	77	81	84	4	5	6	11	17	19	21	7	8	9	14	25	28	35	31	35	37	47	60	63	71			
66	168	129	56	57	59	67	78	83	84	5	6	6	11	18	18	20	7	8	8	14	26	26	32	31	36	38	49	60	62	71			
67	170	132	56	60	62	71	82	83	88	5	6	6	11	18	20	22	8	7	9	15	23	25	30	35	39	41	49	58	60	62			
68	173	107	56	59	62	71	79	82	85	5	6	6	10	15	16	20	7	8	9	13	24	30	40	33	37	40	49	59	62	69			
69	175	97	57*	62	65	74	84	87	88*	6	6	11	17	20				7	7	13	24	26											
70	178	46	59*	62*	67	75	87	86*	90*									9	14	23													
71	180	49	60*	64*	70	76	79	88*	91*									8	13	22													
72	183	21	62*	65*	67*	74	87*	89*	93*																								
73	185	9	63*	67*	69*	79*	89*	91*	94*																								
74	188	6	65*	68*	71*	80*	90*	92*	96*																								
женщины																																	
58	147	53	37*	43	43	52	58	62	66*	12	13	24	30	33			10	12	23	34	38												
59	150	106	42	43	44	53	63	69	72	8	11	14	21	29	36	37	8	9	10	17	29	32	34	17	20	22	26	36	39	43			
60	152	142	42	44	45	53	63	65	70	8	11	12	21	28	29	33	6	7	8	18	27	32	39	19	21	22	28	36	40	44			
61	155	216	44	46	47	54	64	66	72	11	12	14	21	26	31	34	7	8	9	16	26	32	36	20	21	23	26	36	39	42			
62	157	255	44	47	48	55	63	64	70	10	12	14	20	28	31	34	6	7	8	14	22	27	32	20	21	21	27	33	35	37			
63	160	239	46	48	49	55	65	66	78	10	11	13	20	27	30	36	6	7	7	14	27	29	31	20	21	22	27	33	35	36			
64	163	146	49	50	51	57	67	68	74	10	13	13	20	28	30	34	6	7	8	13	24	27	34	22	23	23	28	34	38	42			
65	165	113	50	52	53	60	70	72	80	12	13	14	22	29	31	34	7	8	8	15	26	30	33	21	22	23	28	37	39	47			
66	168	47	46*	49*	54	58	65	71*	74*									9	12	25													
67	170	18	47*	50*	52*	59	70*	72*	76*																								
68	173	16	48*	51*	53*	62	71*	73*	77*																								
69	175	5	49*	52*	54*	63*	72*	74*	78*																								
70	178	1	50*	53*	55*	64*	73*	75*	79*																								

Вибрані перцентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з **середніми** розмірами тіла (вік 25-54 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)							
дюймы см		n	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95			
мужчины																																	
62	157	23	46*	50*	52*	64	71*	74*	77*	11								16								52							
63	160	43	46*	51*	53	61	70	75*	79*	6 10 17								8 12 20								32 46 54							
64	163	73	49*	53	55	66	76	76	80*	5	5	10	16	18			7	7	15	25	29				37	38	49	58	63				
65	165	112	52	53	58	66	77	81	84	4	5	6	11	17	19	21	7	8	9	14	25	28	35	31	35	37	47	60	63	71			
66	168	129	56	57	59	67	78	83	84	5	6	6	11	18	18	20	7	8	8	14	26	26	32	31	36	38	49	60	62	71			
67	170	132	56	60	62	71	82	83	86	5	6	6	11	18	20	22	8	7	9	15	23	25	30	35	39	41	49	58	60	62			
68	173	107	56	59	62	71	79	82	85	5	6	6	10	15	16	20	7	8	9	13	24	30	40	33	37	40	49	59	62	69			
69	175	97	57*	62	65	74	84	87	88*	6	6	6	11	17	20			7	7	13	24	26				36	40	58	61	63			
70	178	46	59*	62*	67	75	87	86*	90*	7 10 17								9 14 23								35 46 57							
71	180	49	60*	64*	70	76	79	88*	91*	7 10 16								8 13 22								39 47 52							
72	183	21	62*	65*	67*	74	87*	89*	93*	10								14								45							
73	185	9	63*	67*	69*	79*	89*	91*	94*																								
74	188	6	65*	68*	71*	80*	90*	92*	96*																								
женщины																																	
58	147	53	37*	43	43	52	58	62	66*	12	13	24	30	33			10	12	23	34	38				22	24	29	36	44				
59	150	106	42	43	44	53	63	69	72	8	11	14	21	29	36	37	8	9	10	17	29	32	34	17	20	22	26	38	39	43			
60	152	142	42	44	45	53	63	65	70	8	11	12	21	28	29	33	6	7	8	18	27	32	39	19	21	22	28	36	40	44			
61	155	216	44	46	47	54	64	66	72	11	12	14	21	28	31	34	7	8	9	16	26	32	36	20	21	23	26	38	39	42			
62	157	255	44	47	48	55	63	64	70	10	12	14	20	28	31	34	6	7	8	14	22	27	32	20	21	21	27	33	35	37			
63	160	239	46	48	49	55	65	68	79	10	11	13	20	27	30	36	6	7	7	14	27	29	31	20	21	22	27	33	35	36			
64	163	146	49	50	51	57	67	68	74	10	13	13	20	28	30	34	6	7	8	13	24	27	34	22	23	23	28	34	38	42			
65	165	113	50	52	53	60	70	72	80	12	13	14	22	29	31	34	7	8	8	15	26	30	33	21	22	23	28	37	39	47			
66	168	47	46*	49*	54	58	65	71*	74*	12 19 30								9 12 25								23 27 35							
67	170	18	47*	50*	52*	59	70*	72*	76*	18								13								26							
68	173	16	46*	51*	53*	62	71*	73*	77*	20								15								25							
69	175	5	49*	52*	54*	63*	72*	74*	78*																								
70	178	1	50*	53*	55*	64*	73*	75*	79*																								

Вибрані перцентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з **великими** розмірами тіла (вік 25-54 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)							
дюймы см		n	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95			
мужчины																																	
62	157	1	57*	62*	66*	82*	99*	103*	108*																								
63	160	1	58*	63*	67*	83*	100*	104*	109*																								
64	163	5	59*	64*	68*	84*	101*	105*	110*																								
65	165	15	60*	65*	69*	79	102*	106*	111*																								
66	168	37	60*	65*	75	84	103	106*	112*																								
67	170	54	62*	70	71	84	102	111	113*																								
68	173	34	63*	74	76	86	101	104	114*																								
69	175	126	68	71	74	89	103	105	114	6	7	8	15	25	29	31	9	10	11	18	31	32	38	46	48	49	61	73	78	83			
70	178	150	68	72	74	87	106	112	114	7	7	7	14	23	25	30	7	10	11	17	31	35	38	43	47	50	61	75	77	86			
71	180	123	73	78	82	91	113	116	123	6	8	10	15	25	27	31	9	11	11	20	35	40	46	47	48	50	62	75	81	83			
72	183	114	73	76	78	91	109	112	121	5	6	7	12	20	22	25	8	9	9	19	28	30	36	45	48	50	61	77	80	86			
73	185	139	72	77	79	93	106	107	116	5	6	7	13	19	22	31	7	9	9	18	27	28	30	47	49	51	66	79	83	86			
74	188	37	69*	74*	82	92	105	115*	120*																								
женщины																																	
58	147	6	56*	63*	67*	86*	105*	110*	117*																								
59	150	19	56*	62*	67*	78	105*	109*	116*																								
60	152	32	55*	62*	66*	87	104*	109*	116*																								
61	155	32	54*	64	66	81	105	117	115*																								
62	157	135	59	61	65	81	103	107	113	16	19	22	34	48	48	50	13	16	18	32	48	51	55	26	28	31	44	56	63	72			
63	160	132	58	63	67	83	105	109	119	18	20	22	34	46	48	51	11	14	16	32	44	48	50	27	30	32	43	60	65	77			
64	163	136	59	62	63	79	102	104	112	16	20	21	32	43	45	49	10	12	15	28	42	46	50	26	28	29	39	50	55	63			
65	165	242	59	61	63	81	103	109	114	17	20	21	31	43	46	48	10	12	14	29	42	48	52	27	28	29	39	56	59	67			
66	168	136	55	58	62	75	95	100	107	13	17	18	27	40	43	45	8	9	11	25	36	40	45	23	24	27	35	49	53	69			
67	170	144	58	60	65	80	100	108	114	13	16	17	30	41	43	49	7	10	11	25	41	46	55	25	28	30	37	50	53	55			
68	173	31	51*	66	66	76	104	105	111*																								
69	175	39	50*	57*	68	79	105	104*	111*																								
70	178	17	50*	56*	61*	76	99*	104*	110*																								

Вибрані перцентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з **малими** розмірами тіла (вік 55-74 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)							
дюймы	см	n	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95			
мужчины																																	
62	157	47	45*	49*	56	61	68	73*	77*				6	9	12					11	16	23						38	46	52			
63	160	78	47*	49	51	62	71	71	79*				5	5	10	16	17		6	6	12	21	22					34	35	43	54	55	
64	163	107	47	50	54	63	72	74	80	4	4	4	9	20	21	22	6	7	7	14	24	25	29	26	30	31	44	53	54	56			
65	165	132	48	54	59	70	80	80	90	5	6	7	11	18	19	24	6	8	8	16	28	28	29	26	30	34	48	57	60	62			
66	168	112	51	55	59	68	77	80	84	5	6	7	11	16	20	20	7	7	8	15	25	26	30	25	31	35	45	54	58	64			
67	170	128	55	60	61	69	79	81	88	5	6	6	10	15	17	25	7	8	9	13	22	25	31	30	36	37	45	53	55	59			
68	173	95	54*	54	58	70	79	81	86*				5	5	10	15	17		7	7	13	21	22				35	35	43	55	60		
69	175	47	56*	59*	63	75	81	84*	88*				8	10	15					10	16	27					38	47	62				
70	178	29	57*	61*	63*	76	83*	86*	89*				11							13							48						
71	180	14	59*	62*	65*	69	85*	87*	91*				9							10							43						
72	183	6	60*	64*	66*	76*	86*	89*	92*																								
73	185	1	62*	65*	68*	78*	88*	90*	94*																								
74	188	1	63*	67*	69*	77*	89*	92*	95*																								
женщины																																	
58	147	85	39*	46	48	54	63	65	71*	14	16	21	31	34			8	9	18	32	33					22	23	29	40	42			
59	150	122	41	45	48	55	66	68	74	11	13	15	21	30	31	33	6	7	9	19	29	30	33	22	23	24	30	39	40	44			
60	152	157	43	45	47	54	67	70	73	10	11	13	20	29	31	35	5	7	8	15	27	32	36	20	22	23	30	37	41	44			
61	155	145	43	43	45	56	65	70	71	10	12	14	22	29	29	32	6	7	8	17	29	31	34	18	21	23	28	36	40	42			
62	157	158	47	49	52	58	67	69	73	11	11	12	21	29	30	32	7	8	9	17	25	26	30	20	23	24	30	37	40	43			
63	160	89	42*	45	49	58	67	68	74*				12	13	20	29	30		6	7	14	25	27				19	20	27	35	36		
64	163	50	43*	47	49	60	68	70	75*				12	13	21	27	29		6	7	18	24	25				21	21	28	37	42		
65	165	26	43*	47*	49*	60	69*	72*	75*												13							28					
66	168	12	44*	48*	50*	68	70*	72*	76*				23								13							33					
67	170	1	45*	48*	51*	61*	71*	73*	77*																								
68	173	1	45*	49*	51*	61*	71*	74*	77*																								
69	175	0	46*	49*	52*	62*	72*	74*	78*																								
70	178	0	47*	50*	52*	63*	73*	75*	79*																								

Вибрані перцентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з **середніми** розмірами тіла (вік 55-74 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)									
дюймы	см	n	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95					
мужчины																																			
62	157	49	50*	54*	59	68	77	81*	85*				5	12	25					11	19	27					39	48	61						
63	160	89	51*	57	60	70	80	82	87*		7	7	11	20	23			8	10	15	26	28				36	38	50	60	63					
64	163	210	55	59	62	71	82	83	91		5	6	6	10	17	20	26	6	7	9	15	25	27	35	35	39	40	51	64	66	71				
65	165	335	56	60	64	72	83	86	89		5	6	7	11	17	19	24	7	8	9	17	25	29	31	35	38	41	52	63	65	72				
66	168	405	57	62	66	74	83	84	89		6	6	7	12	18	19	22	7	9	10	16	25	28	31	34	39	42	51	60	62	67				
67	170	509	59	64	68	78	87	89	94		5	6	7	12	18	20	23	7	9	10	17	26	29	34	35	39	42	52	65	67	70				
68	173	413	62	66	68	78	89	95	101		6	7	8	12	18	21	23	7	9	10	17	26	29	32	37	40	42	52	65	67	70				
69	175	366	62	66	68	77	90	93	99		5	6	7	12	19	22	25	6	8	9	16	25	28	30	31	36	40	51	62	65	72				
70	178	248	62	68	71	80	90	95	101		6	7	7	11	18	19	21	7	9	10	16	25	27	30	36	41	44	53	63	65	68				
71	180	146	68	70	72	84	94	97	101		5	6	6	11	16	17	20	7	9	10	15	25	26	31	36	42	44	56	65	67	71				
72	183	81	66*	65	69	81	96	97	101*		6	8	11	19	20			8	10	16	28	30				27	39	50	58	59					
73	185	35	68*	72*	79	88	93	99*	103*		8	13	16							10	15	26					43	56	67						
74	188	11	69*	73*	76*	85	98*	101*	104*				11							18							56								
женщины																																			
58	147	105	40	44	49	57	72	82	85		5	13	17	28	40	40	41	3	7	10	25	37	43	48	21	23	25	32	46	47	51				
59	150	198	47	49	52	62	74	78	86		12	15	18	26	34	38	41	8	9	11	23	32	36	43	24	26	27	35	44	48	48				
60	152	358	47	50	52	65	76	79	86		13	17	18	25	33	34	38	8	10	12	22	34	36	40	21	24	26	35	45	49	57				
61	155	543	49	51	54	64	78	81	86		13	16	18	25	35	37	42	8	10	10	20	33	36	42	22	24	26	34	44	49	52				
62	157	576	49	53	54	64	78	82	88		13	15	17	24	33	36	39	7	8	10	20	33	36	38	24	25	26	35	45	47	54				
63	160	551	52	54	55	65	79	83	89		12	14	16	24	32	35	38	8	9	10	18	32	37	41	24	26	27	35	44	45	51				
64	163	406	51	54	57	66	78	81	87		12	14	16	25	33	34	37	7	9	10	17	30	33	38	21	24	26	33	44	46	49				
65	165	307	54	56	59	67	78	84	88		14	16	17	24	33	35	39	7	8	9	17	30	35	37	24	25	27	34	44	45	50				
66	168	119	54	57	57	66	79	85	88		12	13	16	24	33	33	36	6	7	8	16	30	31	34	24	26	27	33	41	43	45	49			
67	170	63	51*	59	61	72	82	85	89*		17	17	27	35	35				9	10	19	35	35				27	28	32	41	43				
68	173	28	52*	56*	59*	70	83*	86*	90*				25							16							36								
69	175	5	53*	57*	60*	72*	84*	87*	91*																										
70	178	1	54*	58*	61*	73*	85*	88*	92*																										

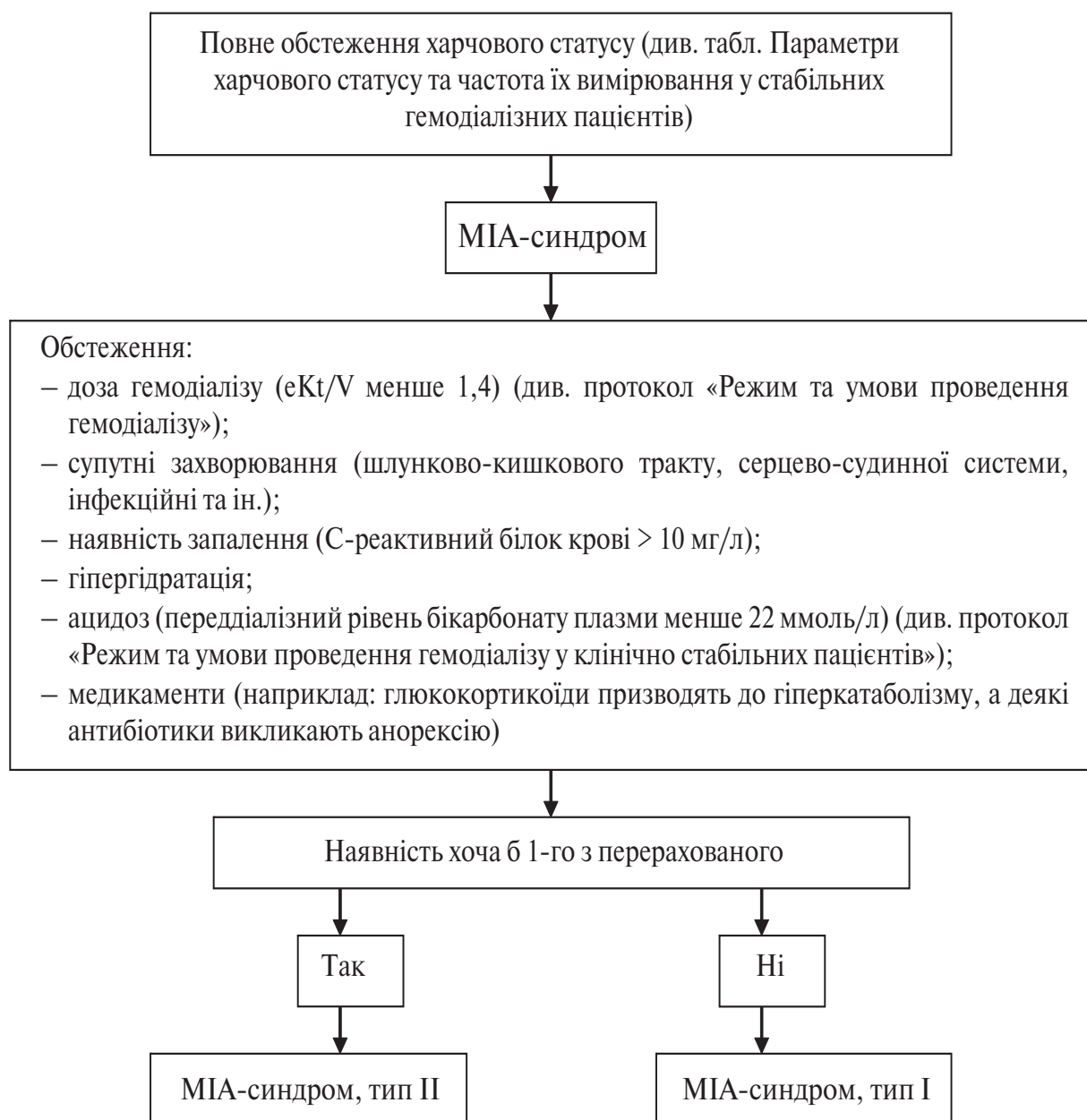
Вибрані перцентилі для маси тіла, товщини шкірної складки над трицепсом, лопаткою та площини поперечного розміру середини плеча (см²) серед чоловіків та жінок з великими розмірами тіла (вік 55-74 роки).

Рост		Масса тела (кг)								Трицепс (мм)								над лопаткой (мм)								ПСМП (мм2)								
дюймы см		n	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95	5†	10	15	50	85	90	95				
мужчины																																		
62	157	7	54*	59*	63*	77*	91*	95*	100*																									
63	160	12	55*	60*	64*	80	92*	96*	101*				15							20										57				
64	163	20	57*	62*	65*	77	94*	97*	102*				21							31										44				
65	165	36	58*	63*	73	79	89	88*	103*				11	14	22					14	19	27								44	59	66		
66	168	58	59*	67	73	80	101	102	105*			7	8	13	21	25			9	11	20	31	35						43	47	56	67	72	
67	170	114	65	71	73	85	103	108	112	6	8	9	16	21	25	27	8	11	12	20	35	35	38	41	43	44	56	71	73	79				
68	173	128	67	71	73	83	95	98	111	6	7	8	13	20	21	23	8	10	11	18	27	30	32	41	43	46	57	69	70	74				
69	175	131	65	70	74	84	96	98	105	6	7	8	12	18	20	23	7	11	11	19	27	30	33	40	45	45	58	70	72	79				
70	178	144	68	73	77	87	102	104	117	5	6	8	14	22	25	31	9	11	13	20	30	33	37	43	48	50	59	70	71	87				
71	180	95	65*	70	70	84	102	109	111*	6	6	13	18	22				8	9	15	30	30			46	47	54	70	75					
72	183	72	67*	76	81	90	108	112	112*	8	8	13	23	26				8	9	20	28	31			47	48	59	73	78					
73	185	23	68*	73*	76*	88	105*	108*	113*						11					19										59				
74	188	15	69*	74*	78*	89	106*	108*	114*						12					15										54				
женщины																																		
58	147	14	53*	59*	63*	92	95*	99*	104*					45						44										50				
59	150	26	54*	59*	63*	78	95*	98*	105*					36						31										49				
60	152	72	54*	65	69	78	87	88	105*																									
61	155	117	64	68	69	79	94	95	106	18	22	24	33	40	44	46	13	16	19	29	40	43	48	31	32	34	44	59	61	71				
62	157	126	59	61	63	82	93	101	111	19	24	24	32	40	43	50	13	19	22	30	39	48	53	28	29	34	43	59	63	76				
63	160	154	61	65	67	80	100	102	118	20	24	25	33	41	43	45	13	15	16	29	40	45	51	27	32	33	41	56	62	67				
64	163	147	60	65	67	77	97	102	119	18	22	23	29	42	46	50	10	12	16	24	41	46	55	28	29	32	41	54	60	78				
65	165	117	60	66	69	80	98	102	111	15	17	20	30	43	44	46	8	9	12	26	42	46	48	29	32	32	42	53	57	65				
66	168	64	57*	60	63	82	98	105	109*																									
67	170	40	58*	64*	68	80	105	104*	109*																									
68	173	17	58*	64*	68*	79	100*	104*	110*						26																			
69	175	7	59*	65*	69*	85*	101*	105*	110*																									
70	178	2	60*	65*	69*	85*	101*	105*	111*																									

Вміст жиру, визначеного як відсоток від маси тіла, для різних величин суми вимірюваних товщин чотирьох шкірних складок.

Толщина кожных складок (мм)	мужчины (возраст в годах)				женщины (возраст в годах)			
	17-29	30-39	40-49	50+	16-29	30-39	40-49	50+
15	4.8				10.5			
20	8.1	12.2	12.2	12.6	14.1	17.0	19.8	21.4
25	10.5	14.2	15.0	15.6	16.8	19.4	22.2	24.0
30	12.9	16.2	17.7	18.6	19.5	21.8	24.5	26.6
35	14.7	17.7	19.6	20.8	21.5	23.7	26.4	28.5
40	16.4	19.2	21.4	22.9	23.4	25.5	28.2	30.3
45	17.7	20.2	23.0	24.7	25.0	26.9	29.6	31.9
50	19.0	21.5	24.6	26.5	26.5	28.2	31.0	33.4
55	20.1	22.5	25.9	27.9	27.8	29.4	32.1	34.6
60	21.2	23.5	27.1	29.2	29.1	30.6	33.2	35.7
65	22.2	24.3	28.2	30.4	30.2	31.6	34.1	36.7
70	23.1	25.1	29.3	31.6	31.2	32.5	35.0	37.7
75	24.0	25.9	30.3	32.7	32.2	33.4	35.9	38.7
80	24.8	26.6	31.2	33.8	33.1	34.3	36.7	39.6
85	25.5	27.2	32.1	34.8	34.0	35.1	37.5	40.4
90	26.2	27.8	33.0	35.8	34.8	35.8	38.3	41.2
95	26.9	28.4	33.7	36.6	35.6	36.5	39.0	41.9
100	27.6	29.0	34.4	37.4	36.4	37.2	39.7	42.6
105	28.2	29.6	35.1	38.2	37.1	37.9	40.4	43.3
110	28.8	30.1	35.8	39.0	37.8	38.6	41.0	43.9
115	29.4	30.6	36.4	39.7	38.4	39.1	41.5	44.5
120	30.0	31.1	37.0	40.4	39.0	39.6	42.0	45.1
125	31.0	31.5	37.6	41.1	39.6	40.1	42.5	45.7
130	31.5	31.9	38.2	41.8	40.2	40.6	43.0	46.2
135	32.0	32.3	38.7	42.4	40.8	41.1	43.5	46.7
140	32.5	32.7	39.2	43.0	41.3	41.6	44.0	47.2
145	32.9	33.1	39.7	43.6	41.8	42.1	44.5	47.7
150	33.3	33.5	40.2	44.1	42.3	42.6	45.0	48.2
155	33.7	33.9	40.7	44.6	42.8	43.1	45.4	48.7
160	34.1	34.3	41.2	45.1	43.3	43.6	45.8	49.2
165	34.5	34.6	41.6	45.6	43.7	44.0	46.2	49.6
170	34.9	34.8	42.0	46.1	44.1	44.4	46.6	50.0
175	35.3					44.8	47.0	50.4
180	35.6					45.2	47.4	50.8
185	35.9					45.6	47.8	51.2
190						45.8	48.2	51.6
195						46.2	48.5	52.0
200						46.5	48.9	52.4
205							49.1	52.7
210							49.4	53.0

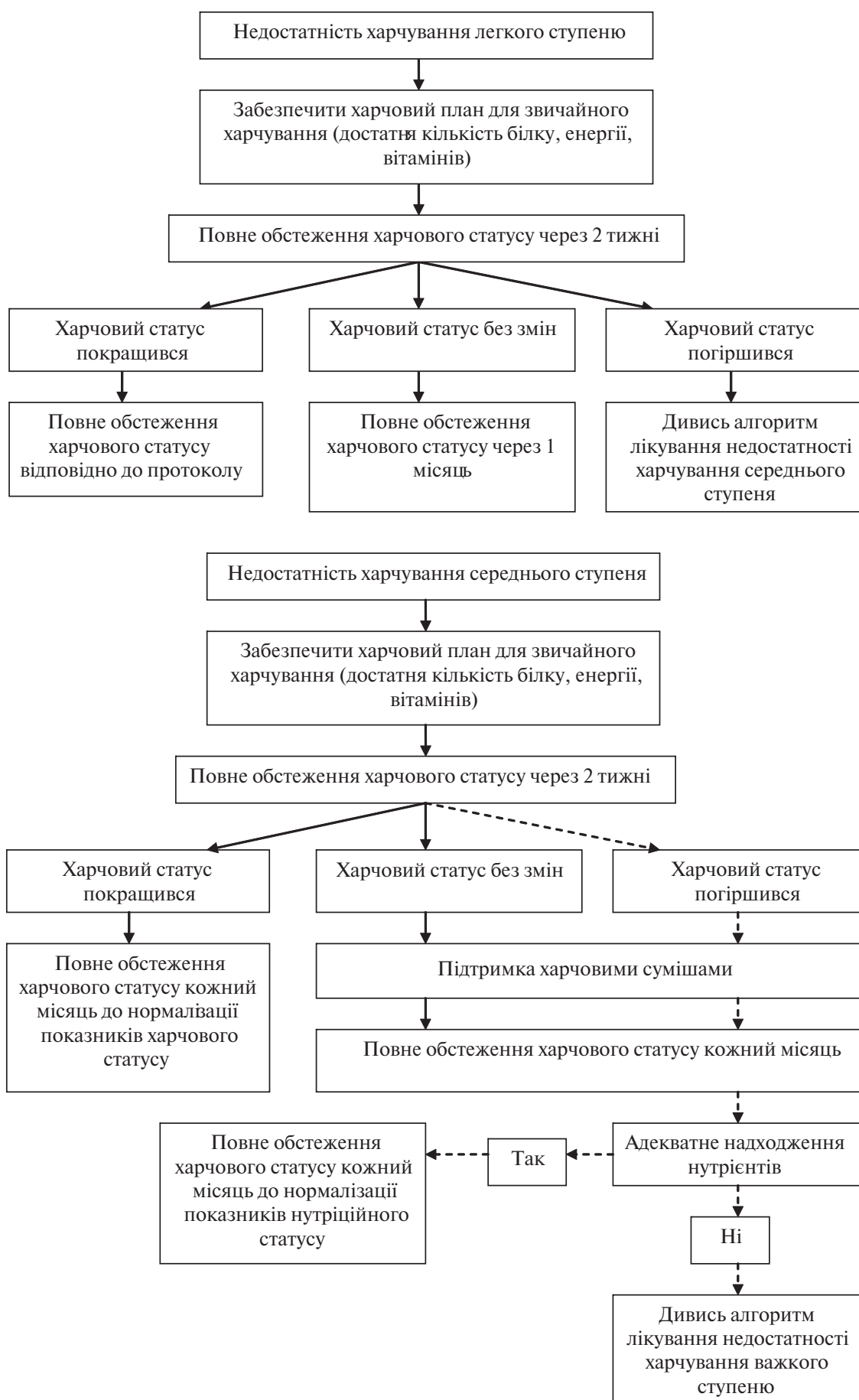
В нормі відсоток жиру від маси тіла 9 -24%.

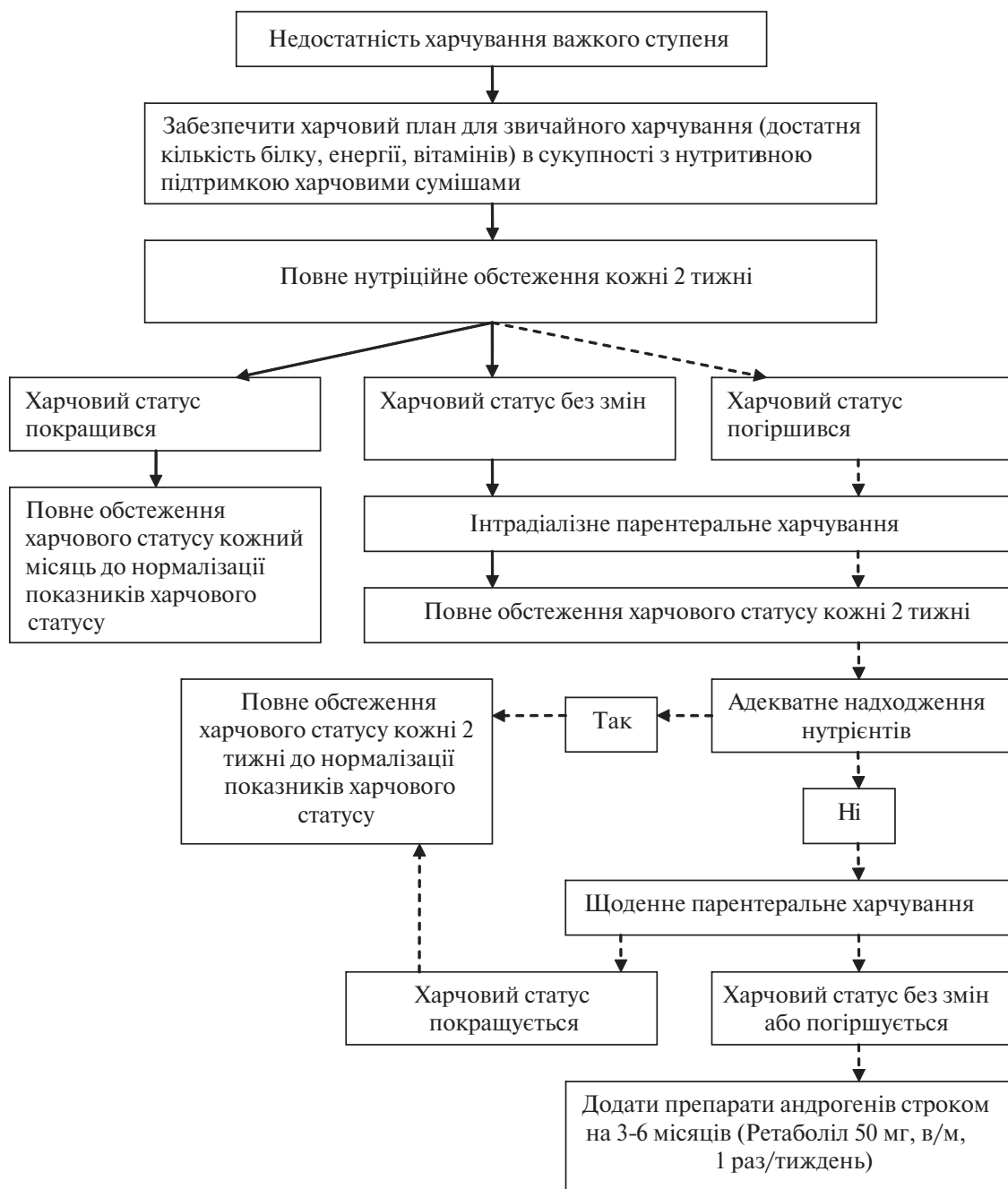
А. 3. 2 Алгоритм діагностики МІА-синдрому**Визначення ступеню порушення харчування.**

Показники	Ступінь МІА-синдрому			Ступінь надмірного харчування (ожиріння)			
	Легкий	Середній	Важкий	Надмірна вага	Легкий	Середній	Важкий
Альбумін г/л	35-30	30-25	< 25				
% СВТ	90-81%	80-71%	≤70%	110-115%	115-130%	130-150%	>150%
СГО	2	3	4				
ІМТ	< 16	16,0-16,99	17,0-18,49	25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	> 40,0

Ступінь встановлюється за найважчим з показників.

А. 3. 3 Алгоритм лікування недостатності харчування (МІА-синдром, тип І)





Рекомендовані дози вітамінів для щоденного додаткового прийому у гемодіалітичних хворих

Вітаміни	Щоденна доза
Вітамін B1 (Thiamine)	1,1-1,2 мг
Вітамін B2 (Riboflavin)	1,1-1,3 мг
Вітамін B6 (Pyridoxine)	10 мг
Вітамін C, аскорбінова кислота (Ascorbic Acid)	75-90 мг
Фолієва кислота (Folic Acid, Folat, vitamin B9)	1 мг
Вітамін B 12, цианокобаламін (Cobalamin)	2,4 мкг
Вітамін PP (B3), нікотинова кислота (Niacin, vitamin B3, nicotinamide, nicotinic acid, vitamin PP)	14-16 мг
Вітамін B8, біотин (Biotin, vitamin B8)	30 мкг
Пантотенова кислота (Pantothenic acid, vitamin B5)	5 мг

Парентеральне харчування

Інтрадіалізне парентеральне харчування використовується якщо самостійне споживання пацієнтом калорій становить не менше 20 кКал/кг ідеальної маси тіла/добу, а білку - не менше 0,8 г/кг ідеальної маси тіла/добу. У випадку гіршого споживання білку і енергії пацієнтом застосовується щоденне парентеральне харчування.

Інтрадіалізне парентеральне харчування

Режим:

15-20 ккал/кг ідеальної маси тіла та 0,5 – 1,0 г(білку)/кг ідеальної маси тіла за 1 сеанс гемодіалізу = 250 мл 50% р-н декстрази + 500 мл 8,25% р-ну амінокислот + 250 мл 20% р-ну ліпідної емульсії. Розчини не повинні змішуватись.

Тривалість інфузії не менше 4 годин.

Щоденне парентеральне харчування

Розрахунок:

Амінокислоти призначаються в кількості, якої не вистачає до 1,2 г/кг ідеальної маси тіла/добу від самостійного споживання білку пацієнтом.

Р-н нефротект: максимальна швидкість введення 0,1 г амінокислот на кг/годину, або 1,0 мл/кг/год.

Жири та вуглеводи призначаються в кількості, якої не вистачає до 35 ккал/кг ідеальної маси тіла/добу від самостійного споживання енергії пацієнтом та енергії яка постачається за рахунок р-ну амінокислот.

Жирова емульсія для парентерального харчування: Ліпофундин 10% (1022 ккал/л), Ліпофундин 20% (1908 ккал/л). Швидкість інфузії: Ліпофундин 10%, 0,1 г/кг/год (0,5 крап/кг/хв.); Ліпофундин 20%, 0,05 г/кг/год (0,25 крап/кг/хв.). При важкому ступені недостатності харчування швидкість інфузії зменшується вдвічі 0,05 та 0,025 г/кг/год відповідно.

40% добової калорійності повинно забезпечуватись розчинами глюкози. 1 г. глюкози = 4,2 ккал = 16,8 кДж.

Р-н глюкози 5% (50 г глюкози в 1 л), 10% (100 г глюкози в 1 л), 40% (400 г глюкози в 1 л). Вибір концентрації р-ну глюкози залежить від обмежень у введенні рідини. Тривалість інфузії дорівнює тривалості інфузії жирової емульсії.

У пацієнтів на перитонеальному діалізі в якості інтрадіалізного парентерального харчування або на додачу до щоденного парентерального харчування можна використовуватись р-н нутриніл 1,1%.

Нутриніл 1,1% 2,0 л містить 22 г амінокислот, з яких протягом 4 – 6 годин обміну ре абсорбується 70-80% , що становить 15,4 – 17,6 г.

Нутриніл протипоказаний при рівні сечовини крові більше 38 ммоль/л і не рекомендоване його застосування частіше ніж двічі на добу.

А.4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

А.4.1 Вимоги до установ, що надають первинну медичну допомогу:

Лікування хворих з ХХН V ст. здійснюється в лікувальній установі, яка у своїй структурі має центр нефрології та діалізу, тобто не належить до тих, що надають первинну медико-профілактичну допомогу.

А.4.2 Вимоги до установ, які надають вторинну допомогу

А.4.2.1 Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам з ХХН надається лікарями-нефрологами та середнім медичним персоналом, який отримав спеціальну підготовку для роботи з гемодіалізованими пацієнтами.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей (кардіолог, хірург, інфекціоніст, уролог, акушер-гінеколог, невролог, ревматолог, ендокринолог, гематолог, гастроентеролог, гастроентеролог, онколог).

А.4.2.2 Матеріально-технічне забезпечення

Матеріали: Витратні матеріали для ГД, ГДФ (діалізатори, гемо- та діалізатори, кровопровідні магістралі, голки, розчини); ПАПД, АПД (контейнери (з розчинами та дренажними), катетери для перитонеального діалізу, магістралі (в т.ч. подовжувальні), захисні ковпачки). Медикаменти (розчини електролітів, гіпо-, ізо- та гіпертонічні розчини хлориду натрію та глюкози, колоїдні розчини, анальгетики, гіпотензивні препарати, антикоагулянти, антиагреганти, діуретики, препарати компонентів крові, протимікробні, протівірусні, протигрибкові препарати, глюкокортикостероїди, міорелаксанти, протизапальні препарати, анестетики, еритропоезистимулюючі засоби, препарати заліза, антигеморрагічні засоби, інотропні засоби, інсулін, засоби, що використовуються при лікуванні пептичної виразки та панкреатиту), розчини антисептиків, шприци, системи для в/в введення розчинів, голки для пункційної біопсії нирки, лабораторні реактиви, рентгенологічна плівка, реактиви для її проявлення, вата, перев'язувальний матеріал, назогастральний зонд, катетери для катетеризації сечового міхура, внутрішньовенні катетери, дезінфекуючі розчини.

Обладнання

- Система водопідготовки
- Апарати для проведення ГД, ГДФ, ГФ, АПД.
- Ваги
- Пристрій для контролю за життєво-важливими функціями організму
- Тонometr
- Електрокардіограф.

- Переносний набір для реанімації (ларингоскоп, інтубаційні трубки, дихальний мішок «АМБУ», портативний дефібрилятор, набір медикаментів та голок, шприців, повітроводи, роторозширювачі)

Г. ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 “Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю”.
2. Наказ МОЗ України від 3.11.2008 №63 “Про затвердження примірного табелю оснащення медичним обладнанням та виробами медичного призначення обласної лікарні”.
3. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis Adequacy.
4. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Vascular Access <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/>.
5. NKF-K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR VASCULAR ACCESS: UPDATE 2000 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, 2000. Am J Kidney Dis 37:S137-S181, 2001 (suppl 1)
6. European Best Practice Guidelines for haemodialysis adequacy Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 7]: 5–6
7. Dialysis Adequacy (HD) Guidelines (The CARI guidelines). NEPHROLOGY 2005; 10, S61–S80
8. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease 2006 http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia.
9. K/DOQI Clinical Practice. Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2005. V. 45 (suppl 3).-P. S1-S154.

Затверджено Вченою Радою 13.05.10

Протокол № 5

ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК (ГПН)

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1. 1 Діагноз: Гостре пошкодження нирок від (дата встановлення) RIFLE – (категорія за RIFLE – див. додаток 1).

У випадку розвитку ГПН на фоні ХХН це повинно відображатись в діагнозі із зазначенням стадії ХХН на фоні якої виникло ГПН (тобто передіснуючої стадії ХХН).

Приклади формулювання діагнозу:

Гостре пошкодження нирок від 17.01.07, RIFLE – I.

Гостре пошкодження нирок від 17.01.08 на фоні хронічної хвороби нирок III стадії, RIFLE – F.

А. 1. 2 Шифр згідно МКБ-10: N17

А. 1. 3 Протокол призначений для: відділення інтенсивної нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України»

А. 1. 4 Мета протоколу: ГПН – синдром, що потребує інтенсивного лікування. Пацієнтам з ГПН залежно від категорії важкості, етіології та супутніх захворювань медично-профілактична допомога надається в умовах спеціалізованих відділень. Доведено, що чим раніше встановлена наявність ГПН, її причина та категорія важкості, тим кращими є результати лікування. У спеціалізованих відділеннях ГПН діагностується раніше, що в свою чергу покращує результати лікування.

А. 1. 5 Дата складання: 2010 рік

А. 1. 6 Дата перегляду: 2013 рік

А. 1. 7 Робоча група

Колесник М. О. д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут нефрології АМН України», зав. відділом нефрології та діалізу

Законь К. М. зав. відділення інтенсивної нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України»

Харченко Л. А. к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології АМН України»

Береговий О. А. зав. відділення реанімації 5 хірургічного відділення ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова»

Радченко Г. К. зав. відділення реанімації 2 хірургічного відділення ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова»

Рецензенти

Шейман Б. С. д.мед.н., старший науковий співробітник, зав. відділенням токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації УДСЛ «ОХМАТДИТ»

А. 1. 8 Епідеміологія

Гостра ниркова недостатність – поширене ускладнення, що зустрічається у тяжкохворих (до 25%), які поступили у відділення інтенсивної терапії [10]. Смертність в разі даної патології складає близько 40-50%, якщо ж ступінь порушення функції такий, що потребує ниркової замісної терапії (НЗТ), рівень смертності зростає до 60%.

А. 2 ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

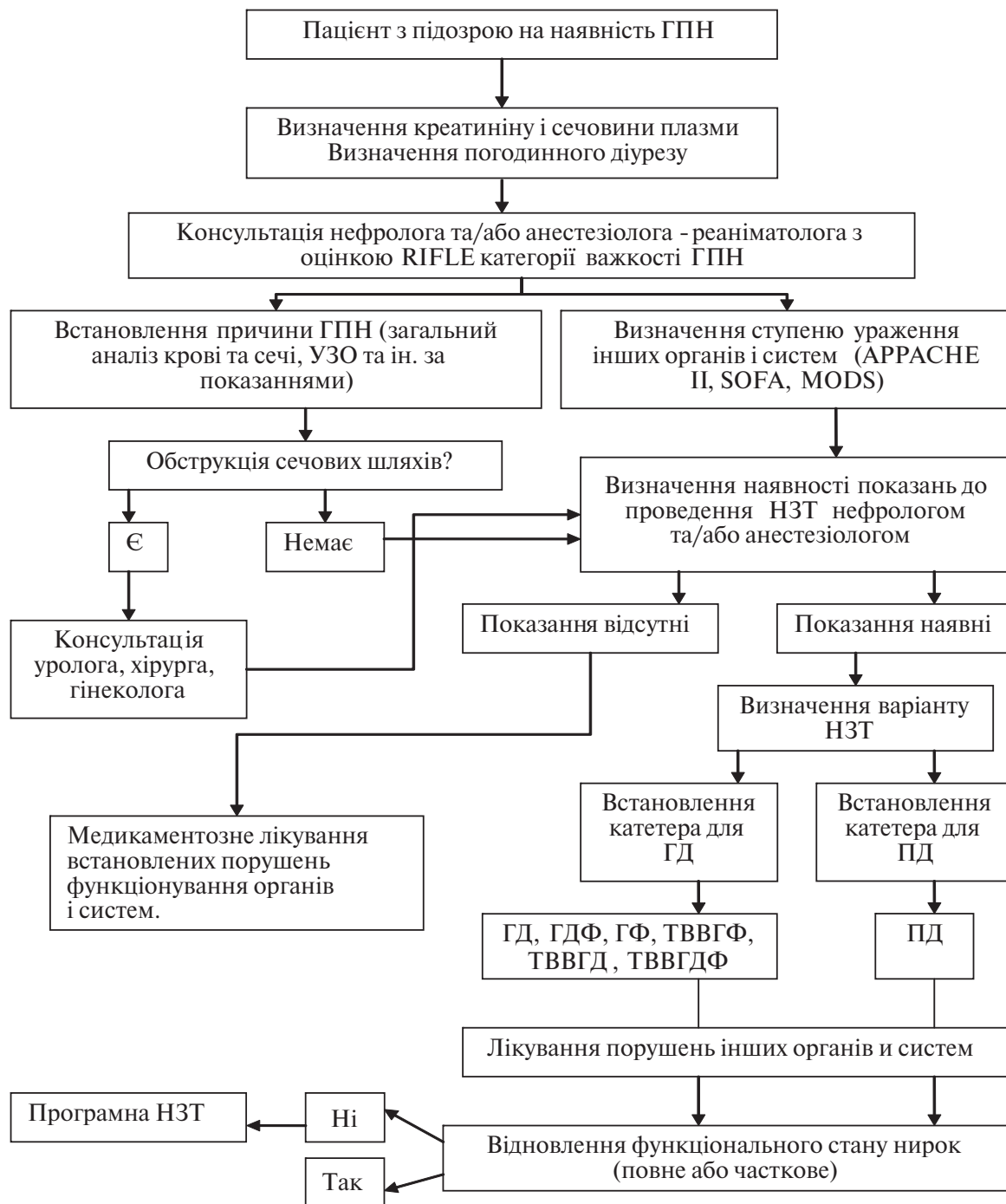
Положення протоколу	Обґрунтування положень	Необхідні дії
1. Догоспітальний етап		
Діагностика ГПН базується на визначенні змін концентрації креатиніну сироватки, зниження ШКФ і зменшення погодинного діурезу	Доведено, що чим раніше встановлена наявність ГПН, її причина та категорія важкості, тим кращими є результати лікування.	• Своєчасна діагностика станів, що можуть призвести до ГПН • Своєчасна госпіталізація та лікування у відповідні медико-профілактичні заклади • Своєчасна діагностика наявності ГПН та госпіталізація до спеціалізованого відділення

Продовження таблиці

2. Госпіталізація		
Медико-профілактична допомога надається в умовах спеціалізованих відділень (інтенсивної нефрології, нефрології та діалізу) після консультації нефролога та анестезіолога. Бажано встановити етіологію ГПН і на основі оцінки стану хворого визначити місце лікування (відділення інтенсивної нефрології, відділення нефрології та діалізу) та його об'єм.	Доведено, що чим раніше встановлена наявність ГПН, її причина та категорія важкості, тим кращими є результати лікування. У спеціалізованих відділеннях ГПН діагностується раніше, що в свою чергу покращує результати лікування.	• Наявність в медичному закладі команди членами, якої є лікарі нефролог/анестезіолог та середній медичний персонал, які володіють методами НЗТ; за необхідності передбачається залучення інших фахівців • Наявність в медичному закладі необхідної матеріально-технічної бази для проведення • Визначення факторів ризику ГПН • Визначення наявності показань та протипказань до НЗТ
3. Діагностика		
Діагностика ГПН базується на визначенні змін концентрації креатиніну сироватки, зниження ШКФ і зменшення годинного діурезу	Докази свідчать, що своєчасна діагностика з визначенням категорій RIFLE покращує результати лікування пацієнтів з ГПН та дозволяє прогнозувати його перебіг	З метою діагностики ГПН є обов'язковим визначення наступних показників: • ШКФ за формулою MDRD; • концентрація креатиніну плазми; • концентрація сечовини плазми; • концентрація альбуміну плазми; • швидкість утворення сечі (мл/кг/год) Додатково: • біохімічний аналіз крові (глюкоза, загальний білок, фракції білірубину, АЛТ, АСТ, креатинінфосфокіназа, МВ-креатинінфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, лактат, α-амілаза, лужна фосфатаза, γ-глутамілтранспептидаза, калій, натрій, кальцій (загальний або іонізований), магній, фосфор, хлор, холестерин, тригліцериди, ацетон, сечова кислота, тропонін I або T); • загальний аналіз крові; • загальний аналіз сечі, кетонів тіла; • визначення рН крові, газового складу крові, стандартного бікарбонату, дефіциту буферних основ; • Коагулограма (тривалість кровотечі за Дукетом та Айві, активованний частковий тромбопластиновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, адгезивність тромбоцитів, фібрин, фібриноген); • HBsAg, антитіла до HCV, ВІЛ, реакції Вассермана; • ЕКГ; • УЗО органів черевної порожнини і нирок; • ЕхоКГ; • Фібро-езофагогастроудено-скопія; • рентгенографія органів грудної клітки.

Продовження таблиці

4. Лікування		
Об'єм лікування ГПН залежить від його етіології, категорії важкості RIFLE (див. додаток 1), рівня катаболізму, електролітних порушень, наявності кровотечі, розладів коагуляції, водного балансу, кислотно-основної рівноваги, стабільності гемодинаміки	Докази свідчать, що своєчасно розпочате та адекватне лікування пацієнтів з ГПН дає кращі результати в разі, якщо його вибір обумовлений критеріальністю (див. додаток 1)	- Визначення факторів ризику ГПН - Мінімізація нефротоксичної дії лікарських засобів - Мінімізація ризику розвитку нозокоміальної інфекції - Підтримання еуволемії - Ретельний глікемічний контроль - Застосування еритропоєтину у пацієнтів з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л - Застосування препаратів заліза у пацієнтів без ознак інфекції і з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л. - Підтримання серцевого індексу і середнього АТ в нормальних межах - Забезпечення насичення крові киснем $\geq 97\%$ - Мінімізація тривалості штучної вентиляції - Корекція кислотно-основного і електролітного складу крові - Проведення НЗТ (див. розділ А. 3. 2)
5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період		
Рекомендації при виписці із стаціонару залежать від результатів лікування ГПН. Результати лікування ГПН: Результати лікування ГПН: - Повне одужання – повне відновлення функції нирок або повернення до її вихідного рівня. - Часткове одужання – критеріальність RIFLE краще, ніж RIFLE-F. - Трансформація в ХХН-V ст. - Смерть	Пацієнти з ГПН мають високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок, в тому числі її V стадії	- Спостереження нефролога - Контроль показників функції нирок (креатинін, сечовина, ШКФ, добовий діурез та ін. показники за потреби) - Лікування основного захворювання, яке призвело до розвитку ГПН - Корекції доз та/або інтервалів введення препаратів залежно від ШКФ
6. Реабілітація		
Реабілітація пацієнтів з ГПН вимагає участі спеціально підготованого персоналу. За виникнення необхідності, члени команди визначають проблеми і залучають фахівців з проблем реабілітації пацієнтів	Пацієнти з ГПН мають високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок (в тому числі її V стадії)	Комплекс реабілітаційних заходів залежить від причини, що призвела до ГПН

А. 3 ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ**А. 3. 1 Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики**

А. 3. 2 Алгоритм лікування Визначення факторів ризику розвитку ГПН:

I. Загальні

1. Вік
2. Гіповлемія
3. Гіпотензія
4. Гіпоксія
5. Наявність будь-яких 2-х з чотирьох маркерів ССЗВ або сепсису
6. Застосування вазопресорів, нестероїдних протизапальних засобів, інгібіторів ангіотензиперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину, аміноглікозидів, амфотерицину В, імунодепресантів та ін. нефротоксичних засобів
7. Предіснуюча серцева, ниркова, легенева, печінкова дисфункція (ізолювана або в будь-якому поєднанні)
8. Штучна вентиляція легень
9. Цукровий діабет I і II типів
10. Застосування рентген-контрастних речовин
11. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози
12. Недавно перенесена інфекція сечової системи
13. Сечокам'яна хвороба

II. Специфічні

1. В післяопераційному періоді (загальні)
 - Гостра серцево-судинна недостатність
 - Хронічна серцева недостатність
 - Перетискання аорти
 - Хірургія великих судин
 - Гіпертензія
 - Інфекція
 - Сепсис
 - Поліорганна дисфункція
 - Цироз печінки
 - Хірургія жовчних шляхів
 - Механічна жовтяниця
 - Цукровий діабет
 - Олігоурія (< 400 мл/добу) у пацієнтів з трансплантованою ниркою
 - Креатиніємія (> 176 мкмоль/л) у пацієнтів з трансплантованою ниркою
 - Вік понад 70 років
 - Травма
 - Гемотрансфузії
2. Кардіохірургія
 - Жіноча стать
 - Застосування ІАПФ
 - Гостра або хронічна серцева недостатність
 - ФВ < 40%
 - ВАБК до операції

- Хронічні обструктивні захворювання легень
- Цукровий діабет I і II типів
- Кардіохірургічне втручання в анамнезі
- Втручання за невідкладними показаннями
- Втручання на клапанах
- Комбінація АКШ із втручанням на клапанах
- Рівень креатиніну до операції > 185 мкмоль/л

3. Пацієнти ВРІТ

- Злоякісні новоутворення
- Низький альбумін сироватки

4. Пацієнти з сепсисом

- Гіпербілірубінемія
- Вік
- Креатинін сироватки > 114 мкмоль/л
- Підвищення ЦВТ більше ніж на 80 мм в ст. при проведенні інфузійної терапії у зв'язку з нестабільністю гемодинаміки

5. Рентген-контрастні дослідження

- Систолічний АТ менше 80 мм рт. ст. протягом більш ніж 1 години після втручання або необхідність ВАБК протягом 24 годин після втручання
- Необхідність ВАБК
- Гостра (набряк легень в анамнезі) або хронічна серцева недостатність (III або IV NYHA)
- Вік понад 75 років
- Цукровий діабет I і II типу
- Об'єм контрасту більше 100 мл
- Гематокрит менше 36%
- Креатинін сироватки більше 132 мкмоль/л або ШКФ менше 60 мл/хв.
- Внутрішньоартеріальне введення контрасту

6. Застосування нефротоксичних препаратів

Амфотерицин В

- на фоні гіповолемії
- у пацієнтів з будь-яким захворюванням нирок

Аміноглікозиди

- застосування протягом більше ніж 7 діб
- введення в декількох доз на добу
- на фоні гіповолемії
- при сепсисі
- у пацієнтів з захворюваннями печінки
- у пацієнтів з ХХН
- у пацієнтів старших 60 років

ЗАСТОСУВАННЯ НЗТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГПН**Протипоказання для використання НЗТ у пацієнтів з ГПН**

- документована декортикація;
- агональний стан;
- відмова пацієнта або його родичів;
- некурабельний злоякісний процес.

Показання до застосування НЗТ у хворих з ГПН**Показання для проведення НЗТ у пацієнтів з ГПН незалежно від етіології****Відносні показання:**

1. Рівень U_g плазми ≥ 25 ммоль/л
2. Гіперкатаболізм з добовим темпом приросту рівня сечовини, який протягом наступної доби трансформує наявний вміст сечовини до рівня, який перевищує 25 ммоль/л.
3. Олігоурія ($\leq 0,3$ мл/кг/год. протягом доби.)
4. Гіперкаліємія більше 6,0 ммоль/л
5. Дизнатріємія ($150 < Na^+ < 130$ ммоль/л)
6. Гіпермагніємія ≥ 4 ммоль/л
7. Гіпергідратація при резистентності до діуретиків
8. Метаболічний ацидоз
9. Гіпертермія (t ядра $> 39,5^\circ C$)

Наявність 3-х і більше відносних показань є абсолютним показанням для проведення НЗТ.

Абсолютні показання:

1. Анурія (≤ 100 мл/24 год. або ≤ 50 мл/24 год.)
2. Некомпенсований метаболічний ацидоз ($pH < 7,1$)
3. Азотемія ($U_g \geq 30$ ммоль/л або $Cr \geq 350$ мкмоль/л)
4. Дизнатріємія ($115 > Na^+ > 160$ ммоль/л)
5. Гіперкаліємія ($K^+ > 6,5$ ммоль/л) або швидке збільшення ($\geq 1,5$ ммоль/л за добу) концентрації K^+ .
6. Гіпермагніємія 4 ммоль/л і більше у пацієнтів з анурією та відсутністю глибоких сухожилкових рефлексів.
7. Метаболічний ацидоз ($pH < 7,1$)

8. Гіпергідратація при резистентності до діуретиків або загроза набряку легень та/або мозку.
9. Передозування препаратів, що діалізуються.
10. Коагулопатія, що вимагає інфузії великої кількості препаратів крові у пацієнта з ризиком набряком легень/ГРДС.
11. Лактат-ацидоз внаслідок застосування метформіну.

Ознаки гіперкатаболізму при ГПН

Підвищення рівня сечовини плазми за добу на 10 ммоль/л і більше або креатиніну плазми на 130 мкмоль/л, що супроводжується будь-чим з наступного:

- підвищенням рівня K^+ на 0,5 ммоль/л і більше;
- підвищенням рівня фосфору 1 мг/дл (0,32 ммоль/л) і більше;
- зниження рівня бікарбонату на 2 ммоль/л і більше;
- підвищення рівня сечової кислоти на 15 мг/дл (890 мкмоль/л) і більше.

Ознаки синдрому системної запальної відповіді

1. Температура тіла $> 38^\circ C$ або $< 36^\circ C$.
2. Частота серцевих скорочень > 90 ударів/хвилину (ця ознака не застосовується у пацієнтів, які отримують препарати, що можуть збільшувати частоту серцевих скорочень).
3. Частота дихання > 20 за хвилину або артеріальне $pCO_2 < 32$ мм рт.ст. або необхідність штучної вентиляції легень.
4. Лейкоцитоз $> 12\,000/\text{мм}^3$ або $< 4\,000/\text{мм}^3$

Показання для припинення НЗТ, як методу лікування ГПН

1. Розвиток ускладнень НЗТ, що загрожують життю.
2. L-критеріальність RIFLE на кінець 12 тижня лікування.
3. Утворення сечі близько 1 мл/кг/год протягом 24 годин без застосування діуретиків, що супроводжуються показниками креатинінемії і ШКФ не гіршими ніж RIFLE-I.

Методики НЗТ

	ІГД	Гібридні	НЗТ	Г(Д)Ф
Поток крові (мл/хв.)	200-300	125 - 200	75-200	200-300
Поток діалізату (мл/хв.)	500-900	250-500	0-75	300-500
Поток заміщуючого розчину	-	-	35 мл/кг/год – 85 мл/кг/год	35 мл/кг/год – 85 мл/кг/год
Тривалість, год.	4-6	8-16	24	4-24
Частота	Щодня/через день	Щодня	Щодня	Щодня/через день

Вибір методики (за тривалістю) здійснюється залежно від можливої у конкретного пацієнта швидкості ультрафільтрації та необхідного об'єму ультрафільтрації, а також з урахування супутньої патології. У пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ), нестабільною гемодинамікою, високою легеневою гіпертензією, малим об'ємом лівого шлуночка, дисфункцією правих відділів серця бажаним є застосування тривалих методик. Конвективним методикам слід надавати перевагу у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ), гострим респіраторним дистресс-синдромом, гострим пошкодженням легень.

Діалізна доза, склад розчину, діалізатор

При конвективних методиках швидкість потоку замішуючого розчину повинна становити не менше 35 мл/кг/год. із розрахунку проведення процедури протягом 24 годин.

Можливе застосування високооб'ємної Г(Д)Ф зі швидкістю потоку замішуючого розчину 100 мл/кг/год.

При дифузійних методиках НЗТ еКt/V окремої процедури не повинно бути меншим 1,2.

Швидкість УФ визначається показниками гемодинаміки (АТ, ЦВТ) і не повинна призводити до розвитку гіповолемії та гіпотензії. У пацієнтів з нормальним рівнем ЦВТ початкова швидкість УФ повинна становити 0,5 - 1 мл/кг/год і титруватись відповідно до об'єму інфузії і гемодинамічної відповіді пацієнта.

Буфер діалізуючого розчину — бікарбонатний.

У пацієнтів з порушеною свідомістю, на штучній вентиляції, з цукровим діабетом обов'язковим є додавання глюкози до діалізуючого розчину (6 ммоль/л).

Рівень K^+ діалізуючого розчину встановлюється в межах 2 — 4,5 ммоль/л залежно від рівня K^+ плазми пацієнта.

Рівень іонізованого Ca^{2+} діалізуючого розчину встановлюється в межах 1,25 — 1,75 ммоль/л залежно від рівня Ca^{2+} плазми пацієнта.

Рівень Na^+ діалізуючого розчину повинен забезпечувати підтримання його концентрації в плазмі пацієнта в нормальних межах.

Використовуються діалізатори з площею мембрани 0,9 — 1,7 м².

У пацієнтів з низьким рівнем АТ та ЦВТ дотримуються наступних правил початку процедури:

- Одночасне приєднання артеріальної та венозної магістралі до катетера
- Встановлювати концентрацію натрію діалізату ≥ 145 ммоль/л
- Швидкість потоку крові при заповненні екстракорпорального контуру — 40 - 60 мл/хв.
- Температура діалізату $\leq 37^{\circ}C$.
- Припинити введення вазоділататорів

Судинний доступ

Вибір виду судинного доступу для проведення НЗТ у хворих з ГПН залежить від можливої тривалості діалітичної терапії.

Звичайно використовують катетери для гемодіалізу без манжети, а при необхідності тривалої діалітичної підтримки (більше 4-х тижнів) встановлюють тунельовані катетери для гемодіалізу. При проведенні тривалих методик катетер повинен забезпечувати швидкість кровотоку 50 — 200 мл/хв., а для ІГД — 200 — 500 мл/хв.

Звичайно, використовують катетери діаметром 11 — 14F (3F = 1 мм) і різноманітної довжини залежно від локалізації катетера (див. таблицю).

Довжина тимчасових катетерів залежно від локалізації.

Локалізація	Довжина, см
Права внутрішня югулярна вена	12 — 15
Ліва внутрішня югулярна вена	15 — 20
Стегнова вена	19 — 24

Кращою локалізацією катетера для ГД є права внутрішня югулярна вена. Локалізацією другого ряду є права або ліва підключична вена. Стегнова локалізація застосовується при неможливості встановлення катетера у вище перелічені судини.

Антикоагуляція

Пацієнтам з високим ризиком або активною кровотечею можливе проведення НЗТ без застосування антикоагулянтів. Для цього екстракорпоральний контур заповнюють і промивають 1 — 2 л фізіологічного розчину, що містить 1000 — 5000 МО гепарину в 1 л. Потім, перед з'єднанням з судинним доступом контур заповнюють фізіологічним розчином, що не містить гепарин. При проведенні НЗТ без антикоагулянтів контур кожні 15 — 20 хвилин промивається 100 мл фізіологічного розчину, який вводиться через артеріальний порт до діалізатору. З метою зменшення тромбоутворення встановлюють максимальну швидкість потоку крові, яка, однак, не повинна приводити до створення надлишкового негативного і позитивного тиску до і після діалізатору, відповідно.

Стандартним підходом до антикоагуляції є застосування нефракціонованого гепарину. Пацієнтам з ГПН на початку процедури болюсно вводять навантажувальну дозу 10 — 25 МО/кг с наступною інфузією підтримуючої дози 10 — 20 МО/кг/год. При проведенні тривалих методик НЗТ підтримуюча доза може становити 3 — 20 МО/кг/год. В усіх випадках введення гепарину припиняють за 30 хвилин до закінчення процедури.

Пацієнти з гіперкоагуляцією (цукровий діабет, сепсис, нефротичний синдром тощо) можуть потребувати введення більш високих доз гепарину (болюс 50 МО/кг, підтримуюча доза – до 2500 МО/год).

Також може застосовуватись титрування гепарину за активованим парціальним тромбoplastиновим часом (АПТЧ).

АПТЧ (секунди)	Доза болюса	Зміни	Повтор АПТЧ
< 40	1000 МО	+200 МО/год.	через 6 год.
40,1 – 45,0	не потрібен	+100 МО/год.	через 4 год.
45,1 – 55,0	не потрібен	без змін	через 6 год.
55,1 – 65,0	не потрібен	зупинити на 0,5 год. та -100 МО/год.	через 4 год.
> 65,0	не потрібен	зупинити на 1 год. та -200 МО/год.	через 4 год.

Для антикоагуляції під час ДНЗТ можуть використовуватись низькомолекулярні гепарини відповідно до інструкції виробника.

У пацієнтів з високим ризиком кровотечі та алергією на гепарин може застосовуватись цитрат натрію в концентрації 40 мг/мл, який вводиться в артеріальну магістраль з початковою швидкістю інфузії 180 мл/год. У пацієнтів з циррозом або печінковою недостатністю початкова швидкість становить 90 мл/год. При цьому, цільовими рівнями іонізованого кальцію після діалізатору є 0,25 – 0,35 ммоль/л. Одночасно проводиться інфузія кальцію хлориду в сис-

темний кровотік в концентрації 0,056 ммоль/л, для чого 80 мл 10% кальцію хлориду змішують з 1000 мл фізіологічного розчину. Початкова швидкість інфузії 40 мл/год. (2,2 ммоль/год.) з цільовим значенням системного іонізованого кальцію 1,00 – 1,35 ммоль/л. Швидкість введення цитрату і кальцію хлориду регулюють відповідно до концентрації іонізованого кальцію після діалізатора і в системному кровотоці (див. таблиці).

Титрування цитрату по концентрації іонізованого кальцію при тривалих формах діалітичної терапії.

Іонізований кальцій після діалізатора (ммоль/л)	Зміни	Повторне вимірювання іонізованого кальцію
< 0,25	- 20 мл/год.	Через 1 годину
0,25 – 0,35	Без змін	Через 4 години
0,36 – 0,40	+ 10 мл/год.	Через 1 годину
0,41 – 0,45	+ 20 мл/год.	Через 1 годину
> 0,45	+ 30 мл/год.	Через 1 годину

Титрування кальцію хлориду при тривалих формах діалітичної терапії.

Системний іонізований кальцій (ммоль/л)	Зміни	Повторне вимірювання іонізованого кальцію
< 0,75	+40 мл/год. (2,2 ммоль/год.)	Через 2 години
0,75 – 0,85	+30мл/год.(1,65 ммоль/год.)	Через 2 години
0,86 – 0,90	+20 мл/год. (1,1 ммоль/год.)	Через 4 години
0,91 – 0,99	+10 мл/год. (0,5 ммоль/год.)	Через 6 годин
1,0 – 1,35	Без змін	Через 6 годин
> 1,35	-20 мл/год. (1,1 ммоль/год.)	Через 4 години

Також, для цитратної антикоагуляції можливе введення 2% розчину цитрата з початковою швидкістю 250 мл/год. і 10% розчину глюконату кальцію (94 мг елементарного кальцію) в 1000 мл 5% розчину глюкози зі швидкістю 60 мл/год.

Перитонеальний діаліз

Перитонеальний діаліз є методом вибору лікування ГПН у пацієнтів вагою менше 20 кг.

Методики ПД у хворих з ГПН

Характеристики методик	КІПД	ППД	ПРПД	ПППД/ВОПД
Загальна тривалість сесії	16-20 год.	8-10 год.	24 год.	24 год.
Кількість сесій/обмінів	2-3 рази на тиж./ 8-20	24-30	4-12	18-22
Тривалість обмінів	60-120 хв.	20 хв.	120-360 хв.	65-80 хв.
Тривалість часу експозиції	30-90 хв.	4-6 хв.	90-330 хв.	35-50 хв.
Об'єм діалізуючого розчину на добу	16-40 л	26-30 л	8-24 л	36-44 л

КІПД – класичний інтермітуючий перитонеальний діаліз

ППД – приливний перитонеальний діаліз

ПРПД – постійний рівноважний перитонеальний діаліз

ПППД – постійний поточний перитонеальний діаліз

ВОПД – високооб'ємний перитонеальний діаліз

Концентрація глюкози в розчині визначається необхідним рівнем УФ і відповіддю пацієнта.

Перші 24 год. після імплантації катетера:

- Об'єм обміну - 15-20 мл/кг (500 – 700 мл - дорослі).
- Частота обмінів - кожні 40-60 хв. (див. таблицю)

Протягом наступних 3-5 діб об'єм обмінів поступово збільшується до 40-45 мл/кг (2000 мл – дорослі). В подальшому збільшується час експозиції (тривалість обмінів).

А. 3. 3 Медикаментозне лікування

Застосування аміноглікозидів 1 раз на добу (при можливості курсом до 4-х діб), а також ліпосомального амфотерицину В дозволяє зменшити частоту ГПН.

При проведенні рентгенконтрастних досліджень необхідно використовувати низько- та ізоосмолярний контраст. Пацієнтам, які мають ризик розвитку рентгенконтраст індукованої нефропатії повинна проводитись профілактика ГПН (див. відповідний протокол).

Ретельний глікемічний контроль у важко хворих (глюкоза крові менше 8,3 ммоль/л) зменшує частоту ГПН і покращує результати лікування. За необхідності для контролю глікемії при рівні глюкози крові ≥ 11 ммоль/л застосовується тривала інфузія інсуліну в дозі 1-2 Од/год. Інфузія інсуліну припиняється при зниженні рівня глюкози крові < 10 ммоль/л. Контроль рівня глюкози здійснюється кожні 2 - 4 год. до його стабілізації, а після стабілізації – щоденно.

Діуретики не повинні застосовуватись з метою профілактики ГПН. Виключенням є використання манітолу при рабдоміолізі та синдромі тривалого стискання.

Допамін не застосовується для профілактики ГПН.

Штучна вентиляція повинна припинятись якомога швидше і проводитись у режимі, який запобігає розвитку гострого пошкодження легень (приливний об'єм – 6-8 мл/кг, небажане застосування позитивного тиску в кінці видиху).

У пацієнтів з ХХН і рівнем гемоглобіну < 100 г/л можливе використання еритропоєтину (ЕПО) в дозі 300 МО/кг п/ш, але не більше 40 000 МО/тиждень. Також можливе застосування в/в препаратів заліза в дозі 20 мг/день, за виключенням пацієнтів з бактеріальною інфекцією.

Метою лікування ГПН є створення найкращих умов для відновлення функції нирок та підтримання життєдіяльності організму до максимально можливого відновлення функції нирок.

Еуволемія досягається шляхом введення рідини, як внутрішньовенно так і перорально. Перевагу слід надавати внутрішньовенному введенню рідини, як більш швидкому і контрольованому способу корекції гіповолемії. Метою інфузійної терапії є забезпечення адекватної перфузії тканин (SO_2 центральної венозної крові $\geq 70\%$), переднавантаження і серцевого викиду.

Для визначення пацієнтів, у яких інфузійна терапія може призвести до покращення перфузії тканин можуть застосовуватись наступні динамічні тести: 1- визначення варіабельності ударного об'єму; 2 – визначення варіабельності пульсового тиску; 3 – тест з пасивним підняттям нижніх кінцівок.

Варіабельність ударного об'єму (ВУО) визначається за формулою: $ВУО(\%) = \frac{УО_{\max} - УО_{\min}}{(УО_{\max} + УО_{\min})/2}$. Значення

ВУО $\geq 10\%$ свідчить про доцільність інфузійної терапії.

Варіабельність пульсового тиску (ВПТ) визначається за наступних умов: хворий знаходиться на синхронізованій перемешованій примусовій штучній вентиляції, серцевий ритм регулярний, приливний об'єм становить не менше 8 мл/кг (бажано 10 мл/кг), пульсова хвиля реєструється протягом 30 с з визначенням максимального і мінімального пульсового тиску. $ВПТ(\%) = (ПТ_{\max} - ПТ_{\min}) / ((ПТ_{\max} + ПТ_{\min}) / 2)$. $ВПТ \geq 13\%$ свідчить про доцільність проведення інфузійної терапії.

Тест з пасивним підняттям нижніх кінцівок проводиться після вимірювання аортального потоку крові. Нижні кінцівки піднімають на 45° і утримують протягом 1 хв. з наступним вимірюванням аортального потоку крові. Його збільшення на $\geq 10\%$ свідчить про доцільність інфузійної терапії.

Препаратами вибору для проведення інфузійної терапії є кристалоїдні розчини. Можливе також застосування колоїдних розчинів, що містять желатин, гідроксиетилкрохмаль та альбуміну. Швидкість введення становить 400 – 2000 мл/год. Під час інфузійної терапії обов'язковим є моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, центрального венозного тиску, насичення O_2 , гематокриту, капілярного наповнення, діурезу, свідомості і, при можливості, серцевого викиду.

Стан пацієнтів з серцевою недостатністю повинен оцінюватись кожні 30 хв. на предмет погіршення перебігу серцевої недостатності; при їх поглибленні інфузія припиняється.

Застосування інотропної підтримки (норадреналін, допамін, вазопресин) при шоках підвищує артеріальний тиск, периферійний опір судин і швидкість утворення сечі.

У пацієнтів з ГПН стимуляція діурезу можлива при оліго-анурії і гіпергідратації після виключення пре- і постренального її генезу, якщо пацієнт не отримує нефротоксичних препаратів, не має гіпонатріємії, гіпокаліємії, гіпокальціємії і ознак гіповолемії.

Показаннями до застосування діуретиків при ГПН є гіперкаліємія, гіпергідратація, що загрожує життю.

Препаратом вибору є фуросемід, який вводиться в початковій дозі 80 мг (ШКФ 20 – 50 мл/хв.) або 200 мг (ШКФ < 20 мл/хв.) в/в. У випадку відповіді, у вигляді збільшення діурезу подальші дози визначають залежно від об'єму діурезу. Максимальна добова доза фуросеміду при ГПН у випадку болюсного введення становить 500 мг/добу. Також можлива тривала інфузія фуросеміду (після введення навантажувальної дози 40 мг в/в) в дозі 5 – 40 мг/год. протягом 6-12 годин. При застосуванні загальної дози фуросеміду 1000 мг тривалість його введення повинна бути не менше 24 годин.

Резистентність до терапії фуросемідом – відсутність збільшення діурезу принаймні до 1 мл/кг/год. протягом 6 годин після застосування 200 мг фуросеміду в/в (ШКФ 20 – 50 мл/хв.) або 500 мг (ШКФ < 20 мл/хв.).

При рабдоміолізі, синдромі тривалого стискування застосовують манітол 50 мл 20% розчину не пізніше 6 годин від встановлення зменшення діурезу. При позитивній відповіді введення повторюють (50 – 200 г манітолу на добу) до досягнення швидкості діурезу 300 мл/год.

Харчування пацієнтів з ГПН повинно забезпечувати надходження 1,5 г/кг/добу білку і 25 – 35 ккал/кг/добу енергії. Можливе застосування ліпідної емульсії до 1 г жиру на кг ваги на добу. Ентеральне або парентеральне харчування слід розпочати через 60 годин після припинення нормального харчування.

А. 3. 4 Алгоритм виписки із стаціонару

Результати лікування ГПН:

- Повне одужання – повне відновлення функції нирок або повернення до її вихідного рівня.
- Часткове одужання – критеріальність RIFLE краще, ніж RIFLE-F.
- Трансформація в ХХН-V ст.
- Смерть

Отже, виписка можлива лише за умови повного або часткового одужання.

А. 3. 5 Алгоритм реабілітації

Реабілітація пацієнтів з ГПН вимагає участі спеціально підготованого персоналу. За виникнення необхідності, члени команди визначають завдання і залучають фахівців з проблем реабілітації пацієнтів.

Комплекс реабілітаційних заходів залежить від причини, що призвела до ГПН та результатів лікування.

А. 3. 6 Алгоритм первинної, вторинної і третинної профілактики

RIFLE-R, RIFLE-I

Визначення факторів ризику ГПН

Мінімізація нефротоксичної дії лікарських засобів

- визначити наявність факторів ризику розвитку ГПН у конкретного пацієнта
- не застосовувати більше одного нефротоксичного препарату
- застосовувати нефротоксичні препарати в дозах відповідно до ШКФ і короткими курсами
- корегувати дози та/або інтервали введення препаратів залежно від ШКФ
- лабораторний контроль функції нирок кожні 24 години

Мінімізація ризику розвитку нозокоміальної інфекції

- дотримуватись правил асептики/анти-септики
- мінімізувати тривалість застосування внутрішньосудинних катетерів і катетерів сечових шляхів
- застосування антибактеріальних засобів відповідно до результатів бактеріологічного дослідження
- проводити профілактику розвитку аспіраційної пневмонії (піднятий головний кінець ліжка, контроль залишкового об'єму в шлунку)

Підтримання еуволемії

Ретельний глікемічний контроль

Застосування еритропоетину у пацієнтів з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л

Застосування препаратів заліза у пацієнтів без ознак інфекції і з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л.

Підтримання серцевого індексу і середнього АТ в нормальних межах

Забезпечення насичення крові киснем $\geq 97\%$

Мінімізація тривалості штучної вентиляції

Корекція кислотно-основного і електролітного складу крові

RIFLE-F

Визначення факторів ризику ГПН і причини його виникнення

Мінімізація нефротоксичної дії лікарських засобів

- не застосовувати більше одного нефротоксичного препарату
- застосовувати нефротоксичні препарати в дозах відповідно до ШКФ і короткими курсами
- корегувати дози та/або інтервали введення препаратів залежно від ШКФ та часу проведення ДЗНТ
- лабораторний контроль функції нирок кожні 24 години

Мінімізація ризику розвитку нозокоміальної інфекції

- дотримуватись правил асептики/анти-септики
- мінімізувати тривалість застосування внутрішньосудинних катетерів і катетерів сечових шляхів
- застосування антибактеріальних засобів відповідно до результатів бактеріологічного дослідження
- проводити профілактику розвитку аспіраційної пневмонії (піднятий головний кінець ліжка, контроль залишкового об'єму в шлунку)

Підтримання еуволемії

Ретельний глікемічний контроль

Застосування еритропоетину у пацієнтів з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л

Застосування препаратів заліза у пацієнтів без ознак інфекції і з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л.

Підтримання серцевого індексу і середнього АТ в нормальних межах

Забезпечення насичення крові киснем $\geq 97\%$

Мінімізація тривалості штучної вентиляції

Корекція кислотно-основного і електролітного складу крові

Проведення ДНЗТ

A. 4 РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

A. 4. 1 Вимоги для установ, які надають первинну медичну допомогу

Медично-профілактична допомога надається в умовах відділень інтенсивної нефрології, нефрології та діалізу.

A. 4. 2. Вимоги для установ, які надають вторинну медичну допомогу

A. 4. 2. 1 Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам з ГПН повинна надаватись командою, членами якої є лікарі (нефролог та/або анестезіолог) та середній медичний персонал, який отримав спеціальну підготовку з надання допомоги пацієнтам з ГПН.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей (кардіолог, хірург, токсиколог, інфекціоніст, уролог, акушер-гінеколог, невролог, ревматолог, ендокринолог, гематолог, гастроентеролог, гастроентеролог, онколог).

A. 4. 2. 2 Матеріально-технічне забезпечення

Матеріали: Витратні матеріали для ГД, ГДФ, ГФ, ТВВГФ, ТВВГД, ТВВГДФ (діалізатори, гемо- та діалізатори, кровопровідні магістралі, голки, розчини); ПАПД, АПД (контейнери (з розчинами та дренажні), катетери для перитонеального діалізу, магістралі (в т.ч. подовжувальні), захисні ковпачки). Медикаменти (розчини електролітів, гіпо-, ізо- та гіпертонічні розчини, анальгетики, гіпотензивні препарати, антикоагулянти, антиагреганти, діуретики, препарати компонентів крові, протимікробні, протівірусні, протигрибкові препарати, глюкокортикостероїди, міорелаксанти, протизапальні препарати, анестетики, психо-аналептики, еритропоезстимулюючі засоби, препарати заліза, препарати для ентерального та парентерального

го харчування, адренергічні та допамінергічні препарати, антидоти, антигеморрагічні засоби, інотропні засоби, інсулін, засоби, що використовуються при лікуванні пептичної виразки та панкреатиту), розчини антисептиків, шприци, системи для в/в ведення розчинів, голки для пункційної біопсії нирки, лабораторні реактиви, рентгенологічна плівка, реактиви для її проявлення, вата, перев'язувальний матеріал, назогастральний зонд, катетери для катетеризації сечового міхура, внутрішньовенні катетери, дезінфекуючі розчини.

Обладнання

- Система водопідготовки
- Апарати для проведення ГД, ГДФ, ГФ, ТВВГФ, ТВВГД, ТВВГДФ, АПД, плазмаферезу.
- Ваги
- Функціональні ліжка
- Пристрій для контролю за життєво-важливими функціями організму
- Приліжкові монітори
- Пульсоксиметр
- Тонometr
- Електрокардіограф.
- Багатофункціональна ультразвукова система
- Електровідсмоктувач
- Інгалятори
- Апарат штучної вентиляції легень з можливістю програмованої ШВЛ
- Апарат для проведення спонтанного дихання під позитивним тиском
- Автоматичні дозатори лікарських засобів
- Набір для катетеризації магістральних судин одноразового використання
- Переносний набір для реанімації (ларингоскоп, інтубаційні трубки, дихальний мішок «АМБУ», портативний дефібрилятор, набір медикаментів та голок, шприців, повітроводи, роторозширювачі)
- Протипролежневі матраци

А. 5 ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1.	Наявна регламентована взаємодія для надання лікувально-профілактичної допомоги, діагностики та лікування ГПН.
2.	Можливість проведення різних видів ДНЗТ (за тривалістю, типом транспорту, режимом антикоагуляції,) залежно від клінічної ситуації.
3.	Наявність в ЛПЗ внутрішньої форми реєстрації кожної проведеної процедури ДНЗТ, її режиму та стану хворого до, під час та після процедури, яка є складовою історії хвороби.
4.	В історії хвороби наявні записи, щодо оцінки стану пацієнта бригадою з надання допомоги не рідше 1 разу на день.

5.	В історії хвороби наявні записи щодо визначення категорії ГПН за RIFLE та важкості стану за шкалою APACHE II. При сепсисі, поліорганній недостатності важкість стану додатково визначається за шкалами SOFA, MODS.
6.	В історії хвороби наявні записи щодо показань та протипоказань для проведення ДНЗТ.
7.	В історії хвороби наявний запис щодо вибору методу ДНЗТ та режиму її проведення.
8.	В історії хвороби наявний запис щодо призначеної та доставленої дози ДНЗТ.
9.	В історії хвороби наявний запис щодо показань до припинення ДНЗТ.
10.	В історії хвороби наявний запис щодо призначення дієти, ентерального та парентерального харчування
11.	В історії хвороби наявні записи, що свідчать про контроль та корекцію, за необхідності, показників центральної гемодинаміки, анемії, водно-електролітних порушень, порушень кислотно-лужної рівноваги та харчування пацієнта
12.	Матеріально-технічне забезпечення відповідає даному стандарту
13.	Кадрове забезпечення відповідає наказам МОЗ України

Б. ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 “Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю”.
2. Наказ МОЗ України від 3.11.2008 №63 “Про затвердження примірної таблиці оснащення медичним обладнанням та виробами медичного призначення обласної лікарні”.
3. Introducing ADQI. (<http://www.adqi.net/>)
4. ADQI I Conference: CRRT. (<http://www.adqi.net/>)
5. ADQI II Conference: ARF Research. (<http://www.adqi.net/>)
6. ADQI III Conference: Blood Purification in Non-renal Disease. (<http://www.adqi.net/>)
7. ADQI IV Conference: Prevention of ARF. (<http://www.adqi.net/>)
8. Bellomo R., Ronco C. et al. and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care 2004, 8:R204-R212.
9. Kellum J.A., Mehta R.L. et al. and ADQI workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. Kidney Int. 2002 Nov;62(5):1855-63.
10. Ronco C. Acute Kidney Injury/ C.Ronco, R.Bellomo, J.A.Kellum // видавництво «Karger» - 2007.

Затверджено Вченою Радою 13.05.10
Протокол № 5

В. ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

Класифікація RIFLE

Категорія	Критерій ШКФ	Критерій швидкості утворення сечі
Risk (Ризик)	Збільшення концентрації сироваткового креатиніну в 1,5 рази або зниження ШКФ > 25%	Діурез < 0,5 мл/кг/год. за 6 годин
Injury (Пошкодження)	Збільшення концентрації сироваткового креатиніну в 12 рази або зниження ШКФ > 50 %	Діурез < 0,5 мл/кг/год. за 12 годин
Failure (Недостатність)	Збільшення концентрації сироваткового креатиніну в 3 рази або зниження ШКФ > 75% або гостре зростання концентрації сироваткового креатиніну на 44 мкмоль/л або концентрація сироваткового креатиніну більше 352 мкмоль/л	Діурез < 0,3 мл/кг/год. за 24 години або Анурія 12 годин
Loss (Втрата)	Персистуюча ГНН > 4 тижнів	
ESKD (XXH-V ст.)	Повна втрата функції нирок > 3 місяців	

При визначенні категорії застосовується критерій, що свідчить про гіршу категорію.

Додатково клас RIFLE-R встановлюється при зростанні креатиніну сироватки на 26,5 мкмоль/л за 24 години порівняно з його вихідним значенням; у разі якщо він невідомий, то таким слід вважати концентрацію креатиніну 132 мкмоль/л.

ДОДАТОК 2

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
 АПД – автоматичний перитонеальний діаліз
 АСТ - аспартатамінотрансфераза
 АТ – артеріальний тиск
 ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
 ГД – гемодіаліз
 ГДФ – гемодіафільтрація
 ГГТП – гама-глутамілтранспептидаза
 ГПН – гостре пошкодження нирок
 ГРДС – гострий респіраторний дистресс-синдром
 ГФ - гемофільтрація
 ДНЗТ – діалізна нирково-замісна терапія (гемодіаліз, гемодіафільтрація, перитонеальний діаліз)
 ЛДГ - лактатдегідрогеназа
 ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
 ПАПД – постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
 ПД – перитонеальний діаліз
 СРБ – С-реактивний білок
 ТВВГД – тривалий вено-венозний гемодіаліз
 ТВВГДФ - тривала вено-венозна гемодіафільтрація
 ТВВГФ - тривала вено-венозна гемофільтрація
 ХНН – хронічна ниркова недостатність
 ХХН – хронічна хвороба нирок
 ЧСС – частота серцевих скорочень
 ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ДОДАТОК 3

Форма проінформованої згоди пацієнта на медичну допомогу

Пацієнт _____

Дата _____ Час _____

1. Дійсною згодою я прошу лікаря (ів) (надалі Лікар) і його асистента(ів) здійснити мені медичне втручання з приводу _____

2. Я даю персональну згоду на проведення наступних медичних втручань _____

3. Суть захворювання і медичного втручання, визначенні в параграфах "1" і "2" цієї Спеціальної згоди в доступній та зрозумілій формі була роз'яснена мені Лікарем. Я повністю розумію їх суть. Я розумію цю Спеціальну згоду і маю можливість задати Лікарю будь-яке запитання, що має відношення до цієї Згоди, стану мого здоров'я і можливих варіантів перебігу хвороби і лікування.

4. Я розумію, що під час курсу лікування можуть виникнути непередбачені стани (ситуації), для вирішення яких треба буде здійснити додаткові, або інші види запланованих раніше медичних втручань. Таким чином, я продовжую просити і доручаю Лікаря і його асистентів (ам) виконати ті втручання і маніпуляції, які з його точки зору бажанні та/або необхідні. Медичні втручання можуть бути розширені для корекції (виправлення) стану (ситуацій), про які не знав Лікар до початку процедури. А у випадку виникнення таких ситуацій, претензій в судовому або іншому порядку я висувати не буду.

5. Я даю згоду на використання медикаментів, які будуть використані Лікарем безпосередньо або під його контролем, або під контролем лікаря-анестезіолога.

6. Я розумію, що медична практика не є точною наукою і можливі помилки клінічної і інструментальної оцінки. Очікуючи на хороші результати, я розумію, що мені не можуть бути дані гарантії відносно результатів процедури.

7. Я даю згоду на співпрацю з Лікарем в післяпроцедурному періоді до повного завершення курсу лікування.

8. Я прочитав (ла) і повністю розумію все вищевказане і уповноважую Лікаря виконати мені цю процедуру.

9. Мені відомо також, що при невиконанні пацієнтом лікувальних заходів та правил внутрішнього розпорядку пацієнт може бути виписаний з лікувального закладу у відповідності до чинного законодавства України.

10. Я не відмічав (ла) алергічних реакцій на будь-які речовини, за винятком _____

Лікар _____

Пацієнт _____

Керівник відділення _____

ДОДАТОК 4

Додаток до медичної карти стаціонарного хворого (ф. 003/о)

ПІБ _____		Дата _____	
Діаліз			
Процедура № _____	Місця _____	Об'єм зам. _____	Тривалість _____
Швидкість потоку крові _____	Судинний доступ _____	Діалізатор _____	Вага до діалізу _____
Швидкість пот. оку _____	Глюкоза діалізу _____	Буфер діалізу _____	Вага після діалізу _____
Діаліз	К ⁺ _____	Профіль УФ _____	Антикоагулянт _____
Ca ²⁺ діалізу _____	Na ⁺ діалізу _____	НСО ⁻ діалізу _____	t [°] C діалізу _____
Година _____	До діалізу _____	Після діалізу _____	Ускладнення _____
Хворий _____	Хворий _____	Хворий _____	Хворий _____
АТ систолічне _____	АТ систолічне _____	АТ систолічне _____	АТ систолічне _____
АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____
Пульс _____	Пульс _____	Пульс _____	Пульс _____
ЦВТ _____	ЦВТ _____	ЦВТ _____	ЦВТ _____
Методика _____	Методика _____	Методика _____	Методика _____
Заміщення _____	Заміщення _____	Заміщення _____	Заміщення _____
Глюкоза _____	Глюкоза _____	Глюкоза _____	Глюкоза _____
Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____
K ⁺ _____	K ⁺ _____	K ⁺ _____	K ⁺ _____
Na ⁺ _____	Na ⁺ _____	Na ⁺ _____	Na ⁺ _____
НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____
УФ _____	УФ _____	УФ _____	УФ _____
t [°] C _____	t [°] C _____	t [°] C _____	t [°] C _____
Швидкість потоку діал.	Швидкість потоку крові	Швидкість потоку крові	Швидкість потоку крові
Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____
Година _____	Година _____	Година _____	Година _____
Хворий _____	Хворий _____	Хворий _____	Хворий _____
АТ систолічне _____	АТ систолічне _____	АТ систолічне _____	АТ систолічне _____
АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____	АТ диастолічне _____
Пульс _____	Пульс _____	Пульс _____	Пульс _____
ЦВТ _____	ЦВТ _____	ЦВТ _____	ЦВТ _____
Методика _____	Методика _____	Методика _____	Методика _____
Заміщення _____	Заміщення _____	Заміщення _____	Заміщення _____
Глюкоза _____	Глюкоза _____	Глюкоза _____	Глюкоза _____
Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____	Ca ²⁺ _____
K ⁺ _____	K ⁺ _____	K ⁺ _____	K ⁺ _____
Na ⁺ _____	Na ⁺ _____	Na ⁺ _____	Na ⁺ _____
НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____	НСО ⁻ _____
УФ _____	УФ _____	УФ _____	УФ _____
t [°] C _____	t [°] C _____	t [°] C _____	t [°] C _____
Швидкість діал.	Швидкість діал.	Швидкість діал.	Швидкість діал.
Швидкість крові	Швидкість крові	Швидкість крові	Швидкість крові
Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____	Антикоагулянт _____
Медсестра _____	Медсестра _____	Медсестра _____	Медсестра _____
Лікар _____	Лікар _____	Лікар _____	Лікар _____

© Шило В. Ю., Денисов А. Ю., 2010

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. Ю. ШИЛО¹, А. Ю. ДЕНИСОВ¹⁻²

ВЕНОФЕР В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

V. YU. SHILO¹, A. YU. DENISOV¹⁻²

VENOFER IN ANEMIA MANAGEMENT IN ESRD PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

¹ Центр Диализа при ГКБ № 20, Москва;² Центральная клиническая больница МЦ УД Президента РФ, Москва, Россия.

Ключевые слова: нефрогенная анемия; сахарат железа; эпоэтин бета; рекормон; хроническая почечная недостаточность.

Резюме. Проспективное, контролируемое, параллельное 6-тимесячное исследование эффективности венофера у больных на программном гемодиализе.

Summary. Prospektive, controlled, parallel, 6-th monthly study of efficiency of venofer in ESRD patients on maintenance hemodialysis.

Введение. Анемия весьма характерна для больных на программном гемодиализе и в той или иной степени выраженности наблюдается примерно у 90% пациентов. Ее основными причинами являются недостаток выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО), уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (гемолиз), и, наконец, дефицит железа, имеющий множественный генез [1]. Коррекция анемии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на заместительной почечной терапии не только улучшает реабилитацию и качество жизни больных на программном гемодиализе, но и непосредственно влияет на заболеваемость и смертность диализных больных, главным образом вследствие уменьшения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом повлияло на практику лечения анемии у диализных больных, и в целом изменило представление об адекватности заместительной почечной терапии. Однако у части больных введение рчЭПО не приводит к желаемому повышению уровня гемоглобина, несмотря на увеличение его дозы. Полагают, что наиболее часто причинами такой резистентности к препаратам рчЭПО является дефицит железа. Важнейшими причинами дефицита железа у больных на программном гемодиализе являются хронические, в

том числе скрытые, кровопотери, снижение кишечной адсорбции железа, а также повышенная потребность в нем на фоне лечения препаратами ЭПО. Как показали проведенные исследования, только внутривенные препараты железа способны эффективно восполнять его запасы в организме диализных больных. На сегодняшний день единственным препаратом внутривенного железа, официально разрешенным к применению в Российской Федерации, является препарат венофер (железо [III] - гидроксид сахарозный комплекс), производитель - фирма Vifor, Швейцария [3].

Эффективность и безопасность препарата венофер продемонстрирована преимущественно в зарубежных исследованиях. В единичных публикациях в отечественной литературе, основанных на ретроспективном анализе данных, отмечается, что при сочетанном применении препаратов рчЭПО и венофера удастся не только добиться лучшей коррекции анемии, но и существенно снизить дозу дорогостоящих препаратов ЭПО. Однако, до настоящего времени эффективность и безопасность препарата венофер в России не изучена в проспективном, контролируемом исследовании.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность препарата венофер в лечении анемии почечного генеза у больных на программном гемодиализе в проспективном, контролируемом, рандомизированном, интервенционном клиническом исследовании, сравнивая группу больных, получавших лечение рчЭПО в сочетании с венофером, с больными, получавшими только препарат рчЭПО.

В задачи исследования входило оценить эффективность препарата венофер по уровню гемоглобина и основным показателям обмена железа, достигнутому в группах сравнения к концу исследования, оценить безопасность препарата по числу побочных эффектов, а так-

Центр Диализа при ГКБ № 20,
Ленская ул., 15 – 4,
Москва, 127389.
e-mail: nephrolog@mail.ru

же проанализировать изменение дозы рчЭПО у больных обеих групп в ходе исследования.

Материал и методы

В основу работы легли данные обследования 40 пациентов, находящихся на программном гемодиализе в Центре Диализа при ГКБ №20, в возрасте от 21 до 64 лет, средний возраст составил $48,5 \pm 2,3$ лет, из них мужчин 22, женщин 18.

Гемодиализ (ГД) больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4-4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» фирмы Fresenius (F4008 S) и B. Braun (Dialog) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедура осуществляется на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 (все - серии HPS, Fresenius), клиренс которых по мочеvine *in vivo* составил, соответственно, от $196 \pm 9,0$ до $234 \pm 11,0$ мл/мин. Скорость кровотока составляла 350 ± 27 мл/мин, поток диализирующего раствора - 500 мл/мин (у небольшой части больных - 800 мл/мин). Полученная доза диализа (индекс $spKT/V$) составляла не менее 1,2 по логарифмической формуле Дж. Дуагирдаса.

Протокол исследования: Критерием включения в исследование явилось наличие анемии почечного генеза ($Hb < 12$ г/дл) у стабильных пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в возрасте от 18 до 70 лет. В исследования не включались больные с тяжелыми формами вторичного гиперпаратиреоза ($PTH > 800$ пг/мл), тяжелыми острыми инфекционными заболеваниями, декомпенсацией (обострением) сопутствующих хронических болезней, больные, перенесшие переливание крови и/или хирургические вмешательства менее чем за 3 мес до начала исследования, больные со средней и тяжелой степенью белково-энергетической недостаточности, а также больные, у которых имелись основания предполагать наличие анемии не почечного генеза (больные с системными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, гемоглобинопатиями и т.д.). Все больные были рандомизированы в 2 группы, не различавшиеся по полу, возрасту, уровню гемоглобина и показателям обмена железа. Первую составили 20 пациентов, которым проводилось одновременное лечение венофером и препаратом рчЭПО эпоэтином бета (Рекормон, фирма Roche, Швейцария). Вторую (контрольную) группу составили 20 пациентов, которым проводилось лечение только препаратом Рекормон. Из исследования выбыли 2 пациента, которым в ходе исследования была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Таким образом, протокол исследования полностью завершен у 38 пациентов. Продолжительность исследования составила 6 мес. Гемоглобин и показатели

обмена железа (ферритин сыворотки, % насыщения трансферрина, уровень железа сыворотки) определялись ежемесячно в независимой лаборатории "In Vitro".

Доза венофера определялась следующим протоколом:

- ферритин сыворотки < 200 мг/л — вводилось в/в 100 мг венофера в неделю;
- $200 \text{ мг/л} < \text{ферритин сыворотки} < 400 \text{ мг/л}$ - 100 мг венофера 1 раз в 2 нед;
- $400 \text{ мг/л} < \text{ферритин сыворотки} < 800 \text{ мг/л}$ - 100 мг венофера 1 раз в мес;
- ферритин сыворотки > 800 мг/л: венофер не вводился.

Венофер вводился шприцем внутривенно медленно (в течении 5 мин) в венозный порт диализной магистрали за 30 мин до окончания сеанса гемодиализа.

Рекормон в шприцах-тюбиках по 2000 МЕ вводился подкожно в конце каждой процедуры диализа по следующей схеме: начальная доза составляла от 6000 до 12000 МЕ в неделю, в зависимости от уровня гемоглобина и была стабильной на протяжении 2 - 3 мес, предшествующих исследованию. В дальнейшем ежемесячно проводилась коррекция дозы. При $Hb < 11$ г/дл - доза увеличивалась на 25-50%; $11 \text{ г/дл} < Hb < 13 \text{ г/дл}$ — доза снижалась на 25-50%; $Hb > 13$ г/дл — рекормон временно не вводился.

Статистический анализ проводился с использованием прикладного пакета программ Statistica 6,0. Определяли средние значения (M), стандартное отклонение (Sd), стандартную ошибку средней величины (m), медиану распределения (Med). Достоверность различий оценивали при помощи парного непараметрического t критерия Стьюдента с поправкой Крускала-Уоллиса при множественных сравнениях, и непарного непараметрического U критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования.

К началу исследования лишь около четверти больных обеих групп имели значения гемоглобина, достигшие целевых ($Hb > 11$ г/дл): 6 пациентов из 20, получавшие только рекормон, и 4 пациента из 18 в группе, получавшей одновременно венофер + рекормон. К концу исследования (через 6 мес) целевого значения гемоглобина достигли только 6 из 20 пациентов контрольной группы, в то время как в группе венофера у подавляющего большинства больных (15 из 18) удалось достичь целевого гемоглобина.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, в группе больных, получавших только Рекормон, к 6 месяцу не отмечено достоверных различий достигнутого уровня гемоглобина по сравнению с исходным.

Таблиця 1

Динамика основных показателей больных обеих групп

Показатель	Время наблюдения, мес					
	0		3		6	
	Контроль	Венофер	Контроль	Венофер	Контроль	Венофер
Гемоглобин, г/дл	9,9 (10,4) ±1,52	10,0 (10,1) ±1,08	10,3 (10,6) ±1,32	10,8 (10,8) ±1,17	10,2 (10,6) ±1,19	11,3 (11,3) ±1,28**
Ферритин, мкг/л	338,0 (303) ± 217,9	318,3 (302) ± 190,5	347,6 (320) ± 224,3	369,5 (368) ± 187,5	357,7(308) ± 291,4	516 (501) ± 255,3**
% насыщения трансферрина	24,8 (25,2) ±7,1	21,3 (19,7) ±6,6	26,7 (25,3) ±13,2	29,0 (30,6) ±11,0	28,1 (27,5) ±11,2	33,7 (29,8) ±17,5*
Железо сыворотки, мкг/л	12,2 (12,2) ±3,5	11,6 (11,7) ±3,4	11,1 (10,9) ± 4,2	12,8 (13,5) ± 4,5	12,2 (12,4) ±4,1	12,7 (11,5) ± 5,6
Доза ЭПО, ЕД/нед.	7700(6000) ±4366	8285(6000) ± 3363	7600(6000) ±4400	6892(6000) ± 3271	7400(6000) ±4500	5280(4000) ±3206
Доза ЭПО, Ед/кг/нед.	107,2(89,0) ± 54,9	124,7 (93) ± 64,0	106,8(87,2) ± 55,3	98,5 (85,2) ± 57,1	104,9(79,47) ± 63,7	76,5 (62) ±46,1**

Примечание: приведены средние значения ± стандартное отклонение. В скобках дано значение медианы. * - достоверное отличие от мес 0 ($p < 0,05$); ** - достоверные различия от мес 0 и от контроля в мес 6 ($p < 0,05$).

Напротив, в группе больных, получавших одновременно рекормон и препарат внутривенного железа венофер, наблюдается достоверное увеличение этого показателя как по срав-

нению с исходным значением, так и уровнем, достигнутым у больных контрольной группы (рис. 1).

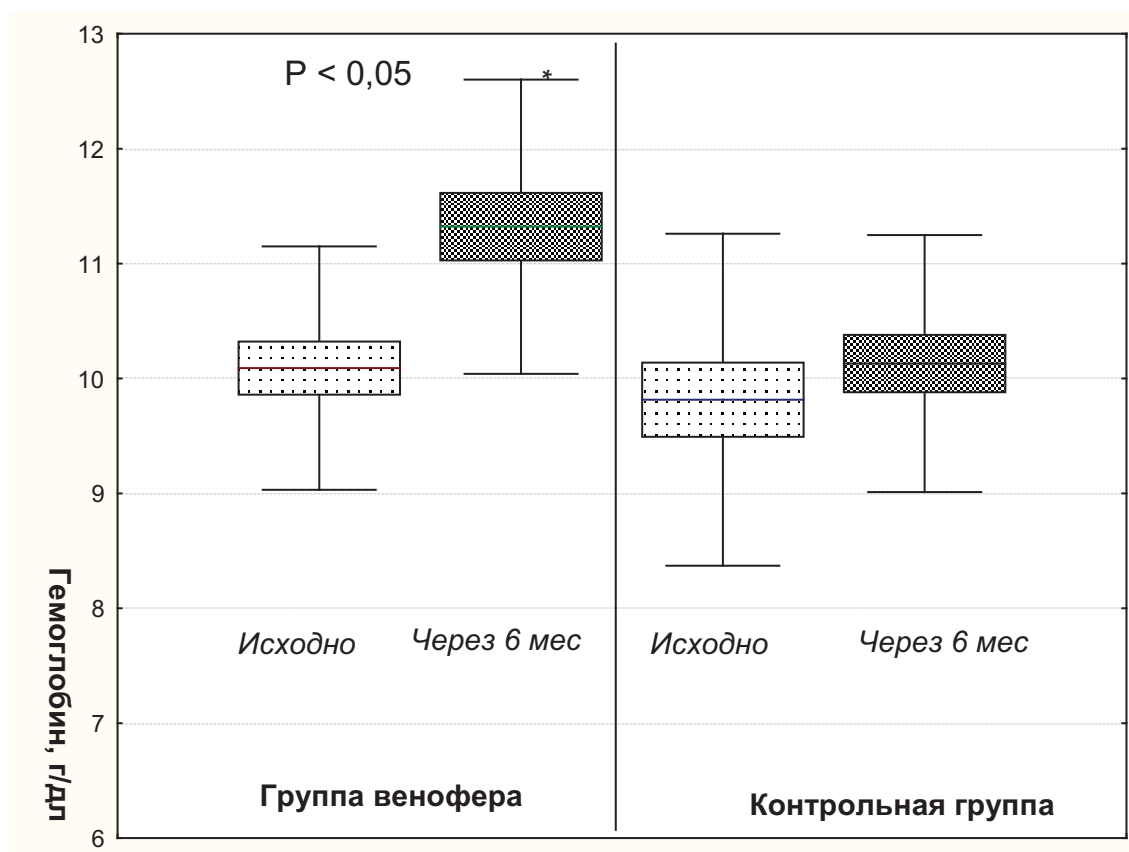


Рис. 1. Показатель гемоглобина, достигнутый в сравниваемых группах.

Примечание: Данные представлены в виде $M \pm m \pm Sd$. * - достоверное отличие от исходного показателя.

По данным, представленным в таблице 1 можно проследить динамику исследуемых показателей обмена железа у обследованных больных. К началу исследования больные обеих групп имели существенные индивидуальные различия как по уровню ферритина сыворотки (от 29 до 1330 мкг/мл), отражающему общие запасы железа в организме, так и по проценту насыщения трансферрина (от 15 до 43%), свидетельствующему о величине метаболически активного пула железа в циркуляции, связанного с белком-переносчиком в доступной для кроветворения форме. Характерно, что оба этих критерия не коррелировали между собой, что лишний раз подчеркивает то обстоятельство, что данные показатели являются независимыми индикаторами, отражающими различные аспекты единого постоянно протекающего процесса обмена железа в организме. У части больных с высоким уровнем ферритина отмечались низкие уровни % насыщения трансферрина, что свидетельствует о функциональном дефиците железа вследствие нарушения его обратного захвата из тка-

ней (так называемый ретикуло-эндотелиальный блок), что нередко наблюдается у больных на программном диализе.

В начале исследования нами не выявлено достоверных различий по ферритину сыворотки и % насыщения трансферрина между обследованными группами. В ходе исследования в группе больных, получавших внутривенный препарат железа венофер, отмечено достоверное увеличение содержания как ферритина сыворотки (рис. 2), так и % насыщения трансферрина (табл. 1). Более значимым был прирост ферритина сыворотки (примерно на 60%), в то время как процент насыщения трансферрина возрос только на 25%. При этом дозы венофера были относительно небольшими и составляли 200 - 400 мг железа в месяц в начале исследования, снизившись к его концу до 100 - 200 мг. В контрольной группе больных, получавших Рекормон в качестве монотерапии, изменения концентрации ферритина сыворотки и % насыщения трансферрина в ходе исследования оказались недостоверными (табл. 1).

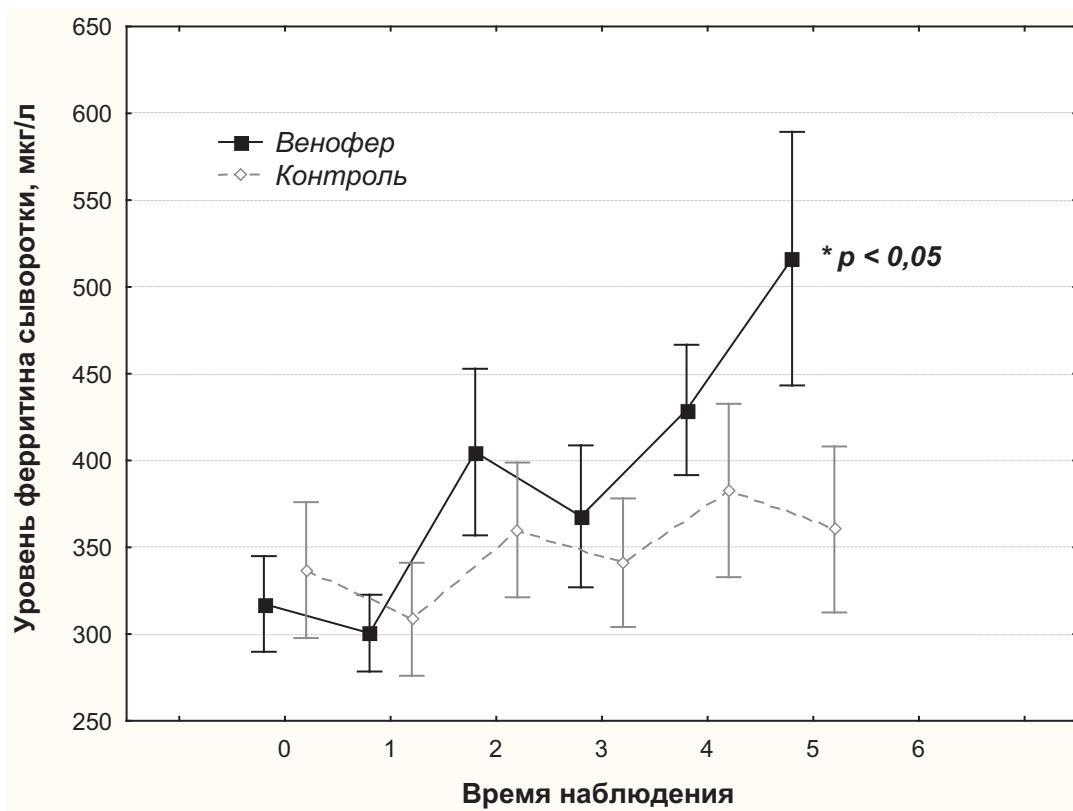


Рис. 2. Динамика уровня ферритина сыворотки у больных обеих групп.

Не менее важными были и качественные изменения состояния обмена железа в обследованных группах. Если к началу исследования признаки абсолютного, либо относительного дефицита железа наблюдались более чем у половины больных обеих групп, то к 6 месяцу в группе венофера все больные имели оптимальные показатели обмена железа, в то

время как в контрольной группе число больных с функциональным дефицитом железа возросло до 70%.

При анализе изменений содержания железа в сыворотке не выявлено достоверных различий, как в контрольной группе, так и в группе венофера. Это лишний раз подтверждает, что определение только лишь железа сыворотки не

позволяет судить о запасах железа или выявить его дефицит. Данный показатель должен рассматриваться только в комплексе с другими показателями состояния обмена железа.

В ходе исследования не зарегистрировано случаев анафилактических, либо анафилактоидных реакций и других серьезных побочных эффектов. Из несерьезных эффектов, которые могли быть связаны с приемом препарата, отмечались головная боль (2 случая), нарушение стула (1 случай). Во всех перечисленных случаях возникшие симптомы разрешались спонтанно, не повторялись и не требовали лечения, корректировки дозы либо отмены препарата. Связь с приемом препарата расценена как сомнительная, так как подобные симптомы наблюдались у этих больных и до начала

терапии. В целом же стоит отметить, что венофер является исключительно безопасным препаратом железа для внутривенного введения и при соблюдении правил техники введения препарата побочные эффекты крайне редки, что подтверждается данными настоящего исследования.

В заключение, на рис. 3 представлены средние дозы эритропоэтина в начале и к концу исследования у больных обеих групп. Как видно из представленных данных, доза рекорма, рассчитанная на 1 кг веса тела, у больных группы венофера снизилась примерно на треть (медиана дозы снизилась с 93 до 62 МЕ/кг), в то время как у больных контрольной группы, получавших только рекормон, достоверного снижения дозы не отмечено.

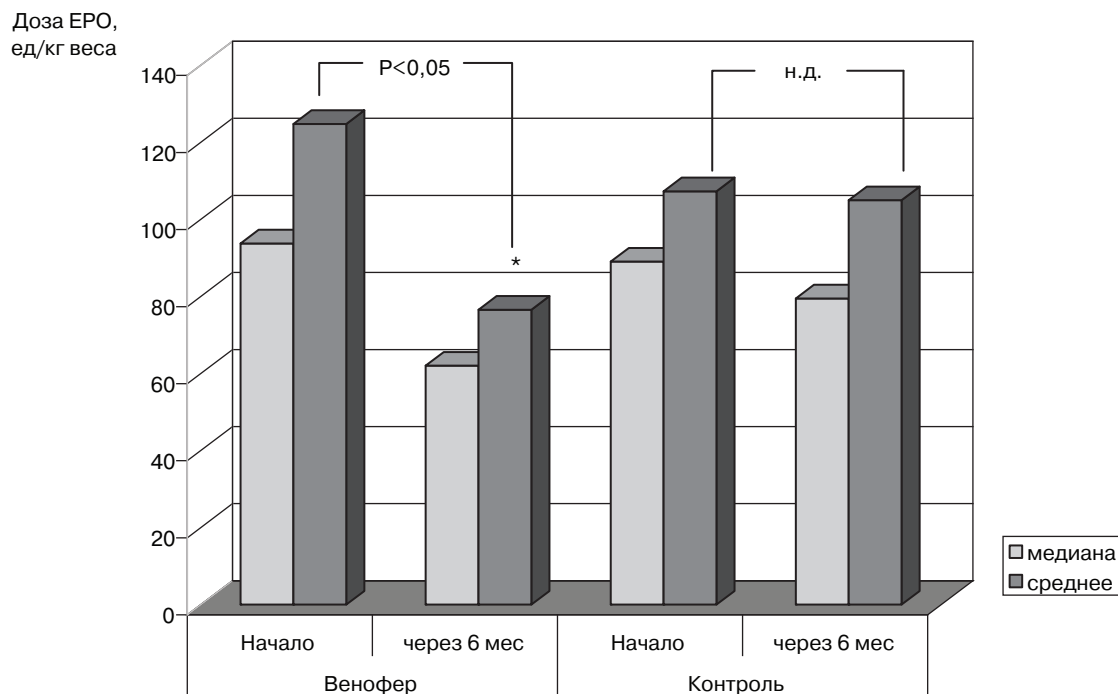


Рис. 3. Дозы рекорма в начале и в конце исследования у больных обеих групп.

Нами выявлена обратная корреляция средней силы между уровнем ферритина сыворотки и дозой рекорма ($r = -0,62$; $p < 0,05$), и слабая корреляция между уровнем ферритина сыворотки и уровнем гемоглобина ($r=0,29$). Примечательно, что в исследовании Richardson (2001) корреляция между медианой дозы гемоглобина и медианой уровня ферритина сыворотки за каждый месяц исследования достигла $-0,93$ при $p<0,01$ [14].

Таким образом, оптимизация запасов железа в организме при помощи препарата венофер не только позволяет улучшить результаты лечения анемии у больных на программном диализе, но и снизить потребность в дорогостоящих препаратах рчЭПО.

Обсуждение. Как продемонстрировали результаты нашего исследования, венофер быстро и эффективно устраняет имеющийся дефицит железа, улучшая в целом результаты лечения анемии. Полученные нами результаты в целом хорошо согласуются с данными литературы. Эффективность препарата внутривенного железа Венофер доказана на большом клиническом материале в проспективных, контролируемых, рандомизированных исследованиях. В исследовании Yavuz и соавт. [17] было продемонстрировано, что одновременное введение сахарозного комплекса железа (венофер) статистически значимо снижает дозу рчЭПО, особенно при поддерживающем лечении. Лечение пациентов с недостаточностью железа с помощью в/в введе-

ния железа в сочетании с низкими дозами рчЭПО позволяет устранить анемию в более короткие сроки. MacDougall в 1999 году предложил простой, практичный и легкий для применения метод в/в введения железа в зависимости от показателей гемоглобина и ферритина сыворотки, с целью снижения дозы рчЭПО у больных, находящихся на гемодиализе, в течение 12 месяцев. Протокол исследования предусматривал, что больным с уровнем ферритина 150 -1000 мкг/л еженедельно в/в струйно вводили 100 мг венофера. Лечение железом прекращали, если уровень ферритина превышал 1000 мкг/л. В том случае, когда концентрация ферритина определялась ниже 150 мкг/л, предпринималась более агрессивная терапия железом для того, чтобы удовлетворить требованиям стандартного протокола. В течение года после внедрения этого практичного и простого метода в/в введения железа, наблюдалось неуклонное повышение средней концентрации гемоглобина с 96 ± 20 г/л до 107 ± 19 г/л, $p < 0,005$. Использование метода регулярного в/в введения железа сопровождалось значительным увеличением концентрации ферритина сыворотки с 214 ± 246 мкг/л до 564 ± 350 мкг/л, $p < 0,0001$. Средняя доза рчЭПО за исследуемый период значительно снизилась с 13277 ± 6337 МЕ/неделя до 8976 ± 6158 МЕ/неделя, $p < 0,0005$. Таким образом, снижение потребности в рчЭПО на 32% привело к значимому удешевлению лечения [12]. Сходные результаты, в которых удалось продемонстрировать существенное снижение расходования препаратов ЭПО при адекватной внутривенной терпимости железом, получили подтверждение в исследованиях Descombes [8], Richardson [14]. Наиболее значительное снижение дозы ЭПО (на 61% при присоединении сахарата железа к терапии ЭПО и на 76% при одновременном начале терапии венофером + ЭПО) продемонстрировано в сложном по протоколу 12-месячном исследовании Silverberg et al. [15]

Появились первые публикации о применении венофера у больных на гемодиализе и в отечественной литературе. Так, в ретроспективном исследовании 59 пациентов, находящихся на программном гемодиализе, из которых 16 пациентов получали венофер, Бирюкова Л.С. и соавт. [2] показали, что прирост гемоглобина наблюдался только у тех больных, которым вместе с ЭПО вводился венофер, независимо от того, имелся ли у них исходный дефицит железа. Хороший эффект терапии позволил уменьшить дозу рчЭПО. В другом исследовании у 158 пациентов на программном гемодиализе в течение 4 мес применяли препараты железа внутрь, которые не смогли обеспечить ни оптимальных показателей обмена железа, ни прироста уровня гемоглобина. Только внутривенное введение препарата венофер в последующие 7 мес по-

зволило достичь целевого гемоглобина у большинства больных, увеличить долю больных с адекватными запасами железа до 80%, и снизить потребность в ЭПО с 5130 до 3030 МЕ/нед [4].

В отличие от других препаратов внутривенного железа, в первую очередь декстрана, венофер зарекомендовал себя как исключительно безопасный препарат. Очень низкая частота возникновения анафилактикоидных реакций была подтверждена исследованием, проходившем в 61 центре США. На фоне введения 8590 доз сахарата железа 665 больным, находящимся на гемодиализе, не было отмечено ни одного нежелательного явления [11]. Использование венофера несомненно, жизненно важно для пациентов с подтвержденной непереносимостью к декстрану железа. Прямая оценка безопасности применения сахарозного комплекса железа у таких больных была проведена Van Wyck с соавт. [16] в открытом, проспективном исследовании у 23 пациентов, имевших в анамнезе гиперчувствительность к декстрану железа. В общей сложности было введено 223 дозы сахарозного комплекса железа. Не было зарегистрировано серьезных лекарственных реакций, в том числе и гипотензивных, часто наблюдающихся на фоне введения декстрана железа. Ни один пациент не прервал участия в исследовании из-за нежелательных явлений. Charytan с соавт. проанализировали результаты многоцентрового исследования, проводившегося у 66 больных, страдающих железодефицитом и непереносимостью декстрана или глюконата железа, а также обоих препаратов. Этим пациентам внутривенно капельно вводили сахарозный комплекс железа в кумулятивной средней дозе 1000 мг. Лишь у одного больного развилось серьезное нежелательное явление на препарат, которое было купировано введением антигистаминных средств [7]. Таким образом, можно сделать вывод, что сахарат железа является самым безопасным препаратом внутривенного железа на сегодняшний день [18]. Настоящее исследование и наш многолетний клинический опыт, насчитывающий не менее 10000 введений препарата венофер в течение 3 лет свыше 300 пациентам, свидетельствует об исключительной безопасности данного препарата. При соблюдении техники медленной инфузии (100 мг должны вводиться медленно, оптимально в течение 5 мин, минимально 2 мин) какие бы то ни было побочные эффекты крайне редки, и не требуют отмены препарата, либо пересмотра его дозы. Проведение тест-дозы перед первым введением препарата в настоящее время экспертами признается излишним.

Безопасность препарата венофер обусловлена в первую очередь химической структурой его молекулы. Активным веществом препарата венофер является железо(III)-гидроксид сахарозный комплекс, состоящий из полинукле-

арного комплекса железа, аналогичного ферритину. Венофер содержит железо в неионной форме в виде водорастворимого сахарозного комплекса гидроокиси железа (III). Железо в многоядерной оболочке включено в структуру, напоминающую ферритин физиологического происхождения. Ядра многоядерного железа (III)—гидроксидного комплекса снаружи окружены большим количеством молекул сахарозы. Таким образом, формируется комплекс железа с большой молекулярной массой, равной примерно 43 кДа, имеющий большое ядро, обеспечивающий его более высокую стабильность, чем например глюконата железа. Стабильность комплекса идеально соответствует физиологическим процессам утилизации железа и гарантирует отсутствие высвобождения свободных ионов железа в физиологических условиях. Поэтому местные реакции и другие нежелательные явления возникают крайне редко [3].

Как уже было отмечено, наиболее частой причиной недостаточного ответа на терапию ЭПО является дефицит железа. Дефицит железа

может иметь место и к началу лечения ЭПО, но чаще он развивается в ходе терапии, как вследствие быстрой утилизации запасов железа в организме, так и в результате кровопотерь. Дефицит железа особенно характерен для пациентов на гемодиализе, и развивается в первую очередь из-за потери крови. При этом суммарные потери железа больными на гемодиализе оцениваются в среднем около 1,5 – 2 г в год, хотя могут быть и более значительными, поэтому для их адекватной коррекции требуются препараты внутривенного железа, в то время как больные на перитонеальном диализе в ряде случаев могут обходиться пероральными лекарственными формами [5]. Различают абсолютный и функциональный дефицит железа. Под абсолютным дефицитом подразумевают общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Абсолютный дефицит железа может развиваться у пациентов в процессе лечения ЭПО, если к началу терапии запасы железа находились на низком уровне (табл.2).

Таблица 2

Оценка запасов железа в организме (EBPG - K/DOQI)

Показатель	Дефицит железа	Оптимальные значения
Ферритин сыворотки	< 100 мкг/л	200 - 500 мкг/л, (K/DOQI - 800 мкг/л)
% насыщения трансферрина	< 20%	30 % -40 %
% гипохромных эритроцитов	> 10%	< 2,5%

Потребность в железе на фоне лечения рчЭПО повышается, что приводит к дальнейшему истощению запасов железа в организме. После внутривенного введения рчЭПО происходит повышение скорости эритропоэза и соответственно, мобилизации запасов железа. В такой ситуации дефицит железа может наблюдаться даже при нормальных его запасах в организме. Этот феномен называется «функциональным дефицитом железа» и клинически проявляется низким уровнем сатурации трансферрина, несмотря на нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке крови. Функциональный дефицит железа является наиболее частой причиной недостаточной эффективности ЭПО терапии. Кроме того, лечение функционального дефицита железа обеспечивает оптимизацию ЭПО терапии и предотвращает расход данного препарата. Для оценки запасов железа в организме не реже, чем 1 раз в 3 месяца [9], рекомендуется определение сывороточной концентрации ферритина, процента насыщения трансферрина и числа гипохромных эритроцитов (табл. 2). Последние два показателя отражают развитие функционального дефицита железа у диализных

пациентов. Однако ни один тест не позволяет точно оценить дефицит железа у пациентов в данной популяции, и данные показатели позволяют лишь ориентировочно оценить статус железа. На уровень ферритина и трансферрина могут оказывать влияние многие факторы, не имеющие отношение к обмену железа, в первую очередь инфекции, воспаление и нутриционный статус. Оба этих белка относятся к реактантам острой фазы, причем если уровень ферритина при воспалении повышается, то трансферрина снижается [13]. Результаты данных тестов должны интерпретироваться в контексте эффективности рчЭПО. К тому же наборы для определения сывороточного железа обычно измеряют не только железо, связанное с трансферрином, но и железо в составе лекарственных препаратов. Поэтому при использовании этих наборов происходит переоценка уровня сатурации трансферрина. Поэтому тесты, оценивающие статус железа, рекомендуют проводить не ранее 2 недель после введения внутривенного железа [5].

Нередко возникает вопрос, следует ли вводить железо анемичным пациентам, если уро-

вень ферритина превышает 800 мкг/л, а процент насыщения трансферрина меньше или равен 20? Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Большинство авторов склоняется к тому, что высокий ферритин и низкий трансферрин отражают наличие острого или хронического воспалительного процесса, и в этой ситуации дальнейшее введение железа бесполезно и не приведет к увеличению гемоглобина. Ее в частности разделяет Fishbane (2003), который не нашел убедительных доказательств целесообразности введения железа в плане роста гемоглобина, либо снижения дозы ЭПО, при уровне ферритина, превышающем 500 мкг/л [10]. Другая точка зрения состоит в том, что данное состояние рассматривается как функциональный дефицит железа вследствие блокады высвобождения и реутилизации железа, накопленного в ретикуло-эндотелиальной ткани. Это косвенно доказывает ряд публикаций, в которых введение аскорбиновой кислоты приводило к мобилизации железа из его депо и его включение в состав гемоглобина. Обмен железа и аскорбиновой кислоты тесно связаны между собой. У больных с высоким уровнем ферритина тканевая концентрация аскорбиновой кислоты нередко снижена, возможно, вследствие ее катаболизма ионами железа. Обладая мощным антиоксидантным действием, аскорбиновая кислота способствует мобилизации запасов железа из ретикуло-эндотелиальной ткани. Вместе с тем, аскорбиновая кислота в организме превращается в оксалат, который плохо диализируется, в связи с чем ее дозы у больных на гемодиализе не должны превышать 150 мг/сутки [13]. Сторонники введения железа у анемичных больных с высоким уровнем ферритина также опираются на исследования Besarab et al (2000), в котором увеличение насыщения трансферрина с 20% до 30 - 50% приводило к неуклонному повышению уровня гемоглобина, несмотря на то, что ферритин сыворотки превышал 800 мкг/л [6]. Большинство экспертов в таких случаях допускают возможность пробного введения препаратов железа, при исключении воспалительного процесса и ежемесячном мониторинге основных показателей красной крови и обмена железа. В спорных случаях могли бы помочь новые маркеры выявления дефицита железа, такие как содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) и растворимый компонент рецепторов трансферрина (sTfR), которые менее зависимы от наличия инфекции, воспаления, либо сопутствующих заболеваний печени [13]. О том, насколько надежны данные индикаторы в оценке дефицита железа, должны показать дальнейшие исследования.

Заключение. Ни в коей мере не умаляя ведущую роль недостаточной выработки эндогенного ЭПО в патогенезе анемии почечного генеза,

нельзя не признать тот факт, что дефицит железа является наиболее распространенным лимитирующим фактором в коррекции анемии у больных на программном гемодиализе. При этом, как подтвердили результаты нашего исследования, наиболее часто наблюдается функциональный дефицит железа, который развивается в процессе терапии препаратами ЭПО, несмотря на адекватные запасы железа по показателю ферритина сыворотки. Внутривенное введение препарата венофер позволяет быстро и эффективно устранить дефицит железа, делая его доступным для гемопоэза. Сочетанное применение венофера с препаратами рчЭПО позволяет достичь целевых значений гемоглобина у подавляющего большинства больных, обеспечивает достоверный прирост гемоглобина по сравнению с монотерапией рчЭПО, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и позволяет примерно на 30% уменьшить расходование дорогостоящих препаратов ЭПО.

ВЫВОДЫ

1. Дефицит железа, наблюдаемый на фоне лечения препаратами рчЭПО, является лимитирующим фактором в коррекции анемии у больных на программном гемодиализе.
2. Венофер быстро и эффективно восполняет запасы железа у пациентов на гемодиализе, достоверно увеличивая уровень ферритина сыворотки и % насыщения трансферрина.
3. Венофер в сочетании с препаратами рчЭПО более эффективен в коррекции анемии у больных на программном диализе, чем монотерапия рчЭПО. Применение венофера позволяет существенно уменьшить дозу дорогостоящих препаратов ЭПО и вместе с тем добиться лучшего гемопоэтического эффекта.
4. При соблюдении правильной техники введения Венофер является исключительно безопасным препаратом, практически не имеющим побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В. М. Уремия и эритропоэтин / В. М. Ермоленко, М. А. Иващенко. - Москва : 2000. - 104 с.
2. Бирюкова Л. С. Использование Венофера для лечения анемии при хронической почечной недостаточности / Л. С. Бирюкова, Н. Федорова, В. В. Кирхман, А. И. Ушакова, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2003. - 5, № 1. - С. 55-58.
3. Венофер. Монография по препарату. - М. : Vifor Int, 2001.

4. *Фесюк А. Ф.* Применение препарата «Венофер» для коррекции дефицита железа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А. Ф. Фесюк, А. Ю. Мордик, Е. В. Борисова, А. В. Борисов, Е. В. Ловчинский // *Терапевтический архив.* - 2003. - № 8. - С. 59-61.
5. *Фишбейн С. и Паганини Э. П.* Гематологические аномалии. В кн. : *Руководство по диализу.* Ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3 изд. / Пер. с англ. под ред. А. Ю. Денисова и В. Ю. Шилов. Тверь: Триада, 2003. - 528-546.
6. *Besarab A.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients / A. Besarab [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2000 - 11 (3). - P. 530-538.
7. *Charytan C.* Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. North American clinical trial / C. Charytan [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2001. - 37 (2). - P. 300-307.
8. *Descombes E.* Improved response to erythropoietin therapy with long-term continuous iron supplementation / E. Descombes, G. Fellay // *Nephron.* - 2000. - 84 (2). - P. 196-197.
9. *European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure Nephrol Dial // Transplant.* - 1999. - 14 [Suppl 5]. - P. 5-32.
10. *Fishbane S.* Safety in iron management / S. Fishbane // *Am. J. Kidney Dis.* - 2003. - 5 (Suppl 18-26). Review.
11. *Lunde N.* Safety of iron sucrose in the general hemodialysis population / N. Lunde J. [et al.] // *Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - 12. - 359A-360A.
12. *Macdougall I. C.* Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit / I. C. Macdougall [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 1999. - 34 (4 Suppl 2). - S 40-46.
13. *Nissenson A. R.* Controversies in iron management / A. R. Nissenson, C. Charytan // *Kidney Int. Suppl.* - 2003. - (87). - S. 64-71.
14. *Richardson D.* Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients / D. Richardson [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2001. - 38 (1). - P. 109-117.
15. *Silverberg D. S.* Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients / D. S. Silverberg [et al.] // *Nephron.* - 1996. - 72 (3). - P. 413-417.
16. *Van Wyck D. B.* Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran : North American clinical trial / D. B. Van Wyck [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - 36. - P. 88-97.
17. *Yavuz P.* The intravenous iron therapy decrease the cost of recombinant human erythropoietin / P. Yavuz // *Abstracts of XXXV Congress ERA / EDTA.* - 1998.
18. *Yee J., Besarab A.* Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new / J. Yee, A. Besarab // *Am. J. Kidney Dis.* - 2002. - 40 (6). - P. 1111-1121.

Надійшла до редакції 19.04.10

Прийнята до друку 13.05.10

© Зограб'ян Р. О., 2010

Р. О. ЗОГРАБ'ЯН
ЗАСТОСУВАННЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ БЛОКАТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІН-2 РЕЦЕПТОРІВ
ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

R. O. ZOGRABIAN
MONOCLONAL LYMPHOCYTE INTERLEUKINE-2 RECEPTOR BLOCKERS
IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Національний інститут хірургії та трансплантології
ім. О.О. Шалімова, НАМН України, м. Київ

Ключові слова: трансплантація нирки, імуносупресивна терапія, зенапакс.

Резюме. Предупреждение кризов острого отторжения является важным направлением в борьбе за повышение выживаемости почечного аллотрансплантата (ПАТ). Проведен ретроспективный анализ течения посттрансплантационного периода у 99 реципиентов ПАТ: 36 пациентов (исследуемая группа) получали 4-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой наряду с циклоспорином (сандиммун неорал), мофетила микофенолатом (селлсепт) и метилпреднизолоном входил моноклональный блокатор рецепторов к интерлейкину-2 даклизумаб (зенапакс), вводившийся внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела 3 — 5 раз с интервалом в 2 недели. Группу сравнения составили 63 реципиента ПАТ, которые получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (те же препараты, кроме даклизумаба). Установлено, что даклизумаб уменьшает частоту и степень тяжести кризов острого отторжения ПАТ, о чем свидетельствуют меньшее количество ранних и повторных кризов, меньшая доза стероидов, необходимая для их купирования, а также тенденция к снижению частоты тяжелых необратимых и поздних кризов. Кроме того, даклизумаб способствовал повышению как одно-, так и 5-летней выживаемости ПАТ, улучшению показателей функции ПАТ через 1 и 5 лет, снижению частоты развития хронической дисфункции пересаженной почки. Достаточно эффективным было введение 3 доз препарата. Увеличения частоты инфекционных осложнений у больных исследуемой группы и побочного действия препарата во время и после его введения не отмечалось.

Summary. Prevention of acute rejection episodes is an important way to increase renal allograft survival. Retrospective study of posttransplant course was done in 99 renal transplant recipients: 36 patients (study group) got a 4-component immunosuppressive treatment with monoclonal interleukine-2 receptor blocker daclizumab (zenapax) given i.v. in a dose of 1 mg/kg body weight 3 — 5 times with a two weeks interval, cyclosporine, mofetil mycophenolate (cellcept) and methylprednisolon. Control group included 63 patients on triple immunosuppression with the same drugs but daclizumab). The results proved daclizumab to decrease the incidence and severity of renal allograft rejection episodes, the number of puls-dose corticosteroids needed for their treatment, to improve 1- and 5-year graft survival and renal function, to decrease the incidence of chronic allograft dysfunction. Three doses of daclizumab were effective enough, well tolerated and did not increase the incidence of infectious complications.

Вступ. Застосування циклоспорину А в складі 3-компонентної імуносупресивної терапії значно покращило результати алотрансплантації нирки (АТН). Незважаючи на це, кризи гострого відторгнення (ГВ) трансплантату залишаються важливою проблемою в трансплантології, значно погіршуючи як найближчі, так і віддалені результати цієї операції. Дослідженнями різних авторів, в тому числі і нашими, показано, що гостре відторгнення є фактором ризику розвитку хронічної нефропатії трансплантату та його втрати у віддаленому післятрансплантаційному

періоді. Доведено збільшення періоду напівжиття трансплантату в 2 рази та підвищення його функціональної активності, зменшення часу та витрат на післяопераційне лікування хворих в разі відсутності кризів ГВ після операції [1, 2].

Таким чином, профілактика кризів ГВ є важливим напрямком на шляху підвищення виживання ниркового алотрансплантату (НАТ). Але подальше посилення імуносупресії за рахунок підвищення доз препаратів, що використовуються, або введення додаткових компонентів зазвичай не призводить до покращення результатів, тому що при цьому зростає їх токсичність, а через неспецифічність традиційних препаратів розвивається надмірне пригнічення імунної системи, що сприяє розвитку інфекційних ускладнень та пухлин.

Доведено, що в імунологічних реакціях, які розвиваються в організмі під час ГВ, провідне значення має взаємодія інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) з

Зограб'ян Рубен Овакимович
Тел. (050) 311-95-33

високоспецифічним рецептором інтерлейкіну-2 (ІЛ-2Р), який експресується тільки на активованих лімфоцитах [3]. Розроблено препарат даклізумаб (зенапакс виробництва Hoffmann la Roche, Швейцарія) – гуманізоване моноклональне антитіло, яке відповідає людському імуноглобуліну G на 90 відсотків, дія якого направлена на специфічну альфа-субодиницю СД-25, що присутня лише на активованих Т-лімфоцитах. Таким чином, даклізумаб блокує специфічний рецептор до інтерлейкіну-2 та пригнічує специфічну імунну відповідь, яка призводить до гострої реакції відторгнення трансплантату.

Рядом досліджень вже показана ефективність Зенапаксу в профілактиці епізодів ГВ при трансплантації нирки [5, 6, 7]. З 2002 року в відділенні трансплантації нирки Інституту хірургії та трансплантології АМН України розпочато використання цього препарату у складі 4-х компонентної імуносупресивної терапії (ІСТ).

Метою даного дослідження став аналіз ефективності цієї схеми імуносупресивної терапії (ІСТ) (зенапакс, сандімум неорал, селсепт, стероїди) – вплив Зенапаксу на частоту та ступінь важкості епізодів ГВ, виживання та показники функції трансплантованої нирки у віддаленому післятрансплантаційному періоді, причини втрати НАТ та частоту розвитку ускладнень, оскільки точки зору авторів з цього приводу відрізняються [8, 9].

Матеріал та методи

Нами проведено ретроспективний аналіз перебігу післятрансплантаційного періоду в 2-х групах хворих, до складу яких увійшли 99 реципієнтів НАТ. Перша група хворих (дослідна) складалась з 36 осіб, які отримували чотирикомпонентну імуносупресію: даклізумаб (зенапакс),

мікроемульсійну форму циклоспорину (сандімум неорал), мофетилу мікофенолат (селсепт), метілпреднізолон. Друга група хворих, група порівняння, складалась з 63 осіб, які отримували трикомпонентну імуносупресивну терапію (ті самі препарати, виключаючи Зенапакс).

Зенапакс вводили внутрішньовенно крапельно протягом 15 хвилин за 4-24 години до включення нирки в кровообіг в дозі 1 мг/кг маси тіла хворого. Повторні введення здійснювали з інтервалом в 14 діб. Переважно хворі отримували по 3 дози препарату (30 реципієнтів) і лише 6 отримали по 5 доз. Сандімум неорал призначали хворим в дозі 8 мг/кг маси тіла на добу з подальшою корекцією дози для отримання мінімальної концентрації препарату в крові 200-250 нг/мл. Селсепт призначали в дозі 2 г/добу, а метілпреднізолон – 1-1,5 мг/кг маси тіла на добу і поступово знижували дозу до підтримуючої.

Діагностика кризів ГВ базувалась на комплексі клінічно-лабораторних ознак: підвищення температури тіла та артеріального тиску, зменшення діурезу, збільшення розмірів трансплантату (пальпаторно і поданим ультразвукового дослідження), біль під час пальпації та ущільнення трансплантату, підвищення азотемії та індексів судинного опору за даними доплерографії НАТ. В разі виникнення кризи призначалися болюсні внутрішньовенні введення солу-медролу в дозі від 250 мг до 500 мг протягом 3-5 діб.

Дослідна і порівняльна групи були співставні за віком і статтю реципієнтів, характером первинного захворювання нирок, сумісністю по HLA-антигенам, рівню передопераційної підготовки (табл. 1). Співвідношення алотрансплантації нирки від родинних та трупних донорів в обох групах суттєво не відрізнялися. Техніка підготовки донорського органу та проведення операції були однакові в обох групах.

Таблиця 1

Характеристика основної та порівняльної груп реципієнтів НАТ

Показники	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=63)	P
Середній вік хворих, роки	33,2±10	34,8±12	> 0,05
Стать хворих (чол./жін.), %	58,5/41,5	61,3/39,7	> 0,05
Співвідношення донорських органів: родинні/трупні, %	58,5/41,5	43/57	> 0,05
Первинне захворювання нирок:			
- хронічний гломерулонефрит	27 (75%)	48 (76,2%)	> 0,05
- хронічний пієлонефрит	6 (16,7%)	8 (12,7%)	> 0,05
- інші	3 (8,3%)	7 (11,1%)	> 0,05
Повторні трансплантації	3 (8,3%)	3 (4,8%)	> 0,05
Кількість несумісних HLA-антигенів в локусах A,B,Dr	4,2±0,7	3,8±0,8	> 0,05

Результати та їх обговорення

Результати аналізу (табл. 2) свідчать про те, що в групі зенапаксу частота кризів ГВ майже вдвічі нижча, ніж в групі порівняння (16,7% і 29,2% відповідно, $p<0,05$). Сумарна доза солу-медролу, що була необхідна для припинення кризу, в дослідній групі була в 1,5 рази меншою,

ніж в групі порівняння (відповідно, $0,81\pm 0,12$ г і $1,25\pm 0,07$ г, $p<0,05$). Також в дослідній групі не було жодного повторного КВ, в той же час в групі порівняння такі спостерігались, хоча і в невеликій кількості випадків (у 7,9% хворих). Частота незворотніх та пізніх кризів ГВ також мала тенденцію до зменшення (2,8% та 4,8% відповідно, $p<0,1$).

Таблиця 2

Оцінка ефективності даклізумабу у попередженні кризів ГВ у реципієнтів НАТ

Показники	Основна група (I) (n=36)	Група порівняння (II) (n=63)
Частота кризів ГВ НАТ	16,7 (6/36)	30,2 (19/63)*
Сумарна доза солу-медрола, г	$0,81\pm 0,12$	$1,25\pm 0,07^*$
Незворотні кризи ГВ, %	2,8 (1/36)	4,8 (3/63)
Повторні кризи ГВ, %	0	7,9 (5/63)*
Пізні кризи ГВ, %	2,8 (1/36)	4,8 (3/63)
Вживання НАТ протягом 1 року, %	94,4 (34/36)	87,3 (55/63)
Причини втрати НАТ протягом 1 року: Відторгнення, % смерть з функціонуючим НАТ, %	2,8 (1/36) 2,8 (1/36)	4,8 (3/63) 7,9 (5/63)
5-річне виживання НАТ, %	77,8 (28/36)	66,7 (42/63)
Частота розвитку ХДНА, %	11,4 (4/35)	16,4 (9/55)
Креатинін крові через 12 міс., ммоль/л	$0,116\pm 7$	$0,124\pm 8$
Креатинін крові через 60 міс., ммоль/л	$0,120\pm 8$	$0,136\pm 9$
Інфекційні ускладнення	25 (9/36)	27 (17/63)

Примітка: * – різниця між основною групою та групою порівняння статистично достовірна ($p<0,05$).

У групі зенапаксу ми втратили протягом року лише два НАТ, в тому числі 1 – від незворотного кризу ГВ, тому річне виживання НАТ у цих хворих склало 94,4%. В групі порівняння за той же період було втрачено 8 НАТ, в тому числі 3 (4,8%) – внаслідок стероїдорезистентного кризу ГВ. Річне виживання НАТ в цієї групи склало 87,3%. П'ятирічне виживання НАТ в групі зенапакса склало 77,8% проти 66,7% в групі порівняння ($p<0,1$). Тобто мала місце виражена тенденція до збільшення 1- та 5-річного виживання НАТ в дослідній групі. Частота розвитку хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату (ХДНА) та рівні креатиніну сироватки крові через 12 та 60 місяців після АТН в дослідній групі також мали помітну тенденцію до зменшення. Інфекційні ускладнення зустрічались з однаковою частотою в обох групах.

Таким чином, з певною вірогідністю можна говорити, що даклізумаб (зенапакс) зменшує частоту і ступінь важкості кризів ГВ НАТ, про що свідчать менша кількість повторних кризів, менша доза стероїдів, що була необхідна для їх лікування, а також менша частота важких незворотніх та пізніх кризів. Також даклізумаб сприяв

підвищенню як одно-, так і 5-річного виживання НАТ, покращенню показників функції НАТ через 1 та 5 років, зниженню частоти розвитку ХДНА. Останнє можна легко пояснити, оскільки кризи ГВ є значним фактором ризику розвитку ХДНА та втрати його у віддаленому післятрансплантаційному періоді.

Більшість пацієнтів (30/36) основної групи отримала тільки 3 дози зенапаксу, що свідчить про достатню ефективність саме такої кількості введення препарату.

Застосування даклізумабу (зенапаксу) не призвело до збільшення частоти інфекційних ускладнень в основній групі хворих, що може бути обумовлено високою вибірковою дією препарату тільки на лімфоцити, що приймають участь в трансплантаційній реакції. Можливо в цьому плані має значення і зменшення доз глюкокортикостероїдів, що застосовувались у цих хворих для лікування кризів ГВ. Слід додати також і той факт, що в жодному випадку ми не спостерігали побічної дії зенапаксу під час і після його введення.

Ми проаналізували можливість зменшення дози циклоспорину А та його мінімальної кон-

центрації в крові до субтерапевтичного рівня у пацієнтів, які отримали в ранньому після трансплантаційному періоді 4-компонентну ІСТ. У 23 пацієнтів з без кризовим перебігом раннього після трансплантаційного періоду через 14-18 місяців після АТН дозу циклоспорину А було зменшено до мінімальної концентрації препарату в крові (в середньому 45 ± 7 мкг/л) з наступною повною відміною препарату у 4 хворих з морфологічно верифікованою циклоспорин А-асоційованою нефропатією. Термін спостереження за реципієнтами НАТ цієї групи склав від 9 до 43 місяців. У одного пацієнта на етапі зменшення дози циклоспорину А та у одного пацієнту після його повної відміни розвинувся криз ГВ, який в обох випадках вдалося ліквідувати стероїдною пульс-терапією.

Ефективність наших змін підтримуючої імуносупресії оцінювалась нами за співставленням таких параметрів як вміст у крові креатиніну, ШКФ, протеїнурія, показники ультразвукового дослідження НАТ з доплерометрією внутрішньониркового кровотоку, АГ у пацієнтів до та після зменшення дози циклоспорину або його відміни. Через 6 місяців після зниження дози/відміни циклоспорину А виявилось, що ШКФ мала тенденцію до підвищення з 51 ± 23 до 78 ± 13 мл/хв ($p < 0,1$); АТ мав тенденцію до зниження з $132 \pm 15/89 \pm 9$ до $122 \pm 19/89 \pm 6$ мм рт. ст. ($p < 0,1$). Подібна тенденція зміни цих показників спостерігалась і через 1 рік.

ВИСНОВКИ

1. Застосування чотирикомпонентної ІСТ, до складу якої входить моноклональний блокатор рецепторів до ІЛ-2 даклізумаб (зенапакс), циклоспорин А, мофетила мікофенолат (селсепт) і глюкокортикостероїди, є найефективнішою в попередженні розвитку кризів ГВ і підвищенні виживання НАТ, що має медичне і економічне значення.
2. Введення зенапаксу в до- і післятрансплантаційному періоді є абсолютно безпечним, не викликає побічних ефектів і не збільшує частоту інфекційних ускладнень.
3. Застосування 4-компонентної ІСТ дозволяє у реципієнтів з безкризовим перебігом раннього післятрансплантаційного періоду відносно безпечно зменшувати дозу циклоспорину А та його концентрацію в крові у віддаленому періоді після операції до субтерапевтичного рівня, що сприяє покращенню функції НАТ. Вразивник циклоспорин-асоційованої нефропатії можлива повна відміна циклоспорину А, але тільки за умови ретельного відбору кандидатів, та регулярного спостереження за ними. В разі розвитку кризи ГВ після відміни циклоспорину А показана стероїдна пульс-терапія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hariharan S.* Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival / S. Hariharan [et al.] // Clin. Transplant. - 1996. - V. 10. - P. 538 - 541.
2. *Coll E.* Lessons from cyclosporine monotherapy in renal transplantation: the impact of acute rejection on long-term allograft outcome / E. Coll [et al.] // Transplantation proceedings. - 2004. - V. 36, N. 2S. - P. 114S-116S.
3. *Mathan A.* Interleukin 2 receptor expression in renal biopsies and the diagnosis of acute allograft rejection / A. Mathan // Indian Journal of Pathology and Microbiology. - 2006. - V. 49, N 1. - P. 12 - 16.
4. *Горбунов В. В.* Эффективность комбинации Зенапакса и Селлсепта на этапе индукции после трансплантации почки / В. В. Горбунов [и др.] // Трансплантология. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 93 - 96.
5. *Захаров В. В.* Результаты иммуносупрессивной индукционной терапии у реципиентов нирковых аллотрансплантатів з використанням комбінації Зенапаксу та Сел-септу / В. В. Захаров [та ін.] // Актуальні проблеми нефрології : зб. наук. праць (вип. 9) / За ред. Т. Д. Никули. - К. : Задруга, 2003. - С. 241 - 247.
6. *Горяйнов В. А.* Зенапакс в комплексе иммунодепрессии при аллотрансплантации трупной почки / В. А. Горяйнов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2003. - № 4. - С. 33 - 38.
7. *Горбунов В. В.* Зенапакс и Селлсепт: оптимальная индукционная иммуносупрессия после трансплантации почки / В. В. Горбунов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2003. - № 2. - С. 25 - 32.
8. *Taber D. J.* Long-term efficacy of induction therapy with anti-interleukin-2 receptor antibodies or thymoglobulin compared with no induction therapy in renal transplantation / D. J. Taber [et al.] // Transplantation Proceedings. - 2008. - V. 40, № 10. - P. 3401 - 3407.
9. *Cheung C. Y.* Can daclizumab reduce acute rejection and improve long-term renal function in tacrolimus-based primary renal transplant recipients? / Cheung C. Y. [et al.] // Nephrology (Carlton). - 2008. - V. 13, № 3. - P. 251 - 255.

Надійшла до редакції 11.05.10

Прийнята до друку 13.05.10

© О. І. Ромаданова, 2010

УДК: 616-006.312-036.12:611.018.74

О. І. РОМАДАНОВА

**КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ З ПЕРВИННИМ ГЛОМЕРУЛЯРНИМ
УРАЖЕННЯМ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

О. І. ROMADANOVA

**CLINICAL METABOLIC PECULIARITIES OF PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULAR INJURY AT
DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Ключові слова: первинні гломерулярні ураження, хронічна хвороба нирок, прогресування, клітинні механізми, метаболізм

Резюме: изучены клинико-метаболические особенности больных с первичным гломерулярным поражением на разных стадиях хронической болезни почек, в частности выполнен анализ анамнестических индикаторов прогрессирования, изучен микроэлементный профиль 111 больных с хроническим гломерулонефритом в зависимости от стадии хронической болезни почек, изучены корреляционные связи клеточных механизмов и клинико-метаболических индикаторов прогрессирования.

Summary: the author has investigated clinical metabolic peculiarities of patients with primary glomerular injury at different stages of chronic kidney disease, and has particularly analyzed anamnesis indicators of progression, standardized microelemental profile of 111 patients with chronic glomerulonephritis depending upon the stage of chronic kidney disease and carried out the investigation of correlation relationship between cellular mechanisms of progression and clinical metabolic indicators.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [7, 8]. Останні ниркові реєстри свідчать про те, що від 21,7% до 32,4% усіх випадків термінальної ХХН пов'язані з потребою удосконалення лікувальної тактики. Патогенез ХХН є предметом чисельних наукових досліджень у всьому світі [2, 9]. Ключовим ланцюгом у розвитку ХХН є клітинні механізми, порушення локальної гемодинаміки та порушення клубочкової фільтрації. Останнім часом зростає інтерес до ролі цитокінів у прогресуванні ХХН, особливо так званих прозапальних цитокінів, які активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів, епітеліальних клітин, мезанхіального матриксу, включаються до ланок імунзапальних процесів у якості медіаторів [1, 14]. Клініко-метаболическі особливості хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГ) тісно пов'язуються з формування термінальної ниркової недостатності, незалежно від її генезу, а корекція порушень на рівні клітинних механізмів при первинних та вторинних гломерулярних ураженнях дозволяє уповільнити розвиток ХХН. [12, 13].

Мета дослідження полягала у вивченні клініко-метаболических особливостей хворих на ХГ при прогресуванні ХХН.

Матеріали та методи

Клініко-метаболическі особливості та клітинні індикатори прогресування ХХН у хворих на ХГ досліджено за комплексною програмою, якою передбачалось вивчення і урахування анамнестичних даних, картини перебігу ХХН у 111 хворих на ХГ, окремих показників системної гемодинаміки, лейко- та гемограми хворих, функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, добовий діурез, добова протеїнурія), а також вивчення особливостей мікроелементного гомеостазу та ліпідного профілю хворих на ХГ при різних стадіях ХХН. Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболических особливостей таких хворих і визначитись стосовно індикаторів клінічного моніторингу хворих. При постановці клінічного діагнозу й діагностики стадії ХХН застосовано класифікацію хвороб сечової системи для нефрологічної практики, що затверджена резолюцією II з'їзду нефрологів України [11]. Впродовж клінічного моніторингу та динамічного нагляду за пацієнтами дотримано лікувально-діагностичних стандартів та сучасні вимоги щодо етичної складової клінічних досліджень [10]. Клінічний діагноз ХХН встановлювався на основі клінічного обстеження хворих, що включало анамнестичне дослідження, дані об'єктивних методів та лабораторних досліджень

Ромаданова Ольга Іванівна
Тел. (057) 705-02-09

(клінічний аналіз крові і сечі, аналіз сечі за методом Зимницького, аналіз сечі по Нечипоренко, дослідження водно-електролітного балансу, рівня креатиніну та сечовини, клубочкової фільтрації, показників ліпідного профілю хворих). При виконанні дослідження застосовано клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз, експертна оцінка з подальшим кількісним аналізом результатів [3, 5]; клініко-статистичні, зокрема: варіаційна статистика [4], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності результатів та кореляційний аналіз [15].

Результати дослідження та їх обговорення

У обстежених 111 хворих на ХГ середня тривалість перебігу ХГ складала $(5,8 \pm 0,5)$ років; аналіз анамнестичних індикаторів щодо формування ХХН виявив достовірні ($p < 0,05$) відмінності у тривалості основного захворювання – гломерулонефриту при різних стадіях. Так, при ХХН-I тривалість ХГ становила $(3,8 \pm 0,2)$ р. при ХХН-II та III, відповідно $(5,9 \pm 0,4)$ р. та $(7,8 \pm 0,3)$ р, що може свідчити патогенетично – пускову роль хронічного гломерулонефриту у прогресуванні ХХН.

Тривалість артеріальної гіпертензії у хворих з ХХН-I становила $(3,1 \pm 0,1)$ р. та була достовірно ($p < 0,05$) меншою, ніж при ХХН II-III, відповідно – $(4,2 \pm 0,4)$ р. та $(6,1 \pm 0,5)$ р. В цілому серед 111 обстежених хворих з ХХН на тлі ХГ тривалість АГ становила $(4,7 \pm 0,8)$ р. Аналіз скарг виявив, що найбільш частими – у $(39,6 \pm 4,6)\%$ були скарги на кардіалгії, частота яких достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням стадії ХХН; так, якщо при ХХН-I частота кардіалгій становила $(11,4 \pm 5,4)\%$, то при ХХН-II вона зросла практично вдвічі – до $(24,3 \pm 7,1)\%$, а при ХХН-III – частота кардіалгій була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН I-II та становила $(79,5 \pm 6,5)\%$. На другому ранговому місці за показником частоти виявлені скарги на наявність головного болю чи запаморочення; частота цих скарг також достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням стадії ХХН: при ХХН-I – у $(17,1 \pm 6,4)\%$, при ХХН-II вона зросла до $(25,6 \pm 7,0)\%$, а при ХХН-III – була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН-I-II та становила $(61,5 \pm 4,6)\%$. Прояви слабкості виявлені у $(34,2 \pm 4,5)\%$ із 111 хворих на ХХН на тлі ХГ; частота скарг пацієнтів на слабкість достовірно ($p < 0,05$) зростала зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН-I частота скарг на слабкість становила $(11,4 \pm 5,4)\%$, то при ХХН-II вона зросла до $(28,2 \pm 7,2)\%$, а при ХХН-III – частота цих проявів була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж при ХХН I-II та становила $(59,0 \pm 7,9)\%$. Скарги на невгамовну спрагу виявлені у $(20,7 \pm 3,8)\%$ хворих, при цьому, якщо при ХХН I-II різниця у частоті цих проявів була недостовірною (відповідно, у $(11,4 \pm 5,4)\%$ та $(15,2 \pm 5,8)\%$ хворих вказаних груп), то при

ХХН-III такі скарги мали місце більш як у третини пацієнтів – $(33,3 \pm 7,5)\%$, що достовірно відрізнялось ($p < 0,05$). Наявність скарг на постійну чи періодичну задиху виявлені у $(21,6 \pm 3,9)\%$ із 111 хворих на ХХН на тлі ХГ; слід зазначити, що частота таких скарг достовірно ($p < 0,05$) була більшою при ХХН-II, порівнюючи з хворими з ХХН-I (відповідно, у $(2,9 \pm 2,8)\%$ та $(13,5 \pm 5,6)\%$ та ще більш виразно зростала у пацієнтів з ХХН-III – до $(46,2 \pm 8,0)\%$, $p < 0,001$. Скарги на свербіж шкіри зареєстровані у $(21,6 \pm 3,9)\%$ пацієнтів з ХХН на тлі ХГ та, якщо при ХХН-I і ХХН-II частота цих скарг була практично однаковою (відповідно у $(11,4 \pm 5,4)\%$ та $(18,9 \pm 6,4)\%$ пацієнтів), то при ХХН-III – ці скарги реєструвалися достовірно ($p < 0,001$) частіше – у $(33,3 \pm 7,5)\%$ хворих. Аналіз частоти набряків та пастозності виявив, що у $(17,1 \pm 3,6)\%$ хворих були набряки, а у $(10,8 \pm 2,9)\%$ – пастозність. І, якщо прояви пастозності у клінічних групах практично не відрізнялись за частотою (коливались у межах від $(8,6 \pm 4,7)\%$, при ХХН-I до $(17,4 \pm 6,1)\%$, при ХХН-II), то при ХХН-III частота набряків була достовірно ($p < 0,05$) більшою (виявлена у $(25,6 \pm 7,8)\%$ пацієнтів), ніж при ХХН-I; асцит зареєстровано у $(5,1 \pm 3,5)\%$ хворих з ХХН-III.

За анамнестичними даними виявлено, що у $(6,3 \pm 2,3)\%$ зі 111 хворих з ХХН на тлі ХГ впродовж останнього року мало місце зменшення маси тіла; достовірних відмінностей у взаємозв'язку з тяжкістю ХХН не виявлено, однак слід зазначити, що загальна тенденція характеризувалась односпрямованим зростанням частки таких хворих зі зростанням тяжкості ХХН. Серед обстежених хворих $(7,2 \pm 2,5)\%$ скаржились на запах сечовини у повітрі, що видихається, при цьому – достовірно більша частка таких хворих саме з ХХН-III – $(17,9 \pm 6,1)\%$, тоді як при ХХН-II – $(2,7 \pm 2,7)\%$, а при ХХН-I таких пацієнтів не виявлено. Часті випадки або постійна наявність тошноти зареєстровані серед $(8,1 \pm 4,5)\%$ хворих з ХХН-II та $(28,2 \pm 7,2)\%$ хворих з ХХН-III ($p < 0,05$), що можна пояснити наростанням інтоксикаційних проявів.

Аналіз окремих показників системної гемодинаміки виявив зростання пульсового артеріального тиску зі зростанням тяжкості ХХН; так, якщо при ХХН I цей показник становив $(53,2 \pm 4,3)$ мм. рт. ст., то при ХХН-II він був достовірно вищим – $(66,8 \pm 5,1)$ мм. рт. ст., а при ХХН-III – $(77,2 \pm 6,2)$ мм. рт. ст. Достовірне зростання пульсового артеріального тиску зі зростанням тяжкості ХХН відбувається за рахунок більш прогресивного зростання систолічного артеріального тиску, при меншому прогресуванні диастолічного артеріального тиску. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів з ХХН визначався стійкий рівень підвищеного артеріального тиску, що знаходився у межах $(140,0 \text{--} 220,0)$ мм. рт. ст. – систолічний, $(90,0 \text{--} 125,0)$ мм. рт. ст. – ди-

астолічний; пульсовий — $(50,0 \pm 75,0)$ мм. рт. ст. Отже, якщо систолічний тиск у хворих на ХХН-ІІІ у порівнянні з ХХН-І зростає на $(37,0 \pm 40,0)\%$, то диастолічний — на $(20,0 \pm 25,0)\%$; цим можна пояснити особливості гемодинамічного профілю хворих на ХГ на стадіях ХХН.

Аналіз лейко- та гемограми хворих на ХГ залежно від стадії ХХН виявив окремі закономірності. Зокрема, з'ясовано що рівень вмісту гемоглобіну в середньому становить $(119,7 \pm 7,9)$ г/л та визначається стадією ХХН. Так, якщо при ХХН-І рівень вмісту гемоглобіну становить $(135,5 \pm 6,4)$ г/л, то при ХХН-ІІ і особливо при ХХН-ІІІ він достовірно ($p < 0,05$) зменшується (відповідно до $(110,2 \pm 5,3)$ г/л та $(93,6 \pm 4,2)$ г/л). До того ж, при ХХН-ІІ зменшується і кольоровий показник — до $(0,84 \pm 0,03)$ од, у порівнянні з ХХН-ІІ, де він становить $(0,92 \pm 0,01)$ од та достовірно не відрізняється від ХХН-І — $(0,91 \pm 0,02)$ од. Наведене пояснюється зменшенням рівня вмісту еритроцитів у периферичній крові: при ХХН-І він становить $(3,93 \pm 0,32)$ 1012/л, при ХХН-ІІ та ХХН-ІІІ, відповідно $(3,51 \pm 0,28)$ 1012/л та $(3,11 \pm 0,25)$ 1012/л, $p < 0,05$. На цьому тлі має місце прогресуюче зростання ШОЕ при зростанні стадії ХХН: з $(6,0 \pm 0,3)$ мм/г до $(12,1 \pm 0,4)$ мм/г, $p < 0,05$. Отже, гемограма хворих на ХГ з ХХН характеризується зменшенням вмісту еритроцитів периферичної крові, гемоглобіну та кольорового показника крові на тлі зростання ШОЕ. Найбільш виразні зміни лейкограми у хворих на ХГ з ХХН відбуваються за рахунок формування лімфоцитозу зі зростанням відносного вмісту моноцитів: вміст лімфоцитів зростає з $(26,0 \pm 0,18)\%$ при ХХН-І до $(28,1 \pm 0,23)\%$ - при ХХН-ІІІ, $p < 0,05$; при цьому вміст моноцитів у периферичній крові зростає з $(2,7 \pm 0,2)\%$ до $(5,1 \pm 0,4)\%$, $p < 0,05$. Звертає увагу практично зростання в два рази рівня вмісту еозинофілів при стабільних рівнях абсолютного вмісту лейкоцитів. Так, рівень вмісту еозинофілів зростає з $(1,0 \pm 0,2)\%$ - при ХХН-І до $(2,0 \pm 0,2)\%$ - при ХХН-ІІІ ($p < 0,05$), тоді як рівень вмісту лейкоцитів периферичної крові зменшується на $(8,0 \pm 12,0)\%$.

При клінічному дослідженні сечі, залежно від стадії ХХН, виявлено зростання лейкоцитів та циліндричної форми епітеліальних клітин. Так, виявлено що при ХХН-ІІІ рівень вмісту лейкоцитів у сечі в 2,5 р. перевищує цей показник при ХХН-І (відповідно $(6,5 \pm 1,5)$ п/з та $(16,5 \pm 2,4)$ п/з). Виявлено зростання рівня вмісту у сечі еритроцитів: при ХХН-І — $(13,0 \pm 2,0)$ п/з, при ХХН-ІІІ — $(32,0 \pm 3,0)$ п/з, $p < 0,001$, а також рівня вмісту білків (при ХХН-І — у частини хворих виявлялися лише сліди білка, тоді як при ХХН-ІІІ рівень щоденної втрати білка становить $(2,621 \pm 0,180)$ г/л, що більше ніж при ХХН-ІІ — $(0,034 \pm 0,009)$ г/л, $p < 0,001$).

На тлі вищезазначених процесів добова протеїнурія серед хворих досліджуваних груп до-

стовірно відрізнялась. І, якщо при ХХН-І вона становила $(0,94 \pm 0,18)$ г/добу, то при ХХН-ІІ — стрімко ($p < 0,001$) зростає до $(3,39 \pm 0,47)$ г/добу і прогресує ($p < 0,05$) до рівня $(4,89 \pm 1,48)$ г/добу при ХХН-ІІІ. Прогресуючі втрати білка з сечею відбуваються за умов зниження рівня клубочкової фільтрації та, відповідно, добового діурезу. Так, якщо при ХХН-І рівень клубочкової фільтрації становила $(96,3 \pm 5,1)$ мл/хв, а при ХХН-ІІ — $(82,2 \pm 4,5)$ мл/хв, то при ХХН-ІІІ — практично в два рази менша і становить $(38,3 \pm 2,9)$ мл/хв ($p < 0,05$). При цьому добовий діурез, залежно від стадії ХХН, у хворих з ХХН-ІІІ був меншим: $(1,50 \pm 0,15)$ л/добу та $(0,75 \pm 0,1)$ л/добу, відповідно. Вищезазначені зміни супроводжувалися зростанням рівня сечовини та креатиніну.

Основні зміни мікроелементного гомеостазу хворих на ХГ залежно від стадії ХХН характеризувалися зростанням вмісту калію та зменшенням ($p > 0,05$) рівня кальцію у периферичній крові, що відповідно формувало дисбаланс у співвідношеннях цих мікроелементів. Так, між показниками вмісту калію у хворих з ХХН-І та ХХН-ІІІ виявлена достовірна ($p < 0,05$) різниця (відповідно $(4,7 \pm 0,4)$ ммоль/л та $(6,3 \pm 0,2)$ ммоль/л), тоді як у хворих з ХХН-І рівень вмісту калію не відрізнявся від контролю. Із наведеного можна дійти висновку, що дисбаланс формується за рахунок накопичення калію. У цілому зміни мікроелементного гомеостазу, окрім підвищення рівня калію, відбуваються у межах референтних значень. Окремо слід також зазначити, що рівень вмісту цинку, магнію та заліза зі зростанням стадії ХХН — зменшувалось та відрізнялось між групами з різною стадією ХХН: при ХХН-ІІІ рівень вмісту цинку, який становив $(20,40 \pm 1,22)$ ммоль/л, достовірно ($p < 0,05$) різнився у порівнянні з контролем та ХХН-І (відповідно $(25,86 \pm 1,03)$ ммоль/л та $(24,20 \pm 1,18)$ ммоль/л). Достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня магнію у хворих з ХХН-ІІІ відносно хворих ХХН-І відбувалось за умов первинної магнійемії (в контролі — $(1,14 \pm 0,04)$ ммоль/л, а при ХХН-І — $(0,878 \pm 0,010)$ ммоль/л).

Рівень вмісту загального холестерину сироватки крові по групі хворих на ХГ був відносно вищим, ніж в контрольній; відповідно $(5,20 \pm 0,41)$ ммоль/л та $(4,23 \pm 0,71)$ ммоль/л, однак статистично не відрізнявся. Це пов'язано з тим, що залежно від стадії ХХН мала місце зворотна залежність у показниках вмісту ЗХ. Так, якщо при ХХН-І він становив $(6,05 \pm 1,09)$ ммоль/л, то при ХХН-ІІІ — не відрізнявся від групи контролю. У хворих на ХГ при ХХН-І виявлено рівнів усіх показників, що характеризують підвищену ліпазну активність крові, насамперед за рахунок тригліцеридів (ТГ; в 2,4 рази) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (в 2,2 рази). Аналогічною закономірністю характеризувалася динаміка вмісту ТГ та фосфоліпідів (ФЛ) на ета-

пах розвитку ХХН, що може свідчити стосовно максимального підвищення ліпазної активності крові саме при ХХН-I та її зменшення при наступних стадіях ХХН; з формуванням відповідного ліпідного профілю хворих на ХГ.

Рівень вмісту ФЛ у периферичній крові хворих на ХГ достовірно підвищена при ХХН-I ($p < 0,05$) та зменшується на наступних стадіях ХХН; так, якщо в контрольній групі цей показник становить $(2,96 \pm 0,47)$ ммоль/л, то при ХХН-I – $(4,27 \pm 0,52)$ ммоль/л; при ХХН-II – $(3,49 \pm 0,17)$ ммоль/л, при ХХН-III практично не змінюється. Наведене свідчить на користь максимальної ліполітичної активності крові за рахунок фосфоліпідів лише при ХХН-I. Достовірне зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛВЩ) мало місце при всіх стадіях ХХН та з прогресуванням цього захворювання достовірно зменшувалось (відповідно при ХХН-I – $(0,91 \pm 0,09)$ ммоль/л, при ХХН-III – $(0,75 \pm 0,05)$ ммоль/л). Виявлено наявність сильного зворотного взаємозв'язку між концентрацією ЛВЩ та швидкістю клубочкової фільтрації ($r_{XY} = -0,81$), а також прямого середньої сили взаємозв'язку ЛВЩ та рівнем гемоглобіну периферичної крові ($r_{XY} = +0,58$).

За результатами кореляційного аналізу виявлено наявність залежності між рівнем ЗХ та концентрацією креатиніну ($r_{XY} = +0,68$) і сечовини ($r_{XY} = +0,58$). Рівень загального білка сироватки крові корелював з концентрацією ЗХС ($r_{XY} = -0,91$). Окрім того, відзначено наявність достовірного кореляційного взаємозв'язку між рівнем ЗХС та практично усіма показниками ліпідного профілю: тригліцеридами ($r_{XY} = +0,88$), ліпопротеїдами низької щільності ($r_{XY} = +0,76$) та дуже низької щільності ($r_{XY} = +0,88$). Виявлена, також, кореляційна залежність між рівнем ліпопротеїдами низької щільності (ЛНЩ) та концентрацією білка плазми крові ($r_{XY} = -0,64$), прямий кореляційний взаємозв'язок виявлений між рівнями ЛНЩ та ТГ ($r_{XY} = +0,57$), ЛНЩ та ЛДНЩ ($r_{XY} = +0,58$). Виявлено наявність прямого взаємозв'язку між рівнями вмісту ТГ та креатиніну ($r_{XY} = +0,73$) і сечовини ($r_{XY} = +0,69$), а також зворотного – між вмістом ТГ та білків сироватки крові ($r_{XY} = -0,91$), ТГ і протеїнуриєю ($r_{XY} = +0,56$). Окрім того, рівень ТГ корелює з рівнем ЛДНЩ ($r_{XY} = +0,97$).

ВИСНОВКИ

1. Аналіз анамнестичних індикаторів щодо прогресування ХХН виявив достовірні ($p < 0,05$) відмінності у тривалості ХГ при різних стадіях ХХН, що може бути свідченням патогенетично-пускової ролі ХГ у прогресуванні ХХН. Анамнестичні дані свідчать на користь взаємозв'язку між стадією ХХН та тривалістю ХГ, а також термінами появи АГ.

2. Зміни периферичної крові при прогресуванні ХХН у хворих на ХГ характеризуються помірною лейкопенією ($p < 0,05$), відносною еозинофілією ($p < 0,05$) з лімфоцитозом ($p < 0,05$) та моноцитозом ($p < 0,05$). Виразність цих змін пов'язується з прогресуванням ХХН та залежно від її стадії супроводжується змінами червоної крові, насамперед зменшенням рівня вмісту еритроцитів ($p < 0,05$) та зростанням ШОЕ ($p < 0,001$).
3. Стандартизований мікроелементний профіль хворих на ХГ залежно від стадії ХХН, дозволив виявити, що достовірні зміни мікроелементного гомеостазу стосуються лише калію і кальцію, тоді як первинний мікроелементний дисбаланс пов'язаний зі зниженням вмісту у периферичній крові магнію та заліза. Наявність елементного дисбалансу (калій/кальцій) при ХХН-II і особливо при ХХН-III у хворих на ХГ може сприяти формуванню підвищеного АТ, метаболічних порушень та порушень водно-електролітного обміну, а також негативно впливає на тонус стінок судин, що опосередковано ускладнює перебіг ХГ.
4. Виявлений кореляційний взаємозв'язок між вмістом ЛДНЩ та показниками ліпідного профілю, а також між ЛДНЩ і протеїнемією, протеїнуриєю та азотемічними показниками характеризується такою ж силою і направленістю, що і взаємозв'язки між рівнем вмісту ТГ та вищезазначеними показниками.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням клітинних механізмів розвитку ХХН у взаємозв'язку з особливостями метаболічного профілю хворих, а також з визначенням клітинних індикаторів прогресування ХХН.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аткинс Р.* Гломерулонефриты / Р. Аткинс // Нефрология и гемодиализ. – 2000. – Т. 2. – № 4. – С. 225–230.
2. *Доказательная медицина* // Ежегодный международный справочник. – Вып. 3. – Пер. с англ. – Москва : Медиа-Сфера, 2004. – 687 с.
3. *Ледошук Б. О.* Проблеми систематичних і випадкових помилок під час планування та виконання наукових досліджень / Б. О. Ледошук, Н. К. Троцюк // Демографічна та медична статистика у ХХІ столітті : Матеріали конференції. – Київ, 2004. – С. 121–124.
4. *Лишук В. А.* Информатизация клинической медицине / В. А. Лишук // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
5. *Лучшев П. А.* Разработка и применение метода наименьших квадратов для аппроксимации резуль-

- татов планиметрического анализа / П. А. Лучшев, С. П. Шкляр, Г. В. Горяинова, М. П. Бурых // Метод. рекомендации. - Харьков, 2000. - 16 с.
6. Москаленко В. М. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Заг. ред. В. М. Москаленко, Ю. В. Вороненко / Підручник. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.
 7. Пиріг Л. А. Дисліпідемія при гломерулонефриті та значення для прогресування захворювань нирок / Л. А. Пиріг, І. А. Дудар // Врacheбная практика. - 2000. - № 2. - С. 13-20.
 8. Пиріг Л. А. Механізми і шляхи подолання резистентності перебігу захворювань нирок в терапевтичній клініці / Л. А. Пиріг // Тези XIV з'їзду терапевтів України. - Київ. - 1998. - 134 с.
 9. Пиріг Л. А. Організація нефрологічної допомоги на засадах сімейної медицини / Л. А. Пиріг // Український журнал нефрології та діалізу, 2005. - № 3. - С. 1-3.
 10. Правила надлежащей клинической практики (GCP) в Европейском Союзе. Хельсинская Декларация Медицинской Ассоциации // Провизор. - 1997. - № 15. - С. 11-15.
 11. Резолюція II з'їзду нефрологів України // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 4 (7). - С. 2-5.
 12. Семидоцкая Ж. Д. Интерлейкины – маркеры течения хронической болезни почек / Ж. Д. Семидоцкая, Т. С. Оспанова, И. А. Чернякова, В. В. Семирожкин, А. Б. Борзенко, О. И. Ромаданова // Матеріали III з'їзду нефрологів України. - Луганськ, 2009. - С. 44-48.
 13. Семидоцька Ж. Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж. Д. Семидоцька, Т. С. Оспанова, О. С. Більченко, І. О. Чернякова, О. І. Місюра, Т. В. Бездітко, О. І. Ромаданова, О. В. Авдєєва, Т. Ю. Хіміч, Н. М. Андон'єва, Н. Я. Котулевич, О. В. Сиваш, К. О. Красовська, Р. В. Алексеєнко // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 3 (6). - С. 57-60.
 14. Тареева И. Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И. Е. Тареева, И. М. Кутырина, А. Ю. Николаев, Н. Л. Лифшиц, М. Ю. Швецов // Терапевтический архив. - 2000. - Т. 72, № 6. - С. 9-14.
 15. Poque J. Y. Overcoming the limitation of currents meta-analysis of randomized controlled trials / J. Y. Poque // Lancet. - 1998. - Vol. 351, N 724. - P. 971-975.

© Курята А. В., Фролова Е. А., 2010

УДК: 616.61-008.6-036.1:577.115.7:616.13-004.6

А.В. КУРЯТА, Е.А. ФРОЛОВА

**ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ, СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2-3 СТАДИИ**

A. KURYTA, I. FROLOVA

**THE LIPID PROFILE, LEVEL OF ATHEROSCLEROTIC DAMAGE OF THE MAGISTRAL AND PERIPHERAL
ARTERIES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE STAGE II-III**Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии №1
и профпатологии, Днепропетровск**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, гломерулярное поражение почек, хроническая почечная недостаточность, атеросклеротическое поражение сосудов.**Резюме.** В статті наведенні власні данні об атеросклеротичних змінах у магістральних та периферичних артеріях в залежності від ліпідного профілю при хронічній нирковій недостатності у хворих на цукровий діабет 1 типу та хронічний гломерулонефрит. Виконувався аналіз кореляційної залежності між швидкістю клубочкової фільтрації, показниками ліпідного профілю (загальний холестерин, тригліцериди, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ) та товщиною комплексу інтима-медіа, голілково-плечевим індексом.**Summary:** Here we present our data on the study of the level of atherosclerosis damage of the magistral and peripheral arteries depending on the indexes of lipid profile at pts with chronic renal failure (diabetes mellitus 1 type and chronic glomerulonephritis). The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the glomerular filtration rate, indexes of lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C) and the carotid intima-media thickness, ankle-brachial index.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что поражение сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП) представляет серьезную проблему, которая длительно недооценивалась. По результатам многочисленных популяционных и эпидемиологических исследований даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7] и значительно увеличивают риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (НОРЕ, MRFIT и др.) [5]. Именно ССО являются ведущей причиной смерти больных с ХБП. По данным Национального института США по проблемам сахарного диабета и заболеваниям почек (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases) у пациента с ХБП риск умереть от ССО в 20 раз выше, чем вероятность достигнуть терминальной стадии ХБП [4,5]. Чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые события. Так по данным исследования НОРЕ легкая дисфункция почек (креатинин плазмы 124-200 мкмоль/л)

независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением на 40% сердечно-сосудистых осложнений [1]. Прогрессирование ХБП зависит от многих факторов: артериальной гипертензии, гипоперфузии почек, дислипидемии, сахарного диабета, курения, токсического влияния лекарственных препаратов, анемии, отягощенного семейного анамнеза, ожирения, активации симпатической нервной системы, возраста и многих других. В настоящее время особое внимание уделяют одному из наиболее значимых факторов развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — дислипидемии. При тщательном обследовании пациентов с ХБП часто выявляют дислипидемию, при этом липидный профиль значительно зависит от уровня клубочковой фильтрации: на начальных стадиях ХБП наиболее часто повышен уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), однако с прогрессированием ХПН эти показатели снижаются и на первый план выходят повышение уровней триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [8]. Гипертриглицеридемия является ранним предиктором нарушения метаболизма липопротеидов и часто сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП, что ускоряет прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых событий. На фоне дислипидемии даже самые небольшие повреждения эндотелия могут стать началом прогрессирующего атеросклеротического процесса.

Фролова Евгения Александровна

тел. +38 (056) 756-95-29;

+38 (067) 779-46-23

Коварство атеросклероза связано с его многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть или же приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты [2]. В диагностике атеросклероза перед нами стоят следующие задачи: выявление атеросклеротического поражения, оценка его объема, характеристика темпов прогрессирования или регрессии, идентификация наиболее опасных (нестабильных) атеросклеротических бляшек. Все это является частью оценки общего сердечно-сосудистого риска, риска кардиоваскулярных катастроф и общего прогноза для пациента (наряду с такими факторами, как нарушенный липидный статус, сахарный диабет, артериальная гипертензия, склонность к тромбообразованию, образ жизни, вредные привычки, генетическая склонность и другие). Для оценки липидного профиля определяют общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП; последний рассчитывается по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2)\}$ в ммоль/л. $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/5)\}$ в мг/дл. При более высокой концентрации ТГ ХС ЛПНП определяется методом препаративного ультрацентрифугирования.

У больных ИБС и ее эквивалентами (периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД) ОХ должен быть < 4,5 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л. ХС ЛПВП считается отрицательным ФР. Нормы этого показателя разнятся для мужчин и женщин. У мужчин этот показатель должен быть равен или лучше превышать 1,0 ммоль/л, у женщин — 1,2 ммоль/л. Оптимальная концентрация ТГ составляет 1,7 ммоль/л.

Однако для ранней диагностики атеросклероза у пациентов с хронической болезнью почек явно недостаточно определения уровня холестерина, так как этот показатель не всегда изменяется даже при развитии сердечно-сосудистых катастроф. В метаанализе M.W.Lorenz et.al. (2007г.) было доказано, что увеличение толщины интимы-медиа в сонных артериях является сильным и надежным предиктором сосудистых событий. Толщина комплекса интимы-медиа, то есть толщина двух оболочек артериального сосуда, отображает общее течение атеросклеротического процесса и четко коррелирует с заболеваемостью и смертностью: риск инфаркта миокарда возрастает на 11% при увеличении толщины комплекса интимы-медиа на каждые 0,1 мм (нормальная толщина — от 0,6 до 0,9 мм). Поэтому параметр толщины комплекса интимы-медиа все чаще используется для контроля эффективности антисклеротической тера-

пии и средств, уменьшающих ремоделирование стенки сосуда. В последние годы эту методику используют в качестве скринингового метода для выявления ранних изменений артериальной стенки, обусловленных атеросклерозом. Многочисленные клинические исследования, проведенные с применением этой методики, свидетельствуют о высокой корреляции этого показателя с риском развития коронарных и цереброваскулярных осложнений атеросклероза. Исследование проводят в В-режиме. Толщину слоя “интимы-медиа” (ТИМ) измеряют на уровне общей сонной артерии (СА) и ее бифуркации. В норме ТИМ не превышает 1,0 мм. ТИМ от 1,0 до 1,3 мм расценивают как утолщение стенки артерии, а значения этого показателя, превышающие 1,3 мм, — как ультразвуковой признак атеросклеротической бляшки. Диагноз атеросклероза считают достоверным при обнаружении утолщения стенки артерии или/и наличии фиброзной бляшки. В консенсусе по менеджменту дислипидемий Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC) 2008г. для решения проблемы диагностики субклинического атеросклероза предлагается использование оценки кальцификации и толщины интимы-медиа сонной артерии, а также определение лодыжечно-плечевого индекса [3]. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является простым, недорогим и общедоступным методом обследования и положительно коррелирует с выраженностью периферического атеросклероза (ПА) [6]. В норме систолическое артериальное давление (САД) увеличивается по мере удаления артерий от сердца и САД в области лодыжки несколько превосходит САД на плечевой артерии. Лодыжечно-плечевой индекс определяется как САД на лодыжке/САД на плечевой артерии и в норме находится в диапазоне 1.0 — 1.3, диагностическим критерием при периферическом атеросклерозе считается ЛПИ менее 0,90. Чувствительность ЛПИ для диагностики ПА составляет 97%, специфичность — 100% [6]. К сожалению, у пациентов с заболеваниями почек данные методы ранней диагностики атеросклеротических изменений сосудов применяются очень редко по сравнению с пациентами кардиологического профиля, а если и рекомендуется то чаще всего уже при наличии клинических проявлений атеросклеротического поражения (ИБС, цереброваскулярных заболеваний, периферического атеросклероза). Таким образом, назначение пациентам с ХБП, особенно при наличии ХПН и изменения липидного профиля плазмы крови, исследования ТИМ и ЛПИ может иметь дополнительные преимущества в своевременной коррекции терапии ХБП и тем самым замедлении прогрессирования атеро-

склеротического процесса, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценить состояние магистральных и периферических артерий в зависимости от показателей липидного профиля у пациентов с ХПН 2-3 стадии (СКФ — 59 — 30 мл/мин $\times$ 1,73 м²).

Материалы и методы

Обследовано 25 женщин в возрасте от 20 до 60 лет (медиана 38,0 [33,0; 43,0] лет) с ХПН 2-3 стадии (гломерулярное поражение почек) без клинических признаков сердечнососудистых заболеваний. Все пациентки дали согласие на проведение исследования. Диагноз ХБП и стадию заболевания устанавливали в соответствии с Приказом МЗ Украины №593 от 02.12.2004г. СКФ составила 40 мл/мин $\times$ 1,73 м² [28,0; 55,0]. Длительность основного заболевания — 15,0 [8,0; 19,0] лет.

В исследование не включали пациенток с онкологическими заболеваниями, установленным диагнозом ИБС, мозговыми нарушениями, тромбозом в анамнезе, значимыми нарушениями ритма и гипотиреозом.

Участниц исследования разделили на 2 группы в зависимости от генеза основного заболевания (хронический гломерулонефрит — 1-я группа (13 больных) и пациентки с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 1 типа — 2-я группа (12 больных)). Контрольную группу составили 10 пациенток с ХБП без признаков ХПН, которые были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (таб.1).

Для обследования пациенток использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики. Проводили общий анализ крови, определяли уровень креатинина в сыворотке крови, выполняли расчет уровня СКФ по формуле Cockcroft-Gault, суточную протеинурию. Всем пациенткам для определения липидного профиля определяли: ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП; последний показатель определяли по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л. Содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами с помощью колориметрического теста наборов фирмы «HUMAN» (Германия), ХС-ЛПВП — иммуноферментным методом при добавлении к ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП с последующим центрифугированием преципитирующего реактива на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты «Cholesterol liquicolor Test kit - HUMAN» (Германия). У всех пациенток отмечались изменения липидного профиля: уровень ОХ (медиана и интерквартильный размах) составили 5,9 ммоль/л [4,80; 6,77], ТГ — 1,89 ммоль/л [1,71; 2,12], ХС-ЛПНП — 3,62 ммоль/л [2,70; 4,54], ХС-ЛПВП — 1,17 ммоль/л [0,92; 1,59].

Состояние магистральных и периферических артерий оценивали с помощью определения толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) на сонных артериях (УЗИ аппарат EnVisorC Philips) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) (УЗИ аппарат GE Ultrasound Vivid3).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0. Значения исследуемых показателей представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом [25; 75%]. Статистически значимые различия определяли при уровне значимости (p) < 0,05. Применялись методы непараметрической статистики — U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона для сравнения показателей в двух группах. Анализ связи (корреляции двух признаков) — метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных пациентов у 15 (60%) регистрировались атеросклеротические изменения: утолщение ТИМ (от 1,0 до 1,3 мм) у 10 (40%) пациенток и наличие атеросклеротических бляшек (ТИМ $\geq$ 1,3 мм) — у 5 (20%) соответственно (ТИМ в целом составила 1,0 мм [0,76; 1,3]). Двустороннее атеросклеротическое поражение выявлено у 11 (44%) пациенток. В 1-й группе ТИМ составила 1,0 мм [0,7; 1,2] и регистрировалась у 7 (53,84%) пациенток. Во 2-й группе ТИМ — 1,07 мм [0,83; 1,30] и отмечалась у 8 (66,7%) пациенток. Таким образом, во 2-й группе атеросклеротические изменения отмечались на 19,28% (p < 0,05) чаще, чем в 1-й группе. Наблюдалась отрицательная корреляционная связь между уровнем СКФ и ТИМ (r = -0,339, p = 0,0458) (рис.1), и положительная корреляционная связь между уровнями ОХ, ХС-ЛПНП, ТГ и ТИМ (r = 0,451, p = 0,0236; r = 0,4014, p = 0,0466 и r = 0,6167, p = 0,0010 соответственно) (рис.2-4). Нами отмечена не типичная корреляционная связь между уровнем ХС-ЛПВП и ТИМ (r = 0,6804, p = 0,0001), что может быть связано с влиянием на процессы атерогенеза других независимых факторов у данной категории больных (женский пол, уровень гемоглобина, альбумина, курение и др.) и требует дальнейшего изучения (рис. 5).

Начальные признаки поражения периферических артерий (ЛПИ от 0,70 до 0,90) были выявлены у 12 (48%) пациенток (ЛПИ 0,91 [0,88; 1,00]). При этом наибольшая частота поражения периферических артерий отмечалась у пациенток 2-й группы: ЛПИ 0,88 [0,83; 0,88] ниже нормы выявлено у 10 (83,33%) пациенток. В 1-й группе — у 2 (15,38%) пациенток (ЛПИ 1,0 [0,92; 1,0]). Одновременное поражение магистральных и периферических артерий отмечалось у 9 (36%) больных (из них 8 пациенток 2-й группы). Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем СКФ и ЛПИ (r = 0,4205, p = 0,018) (рис.6) и отрицательная корреляционная связь

между длительностью заболевания и ЛПИ ($r=-0,4449$, $p=0,0258$) (рис.7). Статистически значимого коэффициента корреляции между уровнями ОХ, ХС-ЛПВП, ТГ и ЛПИ получено не было, однако отмечалась тенденция к снижению ЛПИ у пациенток с повышенными уровнями ОХ и ТГ. Полученные данные свидетельствуют о том, у пациенток с диабетической нефропатией на фоне СД 1 типа и ХПН 2-3 стадии атеросклеротические изменения носят как магистральный, так и периферический характер, а у пациенток с хроническим гломерулонефритом преобладают атеросклеротические изменения в магистральных сосудах.

Таким образом, применение в нефрологической и обычной практике определения толщины интима-медиа, лодыжечно-плечевого индекса наряду с измерением уровня липидного профиля в крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью позволит больше диагностировать больных с атеросклеротическими изменениями как магистральных так и периферических артерий, что позволит своевременно проводить коррекцию терапии и уменьшить у данной категории больных риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ХБП

Показатель	1-я группа n=13	2-я группа n=12	Группа контроля n=10
Возраст, лет	37,0 [33,0; 43,0]	38,0 [31,5; 43,5]	31,0 [21,0; 51,0]
Длительность заболевания, лет	9,0 [6,0; 18,0]	17,0 [14,0; 19,0]*	10,5 [6,0; 16,0]
ОХ, ммоль/л	5,90 [2,83; 10,30]	5,90 [5,34; 6,40]	3,83 [3,54; 5,10]*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,92; 1,40]	1,29 [0,95; 1,66]*	1,1 [0,90; 1,30]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,55 [2,70; 4,86]	3,97 [3,21; 4,45]	2,52 [2,16; 3,90]*
ТГ, ммоль/л	1,87 [1,64; 2,06]	1,93 [1,70; 2,89]	1,2 [0,96; 1,55]*
ТИМ, мм	1,0 [0,7; 1,2]	1,07 [0,8; 1,3]	0,7 [0,6; 0,8]*
ЛПИ, ед	1,0 [0,92; 1,0]	0,88 [0,83; 0,88]*	1,02 [1,0; 1,2]
СКФ, мл/мин х 1,73 м ²	35,0 [28,0; 56,0]	36,1 [31,2; 57,0]	117,5 [109,0; 124,0]**

Примечание: * - достоверность различий между группами ($p<0,05$),
** - достоверность различий между группами ($p<0,001$).

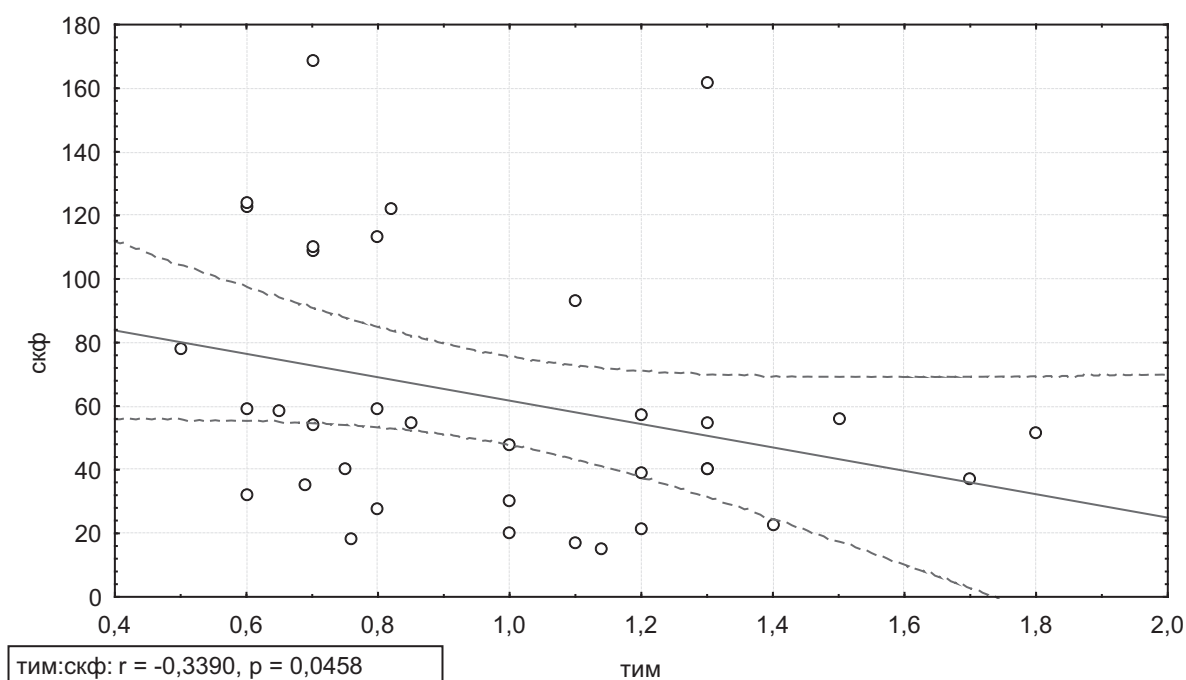


Рис.1 . Корреляционная зависимость ($p<0,05$) между уровнем СКФ и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

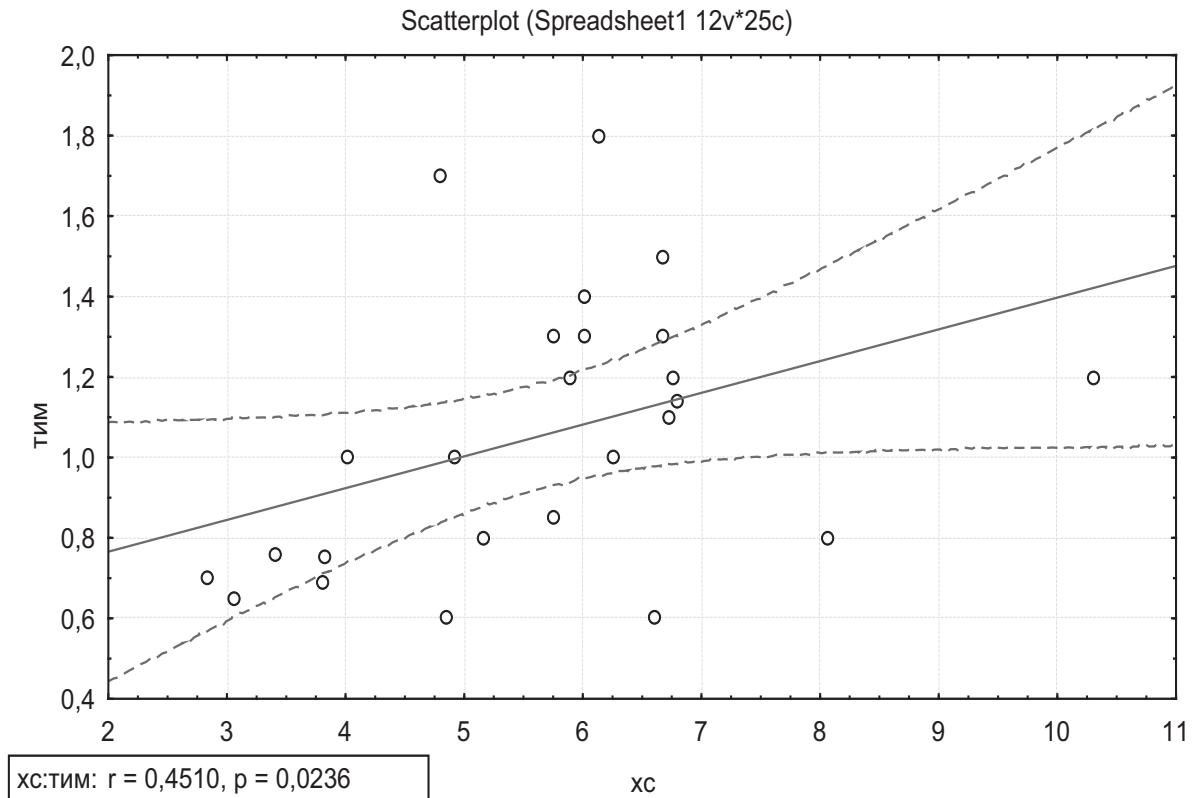


Рис.2 . Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ОХ и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

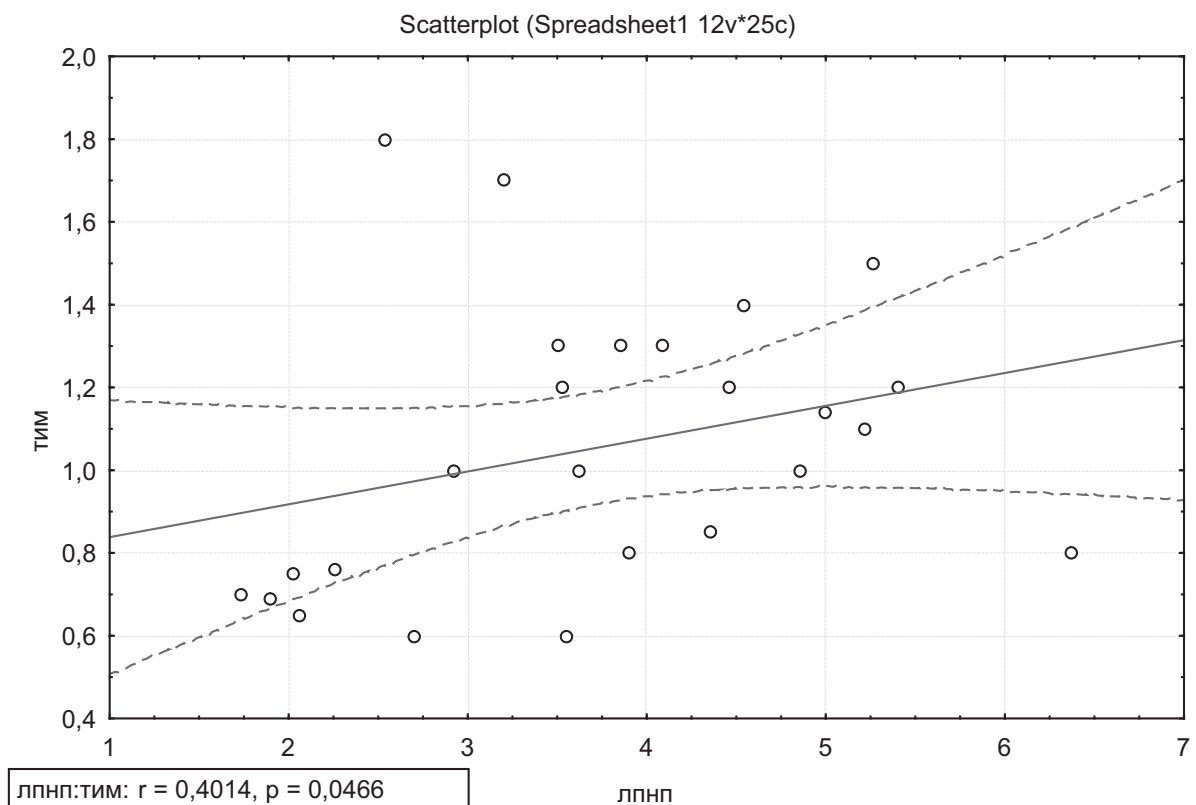


Рис.3. Корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ХС-ЛПНП и ТИМ у пациенток с хронической почечной недостаточностью.

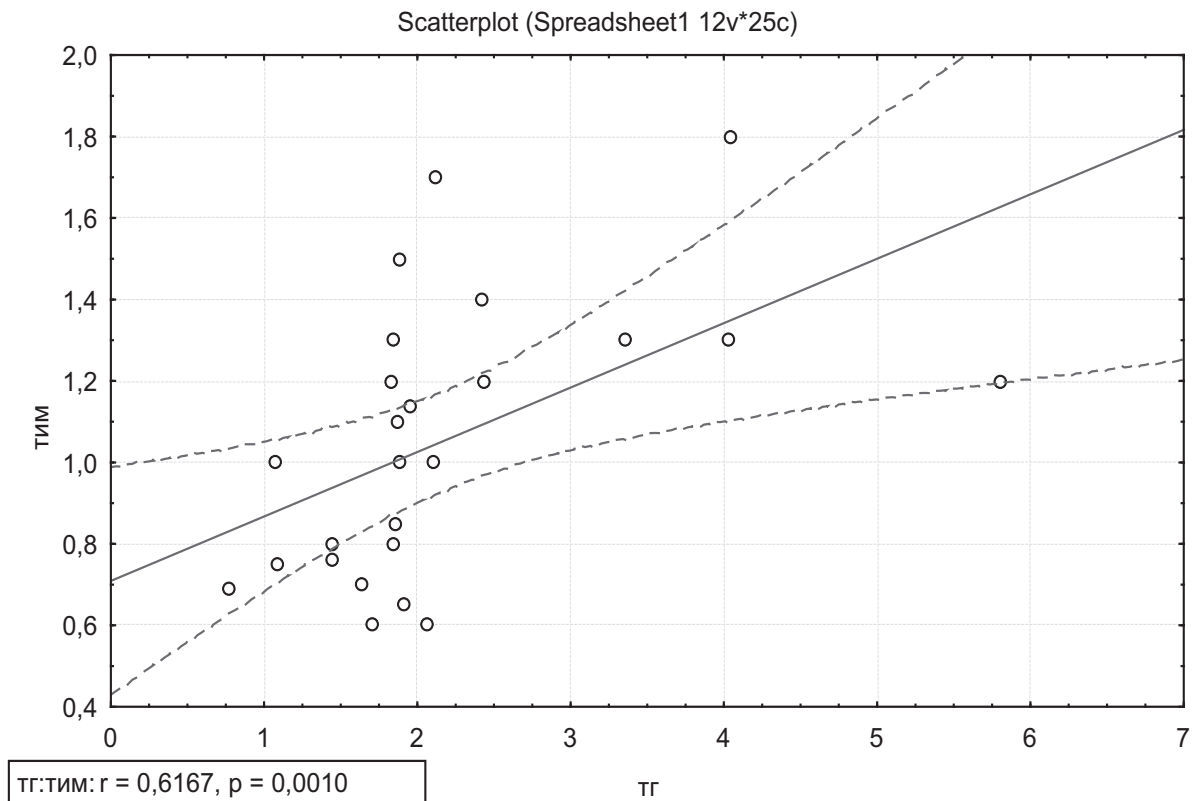


Рис.4. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між рівнем ТГ і ТИМ у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

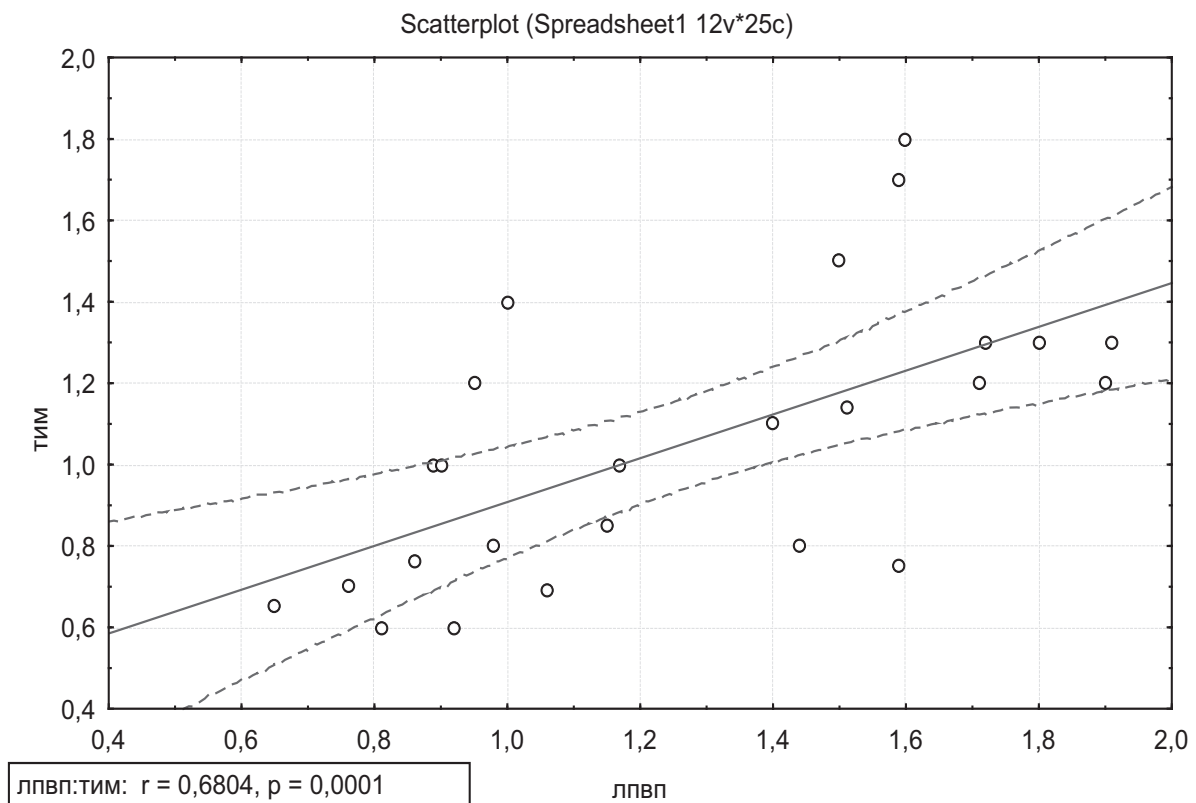


Рис.5. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між рівнем ХС-ЛПВП і ТИМ у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

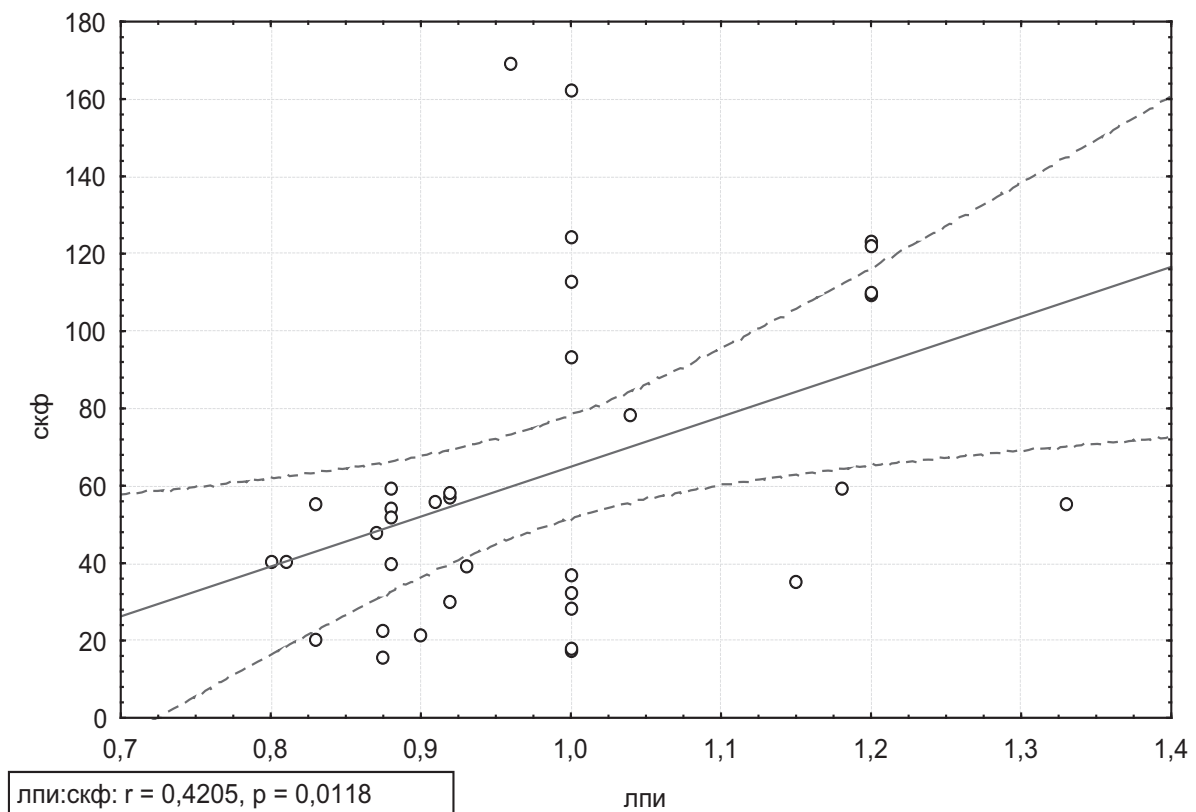


Рис.6. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між рівнем СКФ і ЛПІ у пацієнтів з хронічною почечною недостатністю.

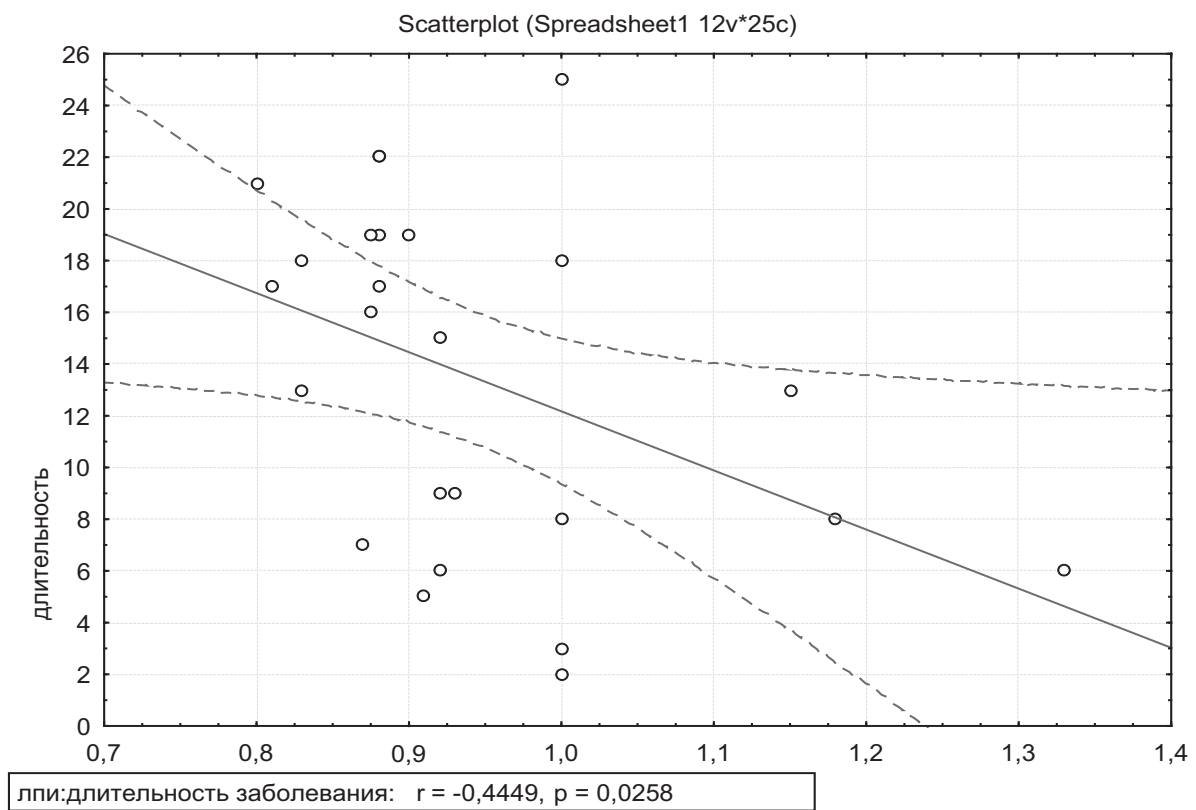


Рис.7. Корреляційна залежність ($p < 0,05$) між тривалістю захворювання і ЛПІ у пацієнтів з хронічною почечною недостатністю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Ф. И. Нарушение функции почек и ишемическая болезнь сердца / Ф. И. Беляков // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. — Иркутск, 2007. — С. 37-40.
2. Константинов В. О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение) / В. О. Константинов. — Санкт-Петербург : Инкарт, 2006. — 158 с.
3. Brunzell J. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology / J. Brunzell, M. Davidson, C. Furberg [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 811-822.
4. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update / D. Elsner // Nephrol Dial transplant. — 2001. — Vol. 16. — P. 1103-1108.
5. Johnston N. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease / N. Johnston, H. Dargie, A. Jardine // Heart. — 2008. — Vol. 94. — P. 1080-1088.
6. McDermott M. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease / M. McDermott // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 133. — P. 33-40.
7. Sarnak M. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M. Sarnak, A. Leves, A. Shoolwerth [et al.] // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 1050-65.
8. Uusimaa P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension / P. Uusimaa, H. Tokola, A. Ylitalo [et al.] // Int.J. Cardiol. — 2004. — Vol. 97. — P. 251-256.

Надійшла до редакції 07.04.10

Прийнята до друку 13.05.10

© Кулизький М. В., 2010

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М. В. КУЛИЗЬКИЙ ГЕМОДІАЛІЗ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХХН VСТ. — ЧИ ДОЦІЛЬНО ПРОВОДИТИ ЙОГО БІЛЬШЕ?

M. V. KULYZKYI

HEMODIALYSIS FOR TREATMENT CKD 5 ST. — IS IT NECESSARY DO THIS MORE?

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”

Ключові слова: гемодіаліз, адекватність, гіперфосфатемія, ультрафільтрація, інтрадіалізні ускладнення, виживання пацієнтів.

Резюме: у статті розглянуто питання тривалості діалісної терапії ХХН 5ст., вплив збільшення тривалості лікування на стан пацієнтів та видалення розчинних сполук.

Summary: the article covered aspects of dialysis treatment duration of CKD Vst. and it influence to the patients condition and elimination of solvents.

Метод гемодіалізу (ГД) існує вже близько 50 років. За цей час з унікальної процедури, яка рятувала життя лише окремих пацієнтів, діалізна терапія стала доступною життєзберігаючою терапією для сотень тисяч пацієнтів. Якщо у 2002 році діалізну терапію отримували 1 200 000 пацієнтів, то у 2005 — 1 450 000, а в 2008 — 1 775 000 пацієнтів; 89% з них лікувались методом гемодіалізу, а 11% — методом перитонеального діалізу.

Поширеність діалісної терапії у 2008 році становила 265 пацієнтів на 1 млн населення.

Досягнення у вивченні теоретичних основ діалізу, накопичений практичний досвід, значне покращення технічного забезпечення разом зі зростанням кількості пацієнтів змінили погляд на діалізну терапію лише як на засіб подовження тривалості життя. Важливим стало забезпечення його прийнятної якості та максимальної соціальної реабілітації пацієнтів.

На сучасному етапі вже неможливо розглядати діалізну терапію окремо від корекції анемії, порушень ліпідного, мінерально-кісткового обміну, харчового статусу та ін. Разом з цим, ми чітко усвідомлюємо, що навіть у здатності видаляти розчинні речовини діалізні методи лікування суттєво поступаються нативній нирці (табл. 1) [1].

Кулизький Микола Володимирович
тел.: (044) 455-93-78

Таблиця 1

Здатність нирки та різних методів НЗТ видаляти солвенти

Кліренс розчинних речовин	Нирка	ГД, low flux	ГД, high flux	ПАПД
Uг (л/тиж)	750	130	130	70
Віт.В12 (л/тиж)	1200	30	60	40
Інулін (л/тиж)	1200	10	40	20
2-мікроглобулін (мг/тиж)	1000	0	300	250

Все це призвело до виникнення поняття адекватності діалізу. D. Nergis вважає, що адекватний підтримуючий діаліз дозволяє продовжити життя без/або з мінімальними проявами уремії та забезпечити його задовільну якість. Але чіткого визначення поняття адекватності ГД на сьогодні немає. Зважаючи на необхідність обов'язкових терапевтичних заходів для корекції метаболічних порушень та заміщення втрачених функцій, можна спробувати визначити гемодіаліз адекватним як такий, при якому досягається суб'єктивна (відсутність симптомів та проявів уремії, забезпечення задовільної якості життя) та об'єктивна корекція уремії (цільові кліренси розчинних речовин, задовільний контроль артеріального тиску, водного балансу, показників кальцій-фосфорного обміну, ацидозу та нутритивного статусу).

Перші спроби визначити кількість діалізу, необхідну пацієнту, були зроблені F.A. Gotch

та J.A. SARGENT у 1985 році при вивченні кінетики сечовини у дослідженні NCDS. Виявилось, що частота ускладнень у пацієнтів з Kt/V 0,4-0,8 (57%) була значно вища, ніж у пацієнтів з Kt/V 0,9-1,5 (13%); на основі цього автори стверджували, що Kt/V не повинен бути нижче 0,9 [2].

У ретроспективному дослідженні 13473 пацієнтів Owen W. зі співавторами аналізував демографічні характеристики, рівень смертності, тривалість лікування ГД, рівень сироваткового альбуміну та рівень зниження сечовини (РЗС) [3]. Виявилось, що ризик смерті залежав від РЗС та рівня альбуміну крові. У порівнянні з референтною групою (РЗС 65-69%) у групі з РЗС 55-59% ризик смерті становив 1,28, у групі з РЗС 54-50% - 1,39, а у групі з РЗС 45-49% - 1,52, а у групі з РЗС <45% - 1,84. Ризик смерті також зростає при зниженні рівня альбуміну сироватки крові нижче 4 г/дл (Таблиця 2).

Таблиця 2

Зв'язок між ступенем зниження сечовини та рівнем альбуміну сироватки і смертністю

	Відносний ризик	95% довірчий інтервал	P
РЗС (%)			
>70	1,04	0,92-1,17	НД
65-69 (референтна група)	1,00	-	-
60-64	1,15	1,04-1,27	НД
55-59	1,28	1,16-1,41	0,01
50-54	1,39	1,25-1,54	0,001
45-49	1,52	1,35-1,71	<0,001
<45	1,84	1,63-2,08	<0,001
Альбумін (г/дл)			
>4,5	0,47	0,33-0,66	0,03
4,0-4,4 (референтна група)	1,0	-	-
3,5-3,9	1,48	1,37-1,59	<0,001
3,0-3,4	3,13	2,87-3,14	<0,001
2,5-2,9	7,08	6,12-8,19	<0,001
<2,5	12,80	9,62-16,97	<0,001

T. Shinzato та співавт. у 1993 році проаналізували залежність виживання 71746 пацієнтів, які лікуються ГД у режимі три рази на тиждень, від дози діалізу [4]. Порівняно з групою Kt/V 1,0-1,2 збільшення Kt/V супроводжувалося зниженням ризику смерті (при Kt/V 1,2-1,4 становив 0,79, при Kt/V 1,6-1,8 – 0,68), а при зниженні цей показник зростав – при Kt/V 1-0,8 ризик смерті 1,66, при Kt/V < 0,8 – 7,35! Натомість збільшення Kt/V понад 2,0 не показало подальшого зниження ризику смерті.

На основі цих та інших досліджень різними фаховими організаціями створено низку керівництв, або клінічних настанов за адекватності гемодіалізу у пацієнтів з ХХН Vст. До найбільш відомих з них належать K/DOQI, EBPG, CARL. У KDOQI зазначено, що цільова доза ГД, який проводиться три рази на тиждень у пацієнтів з залишковою функцією нирок менше 2 мл/хв/м² spKt/V, має бути не менше 1,4 або P3C 70% (рівень доказовості А). Згідно CARL, у пацієнтів з анурією мінімально досягнутим spKt/V повинен бути 1,2 (P3C=65%), проте для досягнення такої мети у 80% пацієнтів рекомендованим рівнем слід вважати spKt/V 1,4 (P3C=70%). У EBPG рекомендованим є eqKt/V ≥ 1.2 (spKt/V ≥ 1.4) для 3 разового ГД. У British Renal Association та Canadian Society of Nephrology рекомендованим Kt/V вважається 1,2, або P3C > 65% при триразовому ГД.

Чітко визначений режим, тобто частота та тривалість діалітичних сесій наведена лише в рекомендаціях EBPG, де зазначено, що у пацієнтів з анурією діаліз слід проводити не менше 3 разів на тиждень та сумарною тривалістю не менше 12 годин, хоча збільшення частоти та тривалості діалітичних сесій є надійними заходами підвищення адекватності діалітичної терапії.

Згідно рекомендаціям EBPG виділяють наступні режими гемодіалізу [5]:

Періодичний класичний гемодіаліз

1. Сеанси ГД тривалістю 3-5 годин тричі на тиждень.
2. Тривалий періодичний ГД: сеанси ГД тривалістю понад 5,5 годин тричі на тиждень.
3. Класична гемодіалізація (ГДФ): сеанси ГДФ тривалістю 3-5 годин тричі на тиждень.

Подовжений гемодіаліз > 3 разів на тиждень.

Щоденний діаліз (мінімум 6 сеансів на тиждень):

1. Короткий щоденний ГД 2-3 години/6-7 разів на тиждень.
2. Тривалий нічний щоденний ГД 6-10 годин/6-7 разів на тиждень.
3. Щоденна ГДФ – 2-2,5 годин/6 разів на тиждень.

Теоретичним підґрунтям збільшення тривалості діалітичної сесії є розуміння наявності обмеженої швидкості виходу солвентів з тканин

у судинне русло, що повинно призводити до зростання ефективності діалізу та зменшення максимальної величини ультрафільтрації при збільшенні часу, що має збільшити стабільність серцево-судинної системи та кращу переносимість діалітичної сесії [17].

Збільшення тривалості діалітичної сесії супроводжується збільшенням видалення розчинних сполук. Відомо, що підвищений рівень фосфору сироватки крові є незалежним фактором розвитку кальцифікації серця так само як і Ca x P продукт [6], а ризик смерті зростає на 27% при підвищенні рівня фосфору понад 1,6 ммоль/л [7]. Корекція гіперфосфатемії залишається складною та, на жаль, не вирішеною проблемою. Якщо ризик загальної смертності при рівні фосфору сироватки крові від 1,45 до 1,7 ммоль/л становить 1, то при рівнях фосфору 2,13-2,52 ммоль/л – 1,18; при рівні фосфору понад 2,5 ммоль/л ризик смерті становить 1,39 [7]. Аналіз застосування фосфатбіндерів показав, що у 70% випадків використання препаратів цієї групи мав місце нон-комплаєнс, тобто невиконання пацієнтом призначень лікаря в повному об'ємі через різні причини [8].

J. Gutzwiller [9] досліджував динаміку видалення фосфатів під час гемодіалізу. При дослідженні швидкості видалення фосфатів при 5-ти годинному діалізі було виявлено, що максимальна швидкість видалення спостерігалась протягом 1-ї години (33±4%), далі поступово знижувалась та залишалась стабільною протягом останніх 2-3 годин (12±2%). Видалення фосфатів зростало з 29,8±0,4 ммоль при 4-годинному діалізі до 36,4±0,5 ммоль при збільшенні тривалості діалізу до 5 годин. Видалення фосфатів дещо зростало зі збільшенням Kt/V, але кореляційний зв'язок не підтвердився.

За даними Troide L. перевід 16 пацієнтів з класичного на нічний домашній гемодіаліз тричі на тиждень супроводжувався зростанням Kt/V з 1,2 ± 0,16 до 2,6 ± 0,65, зниженням рівня ультрафільтрації з 10,3 ± 4,5 до 5,9 ± 1,7 мл/кг/год та рівня фосфору сироватки крові з 5,3 ± 1,3 до 4,4 ± 1,1 мг/дл [10].

Схожі дані отримано цим автором у іншому дослідженні стосовно інших солвентів - перевід 8 пацієнтів на 8-годинний діаліз супроводжувався зниженням рівню креатиніну з 9,2±1,9 до 3,0±1,0 мг/дл (P<0,0001), фосфору сироватки крові з 5,7±1,9 до 2,5±0,7 мг/дл (P<0,001) [11]. Предіалітичний рівень β2-мікроглобуліну знизився з 26,8±5,5 мг/дл до 15,9±7,0 мг/дл (P<0,01).

I. Mucsi також встановив покращення контролю фосфатемії при переводі пацієнтів на нічний діаліз 6 разів на тиждень порівняно з класичним 3-разовим. Хоча у гострому дослідженні достовірного зниження фосфору крові у двох групах виявлено не було, через п'ять місяців лікування фосфор сироватки крові пацієнтів групи нічного домашнього ГД знизився з 2,1±0,5 ммоль/л до

1,3±0,2 ммоль/л ($P < 0,001$), рівень споживання фосфору за цей період зріс на 50% і жоден пацієнт не потребував використання фосфатбіндерів [12].

R. Lindsey порівнював вплив короткого щоденного (11 пацієнтів) та нічного гемодіалізу (12 пацієнтів) на показники кальцій-фосфорного обміну порівняно з класичними 4-годинним гемодіалізом тричі на тиждень. Через 18 місяців у групі нічного ГД достовірно зменшилось використання фосфатбіндерів, знизився $\text{Ca} \times \text{P}$ продукт ($38,11 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$) порівняно з групами щоденного та класичного ГД (відповідно 53,99 та $52,51 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$). [13].

M. Walsh досліджував вплив нічного гемодіалізу на мінеральний обмін діалізних пацієнтів протягом 6 місяців. Частина пацієнтів рандомізовано у групу нічного гемодіалізу (отримували по 5–6 процедур протягом тижня тривалістю 6–10 годин), частина лікувались у режимі класичного гемодіалізу 3 рази на тиждень. У групі пацієнтів нічного діалізу достовірно знизився рівень фосфору ($0,49 \text{ ммоль/л}$, 95% довірчий інтервал $0,24\text{--}0,74$; $P=0,002$) у порівнянні з класичним ГД. У 61% пацієнтів групи нічного діалізу спостерігалось зниження рівня інтактного ПТГ порівняно з 20% у групі класичного гемодіалізу ($P=0,003$) [14].

V. A. Kumar досліджувала результати лікування коротким щоденним домашнім діалізом 12 пацієнтів протягом 3-х років. Середній вік пацієнтів становив 58 років, тривалість лікування діалізом 62 місяці, середня тривалість 1 сесії становила 147 хвилин, а кількість сесій становила 5,3 протягом тижня. Харчовий статус пацієнтів покращився - середній рівень альбуміну зріс з $3,9 \pm 0,3$ до $4,3 \pm 1,1 \text{ г/дл}$ ($p=0,0015$), недостовірно зросла суха вага пацієнтів під час дослідження з $71,9 \pm 12,4 \text{ кг}$ до $74,3 \pm 12,4 \text{ кг}$ ($p=0,66$). Але цікавим виявився той факт, що у пацієнтів на короткому щоденному діалізі збільшилось використання фосфатбіндерів з $2,6 \pm 1,4$ таблеток на початку дослідження до $4,2 \pm 2,6$ ($p=0,08$) [15].

Raj D. S. досліджував вплив нічного тривалого діалізу на видалення розчинних сполук у 10 стабільних хворих, які спочатку протягом 2-х тижнів лікувались стандартним ГД у режимі 3 рази на тиждень, швидкість кровотоку $401 \pm 91,6 \text{ мл/хм}$, швидкістю діалізату $514 \pm 10,9 \text{ мл/хв}$, діалізатор з полісульфоновою мембраною площею $1,8 \text{ м}^2$, потім нічним тривалим ГД 6 разів на тиждень по 8 годин, швидкість кровотоку $281 \pm 17 \text{ мл/хм}$, швидкістю діалізату $99 \pm 1,2 \text{ мл/хв}$, діалізатор з полісульфоновою мембраною площею $0,7 \text{ м}^2$. Тижневе видалення сечовини становило ($51,6 \pm 24,6$ vs $43,1 \pm 20,5 \text{ г}$) та креатиніну (8501 ± 5204 vs $6319 \pm 4134 \text{ мг}$) було подібне, але видалення β_2 -мікроглобуліну було достовірно вище у групі нічного діалізу (127 ± 48 vs $585 \pm 309 \text{ мг}$, $P < 0,001$). При тижневому спостереженні не виявлено достовірного зниження рівня β_2 -

мікроглобуліну у сироватці крові, але при тривалому спостереженні рівень β_2 -мікроглобуліну знижувався з $27,2 \pm 11,7 \text{ мг}$ до $13,7 \pm 4,4 \text{ мг}$ через 9 місяців і залишався стабільним надалі. [16].

Рівень ультрафільтрації визначає як міждіалізний приріст ваги поділений на тривалість діалізної сесії. У дослідженні DOPPS, у якому досліджували понад 22000 пацієнтів з 7 країн продемонстровано, що смертність зростає у пацієнтів з рівнем ультрафільтрації понад 10 мл/кг/год (рис. 1). Також ці пацієнти мають на 30% більший шанс виникнення інтрадіалізної гіпотензії [17].

Associations between UFR, TT, and Mortality

Mortality	UFR > 10 ml/hr/kg		TT > 240 minutes	
	RR	p-value	RR	p-value
All-Cause:				
Unadjusted	1.01	0.75	0.68	<0.0001
Adjusted*	1.09	0.02	0.81	0.0005
Cardiopulmonary				
Unadjusted	1.00	0.97	0.73	<0.0001
Adjusted*	1.04	0.41	0.84	0.03

*Adjusted for: age, sex, race, ethnicity, time on dialysis, 14 summary comorbidities, living status, height, weight, KtV, blood flow, residual renal function, and catheter use as vascular access. Stratified by geographical region and phase of study. Accounts for facility clustering.

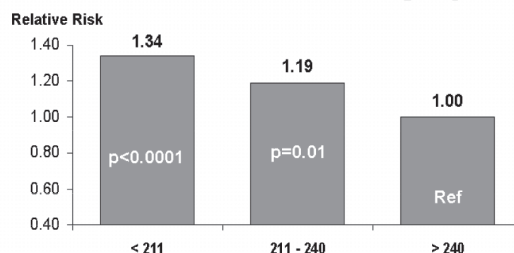
DOPPS

Young EW et al. *KJ* 69:1222-1228, 2006

Рис. 1. Зв'язок між рівнем ультрафільтрації, тривалістю ГД сесії та смертністю.

Зменшення тривалості діалізної терапії незалежно від інших чинників супроводжувалось зростанням смертності. Так, порівняно з пацієнтами які лікувались понад 240 хвилин, зменшення тривалості сесії у межах 240–211 хв. супроводжувалось зростанням ризику смерті до 1,19, а зменшення понад 211 хвилин – до 1,34 (рис. 2). Важливим є демонстрація зменшення ризику смерті при збільшенні тривалості діалізної сесії незалежно від Kt/V (мал.3), адже як правило зростання тривалості сесії автоматично призводить до зростання Kt/V , тому у багатьох дослідженнях відокремлений аналіз цих двох величин викликає певні труднощі [17].

Risk of All-Cause Mortality by Treatment Time Category*



*Adjusted for: age, sex, race, ethnicity, time on dialysis, 14 summary comorbidities, living status, height, weight, KtV, blood flow, residual renal function, and catheter use as vascular access. Stratified by geographical region and phase of study. Accounts for facility clustering.

DOPPS

Young EW et al. *KJ* 69:1222-1228, 2006

Рис. 2. Ризик загальної смертності залежно від тривалості сесії.

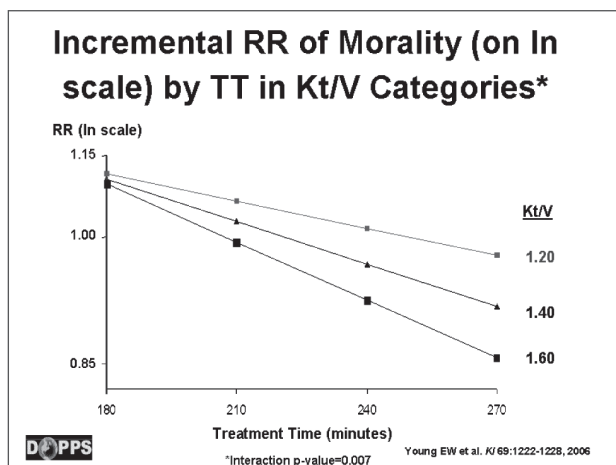


Рис. 3. Ризик смерті залежно від тривалості сесії з урахуванням Kt/V

Зв'язок між рівнем ультрафільтрації та смертністю було підтверджено у 5-ти річному проспективному дослідженні Movilli E. та співавторів [18]. Після врахування віку, статі, наявності діабету, тривалості діалітичної терапії, серцево-судинних захворювань, модальності ГД, Kt/V та антропометричних даних 287 пацієнтів виявилось, що ризик смерті зростає (1,22,

95%, довірчий інтервал 1,16-1,29; $P < 0,0001$) при рівні ультрафільтрації понад 12,4 мл/кг/год.

P. Brunet із співавторами порівнював частоту інтрадіалітичних ускладнень у 38 пацієнтів при 4-х та 5-ти годинних сесіях гемодіалізу. Частота інтрадіалітичної гіпотензії ($8,9 \pm 2,3$ vs $5,0 \pm 1,8$, $p = 0,042$) та постдіалітичної ортостатичної гіпотензії ($11,7 \pm 3,1$ vs $5,9 \pm 2,5$, $p = 0,036$) були достовірно нижчі в групі 5-ти годинного діалізу. Ця тенденція зберігалась і в групі підвищеного ризику, а саме у 18 пацієнтів віком понад 65 років – при 5-ти годинному ГД частота інтрадіалітичної гіпотензії була достовірно нижча ($10,2 \pm 3,3$ vs $4,6 \pm 2,2$, $p = 0,03$) [19].

Charles Chazot наводить цікаві дані з французького реєстру стану кісток та мінерального метаболізму пацієнтів, які лікуються гемодіалізом Photo-Graph®. Порівнюють відсоток пацієнтів, які досягли цільових показників мінерального метаболізму згідно K/DOQI у відомому центрі гемодіалізу у місті Тассін, де середня тривалість сесії становить 6 годин 20 хвилин $\pm$ 1 год 15 хв (195 пацієнтів) та регіону Франції Рон-Альпи, де середня тривалість сесії становить 4 год $\pm$ 30 хв (1842 пацієнти) (рис. 4) та відсоток пацієнтів, які використовують фосфатбіндери (рис. 5) [20].

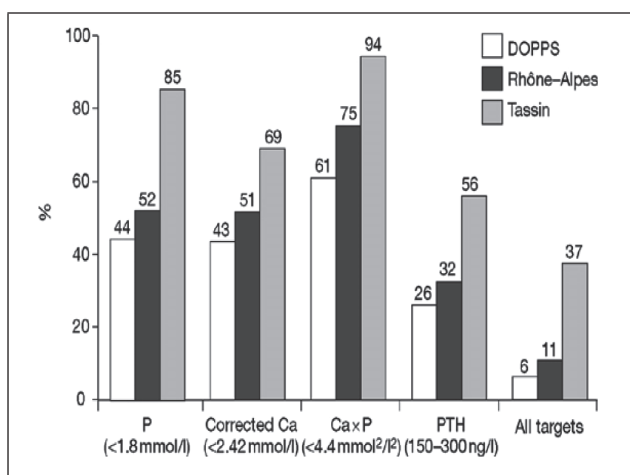


Рис. 4. Досягнення цільових показників мінерального метаболізму за K/DOQI у пацієнтів з DOPPS (n=6864) на класичному ГД, регіону Франції Рон-Альпи (n=1842) та центру ГД у м.Тассін (n=195).

При щорічному порівнянні ризику смерті у центрі ГД м. Тассін з ризиком смерті пацієнтів, які лікуються класичним діалізом у США (USRDS) вже понад 15 років, цей показник на 50% менший [20].

Проспективне контрольоване дослідження проведено Егсан Ок, порівнювало вплив 8-годинного тричі на тиждень нічного ГД та класичний 4-годинний на захворюваність та смертність. 224 пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, наявністю діабету у дві групи; контрольна група отримувала класичний

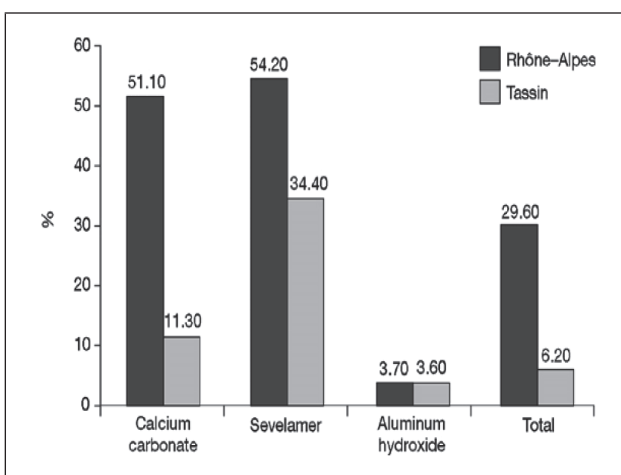


Рис. 5. Використання фосфатбіндерів у пацієнтів на класичному ГД у регіоні Франції Рон-Альпи (n=1842) та центрі ГД у м.Тассін (n=195).

4-годинний діаліз 3-чі на тиждень. Загальна смертність у групі 8-годинного та класичного ГД становила відповідно 1,29 та 6,03 на 100 пацієнто-років ($P < 0,01$). Відносний ризик смерті у групі нічного ГД становив 0,22 (95% довірчий інтервал, 0,06-0,76; $P < 0,05$). Протягом періоду дослідження (1 рік) рівень госпіталізації був меншим у групі нічного діалізу (5,0 vs 19,2 на 100 пацієнто-років; $P < 0,05$). Окрім цього в досліджуваній групі післядіалізна вага тіла та рівень альбуміну крові зросли ($1,45 \pm 3,0$ кг та $0,15 \pm 0,3$ г/дл; $P < 0,001$) [21].

Цікавими є результати дослідження R. Pouly, який порівняв виживання пацієнтів, що лікуються нічним домашнім гемодіалізом (177 пацієнтів, 3-7 сесій протягом тижня по 6-8 годин) з 1062 пацієнтами, яким виконано трансплантацію нирки від трупного або живого донора, максимальна тривалість лікування становила 12,4 років. За період спостереження смертність серед діалітичних пацієнтів була 14,7%, у пацієнтів з трансплантованою трупною ниркою та від живого донора 14,3% та 8,5% відповідно [22]. Таким чином не було виявлено різниці у виживанні пацієнтів, які лікувались нічним домашнім гемодіалізом, та пацієнтів з трансплантованою трупною ниркою. Виживання пацієнтів з ниркою, трансплантованою від живого донора, була достовірно вища (ризик смерті 0,51, 95% довірчий інтервал 0,28–0,91).

Таким чином збільшення тривалості ГД є одним зі шляхів оптимізації лікування та покращення якості життя та прогнозу для пацієнтів з ХХН V ст. Існуючі дані свідчать про достатню корекцію гіперфосфатемії, яка є незалежним фактором ризику смерті; іншим аспектом є уникнення необхідності використання фосфатбіндерів, що окрім медичного значення має ще і економічний вплив. Зменшення рівню ультрафільтрації при збільшенні кількості діалізу покращує як якість життя, істотно підвищуючи стабільність гемодинаміки під час процедури ГД, так і зменшує ризик смерті пацієнтів. Краща у порівнянні з класичним режимом ГД елімінація β_2 -мікроглобуліну також позитивно впливає на якість життя, зменшуючи у пацієнтів які тривало лікуються гемодіалізом остеодистрофію, синдрому карпального тунелю та, за даними деяких авторів, частоту інфарктів міокарду. Слід очікувати схожих даних і для інших уремичних токсинів, які належать до груп низькомолекулярних та середньомолекулярних сполук. Поряд з цим відсутня достатня кількість великих рандомізованих досліджень, щоб можна було з впевненістю та з позиції доказової медицини говорити про наведені вище переваги, тому проведення таких досліджень є беззаперечно необхідним та дуже цікавим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Keshaviah P. Adequacy of CAPD : a quantitation approach / P. Keshaviah // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 38. – P. 160.
2. Gotch F. A. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS) / F. A. Gotch, J. A. Sargent // *Kidney International.* – 1985. – Vol. 28. – P. 526-534.
3. Owen W. F. The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis / W. F. Owen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1001-1006.
4. Shinzato T. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy / T. Shinzato [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12. – P. 884–888.
5. Tattersall J. EBP guideline on dialysis strategies / J. Tattersall [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. 5-21.
6. Giachelli C. M. Vascular calcification and inorganic phosphate / C. M. Giachelli [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 30. – P. 809-813.
7. Block G. A. Association of serum phosphorous and calcium*phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study / G. A. Block [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 31. – P. 607-617.
8. Земченков А. Ю. Адекватность гемодиализа. Классический подход / А. Ю. Земченков // *Нефрология и диализ.* – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 5-13.
9. Gutzwiller J. P. Estimating phosphate removal in haemodialysis : an additional tool to quantify dialysis dose / J. P. Gutzwiller [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1037-1044.
10. Troidle L. A thrice weekly in-center nocturnal hemodialysis program / L. Troidle [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14. – P. 244–248.
11. Troidle L. Enhanced solute removal with intermittent, in-center, 8-hour nocturnal hemodialysis / L. Troidle [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2009. – Vol. 4. – P. 487-491.
12. Mucsi I. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis / I. Mucsi [et al.] // *Kidney International.* – 1998. – Vol. 53. – P. 1399–1404.
13. Lindsay R. M. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis / R. M. Lindsay [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 24-29.
14. Walsh M. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism : A randomized-controlled trial / M. Walsh [et al.] // *Hemodialysis International.* – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 174-181.
15. Kumar V. A. Daily home hemodialysis at a health maintenance organization: three-year experience / V. A. Kumar [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2007. – Vol. 11. – P. 225-230.
16. Raj D. S. Beta-2-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis / D. S. Raj [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 58-64.
17. Saran R. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : associations with reduced mortality in the DOPPS / R. Saran [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1222-1228.
18. Movilli E. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis : a 5-year prospective observational multicentre study / E. Movilli [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 3547-3552.
19. Brunet P. Tolerance of haemodialysis : a randomized cross-over trial of 5-h versus 4-h treatment time /

- P. Brunet [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, Suppl. 8. — S. 46–51.
20. Chazot C., Jean Guillaume. The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions / C. Chazot, Guillaume Jean // Nature Clinical Practice Nephrology. — 2008. — Vol. 5. — P. 34–44.
21. Ok E. Eight-hour nocturnal in-center hemodialysis provides survival benefit over four-hour conventional hemodialysis / E. Ok [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — A. 71.
22. Pauly R. P. Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients / R. P. Pauly [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2009. — Vol. 24. — P. 2915–2919.
- Надійшла до редакції 12.05.10
Прийнята до друку 13.05.10

© Красюк Е., Алексеева В., 2010

УДК-616.61-008.64-036.12.

Е. КРАСЮК, В. АЛЕКСЕЄВА

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК**

E. KRASIUK, V. ALEKSYEYeva

**PERSPECTIVS OF MEDICATION CORRECTION APPLICATION OF LIPID PEROXIDATION AND
ANTIOXIDANT DEFENCE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

ДУ “Інститут нефрології АМН України”, м. Київ

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, ліпін, флавоноїди.

Резюме. В статті подан обзор исследований, проведенных в разное время для уточнения влияния коррекции перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на течение хронической болезни почек. Определено место препаратов липина и флавоноидов в лечении пациентов хронической болезнью почек.

Summary. The purpose of the this article is a review of researches which were conducted in different time, to find out influence of lipid peroxidation and antioxidant defence correction on motion of chronic kidney diseases. To define the place of lipin and flavonoids in treatment of patients with chronic kidney diseases.

Вивчення патогенетичних ланок виникнення, розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) займає одне з головних місць в сучасних дослідженнях в галузі нефрології [1]. Всесторонньо обговорюється місце вільнорадикального окислення (ВРО) в складному переплетінні біохімічних, імунних, гемодинамічних складових патогенезу нирок [2, 3]. В експериментальних моделях активно досліджується значення гіпоксії як одного з механізмів ушкодження нирок (на початку захворювання) та складової прогресування ХХН [4, 5, 6, 7, 8]. Надмірне утворення метаболітів ВРО вважається одним з

шляхів патологічного впливу цитокінів на нирку та розвитку протеїнуриї [9, 10, 11].

Клінічні дослідження [12, 13] показали, що розвиток та прогресування гломерулонефриту відбувається на фоні активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а відсутність компенсаторної адаптації антиоксидантної системи у ході захворювання є прогнозонегативним показником перебігу захворювання. Дослідження останніх років дали різноманітний матеріал для заключення, що темпи прогресування діабетичної нефропатії залежать не тільки від компенсації цукрового діабету, але й від інших чинників, у тому числі від оксидативних та атеросклеротичних змін у нирках [14, 15, 16]. Багато дослідників вважають, що неодмінною і важливою патогенетичною ланкою у розвитку пієлонефриту є порушення стану ПОЛ, а продукти ПОЛ — повноправні медіатори запалення. Виявлено також, що формування інфекційного запалення в нирках і сечових шляхах може акти-

Красюк Едуард Костянтинович

Тел. 540 96 04;

e-mail: gemo@ukr.ne

візувати додаткові механізми мембранодеструкції та пероксидації мембранних ліпідів [17]. Дослідження останніх років дали різноманітний матеріал для заключення, що процес активації ПОЛ — неодмінна і важлива ланка патогенезу пієлонефриту, а продукти ПОЛ — вільні окислювальні радикали, пероксиди, епоксиди, альдегіди — повноправні медіатори запалення поряд з біогенними амінами, простагландинами, лейкотрієнами, тромбосанами, циклічними нуклеотидами, брадикініном і іншими ланками калікреїн-кінінової системи [18, 19].

При хронічній нирковій недостатності (ХНН) внаслідок зниження екскреторної та інкреторної функції нирок розвиваються різноманітні порушення білкового, електролітного, вуглеводного та ліпідного обмінів, однією з причин яких є структурно-функціональне пошкодження клітинних мембран, що обумовлено різними факторами, серед яких найбільш небезпечне перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) [20, 21]. Патологічна активація ПОЛ, спричиняючи дезорганізацію ліпідної фази біомембранних утворень, врешті-решт призводить до порушення внутрішньоклітинного гомеостазу [22, 23]. Ініціацію ПОЛ при ХНН може викликати функціональна неспроможність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі хворого [24, 25].

Якщо активація ПОЛ — безумовна ланка патологічного процесу у нирках і ступінь цієї активації закономірно пов'язаний з важкістю захворювання та приводить до виснаження антиоксидантних ресурсів, то за допомогою введення екзогенних антиоксидантів можна розраховувати не тільки поповнити виснажені резерви, але й захистити біоструктури від руйнування, зменшити надмірну запальну реакцію, а отже полегшити перебіг ХНН.

Нещодавні роботи патофізіологів показали, що нирка має складну та могутню систему протекторів проти оксидантних уражень і що в цьому захисті беруть участь багато природних та медикаментозних факторів [26, 27].

Реакції гальмування ВРО умовно підрозділяються на ферментативну і неферментативну системи АОЗ [28]. Неферментативна система включає глутатіон, аскорбат, вітамін Е, церулоплазмін і інші сполуки. Регуляція ПОЛ позаклітинних ліпідів і білків здійснюється ліпідними (токоферолі) і водорозчинними (аскорбат, глутатіон) факторами захисту. Цей процес не дублюється антиоксидантними ферментами, які містяться в клітині [29]. Іншим складником неферментативної системи АОЗ є токоферол [30].

На підставі експериментальних даних, що розкривають основні механізми активації ПОЛ і токсичну дію їх метаболітів на органи і тканини, останнім часом широко ведуться наукові пошуки в питання підвищення захисту організму при

різних патологічних станах за рахунок застосування сполук антиоксидантної дії [31, 32].

Поряд із згаданим в організмі функціонує система глутатіону. Завдяки їй забезпечується нейтралізація гідроперекисів за шлунок окислення відновленого глутатіону. Антиоксидантний ефект глутатіону здійснюється SH-групами, що в присутності активних форм кисню піддається зворотній S-тіюляції. Глутатіон легко приймає і віддає свій водень. Тим самим захищаються клітинні структури від більш глибоких руйнувань. Близько 30% клітинного глутатіону міститься в низці суміжних дисульфідів (кофермент А, цистеїн, ряд білків (у вигляді SH-сполук) [33].

Характеризуючи глутатіон як складника неферментативної системи антиоксидантного захисту, слід відзначити, що в механізмах функціонування ферментативної ланки тіолові сполуки беруть безпосередню участь. Наприклад, дегідрогенази пентозофосфатного і трикарболового циклів і каталаза є тіоловими ферментами. Таким чином, глутатіонові властива різнобічна функція. Він захищає клітини від активних форм кисню, відновлює і ізомеризує дисульфідні зв'язки, підтримує функцію біомембран, є резервом цистеїну, впливає на біосинтез нуклеїнових кислот та активність ферментів [4].

При парентеральному введенні глутатіону та інших сульфгдрільних сполук (унітіолу, тіосульфату натрію і інших) відзначено підвищення активності супероксиддисмутази, а також ефективнішу дію вітаміну Є на ПОЛ. Виявлено зменшення сульфгдрільних груп при ХНН, що пов'язано з витратою відновленого глутатіону на елімінацію токсичних продуктів із організму і гальмування ВРО. Аміак, підвищена концентрація якого спостерігається при ХНН, руйнівні впливає на глутатіон. Відновлення глутатіону здійснюється за участю нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого і глутатіонредуктази. Форми окисленого або відновленого глутатіону в організмі перебувають у взаємозалежності від активності глутатіонпероксидази, рівень якої підвищується при ХНН. У випадку нагромадження в клітині окисленого глутатіону (внаслідок нестачі глутатіонредуктази), він дифундує в позаклітинний простір, де за допомогою глутатіонпероксидази трансформується в амінокислоти. В подальшому вони ж повторно проникають в клітину, приймаючи участь в синтезі відновленого глутатіону [34].

В зв'язку з цим, з метою інгібування ВРО дітям з активною стадією пієлонефриту деякими авторами було запропоновано використання унітіолу, токоферолу ацетату і галаскорбіну [35]. Застосування галаскорбіну при пієлонефриті показало, що препарат сприятливо впливає на перебіг запального процесу, покращує гістологічну картину нирок і зменшує вираженість сечового синдрому [36].

Антиоксидантний ефект виявлений при застосуванні есенціале, сирапару і дібазолу. Доведено також, що подібна дія властива натрію, вітаміну А, метилурацилу, нікотинамиду, місклерону [37].

Висока ефективність лікування відмічена при використанні токоферолу ацетату. Основна кількість його зосереджена в клітинних мембранах. Стабілізуюча дія вітаміну Е пов'язана із захистом ненасичених ліпідів, взаємодію з білковим і ліпідними компонентами та ферментами біологічних мембран [28]. Вітамін Е - акцептор активних радикалів і інактиватором ВРО. Токоферол взаємодіють з перекисними радикалами в якості донора водню. Стабілізуюча дія -токоферолу забезпечує функціональний і морфологічний статус клітинних структур, які знаходяться в тісному зв'язку з біологічними і енергетичними процесами. Вітамін Е запобігає руйнівній дії молекулярного кисню на подвійні зв'язки поліненасичених жирних кислот, що входять до складу тканинних ліпідів. В оптимальних дозах -токоферол підвищує проникливість біомембран клітин для глюкози і сприяє активації гліколізу, що стабілізує мембранні структури [29]. Проте, у високих дозах власні радикали вітаміну Е можуть продовжувати ланку перекисного окислення, спричиняючи тим самим деструкцію бішару мембранних ліпідів.

Але існує цілий ряд уявлень щодо механізмів токсичної дії вітаміну Е. Вважають, що антиоксидантний ефект даного препарату перешкоджає створенню необхідних концентрацій вільних радикалів кисню у нейтрофілах і інших фагоцитах і заважає завершенню фагоцитозу [10].

Нова спроба корекції стану ПОЛ при ГПН була здійснена за допомогою тіотриазоліну, який застосовувався як протизапальний засіб, а також як антиоксидант та біостимулятор. Тіотриазолін збільшував компенсаторну активацію антиоксидантної системи і пригнічував процеси ПОЛ [12].

Було запропоновано застосовувати у комплексному лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит емоксипін – синтетичний антиоксидант з ангіопротекторними властивостями. Включення емоксипіну до схеми лікування хронічного пієлонефриту сприяло позитивним змінам ліпопероксидації та гемореології. Високу ефективність даного препарату автори пояснювали його гальмівним впливом на процеси ВРО ліпідів, оскільки він активно реагував з перекисними радикалами ліпідів і гідроксильними радикалами пептидів [22].

Доведено клінічну ефективність есенціальних фосфоліпідів у хворих на хронічний пієлонефрит. Здатність проникати у структуру клітинних мембран, заміщати дефекти ліпідного шару призводить до відновлення бар'єрної функції, підвищення активності мембранних ферментів,

нормалізації активності мітохондріальних і цитоплазматичних мембран гепатоцитів і як наслідок до покращення функції печінки по знешкодженню токсинів [18].

Особливістю дії есенціальних фосфоліпідів є зменшення вмісту дегенеративних форм фосфоліпідів, зокрема лізофосфатиділхоліну і збільшення вмісту фосфатиділхоліну на фоні зниження інших фракцій ліпідів. Доказом стабілізуючої дії есенціале-форте на структуру цитомембран ниркової тканини було виявлене зниження рівню екскреції з сечею ліпідів і ефірів холестерина. Поряд з цим препарат позитивно впливав на клінічну динаміку захворювання, суттєво скорочував тривалість періоду лихоманки, зменшував активність запального процесу у хворих на хронічний пієлонефрит [10].

На сьогодні запропоновано багато фармакологічних препаратів для корекції ПОЛ. Однак або ці засоби не завжди можливо застосувати у хворих на ХХН III-IV, або дослідження впливу такого лікування на процеси ПОЛ у хворих на стадіях ХНН практично залишилися поза увагою.

Лікарський засіб “ліпін” (Л) це природний фосфотидилхолін. Він має антиоксидантні і репаративні властивості, позитивно впливає на обмін ліпідів, сурфактантну систему, фосфоліпідний склад паренхіми легень, клітинні мембрани організму і їхні рецептори, процеси перекисного окислювання ліпідів, має виражену гепатопротекторну функцію. Доведена модулююча дія Л на функціональну активність тромбоцитів. Продемонстрована ефективність есенціальних фосфоліпідів для відновлення структури та функції ушкоджених біологічних мембран, у лікуванні хронічних захворювань печінки, для профілактики та лікування ускладнень вагітності і пологів у жінок з пізніми гестозами, у лікуванні дисциркуляторних енцефалопатій, гіпоксій різноманітної етіології, токсичних гепатитів, гнійно-септичної інфекції, виразкової хвороби, при синдромі тривалого розчавлювання [25].

Л відновлює функціональну активність ендотеліальних клітин, синтез і виділення ендотеліального фактора розслаблення, поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові [36].

Л інгібує процеси ПОЛ у крові та тканинах, підтримує активність АОС організму, виконує функцію неспецифічного детоксиканту, підвищує неспецифічний імунітет. Антиоксидантний ефект Л забезпечується підтриманням високого антиоксидантного статусу як ферментативної так і неферментативної АОС. Введення Л сприяє відновленню початкової активності СОД, КТ у тканинах мозку, печінки і серця. Крім власне антиоксидантного впливу Л має здатність підвищувати рівень цитохромів в 5 та Р 450 [37].

Л не порушує функціональний стан органів та систем організму, нетоксичний, у нього відсутні кумулятивні властивості. В експерименті білим мишам вводили Л у дозі 500 мг/кг маси тіла. Ознак токсичного ураження органів та тканин виявлено не було. Крім того, не відмічено змін у звивистих каналцях і мозкових променах нирки. Властивість Л щодо відновлення функціональної активності ендотеліальних клітин та синтезу оксиду азоту, в експерименті продемонструвало стійке зниження тиску у тварин зі спонтанною артеріальною гіпертензією [38].

Під час лікування ліпіном хворих на ХХН III-IV стадій з супутніми гепатитами, нами було зафіксовано поліпшення функціонального стану нирок. Проведені потім дослідження підтвердили цю здатність препарату, що було підставою внесення змін до інструкції з використання препарату. Наявність хронічного порушення функції нирок (хронічна ниркова недостатність) була внесена в інструкцію як показання до застосування препарату [39].

Нині є можливість метаболічної корекції порушеної функції клітин ендотелію при ХХН, впливу на патогенетичні ланки їх прогресування. Ведеться дослідження застосування для терапії препаратів групи флавоноїдів (Ф). Ф представляють групу сполук рослинного походження, в основі яких лежить структура бензгаммапірону. З моменту їх відкриття і до теперішнього часу вони приваблюють широким спектром біологічної активності при незначній токсичності.

Ф впливають на ферментативні системи, імунні та обмінні процеси в організмі, викликають гіполіпідемічний, гіпоазотемічний, гіпоглікемічний ефекти. Відома протипухлинна активність деяких Ф, їх антигістамінний та противірусний вплив, а також традиційна для них капіляророзміцнююча, противираzkова та жовчогінна дія [18, 26]. Відкрито інгібуючий вплив флавоноїдів на ряд ферментів: гіалуронідазу, гістидіндекарбоксілазу, холінестеразу, циклооксигеназу і ліпоксигеназу, протеїназу С, ангіотерзин-конвертуючий фермент, транспорту АТФ-азу. Флавоноїди мають антизапальні та антианафілактичні здібності, вони пригнічують агрегацію тромбоцитів, секрецію серотоніну та інших медіаторів, мають седативну, гіпотензивну та спазмолітичну дію, є імуномодуляторами, їх характеризує гіпоазотемічна та діуретична дії [40].

Широко відомі Р - вітамінна активність Ф, а також здатність "гасити" окислення ліпідів та інших вільнорадикальних процесів. При цьому антиоксидантна та антирадикальна активність Ф реалізується кількома шляхами: 1) здатністю інактивувати гідроксильні радикали; 2) інгібування утворення супероксид - радикалу;

3) збільшувати ефективність ферментативного АОЗ, стабілізувати структуру клітинної мембрани [18, 22].

Загальновідома ефективність хофітолу – препарату рослинного походження, приготованого з очищеного екстракту листя артишоку. Препарат призначений для лікування патології нирок, печінки, має діуретичний ефект при олігурії внаслідок серцевої недостатності. Показаннями до його застосування є також токсикоз вагітних, гіперхолестеринемія, азотемія, кетонемія, атероматоз, хронічні та гострі нефрити інфекційного та токсичного генезу, гепатити інфекційні та токсичні. Застосування хофітолу у хворих з термінальною ХНН, що тривало отримують лікування гемодіалізом приводить до значного суб'єктивного покращення, зменшенню інтоксикаційного синдрому, дозволяє розширити дієту, поліпшує якість життя пацієнтів [19]. Хофітол при термінальній ХНН може застосовуватися як гепатопротектор.

Важливим напрямком в дослідженні цих речовин є створення комплексних препаратів Ф з лікарськими засобами різних груп і отримання напівсинтетичних похідних. Такі дослідження відкривають нові перспективи використання Ф в якості лікувальних засобів і створення на їх основі ефективних лікарських форм. Одним із таких засобів, що створені на основі рослинних антиоксидантів і пектину, є кверцетин – рослинний антиоксидант флавоноїдної будови. Одержують його шляхом гідролізу флавоноїдного глікозиду рутину або із бутонів софори японської. Це офіційний лікарський препарат, що використовується для лікування хворих діабетом, капіляротоксикозом, променевою хворобою, септичним ендокардитом, ревматизмом, арахнідитом, алергією та в багатьох інших випадках [41].

Якщо взяти до уваги, що прогресування захворювання з включенням нових патологічних механізмів й послабленням адаптаційних резервів організму потребує додаткового збільшення фармакологічного навантаження, стає цілком зрозумілим намагання лікаря використовувати препарати найбільш фізіологічні, комплексно діючі і саме ті, що викликають якнайменше ускладнень.

Кверцетин впливає на активність ферментів, які приймають участь в деградації фосфоліпідів, на утворення вільних радикалів, продукцію та метаболізм оксиду азоту. А також попереджає збільшення внутріклітинного кальцію в тромбоцитах та гальмує їх агрегацію. Внаслідок капіляростабілізуючих властивостей, пов'язаних з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів [42].

Антиоксидантний ефект кверцетину проявляється кількома шляхами. Один із них пря-

мий, при якому активні форми кисню та вільні радикали інгібуються і їх негативна дія на організм припиняється. Другий шлях - активація ферментів АОЗ — глутатіон- S-трансфераз та інших глутатіонзалежних ферментів, супероксиддисмутази. Антиоксидантна дія проявляється і шляхом мембраностабілізуючої активності кверцетину. Останнім часом інтерес до кверцетину значно зріс у зв'язку із виявленням у ньому нових видів біологічної дії: імуностимулюючої, протипроменевої та інгібуючої до ферментів — 5-ліпоксигенази і циклооксигенази [43]. Експерименти показали протизипальну активність, діуретичну та гіпоазотемічну дію препарату. Значно зросла зацікавленість відносно кверцетину у зв'язку із виявленням у нього імуностимулюючої дії та впливу на синтез ейкозаноїдів із арахідонової кислоти, точніше — на синтез лейкотриєнів. Вважають, що кверцетин збільшує ШКФ завдяки саме блокаді синтезу лейкотриєнів [44].

Корвітин (розчинна форма кверцетину) має позитивний вплив на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності за рахунок активації антиоксидантної системи [41].

Отримані позитивні результати використання кверцетину для лікування гострого інфаркту міокарду, хронічних форм ішемічної хвороби серця, аспіринової бронхіальної астми. Розглянуто питання удосконалення лікування хворих на гострий Q-інфаркт міокарда без проведення реперфузійної терапії шляхом застосування корвітину та базисної антитромботичної й антиішемічної терапії. На підставі одержаних клініко-імунологічних та експериментальних даних виявлено новий напрямок дії корвітину на імунні порушення за інфаркту міокарда. Встановлено, що позитивна клінічна динаміка перебігу захворювання нерозривно пов'язана зі сприятливим імуномодувальним ефектом препарату - зниженням активації основних лейкоцитарних популяцій і нормалізацією їх складу [40, 44].

Результати експериментального клінічного вивчення біологічної, фізіологічної та фармакологічної активності кверцетину на рівні біологічних мембранних структур клітин показали його протекторну роль при гіпоксії, можливість модуляції імунокомпетентних клітин. Отже, кверцетин є активним компонентом АОЗ, захищає біомембрани від деструкції ПОЛ. Під його впливом зберігаються і відновлюються життєвоважливі константи гомеостазу, транспорт калій-натрій, КОС, рівню ПОЛ та його кінцевого продукту малонового диальдегіду. Використання препаратів групи флавоноїдів для лікування хворих ХХН потребує додаткового опрацювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник М. О. Медико-санітарна допомога хворим нефрологічного профілю в Україні у 2007 році / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська // Український журнал нефрології та діалізу. — 2008. — № 4 (20). — С. 7-16.
2. Renke M. High-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease / M. Renke L., Tylicki, N. Knap [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 689 - 690.
3. Billecke S. S. Blood content of asymmetric dimethylarginine: new insights into its dysregulation in renal disease / S. S. Billecke, G. D'Alecy, R. Platel [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 489 - 496.
4. Кашуро В. А. Состояние системы глутатиона и перикисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном // В. А. Кашуро, А. И. Карпищенко, С. И. Глушков, Т. М. Новикова // Нефрология - 2006 — Т. 10, № 2. - С. 81-85. - ISSN1561-6274.
5. Hoorn E. J. The renal WNK kinase pathway: a new link to hypertension / E. J. Hoorn, N. van der Lubbe, R. Zietse // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 1074 - 1077.
6. Esther G. AGEs, autofluorescence and renal function / G. Esther, An. J. Smit, J. G. Bilo // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 710 - 713.
7. Cottone S. Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients / S. Cottone, G. Mulè, M. Guarneri [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 497 - 503.
8. Feldkamp T. Evidence for involvement of nonesterified fatty acid-induced protonophoric uncoupling during mitochondrial dysfunction caused by hypoxia and reoxygenation / T. Feldkamp, J. M. Weinberg, M. Hörbelt [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. — Vol. 10. — Sup. 24. — P. 43 - 51.
9. Голованов С. А. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемoleкулярных токсинов при хроническом пиелонефрите / С. А. Голованов, Э. К. Яненко, Л. А. Ходырева [и др.] // Урология. - 2001. - № 6. - С. 3-6.
10. Van Timmeren M. M. Oleic acid loading does not add to the nephrotoxic effect of albumin in an amphibian and chronic rat model of kidney injury / M. M. Van Timmeren, M.-L. Gross, W. Hanke [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2008. — Vol. 10. — Sup. 23. — P. 3814 - 3823.
11. Hofstra J. M. Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy / J. M. Hofstra, K. J. Deegens, E. J. Steenbergen, J. F. M. Wetzels // Nephrol. Dial. Transplant. - 2008. — Vol. 10. — Sup. 23. — P. 3160 - 3165.
12. Горчакова Н. О. Антиоксидантні засоби - необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава, Л. П. Купраш, І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. - 2000. - №1. - С. 7-13.

13. *Dragun D.* Low catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyestradiol in preeclampsia: more than a unifying hypothesis / A. Haase-Fielitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 31 - 33.
14. *Muhonen P.* Epigenetic and microRNA-mediated regulation in diabetes / H. Holthofer // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 1088 - 1096.
15. *Koleganova N.* Calcitriol ameliorates capillary deficit and fibrosis of the heart in subtotaly nephrectomized rats / N. Koleganova, G. Piecha, E. Ritz, M.-L. Gross // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 778 - 787.
16. *Zoccali C.* Obesity, diabetes, adiponectin and the kidney: a podocyte affair / C. Zoccali, F. Mallamaci // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 3767 - 3770.
17. *Roelofs J. T. H.* Endogenous tissue-type plasminogen activator is protective during ascending urinary tract infection / J. T. H. Roelofs, M. A. Rouschop, J. D. Teske [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 801 - 808.
18. *Тугушева Ф. А.* Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом / Ф. А. Тугушева // *Нефрология.* - 2001. - Т. 5, № 1. - С. 19-27.
19. *Cirillo P.* Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease / P. Cirillo, Y. Sautin, J. Kanellis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 1384 - 1387.
20. *Неверов И. В.* Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И. В. Неверов // *Нефрология и диализ.* - 2004. - Т. 6, № 2. - С. 9-15.
21. *Van Beneden K.* CRBP-I in the renal tubulointerstitial compartment of healthy rats and rats with renal fibrosis / K. Van Beneden, L. A. van Grunsven, C. Geers [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 3464 - 3471.
22. *Оборотова Н. А.* Липосомальные лекарственные формы противо-опухолевых препаратов / Н. А. Оборотова // *Химико-фармацевтический журнал.* - 2001. - Т. 35, № 4. - С. 32-42.
23. *Tepel M.* Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients / M. Tepel, W. Hopfenmueller, A. Scholze [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 3605 - 3612.
24. *Klanke B.* Blood pressure versus direct mineralocorticoid effects on kidney inflammation and fibrosis in DOCA-salt hypertension / B. Klanke, N. Cordasic, A. Hartner [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 3456 - 3463.
25. *Бойко Н. Г.* Использование липина и полипептидного препарата "Вермилат" в комплексной терапии больных хроническим обструктивным бронхитом / Н. Г. Бойко, И. Л. Дикий, Ю. А. Распутник, Д. Н. Бойко // *Вісник Фармації.* - 2001. - Т. 26, № 2. - С. 46-50.
26. *Ignace S.* Preserved residual renal function is associated with lower oxidative stress in peritoneal dialysis patients / S. Ignace, D. Fouque, W. Arkouche [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 1685 - 1689.
27. *Connelly W.* Increased serum advanced glycation end products are associated with impairment in HDL antioxidant capacity in diabetic nephropathy / W. Connelly // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 2699 - 2700.
28. *Nanayakkara W. B.* Association between global leukocyte DNA methylation, renal function, carotid intima-media thickness and plasma homocysteine in patients with stage 2-4 chronic kidney disease / W. B. Nanayakkara, C. Kiefe-de Jong, D. A. Stehouwer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 2586 - 2592.
29. *Mafrá D.* Alpha-tocopherol supplementation decreases electronegative low-density lipoprotein concentration [LDL(-)] in haemodialysis patients / D. Mafrá, F. R. Santos, J. C. Lobo [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 1587 - 1592.
30. *Chen H-H.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha plays a crucial role in L-carnitine anti-apoptosis effect in renal tubular cells / H-H. Chen, Y-M Sue, H-S. Chen [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 3042 - 3049.
31. *Bayrak O.* Nigella sativa protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys / O. Bayrak, N. Bavbek, O. Faruk Karatas [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 2206 - 2212.
32. *Shimizu Maria H. M.* N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction / Maria H. M. Shimizu, A. Danilovic, L. Andrade [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 10. - Sup. 23. - P. 3067 - 3073.
33. *Matsui I.* Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats / I. Matsui, T. Hamano, K. Tomida [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 2354 - 2361.
34. *Roehrs M.* The plasma retinol levels as pro-oxidant/oxidant agents in haemodialysis patients / M. Roehrs, J. Valentini, R. Bulc o [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 2212 - 2218.
35. *Максютина Н. П., Мойбенко О. О., Пархоменко О. М.* Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендації. - К., 2000. - 13 с. (2).
36. *Пархоменко О. М.* Підвищення ефективності реваскуляризації міокарда шляхом блокади 5-ліпоксигенази у хворих з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, Ю. М. Соколов // *Укр. кардіол. ж.* - 2001. - № 6. - С. 6-9.
37. *Пархоменко А. Н.* Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза / А. Н. Пархоменко,

- А. А. Мойбенко, С. Н. Кожухов // Укр. кардіол. ж. - 2000. - № 1-2. - С. 5-9.
38. *Cottone S.* Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients / S. Cottone, G. Mulè, M. Guarneri [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 10. - Sup. 24. - P. 497 - 503.
39. *Колесник М. О.* Ліпін в лікуванні хворих з хронічною нирковою недостатністю / М. О. Колесник, І. О. Дудар, М. Б. Величко, Н. М. Степанова // Актуальні проблеми нефрології : зб. наукових праць. - К : 2003. - Вип. 9. - С. 166 - 168.
40. *Андрейченко А. В.* Кверцетин у комплексному лікуванні хворих ішемічною хворобою серця із гіпертонічною хворобою та супутньою цереброваскулярною патологією / А. В. Андрейченко, О. М. Торонченко // Матеріали IV Всеукраїнської научно-практичної конференції "Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов". - Харьков: 2002. - С. 183.
41. *Chander V.* Reversal of Experimental Myoglobimtrie Acute Renal Failure in Rats by Qvercetin a Bioflavonoid / V. Chander, D. Singh, K. Chopra // *Pharmacology.* - 2004. - Vol. 73, № 1. - P.49-56.
42. *Вигівська О. А.* Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О.А. Вигівська, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман // Ліки. - 2004. - № 1-2. - С. 8-13.
43. *Казаков Ю. М.* Застосування кверцетину у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією / Ю. М. Казаков, О. М. Торонченко // Буковинський медичний вісник. - 2000. - № 4. - С. 95 - 99.
44. *Kozhukhov S.* Cardioprotective effect of lipoxygenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart failure. Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria). / S. Kozhukhov, A. Parkhomenko, A. Moibenko // *Europ. Heart. J.* - 2003 - Vol. 24. - P. 620.

Надійшла до редакції 19.04.10

Прийнята до друку 13.05.10

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В «УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

“Український журнал нефрології та діалізу” має мету інформувати читачів з широкого кола питань практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін (імунології, біохімії, патоморфології, мікробіології і т.п.).

Журнал структуровано за 5 основними розділами:

1. Точка зору головного редактора
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізовані медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

Авторський оригінал складається з двох друкованих примірників та ел. версії на дискеті 3,5 дюйма, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word та RTF. На дискеті необхідно вказати ім'я файлу, що містить текст рукопису.

Один примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та пошто-

ву адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне закінчення про можливість публікації.

Послідовність розміщення матеріалу наступна:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті);
8. Резюме російською та англійською мовами. **Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту статті, тобто мати підрозділи: “Вступ”, “Матеріали та методи”, “Результати”, “Обговорення” та “Висновки”, в яких стисло подається суть роботи. Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно.**
9. Текст статті;
10. Список використаних джерел за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Стаття повинна бути надрукована на машинці або набрана та роздрукована на комп'ютері, на одній стороні аркуша, через півтори інтервали, гарнітурою “Times New Roman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см., зверху і знизу – по 1,5 см.

Структура викладення тексту статті 1,2,4 та 5 розділів журналу довільна.

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідувачі підрозділи. Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів до-

сліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі “Матеріали та методи” описують дизайн, об’єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі “Результати дослідження” подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі “Обговорення” отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «Заклученні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення.

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей — не більше 15 стор., рецензій — не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом — спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім — іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов’язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури — не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів — назву книги, а потім за косою рисою — ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю — прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації — прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

Автори несуть відповідальність за правильність даних, наведених в списку літератури. Посилання на цитовані джерела в тексті наводяться цифрами у квадратних дужках.

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший — розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6х9 см або 5х8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У під-

писах до мікрофотографій слід зазначати метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки — чіткими, креслення і діаграми — виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери — синім олівцем, грецькі — червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань — з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби — з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

В описанні експериментальних досліджень зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), статі і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

У тексті загальноприйняті і ті, що часто зустрічаються терміни слід подавати аббревіатурою (перший раз обов’язково розшифрувати).

У редакції здійснюється спецредагування і літературне редагування статей. Статті, оформлені без дотримання правил не приймаються, авторам не повертаються.

Публікації для членів Національного ниркового фонду України безкоштовні, для інших — 30 грн. за сторінку відправленої статті (формат А4).

У разі неотримання журналу звертатись за номером (044) 484 00 40 або **e-mail org-metod@inephrology.kiev.ua** до к.пед.н. Козлюк Надії Іванівни.

**ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ »**

у 2010 – 2011 рр. проводить курси стажування:

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. «Гемодіаліз» | 01.11. – 27.11.2010р. |
| 2. «Перитонеальний діаліз» | 28.02. – 25.03.2011р. |
| 3. «Інтенсивна нефрологія» | 03.10. – 28.10.2010р.
04.04. – 29.04.2011р. |
| 4. «Дитяча нефрологія» | 01.11. – 30.11.2010 р.
04.04. – 29.04.2011 р. |

Проживанням Інститут не забезпечує.

З питань стажування звертатись до Марини Борисівни Величко.

Тел.: 455 93 77

Факс: 455 93 87

E-mail: **nauca@inephrology.kiev.ua**

[illegible]