

FIFTH EDITION

Handbook of Dialysis

ПЯТОЕ ИЗДАНИЕ

Руководство по диализу

FIFTH EDITION

Handbook of Dialysis

Edited by

John T. Daugirdas, MD, FACP, FASN

Clinical Professor of Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

Peter G. Blake, MB, FRCPC, FRCPI

Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Todd S. Ing, MBBS, FRCP

Professor Emeritus of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

ПЯТОЕ ИЗДАНИЕ

Руководство по диализу

Редакторы

Джон Т. Даугирдас

Клинический профессор медицины
Университета Иллинойс в Чикаго
Чикаго, штат Иллинойс, США

Питер Дж. Блейк

Профессор медицины
Западного университета
Лондон, провинция Онтарио, Канада

Тодд С. Инг

Почетный профессор медицины
Чикагского университета Лойола
Мэйвуд, штат Иллинойс, США

Редакторы русского перевода

Александр Юрьевич Земченков

Доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и кафедры нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, главный внештатный специалист Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, руководитель городского нефрологического центра

Валерий Юрьевич Шило

Доцент кафедры нефрологии ФПО Московского медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, медицинский директор сети клиник «Б. Браун Авитум» в РФ, председатель наблюдательного совета межрегиональной Ассоциации медицинских организаций по нефрологии и диализу

Пятое издание

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health

Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Copyright ©

2001 Lippincott Williams & Wilkins. Copyright © 1994, 1988 by J. B. Lippincott.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Handbook of dialysis / [edited by] John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing. – Fifth edition. Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-1-4511-4429-1 (paperback)

I. Daugirdas, John T., editor. II. Blake, Peter Gerard, 1956- , editor. III. Ing, Todd S., editor.

[DNLM: 1. Renal Dialysis – Handbooks. WJ 39]

RC901.7.H45

617.4'61059–dc23

2014029014

Были предприняты все необходимые меры, чтобы подтвердить точность представленной информации и описать общепринятые практики. Тем не менее автор(ы), редакторы и издатель не несут ответственности за ошибки, упущения или за какие-либо последствия от применения информации в этой книге и не дают никаких гарантий, выраженных или подразумеваемых в отношении надлежащего применения, полноты или точности содержания публикации. Применение этой информации в конкретной ситуации остается профессиональной ответственностью практикующего врача; описанные и рекомендуемые клинические процедуры не могут считаться абсолютными и универсальными рекомендациями. Автор(ы), редакторы и издатель прилагают все усилия для обеспечения того, чтобы выбор лекарств и дозировка, указанные в этом тексте, соответствовали текущим рекомендациям и практике на момент публикации. Однако в связи с продолжающимися исследованиями, изменениями в правительственных постановлениях и постоянным потоком информации, касающейся лекарственной терапии и реакций на медикаменты, читателю настоятельно рекомендуется проверить инструкцию для каждого препарата на любое изменение показаний и дозировок и на наличие дополнительных предупреждений и мер предосторожности. Это особенно важно, когда рекомендуемый препарат является новым или редко применяемым. Некоторые лекарства и медицинские устройства, представленные в этой публикации, имеют разрешение регуляторов (FDA) для ограниченного использования в условиях ограниченного исследования. Поставщик медицинских услуг несет ответственность за выяснение статуса FDA каждого лекарственного средства или устройства, которые планируется использовать в клинической практике.

Не все лекарственные препараты и медицинские устройства и изделия, упоминаемые в книге, имеют регистрацию и разрешены к медицинскому применению на территории Российской Федерации. Обязанностью каждой медицинской организации является соблюдения законодательства РФ в области безопасного обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Актуальную информацию рекомендовано проверять на сайте государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ (<http://grls.rosminzdrav.ru>) и государственного реестра медицинских изделий Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения РФ (<http://www.roszdravnadzor.ru/>).

Перевод с англ.:

К. м. н. Ахматов А.Ю.

Доц. Земченков А.Ю.

К. м. н. Рыбакова О.Б.

Доц. Шило В.Ю.

К. м. н. Ямпольский М.А.

При участии: к. м. н. Головкиной Т.М., врача-нефролога Драчева И.Ю.

Посвящается:

Станислову Мачюлису, моему деду, врачу, с которым не посчастливилось
встретиться, но он продолжает меня направлять и вдохновлять.

(Джон Т. Даугирдас)

Моей жене Розе и сыновьям Мэтью и Эндрю – трем самым важным
людям в моей жизни.

(Питер Дж. Блейк)

Оливеру М. Ронгу, моему образцовому наставнику.

(Тодд. С. Инг)

УДК 616-073.27

ББК 56.9

P85

Руководство по диализу. 5-е издание/ Редакторы Д. Даутирдас, П. Блейк и Т. Инг / Перевод с англ. под редакцией А.Ю. Земченкова и В.Ю. Шило. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. – С. ____

В последнем, пятом издании всемирно известного «Руководства по диализу» затронуты практически все аспекты диализного лечения и вспомогательной лекарственной терапии уремических синдромов и их осложнений. В доступной и сжатой форме приведены последние данные по биофизике диализа, составлению диализной программы, адекватности диализа, проблемам сосудистого доступа и ведению диализных больных в конкретных клинических ситуациях. Содержит обширный массив сжатой, справочной информации, необходимой в повседневной работе врачам в отделениях и центрах хронического гемодиализа и перитонеального диализа. Наряду с подробным освещением основ и проблем хронического диализа в книге широко освещены вопросы преддиализной помощи пациентам на различных стадиях хронической болезни почек, подготовки к диализу и трансплантации почки. Отдельный раздел подробно обосновывает современный подход к лечению больных с острым почечным повреждением, в том числе продленные методики заместительной почечной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии, включая и помощь при отравлениях. Всеобъемлющее современное справочное «Руководство по диализу» является неоценимым гидом для врачей различных специальностей, вовлеченных в мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью – врачей-нефрологов отделений гемо- и перитонеального диализа, реаниматологов, токсикологов, трансфузиологов, специалистов по экстракорпоральной гемокоррекции, трансплантологов, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

ISBN 978-1-4511-4429-1?

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health

Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Copyright ©

2001 Lippincott Williams & Wilkins. Copyright © 1994, 1988 by J. B. Lippincott. Все права защищены.

Эта книга защищена авторским правом. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена или передана в какой-либо форме или любыми средствами, в том числе в виде фотокопий, отсканированных или других электронных копий, или использована какой-либо системой хранения и извлечения информации без письменного разрешения владельца авторских прав, за исключением кратких цитат, публикуемых в критических статьях и обзорах. Материалы, содержащиеся в этой книге, подготовленные отдельными лицами в рамках их официальных обязанностей в качестве государственных служащих США, не охватываются вышеупомянутым авторским правом. Чтобы запросить разрешение, свяжитесь с нами по почтовому адресу Wolters Kluwer Health at Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, или по электронной почте permissions@lww.com, или через вебсайт lww.com (продукты и сервисы).

Права на русский перевод: © ООО «Б. Браун Авитум Руссланд» 2016

© Коллектив авторов

*Редакторы русского перевода выражают особую благодарность
генеральному директору ООО «Б. Браун Авитум Руссланд» господину Судханшу Тйаги
за неоценимую помощь в издании книги.*

Мы с гордостью представляем пятое издание «Руководства по диализу» сообществу нефрологов. С момента выхода в свет четвертого издания прошло 7 лет; такой длинный отрезок времени отражает относительно медленный, постепенный характер тех изменений к лучшему, которые произошли в диализной терапии в течение этого периода. Мы сохраняем международный акцент издания, ссылаясь на рекомендации экспертов KDOQI и KDIGO, и позаботились о приведении лабораторных измерений в обеих системах, британской и единицах системы СИ.

Глава о гемодиализации он-лайн, модальности терапии, еще не доступной в США, полностью сохранилась и обновлена. Глава о сорбентах в гемодиализе, присутствующая в первых двух изданиях Руководства, но удаленная из третьего и четвертого изданий, так как использование системы REDY резко сократилось, была восстановлена и обновлена, учитывая ожидаемый неминуемый выпуск новых сорбентов для аппаратов домашнего гемодиализа. В разделе о гемодиализе вопросы сосудистого доступа, которые были расширены с одной до двух глав в четвертом издании, теперь рассматриваются в четырех главах, что свидетельствует о важности проблем сосудистого доступа в гемодиализной помощи в целом. В разделе перитонеального диализа глава о перитонеальном доступе была полностью переписана хирургом с многолетним опытом и глубокими знаниями в этой области. Еще в одной полностью переписанной главе описывается растущее использование острого перитонеального диализа и «срочный старт» ПД. Для оценки адекватности перитонеального диализа и гемодиализа используется меньше уравнений, а вместо этого различные примеры и аналогии лучше помогают понять объяснение ключевых понятий. Больше внимания уделяется времени диализа, его частоте, скорости ультрафильтрации и других дополнительных показателей адекватности, характеризующихся как «европейский подход» к гемодиализу. Чтобы дать место для расширенных и дополнительных разделов, ряд тем, которые подробно обсуждались в отдельных главах в четвертом издании книги, были сокращены и рассмотрены кратко внутри других глав; наша цель заключалась в том, чтобы сохранить сжатый объем и привычный формат книги, которая сфокусирована на часто встречаемых клинических проблемах. Как и в предыдущих изданиях, мы попытались сохранить уникальный характер «Руководства по диализу», ставя перед собой цель, чтобы книга была полезна как для новых в диализе медицинских организаций, так и для опытных провайдеров диализной помощи в решении очень трудной задачи – гарантировать высокое качество лечения для наших пациентов.

Мы хотели бы поблагодарить авторов многих глав, которые согласились стать соавторами Руководства. Время требует от клинических нефрологов и медорганизаций роста доступности и качества диализной помощи, и мы высоко ценим готовность авторов наших глав книги выделить драгоценное время, чтобы поделиться своими знаниями и опытом. Мы также хотели бы выразить признательность Александре Годлевска за вдохновленный современным искусством красивый дизайн обложки книги.

Джон Т. Даугирдас

Питер Дж. Блейк

Тодд С. Инг

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Анил К. Агарвал

Anil K. Agarwal, MD, FASN, FACP

Professor of Medicine
Ohio State University
Columbus, Ohio

Сухайл Ахмад

Suhail Ahmad, MD

Professor of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Майкл Аллон

Michael Allon, MD

Professor of Medicine
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Ариф Азиф

Arif Asif, MD, FASN

Professor of Medicine
Albany Medical College
Albany, New York

Андре Луи Балби

André Luis Balbi, MD

Assistant Professor of Medicine
Sro Paulo State University – UNESP
Botucatu, Sro Paulo, Brazil

Джоан М. Бергман

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC

Professor of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Сьюзан Е. Бентли

Susan E. Bentley RD, MBA

Fresenius Medical Care
Waltham, Massachusetts

Питер Дж. Блейк

Peter G. Blake, MB, FRCPC, FRCPI

Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Нейл Бодвилл

Neil Boudville, MBBS, FRACP

Senior Lecturer in Renal Medicine
University of Western Australia
Crawley, Australia

Судхир К. Боури

Sudhir K. Bowry, PhD

Fresenius Medical Care
Bad Homburg, Germany

Дебора Браун-Майер

Deborah Brouwer-Maier, RN, CNN

Director of Dialysis Access Initiatives
Fresenius Medical Services
Philadelphia, Pennsylvania

Бернар Кано

Bernard Canaud, MD, PhD

Emeritus Professor of Nephrology
Montpellier University I
Montpellier, France

Ральф Дж. Каруана

Ralph J. Caruana, MD, MBA

Professor of Medicine
University of Central Florida
Orlando, Florida

Эллиот Майкл Чарен

Elliot Michael Charen, MD

Instructor in Medicine
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Хорнг Рюэй Чуа

Horng Ruey Chua, MMed, MRCP

Assistant Professor of Medicine
National University of Singapore
Republic of Singapore

Скотт Д. Коэн

Scott D. Cohen, MD, MPH, FASN

Associate Professor of Medicine
George Washington University
Washington, District of Columbia

Дэниель У. Койн

Daniel W. Coyne, MD

Professor of Medicine
Washington University
St. Louis, Missouri

Джон Эйч Крабтри

John H. Crabtree, MD, FACS

Visiting Clinical Faculty
Harbor-University of California
Los Angeles Medical Center
Torrance, California

Даниель Кукур

Daniel Cukor, PhD

Associate Professor of Psychiatry
SUNY Downstate Medical Center
Brooklyn, New York

Джон Т. Даугирдас

John T. Daugirdas, MD, FACP, FASN

Clinical Professor of Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

Эндрю Дэвенпорт

Andrew Davenport, MA, MD, FRCP

Reader in Medicine and Nephrology
University College of London
London, United Kingdom

Джеймс А. Делмез

James A. Delmez, MD

Professor of Medicine
Washington University
St. Louis, Missouri

Севаг Демиржиан

Sevag Demirjian, MD

Assistant Professor of Medicine
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Cleveland, Ohio

Питер Б. ДеОрео

Peter B. DeOreo, MD, FACP

Clinical Professor of Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Хосе А. Диас-Буксо

Jose A. Diaz-Buxo, MD, FACP

Interim Medical Office Liaison
Renal Therapies Group
Fresenius Medical Care NA
Charlotte, North Carolina

Мэри Энн Эмануэль

Mary Ann Emanuele, MD

Professor of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Николас Эмануэль

Nicholas Emanuele, MD

Professor of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Фредерик О. Филькинштейн

Fredric O. Finkelstein, MD

Clinical Professor of Medicine
Yale University
New Haven, Connecticut

Стивен Фишбейн

Steven Fishbane, MD

Professor of Medicine
Hofstra North Shore – Long Island Jewish School
of Medicine
Hempstead, New York

Марк Гханум

Marc Ghannoum, MD

Associate Professor of Medicine
University of Montréal
Montréal, Québec, Canada

Сьюзен Гроссман

Susan Grossman, MD

Associate Professor of Clinical Medicine
New York College of Medicine
Valhalla, New York

Николас Б. Харборд

Nikolas B. Harbord, MD

Assistant Professor of Medicine
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Олоф Амбурже

Olof Heimbürger, MD, PhD

Department of Clinical Science, Intervention,
and Technology
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

Йоахим Хертель

Joachim Hertel, MD, FACP

Lead Physician
Greenville Kidney Care, LLC
Greenville, South Carolina

Николас Хених

Nicholas Hoenich, PhD

Lecturer
Newcastle University
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Сьюзан Хоу

Susan Hou, MD

Professor of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Присцилла Хау

Priscilla How, PharmD, BCPS

Assistant Professor
Department of Pharmacy
National University of Singapore
Republic of Singapore

Т. Алп Икизлер

T. Alp Ikizler, MD

Professor of Medicine
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Тодд С. Инг

Todd S. Ing, MBBS, FRCP

Professor Emeritus of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Арш Джейн

Arsh Jain, MD, FRCPC

Assistant Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Джамила Кари

Jameela Kari, CABP, MD, CCST, FRCPCN, FRCP (UK)

Professor of Pediatrics
King Abdul Azziz University
Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia

Поль Л. Киммель

Paul L. Kimmel, MD, MACP, FASN

Clinical Professor of Medicine
George Washington University
Washington, District of Columbia

Добри Д. Кипров

Dobri D. Kiprof, MD, HP

Chief, Division of Immunotherapy
California Pacific Medical Center
San Francisco, California

Кар Ненг Лай

Kar Neng Lai, MBBS, MD, DSc, FRCP, FRACP, FRCPATH

Professor Emeritus of Medicine
University of Hong Kong
Hong Kong, China

Дерек С. Ларсон

Derek S. Larson, MD

Nephrologist
Missouri Baptist Medical Center
St. Louis, Missouri

Дейвид Дж. Лихи

David J. Leehey, MD

Professor of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Джозеф Р. Лентино

Joseph R. Lentino, MD, PhD

Professor of Medicine
Loyola University Chicago
Maywood, Illinois

Филип Кам-Тао Ли

Philip Kam-Tao Li, MD, FRCP, FACP

Honorary Professor of Medicine
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

Роберт М. Лисдей

**Robert M. Lindsay, MD, FRCPC, FRCP (Edin),
FRCP (Glasg), FACP**

Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Франческа Малламаци

Francesca Mallamaci, MD

Professor of Nephrology
Ospedali Riuniti
Reggio Calabria, Italy

Кристофер Макинтайр

Christopher McIntyre, MBBS, DDM

Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Сьюзен Р. Мендли

Susan R. Mendley, MD

Associate Professor of Pediatrics and Medicine
University of Maryland
Baltimore, Maryland

Раджниш Мехротра

Rajnish Mehrotra, MD, MS

Professor of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Стефен А. Мерчант

Stephen A. Merchant, PhD

Vice President and General Manager
SORB Technology Division
Fresenius Medical Care NA
Oklahoma City, Oklahoma

Дженифер С. Мессер

Jennifer S. Messer, CHT, OCDT, CCNT

Clinical Education Specialist
Department of Critical Care
NxStage Medical, Inc.
Lawrence, Massachusetts

Мадхукар Мисра

Madhukar Misra, MD, FASN, FACP, FRCP (UK)

Professor of Medicine
University of Missouri
Columbia, Missouri

Гихад Е. Несраллах

Gihad E. Nesrallah, MD, FRCPC, FACP

Adjunct Professor of Medicine
Western University
London, Ontario, Canada

Аллен Р. Ниссенсон

Allen R. Nissenon, MD, FACP

Emeritus Professor of Medicine
University of California at Los Angeles
Los Angeles, California
Chief Medical Officer
DaVita Healthcare Partners Inc.
El Segundo, California

Жаклин Т. Фам

Jacqueline T. Pham, PharmD, BCPS

Adjunct Professor
School of Nursing & Health Studies
Georgetown University
Washington, District of Columbia

Андреас Пьерратос

Andreas Pierratos, MD, FRCPC

Professor of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Даниела Понсе

Daniela Ponce, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
Sro Paulo State University – UNESP
Botucatu, Sro Paulo, Brazil

Чарльз Д. Пуси

Charles D. Pusey, DSc, FRCP, FASN, FMCISci

Professor of Medicine
Imperial College London
London, United Kingdom

Майкл В. Рокко

Michael V. Rocco, MD, MSCE

Professor of Medicine and Public Health
Sciences
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

Эдвард А. Росс

Edward A. Ross, MD

Professor of Medicine
University of Central Florida
Orlando, Florida

Лоэй Салман

Loay Salman, MD

Assistant Professor of Clinical Medicine
University of Miami
Miami, Florida

Амбер Санчес

Amber Sanchez, MD

Assistant Clinical Professor of Medicine
University of California, San Diego
San Diego, California

Марк Дж. Сарнак

Mark J. Sarnak, MD, MS

Professor of Medicine
Tufts University
Boston, Massachusetts

Хитеч Х. Шах

Hitesh H. Shah, MD

Associate Professor of Medicine
Hofstra North Shore-Long Island
Jewish School of Medicine
Hempstead, New York

Ричард А. Шерман

Richard A. Sherman, MD

Professor of Medicine
Rutgers, The State University of New Jersey
New Brunswick, New Jersey

Аджай Сингх

Ajay Singh, MBBS, FRCP (UK), MBA

Associate Professor of Medicine
Harvard University
Boston, Massachusetts

Стефано Стьюард

Stefano Stuard, MD

Director of Clinical Governance – NephroCare
Fresenius Medical Care
Bad Homburg, Germany

Рита С. Сури

Rita S. Suri, MD, Msc, FRCPC, FACP

Associate Professor of Medicine
University of Montréal
Montréal, Québec, Canada

Чек-Чун Сцето

Cheuk-Chun Szeto, MD, FRCP (Edin)

Senior Lecturer in Medicine
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

Бун Ви Тео

Boon Wee Teo, MB, BCh, BAO, B Med Sci, FACP, FASN

Assistant Professor of Medicine
National University of Singapore
Republic of Singapore

Тран Х. Тран

Tran H. Tran, PharmD, BCPS

Assistant Clinical Professor
St. John's University College of Pharmacy and
Allied Health Professions
Queens, New York

Дэйвид Апдайк

David Updyke

Fresenius Medical Care
Walnut Creek, California

Тушар Дж. Вашараджани

Tushar J. Vachharajani, MD, FASN, FACP

Professor of Medicine
Edward Via College of Osteopathic Medicine
Spartanburg, South Carolina

Ричард А. Вард

Richard A. Ward, PhD

Professor of Nephrology (retired)
University of Louisville
Louisville, Kentucky (Nelson, New Zealand)

Дэниэль И. Вейнер

Daniel E. Weiner, MD, MS

Associate Professor of Medicine
Tufts University
Boston, Massachusetts

Джеймс Ф. Винчестер

James F. Winchester

Professor of Clinical Medicine
Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva
University
Bronx, New York

Стивен Ву

Steven Wu, MD, FASN

Assistant Professor of Medicine
Harvard University
Boston, Massachusetts

Александр Евзлин

Alexander Yevzlin, MD

Associate Professor of Medicine
University of Wisconsin
Madison, Wisconsin

Кармин Цокалли

Carmine Zoccali, MD, FASN, FERA

Professor of Nephrology
Director, Center for Clinical Physiology, Renal
Diseases and Hypertension of the Italian
Research Council
Reggio Calabria, Italy

Предисловие

ix

Авторский коллектив

xi

ЧАСТЬ I: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1

- 1** Подходы к ведению пациентов с хронической болезнью почек 1–4-й стадии 2
Аджай Сингх
- 2** Ведение пациентов с ХБП 4–5-й стадии. Подготовка к трансплантации, диализу или к консервативной терапии 18
Аджай Сингх и Джамила Кари

ЧАСТЬ II: ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ 27

- 3** Физиологические принципы и моделирование кинетики мочевины 28
Джон Т. Даугирдас
- 4** Оборудование для гемодиализа и расходные материалы 57
Сухайл Ахмад, Мадхукар Мисра, Николас Хених и Джон Т. Даугирдас
- 5** Вода для диализа и диализирующий раствор 77
Ричард А. Вард и Тодд С. Инг
- 6** Артериовенозные фистулы и протезы. Основные положения 86
Тушар Дж. Вашараджани, Стивен Ву, Дебора Браун-Майер и Ариф Азиф
- 7** Центральный венозный катетер в качестве доступа: основы 106
Майкл Аллон и Ариф Азиф
- 8** Мониторинг артериовенозного доступа и осложнений 120
Александр Евзлин, Анил К. Агарвал, Лоэй Салман и Ариф Азиф
- 9** Инфекции и другие осложнения центральных венозных катетеров 137
Лоэй Салман, Ариф Азиф и Майкл Аллон
- 10** Назначение острого гемодиализа 153
Эдвард А. Росс, Аллен Р. Ниссенсон и Джон Т. Даугирдас

11	Назначение хронического гемодиализа Джон Т. Даугирдас	170
12	Осложнения в ходе процедуры гемодиализа Ричард А. Шерман, Джон Т. Даугирдас, Тодд С. Инг	192
13	Повторное использование диализаторов Питер Б. ДеОрео	213
14	Антикоагуляция Эндрю Дэвенпорт, Кар Ненг Лай, Йоахим Хертель и Ральф Дж. Каруана	228
15	Продленная заместительная почечная терапия Бун Ви Тео, Дженифер С. Мессер, Хорнг Рюэй Чуа, Присцилла Хау и Севаг Демиржиан	244
16	Домашний и интенсивный гемодиализ Гихад Е. Несраллах, Рита С. Сури, Роберт М. Линдсей и Андреас Пьерратос	281
17	Гемодиалфильтрация Бернар Кано, Стефано Стьюард, Судхир К. Боури	297
18	Терапевтический аферез Добри Д. Кипров, Амбер Санчес и Чарльз Д. Пуси	308
19	Актуальность сорбционных технологий сегодня Хосе А. Диас-Буксо, Стефен А. Мерчант, Дэйвид Апдайк и Сьюзан Е. Бентли	335
20	Применение диализа и гемосорбции при отравлениях Джеймс Ф. Винчестер, Николас Б. Харборд, Эллиот Майкл Чарен и Марк Гханум	342
ЧАСТЬ III: ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ		365
21	Физиология перитонеального диализа Питер Дж. Блейк и Джон Т. Даугирдас	366
22	Оборудование и растворы для перитонеального диализа Олоф Амбурже и Питер Дж. Блейк	381
23	Перитонеальный доступ Джон Эйч Крабтри и Арш Джейн	397
24	Перитонеальный диализ и лечение острого почечного повреждения Даниела Понсе, Андре Луи Балби, Фредерик О. Филькинштейн	419
25	Адекватность перитонеального диализа и назначение режима Питер Дж. Блейк и Джон Т. Даугирдас	430
26	Гипергидратация у пациентов на перитонеальном диализе Нейл Бодвилл и Питер Дж. Блейк	447

27	Перитониты и инфекции места выхода катетера Чек-Чун Сцето, Филип Кам-Тао Ли и Дейвид Дж. Лихи	454
28	Грыжи, протечки и инкапсулирующий перитонеальный склероз Джоан М. Бергман	474
29	Метаболические и электролитные аспекты перитонеального диализа Раджниш Мехротра	482

ЧАСТЬ IV: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ 487

30	Психосоциальные проблемы Скотт Д. Коэн, Даниель Кукор и Поль Л. Киммель	488
31	Питание Майкл В. Рокко и Т. Алп Икизлер	495
32	Диабет Дейвид Дж. Лихи, Мэри Энн Эмануэль, Николас Эмануэль	515
33	Гипертензия Кармин Цоккали и Франческа Малламаци	536
34	Гематологические аномалии Стивен Фишбейн и Хитеч Х. Шах	550
35	Инфекции Дейвид Дж. Лихи, Жаклин Т. Фам, Тран Х. Тран и Джозеф Р. Лентино	571
36	Заболевания костей Дэниель У. Койн, Дерек С. Ларсон и Джеймс А. Делмез	617
37	Диализ у младенцев и детей Сьюзен Р. Мендли	642
38	Сердечно-сосудистые заболевания Дэниэль И. Вейнер и Марк Дж. Сарнак	661
39	Акушерско-гинекологические проблемы у пациенток на диализе Сьюзан Хоу и Сьюзен Гроссман	683
40	Нервная система и расстройства сна Кристофер Макинтайр	701
	Приложение А. Способы оценки скорости клубочковой фильтрации и ежедневной экскреции креатинина	723
	Приложение В. Методы оценки питательного статуса	727

Приложение С. Кинетическое моделирование мочевины	741
Приложение D. Молекулярные массы и таблицы перевода	745

ЧАСТЬ I

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Подходы к ведению пациентов с хронической болезнью почек 1–4-й стадии

Аджай Сингх

Хроническую болезнь почек (ХБП) можно определить по-разному. Служба предупреждения болезней в США (US Preventive Health Service) определяет ее как снижение функции почек со скорректированной на размер тела расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($\text{pСКФ}/1,73 \text{ м}^2$) <60 мл/мин), или как почечное повреждение, персистирующее более трех месяцев.

Ведение пациентов с ХБП включает в себя: скрининг, этиологический диагноз, установление стадии ХБП, идентификацию пациентов с высоким риском прогрессирования и мероприятия по коррекции этих рисков; коррекцию осложнений ХБП; подготовку пациентов к трансплантации или заместительной почечной терапии.

I. СКРИНИНГ, ДИАГНОЗ И СТАДИЯ ХБП. Скрининг должен включать в себя мониторинг наличия протеинурии и измерение почечной функции. Скрининг должен быть ориентирован на пациентов с факторами риска ХБП. Они включают в себя диабет, гипертензию, сердечно-сосудистую патологию, курение, ожирение, возраст старше 60 лет, определенную этническую и расовую принадлежность, семейный анамнез ХБП.

A. Измерение протеинурии. US Preventive Health Service рекомендует проводить оценку протеинурии в качестве скрининга у всех пациентов высокого риска. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует проводить оценку микроальбуминурии у всех пациентов с диабетом II типа при его выявлении и у всех пациентов с диабетом I типа через 5 лет после начала заболевания. Скрининг можно проводить по мочевым полоскам, но наиболее надежным методом является измерение отношения альбумина к креатинину в разовой утренней порции мочи. Полоски должны выявлять как альбумин, так и наличие эритроцитов и лейкоцитов в моче. Если полоски выявили наличие клеток, следует провести микроскопический анализ осадка мочи. Табл. 1.1 представляет некоторые ограничения по использованию мочевых полосок. Одной из проблем является то, что они измеряют только концентрацию и могут дать ложно-отрицательные результаты в разведенной моче. Расчет отношения альбумина к креатинину (АКО) обходит эту проблему, поскольку как альбумин, так и креатинин одинаково подвергаются разведению, и эффект разведения мочи не проявляется. Нормальная альбуминурия определяется как уровень меньше 30 мг/г (меньше 3 мг/ммоль); микроальбуминурией обозначается уровень 30–300 мг/г (3–30 мг/ммоль); макроальбуминурия – уровень выше 300 мг/г (30 мг/ммоль). Эти границы в целом соотносятся с альбуминурией, оцениваемой в мг/день (то есть 30 и 300 мг/день) – в предположении, что за сутки экскретируется 1 г

1.1

Ограничения по мочевым полоскам

Ложноотрицательные результаты

Низкая плотность мочи ($<1,010$)

Высокая концентрация солей в моче

Кислая моча

Неальбуминовая протеинурия

Ложноположительные результаты

Присутствие крови или семенной жидкости

Щелочная моча

Детергенты/дезинфектанты

Радиоконтрастные вещества

Высокая плотность мочи ($>1,030$)

креатинина. В действительности суточная экскреция креатинина выше; кроме того, она выше у мужчин, чем у женщин, и у молодых выше, чем у пожилых. Однако точное определение границ АКО фактически не имеет очень большого клинического значения, поскольку риск, связанный с нарастанием экскреции альбумина, является непрерывной величиной и увеличивается с ростом альбуминурии даже в диапазоне меньше 30 мг/день. Анализ АКО можно выполнять в любое время суток, но утренний тест увеличивает чувствительность и с большей вероятностью исключает относительно благоприятные условия ортостатической протеинурии, когда протеинурия наблюдается в течение дня, но отсутствует, пока пациент спит лежа. Выявленный положительный тест АКО следует повторить как минимум дважды за три месяца для подтверждения положительного теста и исключения острого почечного повреждения.

В. Измерение почечной функции

1. **Скорость клубочковой фильтрации (СКФ).** СКФ, обычно выражаемая в мл/мин, это объем сыворотки крови, очищаемой почками в единицу времени. СКФ зависит от размера тела и возраста, поэтому однократно полученную величину СКФ следует оценивать в этом контексте. Обычно СКФ стандартизуют по площади поверхности тела, а именно по $1,73 \text{ м}^2$. У здоровых пациентов величина СКФ/ $1,73 \text{ м}^2$ одинакова у мужчин и женщин, но обычно снижается с возрастом – от 115 мл/мин у молодых до 100 мл/мин в среднем возрасте, далее снижаясь до 90, 80 и 70 мл/мин по достижении 60, 70 и 80 лет соответственно.
2. **Сывороточный креатинин.** Креатинин продуцируется с относительно постоянной скоростью из креатина в мышцах и экскретируется почками как клубочковой фильтрацией, так и канальцевой секрецией. Нормальный диапазон составляет 53–88 мкмоль/л (0,6–1 мг/дл) у женщин, и 70–115 мкмоль/л (0,8–1,3 мг/дл) у мужчин. Измерение креатинина – простой способ грубо оценить функцию почек, с ее падением уровень креатинина будет возрастать, поскольку его продукция сохранится на прежнем уровне. Отношение между сывороточным креатинином и функцией почек нелинейное, удвоение креатинина соответствует снижению СКФ примерно на 50%. Удвоение креатини-

на от исходно низкой величины приведет к сохранению уровня креатинина в «нормальном диапазоне», несмотря на существенное снижение функции почек. На уровень сывороточного креатинина влияет мышечная масса, недавнее потребление мяса и определенных препаратов (например, циметидин блокирует канальцевую секрецию креатинина, несколько увеличивает его уровень в сыворотке без какого-либо эффекта на СКФ). У пациентов с циррозом и асцитом оценка почечной функции по уровню креатинина особенно сложна. Продукция креатинина может быть низкой из-за снижения мышечной массы, кроме того, часто трудно оценить истинный вес тела без асцита для стандартизации по размеру тела. У этих пациентов уровень креатинина 44–88 мкмоль/л (0,5–1 мг/дл) – формально нормальный, может отражать умеренно и выраженно сниженную функцию почек. Даже у пациентов без кахексии уровень сывороточного креатинина следует интерпретировать в контексте с мышечной массой. Например, сывороточный креатинин 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) может соответствовать клиренсу креатинина 94 мл/мин у молодого мужчины 80 кг или клиренсу креатинина только в 28 мл/мин у пожилой женщины 50 кг (Macgregor and Methven, 2011).

До последнего времени сывороточный креатинин измерялся рядом методов, некоторые из которых (из-за взаимодействия с другими веществами в крови) давали существенные отклонения от «истинной» концентрации креатинина в крови, измеренного методом радиоизотопной дилуционной масс-спектрометрии (IDMS). В США и многих других странах лаборатории в настоящее время стандартизуют свои методы измерения по IDMS, и стандартизованные величины оказываются несколько ниже.

3. **Клиренс креатинина по сбору мочи.** Сбор мочи за определенное время (обычно за 24 часа) с измерением экскреции креатинина можно использовать для расчета клиренса креатинина (ClCr), который определяется как объем сыворотки, очищенной от креатинина за минуту. Нормальное значение составляет примерно 95 ± 20 мл/мин у среднего размера женщины и 125 ± 25 мл/мин у среднего размера мужчины. Пациентов просят утром помочиться в туалет, отметить время начала сбора и в последующем собирать все порции мочи в контейнер в течение суток. На следующее утро пациент помещает последнюю порцию мочи в контейнер и отмечает время завершения периода сбора. Делением количества креатинина в собранной моче на число минут периода сбора лаборатория может рассчитать минутную скорость экскреции креатинина. В течение этих суток необходимо получить образец крови для измерения креатинина. Для расчета клиренса креатинина скорость экскреции креатинина в минуту делится на сывороточный уровень креатинина. Это дает оценку объема сыворотки, «очищенной» от креатинина почками. Например, если минутная экскреция креатинина составляет 1 мг/мин, а сывороточный уровень креатинина – 1 мг/дл (0,01 мг/мл), тогда $1,0/0,01 = 100$ мл/мин: такое количество сыворотки очищалось почками в среднем за минуту в течение периода сбора. Хотя технически сбор мочи в течение суток представляет определенные сложности, этот метод измерения функции почек очень полезен у пациентов с кахексией, включая таковых с циррозом и асцитом, так же, как и у пациентов с ожирением. Полноту сбора мочи можно оценить, сравнивая количество полученного креатинина с ожидаемой суточной его экскрецией для пациента данного веса и пола. Следует ожидать экскреции креатинина около 15–20 мг/кг тощей массы тела у женщин, и 20–25 мг/кг у

мужчин. Более точную оценку экскреции креатина можно получить по формуле, включающей вес тела, пол, возраст и расу, такую, как разработана Ix (2011); расчет представлен в номограмме в Приложении А. Если экскреция креатинина значительно ниже ожидаемой, можно предположить неполный сбор мочи.

Поскольку креатинин помимо клубочковой фильтрации выводится канальцевой секрецией, клиренс креатинина выше, чем СКФ. При очень низкой СКФ/1,73 м² (например, ниже 10–15 мл/мин) высока доля экскреции креатинина путем канальцевой секреции. Для получения более надежной оценки СКФ при низкой функции почек можно измерить клиренс креатинина и мочевины, а также уровень мочевины в крови. Клиренс мочевины рассчитывается так же, как и для креатинина. Мочевина фильтруется в клубочках, но некоторая доля ее реабсорбируется в канальцах. Таким образом, для мочевины ситуация обратная: из-за канальцевой реабсорбции клиренс мочевины ниже, чем СКФ. Показано, что средняя величина клиренсов по мочеvine и по креатинину дает хорошую оценку СКФ у пациентов с уровнем функции почек ниже 10–15 мл/мин.

4. **Расчетный клиренс креатинина.** Чтобы избежать неточности и неудобства со сбором мочи за определенное время, C_{Cr} можно оценить по формулам, которые рассчитывают минутную экскрецию креатинина на основе возраста, размера тела, пола и иногда расы. Одной из формул, которая для этого использовалась, является формула Кокрофта–Голта:

$$\text{расчетный } C_{Cr} = (140 - \text{возраст}) \times (0,85 \text{ для женщин}) \times (W \text{ в кг}) / (72 \times Cr_c \text{ в мг/дл})$$

$$\text{расчетный } C_{Cr} = (140 - \text{возраст}) \times (0,5 \text{ для женщин}) \times (W \text{ в кг}) / (0,814 \times Cr_c \text{ в мкмоль/л}),$$

где W – это вес тела. Эта формула дает быструю и довольно точную оценку почечной функции. Можно использовать позднее разработанную формулу Ix (2011), приведенную в Приложении А. Формула Ix была разработана и подтверждена на значительно большей популяции и основана на современных калиброванных по IDMS измерениях креатинина. Ни одна из формул не точна у пациентов со значимым ожирением или кахексией. Некоторые авторы предполагают, что точность формулы Кокрофта–Голта можно улучшить, используя **фактический вес** тела при кахексии, **идеальный вес** тела для обычных пациентов и **скорректированный вес** тела при ожирении (Brown, 2013). См. Приложение В.

5. **Расчетная СКФ.**

- а) **Формула Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).** Эта формула была разработана в исследовании MDRD и дает рСКФ, стандартизованную по площади поверхности тела в 1,73 м², для лабораторий, использующих стандартизованную по IDMS величину креатинина:

$$\text{рСКФ}/1,73 \text{ м}^2 = 175 \times [Cr_c \text{ в мг/дл}]^{-1,154} \times [Age]^{-0,203} \times [0,742 \text{ для женщин}] \times [1,210 \text{ если черный}].$$

$$\text{рСКФ}/1,73 \text{ м}^2 = 1,98 \times [Cr_c \text{ в мкмоль/л}]^{-1,154} \times [Age]^{-0,203} \times [0,742 \text{ для женщин}] \times [1,210 \text{ если черный}].$$

Величина «175» в формуле используется вместо «186» в оригинальной публикации в связи с коррекцией по IDMS, для сопоставления с данными, использованными в исследовании MDRD. При использовании величины креатинина, измеренного в мкмоль/л, нужно разделить величину сывороточного креатинина на 88,5 для перевода в мг/дл.

Формула MDRD отличается от формул Кокрофта–Голта и Ix. Во-первых, она была разработана по данным измерения СКА по иоталамату – веществу, которое не секретируется канальцами, и соответственно, представляет клубочковую фильтрацию, а не клиренс креатинина. При прочих равных условиях формула MDRD дает более низкие значения почечной функции (СКФ), чем клиренс креатинина, который включает в себя компонент канальцевой секреции. Во-вторых, формула MDRD включает стандартизацию по размеру тела и выражает рСКФ/1,73. Клиренс креатинина, как полученный по результатам сбора мочи, так и по формулам Кокрофта–Голта и Ix, является первичной оценкой клиренса креатинина, которая нуждается в коррекции по размеру тела.

- b) **Формула СКД-EPI.** Она похожа на формулу MDRD, но подтверждена в большей группе пациентов, в которую входили и лица с легким снижением функции почек. Формула СКД-EPI представлена в Приложении А. Различия между двумя формулами не являются клинически важными, поскольку они применяются, как правило, у пациентов с СКФ выше 60 мл/мин, где знание о точном уровне функции почек не так существенно.
 - c) **Формула на основе цистатина С.** Альтернативным методом оценки СКФ являются формулы, использующие сывороточный уровень цистатина С. Это белок молекулярным весом 13 кДа, продуцируемый всеми клетками, которые фильтруются в клубочках, но не реабсорбируются. Продукция цистатина С не связана с мышечной массой или потреблением мяса. В некоторых исследованиях показано, что в сравнении с формулами, основанными на креатинине, оценка СКФ по цистатину С лучше коррелирует с исходами лечения пациентов с ХБП. Некоторые новейшие попытки предсказать СКФ комбинируют данные по сывороточному креатинину и цистатину С (Levey, 2014). Лабораторные методы измерения цистатина С не стандартизованы (хотя этот процесс идет), и в настоящее время формулы с цистатином С не используются широко.
6. **Проблемы с оценкой клиренса при остром почечном повреждении.** Расчетные формулы, основанные на креатинине или цистатине, предполагают стабильную ситуацию. Если бы удалить обе почки, сывороточные уровни креатинина и цистатина С начали бы подниматься, но это заняло бы несколько дней. Поэтому никакие из описанных выше формул бесполезны в ситуации, когда функция почек быстро изменяется. Сбор мочи за определенное время может быть полезен для измерения клиренса креатинина, но его уровень следует измерять в начале и в конце периода сбора, и минутную экскрецию креатинина нужно делить на среднюю по времени величину креатинина сыворотки.
- С. **Ультразвуковое исследование и электролиты сыворотки.** У пациентов с выявленной ХБП следует получить изображение почек, как правило, ультразвуковое, чтобы оценить структурные аномалии и возможную обструкцию. Следует также измерить сывороточные электролиты (Na, K, Cl, HCO₃) на предмет поиска метаболического ацидоза и электролитных нарушений, наличие которых может дать ключ к диагностике почечной патологии.

- D. Поиск этиологического диагноза.** Идентификация причины ХБП является весьма важной. ХБП может быть обратима, например, у пациентов с билатеральным реноваскулярным стенозом или хронической обструкцией шейки мочевого пузыря при гипертрофии простаты. Причина ХБП может дать представление о темпе ее прогрессирования. Поскольку некоторые почечные заболевания с высокой вероятностью развиваются в почечном трансплантате, их выявление важно для дальнейшего принятия решений.
- E. Стадии.** Широко принято разделение по стадиям ХБП в соответствии с инициативой KDOQI¹ Национального почечного фонда². Стадии разделяются от первой, самой легкой, до пятой, наиболее тяжелой на основе уровней рСКФ, стандартизованных по площади поверхности тела. Две легкие стадии (1 и 2), при которых СКФ все еще выше 60 мл/мин, требуют наличия признаков почечного повреждения, помимо сниженной СКФ. Почечное повреждение может манифестировать патологическими изменениями по результатам почечной биопсии, аномалиями в составе крови и мочи (протеинурия или изменение осадка мочи) или аномалиями на визуализирующих исследованиях. Более тяжелые стадии ХБП – 3, 4, 5-я – имеются по определению, когда СКФ ниже 60, 30 и 15 мл/мин соответственно. Некоторые пожилые пациенты с рСКФ в диапазоне 45–60 мл/мин могут не иметь признаков почечного повреждения и повышенных рисков ускоренного снижения почечной функции или летальности. Это обстоятельство было отчасти учтено в последующем развитии системы разделения по стадиям ХБП в инициативе KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Стадия ХБП 3 была разделена на два уровня: 3а с рСКФ 45–59 мл/мин и 3б с рСКФ 30–44 мл/мин. Также в новую систему была внесена степень протеинурии, измеренная по АКО. Новая система представлена в табл. 1.2, где низкий риск осложнений и прогрессирования ХБП обозначен зеленым, а его последовательное возрастание – желтым, оранжевым и красным.

II. ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. У пациентов с ХБП факторы риска прогрессирования заболевания очень похожи на риски сердечно-сосудистой патологии. Одной из целей раннего выявления пациентов с ХБП является попытка скорректировать или ослабить эти риски в надежде поддержать функцию почек и минимизировать сердечно-сосудистые риски. Главными факторами риска являются: курение, артериальная гипертензия, гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом (а возможно и у пациентов без него), гиперлипидемия, анемия и гиперфосфатемия. Протеинурия и даже микроальбуминурия значимо повышают риски как прогрессирования ХБП, так и сердечно-сосудистых осложнений. Уровни воспалительных медиаторов, особенно С-реактивного белка (СРБ), возрастают при ХБП и связаны с повышенными рисками атеросклероза.

- A. Прекращение курения.** Курение является традиционным сердечно-сосудистым риском, и его прекращение важно с этой точки зрения. Существуют свидетельства, что курение также ускоряет прогрессирование ХБП, что подчеркивает важность его прекращения у этих пациентов.
- B. Контроль АД и протеинурии.** Представление о целевых уровнях АД у пациентов с ХБП находится в продолжающемся развитии. KDIGO и KDOQI рекомендуют в этом качестве уровень меньше 130/80 мм рт. ст. для всех пациентов с ХБП независимо от наличия диабета и степени протеинурии. Однако рекомендации

¹ KDOQI – Kidney Disease Outcome Quality Initiative's

² NKF – National Kidney Foundation's

ТАБЛИЦА
1.2

Прогноз для пациентов с ХБП по категориям СКФ и альбуминурии

Категория СКФ	рСКФ/1,73 м ²	Категории альбуминурии		
		Нормальная или слегка повышенная	Умеренно повышенная	Резко повышенная
		<3 мг/ммоль	3–30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль
		<30 мг/г	30–300 мг/г	>300 мг/г
1*	≥90	зеленый	желтый	оранжевый
2*	60–89	зеленый	желтый	оранжевый
3a	45–49	желтый	оранжевый	красный
3b	30–44	оранжевый	красный	красный
4	15–29	красный	красный	красный
5	<15	красный	красный	красный

Примечание. **Зеленый** – нет повышенного риска, если нет других маркеров болезни почек, нет ХБП; **желтый** – умеренно повышенный риск; **оранжевый** – высокий риск; **красный** – очень высокий риск.

* – нет ХБП, если нет изменений в моче, структурных или патологических изменений. Риск прогрессирования может быть умеренно повышен при определенных болезнях почек.

Модифицировано из: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.

Eighth Joint National Committee (JNC 8), опубликованные в 2013 году, предлагают менее агрессивную цель – меньше 140/90 мм рт. ст. у пациентов моложе 60 лет с диабетом и ХБП. Независимо от того, имеется ли гипертензия, использование ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА) рекомендуется для замедления прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией, а также у недиабетических пациентов с ХБП с протеинурией (отношение белка к креатинину в разовом анализе больше 200 мг/г). Тиазидовые диуретики являются препаратом выбора среди диуретиков для ранних стадий ХБП при уровне креатинина ниже 160 мкмоль/л (меньше 1,8 мг/дл). При более высоких уровнях рекомендуются петлевые диуретики (дважды в день) из-за предполагаемой неэффективности тиазидовых диуретиков. Однако отсутствие эффективности последних у пациентов со сниженной СКФ не доказано. Хлорталидон, пролонгированный диуретик, эффективен при ХБП в снижении гидратации (Agarwal, 2014) до степени, когда наблюдались признаки дегидратации.

Дозы иАПФ/БРА титруются до минимизации протеинурии, но после начала лечения и после каждого изменения дозы требуется мониторинг АД, калия и креатинина. Ограничение соли и использование диуретиков повышает антипротеинурический эффект иАПФ/БРА. Противопоказаны иАПФ/БРА беременным, особенно позднее первого триместра, и пациентам с анамнезом ангионевротического отека. У пациентов с СКФ больше 15 мл/мин редко требуется уменьшать дозу гипотензивных препаратов с учетом сниженной экскреции. Хотя время полужизни в плазме некоторых классов гипотензивных препаратов возрастает (см. главу 33).

- С. Бета-блокаторы и аспирин: кардиопротективные эффекты.** Бета-блокаторы обеспечивают кардиопротекцию у пациентов с ХБП, хотя они более не рекомендуются JNC 8 как препараты первой линии в лечении гипертензии. Кардиопротекция аспирином и бета-блокаторами после инфаркта миокарда у пациентов с ХБП и с нормальной функцией почек одинакова. Применение аспирина связывали с желудочно-кишечными кровотечениями у пациентов с ХПН. Присутствует ли этот риск у пациентов с ХБП 1–4, достоверно неизвестно.
- D. Строгий контроль гликемии у пациентов с диабетом при ХБП.** Исследования пациентов с диабетом I или II типа продемонстрировали, что строгий контроль гликемии замедляет развитие микро- и макроваскулярной патологии. Он также снижает скорость прогрессирования почечной патологии у диабетических пациентов с ХБП. Целью гликемического контроля следует считать уровень гликозилированного гемоглобина меньше 7%. Однако последние рекомендации Американской диабетологической ассоциации (АДА) подчеркивают важность индивидуализации целевых уровней HbA1C у пациентов с диабетом II типа, а рекомендации KDIGO предлагают ослабить эти требования у пациентов с риском гипогликемии или существенной сопутствующей патологией.
- E. Гиполипидемическая терапия.** Повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и других липидных маркеров является традиционным фактором риска для сердечно-сосудистой патологии, и кардиопротективный эффект статинов у пациентов без ХБП даже с уровнем холестерина в нормальном диапазоне описан в нескольких исследованиях. В экспериментальных исследованиях показано, что нагрузка холестерином может утяжелить гломерулярное повреждение, таким образом, лечение пациентов с ХБП статинами для снижения уровня липидов может как предотвратить прогрессирование ХБП, так и понизить сердечно-сосудистые риски. Последние рекомендации American College of Cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA), которые адресованы общей популяции, а не пациентам с ХБП, идентифицируют четыре группы пациентов для первичной и вторичной профилактики статинами.
1. Лица с клиническими признаками атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии.
 2. Лица с уровнем ЛНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл).
 3. Пациенты с диабетом 40–75 лет без сердечно-сосудистой патологии с уровнем ЛНП от 1,8 до 4,9 ммоль/л (70–189 мг/дл).
 4. Пациенты без признаков сердечно-сосудистой патологии с уровнем ЛНП от 1,8 до 4,9 ммоль/л (70–189 мг/дл) и 10-летним риском атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии больше 7,5%.

Теоретически пациенты с ХБП могут лечиться по той же схеме, поскольку при использовании калькулятора риска АНА (см. ссылку на калькулятор АНА по Goff [2014]) почти все пациенты старше 63 лет даже при «оптимальных уровнях» (по меркам калькулятора) систолического АД, холестерина ЛНП и ЛВП без диабета будут иметь 10-летний риск сердечно-сосудистой патологии выше 7,5% и без ХБП. Тем самым рекомендации вызывают вопросы в отношении интенсификации терапии статинами. В 2013 году рекомендации KDIGO предложили, чтобы все пациенты с ХБП (СКФ меньше 60 мл/мин) не на диализе и в возрасте старше 50 лет получали лечение статинами или комбинацией статин/эзетимиб. Пациентам старше 50 лет, с СКФ выше 60 мл/мин (то есть ХБП 1–2) следует назначать только статины, поскольку нет достоверных данных об эффективном применении комбинации статин/эзетимиб в этой группе. Наконец,

более молодые пациенты с ХБП (18–49 лет) не на диализе должны получать лечение статинами, если у них имеется коронарная патология, сахарный диабет, инсульт в анамнезе или 10-летний сердечно-сосудистый риск выше 10%. Рекомендации KDIGO 2013 года предлагают не начинать терапию статинами у диализных пациентов, но если статины были назначены пациентам ранее, их отменять не следует.

У недиализных пациентов с ХБП преимущества от терапии гиполипидемическими препаратами, по-видимому, присутствуют независимо от уровня ЛНП. Существует тенденция использовать сердечно-сосудистый риск и наличие коморбидности, а не уровень ЛДЛ в качестве показателя к терапии. Для более детального обсуждения дислипидемии при ХБП 5 ст. у пациентов, получающих диализ (см. главу 38).

1. **Статины: кардиопротективные эффекты.** Кардиопротективные эффекты статинов, хорошо документированные у пациентов без уремии, не вполне убедительны у диализных пациентов, хотя эффективность у пациентов без диализа подтверждена. Использование статинов замедляет прогрессирование ХБП в некоторых исследованиях (Deedwania, 2014).

а) **Коррекция дозы при почечной недостаточности.** Применение статинов (как класса) связано с рабдомиолизом, и при почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы для некоторых статинов (например, розувастатина) или при использовании в комбинации с фибратами (глава 38).

2. **Эзетимиб.** Эзетимиб является ингибитором абсорбции холестерина и снижает уровни ЛНП, триглицеридов и аполипопротеина В в плазме, повышая уровни ЛВП. Как и статины, эзетимиб имеет выраженный антиатеросклеротический, противовоспалительный и антиоксидантный эффект (Katsiki, 2013). Исследование SHARP, где как диализные, так и додиализные пациенты получали комбинацию симвастатина с эзетимибом (Sharp Collaborative Group, 2010), сформировало базу для рекомендаций по использованию эзетимиба у пациентов с ХБП без диализа. Однако осталось неясным, в какой мере полученные эффекты следует относить к использованию симвастатина, а в какой мере к добавлению эзетимиба.

В. **Ограничение белка.** Тезис об ограничении белка в качестве лечебного мероприятия для замедления прогрессирования ХБП остается противоречивым. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что диета с высоким содержанием белка приводит к гистологическим аномалиям в почках и к протеинурии. Более того, ограничение потребления белка замедляет прогрессирование. Однако в рандомизированных клинических исследованиях эффект ограничения белка оказывается очень малым и труднодостижимым. Тем не менее свидетельства, полученные в метаанализе, предполагают некоторые преимущества от ограничения белка в снижении прогрессирования ХБП. Одним из рациональных подходов является ограничение белка до 0,8 г/кг в день у всех пациентов с ХБП. Рекомендации отличаются от многих других предложений в отношении преимущества от дальнейшего ограничения. Рекомендации KDOQI 2000 года предлагают ограничить потребление уровнем 0,6 г/кг в день при рСКФ меньше 25 мл/мин. При этом канадские, многие европейские и недавние KDIGO не рекомендуют понижать уровень потребления белка ниже 0,8 г/кг в день при любом уровне почечной функции. Особенно внимательно при принятии решения об ограничении белка следует относиться к пациентам с нарушениями питания. Пациенты с белково-энергетической недостаточностью на

старте диализа имеют худшую выживаемость, чем пациенты с нормальным питанием, а ограничение выбора питания всегда несет в себе риски ухудшения нутриционного статуса. Тщательное наблюдение за любыми проявлениями белково-энергетической недостаточности – по клиническим параметрам или по уровню альбумина – исключительно важно. Таких пациентов должны тщательно наблюдать диетологи. Рекомендуемое потребление энергии составляет 30–35 ккал/кг/день. У пациентов с ХБП 4–5 признаки ухудшения нутриционного статуса являются одним из ключевых факторов в принятии решения о начале диализной терапии.

III. ВЕДЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ХБП

А. Коррекция анемии. Анемия часто встречается у пациентов с ХБП. С прогрессированием ХБП частота и распространенность анемии возрастают. Она имеет многофакторную этиологию. Наиболее частыми причинами являются дефицит эритропоэтина и железа, а также воспаление. Наблюдательные исследования демонстрируют увеличение риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, низкое качество жизни и более высокую летальность с нарастанием анемии. Однако крупные рандомизированные исследования показали, что коррекция анемии до уровня гемоглобина в 130 г/л и выше при помощи эритропоэстимулирующих средств (ЭСС) связана с возрастанием риска сердечно-сосудистых осложнений, инсультов, и/или смерти. Кроме того, коррекция анемии не приводила к замедлению прогрессирования ХБП или снижению частоты развития ХПН. Недавние исследования показали связь между использованием высоких доз ЭСС и повышенными рисками побочных эффектов. Неясно, в какой мере данную связь можно считать причинно-следственной, либо она отражает известную взаимосвязь между резистентностью к ЭСС с плохими исходами при использовании относительно высоких целевых значений гемоглобина. Современный подход к коррекции анемии подчеркивает важность лишь частичной коррекции анемии с использованием возможно более низких доз ЭСС параллельно с коррекцией дефицита анемии и воспаления.

- 1. Начало терапии ЭСС и границы гемоглобина.** Диагностика и ведение анемии у пациентов до диализа аналогичны таковым при ХПН и обсуждены в деталях в главе 34. Рекомендации KDIGO предлагают не начинать терапию эритропоэтином, пока гемоглобин не опускается ниже 100 г/л. Они предлагают поддерживать уровень гемоглобина между 90 и 115 г/л, хотя US FDA рекомендует уменьшать дозировку или отменять эритропоэтин, если уровень гемоглобина превышает 110 г/л. Терапию анемии при ХБП следует индивидуализировать, и одной из главных целей должно стать снижение потребности в гемотрансфузиях. Рекомендации KDIGO предлагают проявлять осторожность у пациентов с инсультом или опухолями в анамнезе. Таким образом, целевой уровень гемоглобина, по крайней мере в США, составляет от 90 до 110 г/л. Существуют противоречивые мнения относительно того, не является ли слишком низким уровень гемоглобина в 90 г/л, поскольку он может увеличивать трансплантацию почки их сенсibiliзирующему эффекту.
- 2. Типы терапии ЭСС.** Существуют ЭСС короткого и длительного действия. Эритропоэтин альфа, одобренный в 1989 году и доступный во всем мире, является препаратом короткого действия со временем полужизни около 8 часов при внутривенном введении и 16–24 часа – при подкожном. Несколько различных ЭСС короткого действия и их биоаналогов доступны на рынках вне США. Типичной дозой для этих препаратов является 4000–6000 ЕД подкож-

но один раз в неделю. Чаще всего используемый препарат длительного действия – дарбэпоэтин альфа с временем полужизни 25 и 50 часов при внутривенном и подкожном введении соответственно. Оптимальной схемой применения дарбэпоэтина у стабильных пациентов является еженедельное введение в дозе 20–30 мкг или каждые две недели – 40–60. Дозы не различаются при внутривенном и подкожном введении. Вне США одобрен и применяется другой препарат длительного действия CERA³, который является соединением водорастворимого полиэтиленгликоля и молекулы эпоэтина бета. Время полужизни составляет 136 часов, и CERA рекомендуется для применения один раз в две недели и раз в месяц в поддерживающую фазу. Типичная доза – 150 мкг/месяц.

3. **Частота и путь применения ЭСС.** Частота применения ЭСС учитывает удобство пациента и эффективность терапии. У гемодиализных пациентов препараты длительного действия предпочтительнее, поскольку связаны с меньшей частотой введений и посещений врача, в случае если пациент не может вводить препарат самостоятельно. Впрочем, короткодействующие препараты можно применять один раз в неделю или даже в две недели с сопоставимым эффектом.
4. **Резистентная анемия.** Резистентность к терапии ЭСС определяется по отсутствию увеличения гемоглобина после первого месяца терапии в адекватной дозе. KDIGO рекомендует при эскалации дозы не превышать двойную начальную дозу с учетом веса тела. Более того, KDIGO рекомендует избегать превышения четырехкратной начальной дозы с учетом веса тела. У пациентов с исходной или приобретенной резистентностью следует провести поиск ее конкретных причин.
- В. **Коррекция дефицита железа.** Дефицит железа присутствует у 40% преддиализных пациентов и является наиболее частой причиной кажущейся резистентности к ЭСС. Существует много причин для дефицита железа, включая снижение абсорбции железа, потерю крови в связи с частыми заборами или в результате скрытых желудочно-кишечных потерь, сниженное потребление с пищей.
 1. **Оценка дефицита железа.** Состояние обмена железа (запасы железа и уровень биодоступного железа) необходимо регулярно оценивать у пациентов с ХБП. Ферритин является белком для хранения железа, и уровень сывороточного ферритина отражает запасы железа. Кроме того, сывороточный ферритин является белком острой фазы, а пациенты с ХБП часто демонстрируют состояние хронического воспаления. Поэтому уровень ферритина с пациентами с признаками воспаления следует интерпретировать с осторожностью. Сывороточный уровень ферритина – наилучший предиктор дефицита железа (при уровне меньше 100 мкг/л), но высокие значения менее информативны. Насыщение трансферрина (TSAT = железо сыворотки × 100 / общая железосвязывающая способность сыворотки) – наиболее широко применяемый метод измерения биодоступности железа. TSAT <20% указывает на низкую доступность железа при ХБП. Дефицит железа может снижать эффективность терапии ЭСС, а терапия железом обычно неэффективна без ЭСС у пациентов с ХБП. Следовательно, перед началом терапии ЭСС необходимо оценить статус железа.
 2. **Лечение железодефицитной анемии.** Лечение зависит от стадии ХБП и включает в себя пероральную и внутривенную терапию. Пероральная терапия предпочтительна при лечении пациентов с ХБП без диализа и рекоменда-

³ CERA – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

на KDIGO как начальный подход к коррекции дефицита железа. Стратегии по улучшению всасывания перорального железа включают пероральный прием таблеток только натощак, отказ от применения кишечнорастворимых форм и исключение совместного приема с фосфатсвязывающими препаратами. Внутривенные препараты могут понадобиться пациентам, которые не отвечают на пероральную терапию или имеют продолжающиеся большие потери железа (например, хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта). Рекомендуется использование низкомолекулярных препаратов железа: низкомолекулярные декстраны, глюконат железа, сахарат железа, феррумукситол. Использование высокомолекулярных декстранов железа было связано с риском тяжелых анафилактических реакций.

Целью пероральной терапии является поступление примерно 200 мг элементарного железа в день, что эквивалентно приему сульфата железа по 325 мг три раза в день; каждая таблетка содержит 65 мг элементарного железа. Если восполнение дефицита железа не произошло за 1–3 месяца, следует рассмотреть внутривенную терапию. Внутривенное введение может осуществляться в одной большой дозе или повторно в меньших дозах, в зависимости от используемого препарата. Начальный курс внутривенной терапии предполагает введение 1000 мг железа. Курс можно повторить, если не удалось повысить уровень гемоглобина и/или снизить дозу ЭСС. Статус обмена железа следует мониторировать каждые три месяца (TSAT и ферритин), пока пациент получает ЭСС, и чаще – при начале или увеличении дозы ЭСС, в условиях продолжающихся кровопотерь или в других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться.

- С. **Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП).** Патогенез МКН-ХБП представлен на рис. 1.1. Коррекция уровня фосфатов, витамина D и паратормона (ПТГ) у пациентов на диализе детально обсуждена в главе 36. Ниже затронуты только вопросы, относящиеся к додиализной ХБП.

1. **Гиперфосфатемия.** Гиперфосфатемия является фактором риска летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов как при ХБП, так и



РИСУНОК 1.1. Патогенез минеральных и костных нарушений. Воспроизведено с разрешения Macmillan Publishers Ltd из: Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep.* 2014; 3: 498. eCollection 2014

при ХПН. Даже у пациентов без ХБП легкое повышение уровня фосфатов связано с увеличенными сердечно-сосудистыми рисками. Гиперфосфатемия связана с риском сосудистой кальцификации и левожелудочковой гипертрофии при ХПН. В ряде экспериментальных моделей гиперфосфатемия ускоряла прогрессирование почечной недостаточности. В этих моделях она стимулировала рост парашитовидных желез и секрецию ПТГ.

- а) **Коррекция диеты.** Диетические ограничения включают в себя тщательный анализ избыточного потребления богатых фосфатами продуктов, включая молочные продукты, определенные напитки и полуфабрикаты. Кроме того, следует тщательно проанализировать диету с точки зрения содержания в ней продуктов с фосфатными добавками. Потребление фосфора должно быть ограничено до 800–1000 мг в день (26–32 ммоль/день).
- б) **Целевые уровни кальция и фосфатов.** Предыдущие рекомендации предлагали поддерживать кальций на верхней границе нормы для обеспечения подавления секреции паратгормона. В настоящее время они заменены на установку стремиться к средней или нижней части диапазона, чтобы минимизировать сосудистую кальцификацию. Аналогично уровень фосфатов следует поддерживать в нормальном диапазоне.
- в) **Фосфатсвязывающие препараты (ФСП).** Пациентам с додиализными стадиями ХБП может потребоваться применение ФСП. Их выбор рассмотрен в главе 36. Желательно ограничить прием кальция до 1,5 г/день (37 ммоль/день), чтобы минимизировать риск кальцификации; рекомендации KDOQI менее строги и предлагают предел в 2 г/день (50 ммоль/день). Это означает, что при использовании солей кальция в качестве ФСП может потребоваться комбинировать их с севеламером, лантаном или, возможно, с магнием или одним из новых железосодержащих ФСП, описанных в главе 36. Как правило, алюминий-содержащие ФСП не следует использовать. Использование севеламера, вероятно, стабилизирует скорость сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП и улучшает исходы, хотя результаты исследований не очень определены в этой области. Высказывается суждение, что если и существует положительный эффект, он может частично объясняться эффектом снижения уровня липидов при терапии севеламером, кроме того, он имеет дополнительный противовоспалительный эффект и может снижать уровень FGF23; уровень последнего значительно повышается у пациентов с ХБП и связан с худшими исходами. Это остается темой продолжающихся исследований.
2. **Уровень паратгормона в сыворотке.** Для контроля уровня ПТГ важно минимизировать степень паратиреоидной гипертрофии и риск развития крупных подавляемых узлов в парашитовидных железах. Контроль секреции ПТГ детально обсужден в главе 36.
 - а) **Частота измерений.** Рекомендации KDIGO 2009 по МНК-ХБП предлагают измерять уровень ПТГ у пациентов с рСКФ меньше 60 мл/мин, хотя у пожилых пациентов с рСКФ 40–65 мл/мин и с низкими факторами риска прогрессирования ХБП в этом, возможно, нет необходимости. Частота измерений для пациентов с рСКФ в диапазоне 30–60 мл/мин – один раз в 12 месяцев, и каждые три месяца у пациентов с рСКФ в диапазоне 15–30 мл/мин.
 - б) **Целевые уровни ПТГ.** Наборы для определения «интактного» ПТГ доступны с 90-х годов и выявляют как целую молекулу (1,84), так и фрагмент (7,84);

большинство биопсийных исследований, на основании которых установлены целевые диапазоны, выполнены с использованием этих наборов. Биоинтактный ПТГ, обозначаемый также как bPTH или whole PTH (целая молекула), определяется новым набором, обеспечивающим выявление только целой молекулы ПТГ 1,84; уровни ПТГ оказались вдвое ниже таковых для «интактного» ПТГ. Оба набора можно использовать для диагностики и контроля лечения у пациентов с ХБП, но целевые уровни будут различными. С прогрессированием ХБП костная ткань становится резистентной к действию ПТГ, соответственно, необходимо устанавливать целевые диапазоны для различных уровней функции почек. Первоначальные рекомендации KDOQI определяли разные целевые диапазоны при различных стадиях почечной недостаточности. Но, учитывая широкие вариации среди используемых наборов и неопределенность преимуществ достижения целей, рекомендации KDIGO 2009 просто предлагали у додиализных пациентов определять ПТГ и любое (специфичное для каждого набора) стабильное повышение или рост ПТГ считать основанием для начала терапии препаратами витамина D. У диализных пациентов целевой диапазон ПТГ определен как 2–9-кратное превышение верхней границы нормы.

3. **Уровень щелочной фосфатазы сыворотки.** Щелочная фосфатаза присутствует в костной ткани и является индикатором скорости костного обмена. Высокий ее уровень, особенно в сочетании с повышенным ПТГ, является надежным индикатором повышенной активности паращитовидных желез, которую требуется подавлять. Текущие рекомендации KDIGO предлагают определять щелочную фосфатазу ежегодно, начиная с уровня ХБП 4.
4. **Витамин D.** Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ довольно низкий, возможно, из-за дефицита инсоляции и снижения потребления продуктов, богатых витамином. С прогрессированием ХБП превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при помощи 1-альфа-гидроксилазы снижается, и даже при адекватном поступлении $25(\text{OH})\text{D}_3$ уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может быть снижен, и подавление секреции ПТГ будет неадекватным. Витамин D воздействует на многие органы и системы. Большинство этих эффектов позитивны, хотя избыток витамина связывали с сосудистой кальцификацией и даже прогрессированием почечной недостаточности. Фермент 1-альфа-гидроксилаза присутствует в ряде тканей, что, возможно, указывает на необходимость для оптимального состояния здоровья обеспечить нормальный уровень в циркуляции как $25(\text{OH})\text{D}_3$, так и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Недавно применение активных форм витамина D связали с улучшением выживаемости и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХПН. Механизм этого неясен; данные получены в наблюдательных исследованиях и требуют подтверждения. В небольшом рандомизированном исследовании витамин D снижал протеинурию и замедлял прогрессирование ХБП. Витамин B также может улучшать чувствительность к эритропоэз-стимулирующим средствам и улучшать течение анемии, снижая воспаление.
 - а) **Целевые уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ при ХБП.** Уровень витамина в сыворотке должен составлять как минимум 30 нг/мл (75 ммоль/л). Низкий уровень был связан с мышечной слабостью у пожилых пациентов без ХБП. Поскольку пациенты с ХБП имеют, как правило, очень низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$, они должны получать 1000–2000 ЕД холекальциферола в день; возможно, потребуются большая доза. Холекальциферол в США доступен только как

IV. ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА К ДИАЛИЗУ. В задачи по подготовке пациента к диализу или додиализной трансплантации входят установка сосудистого или перитонеального доступа, выбор наиболее подходящей модальности диализа и места ее проведения (перитонеальный диализ, гемодиализный центр, домашний гемодиализ), вакцинация, продолжающаяся нутриционная поддержка, особенно в части контроля фосфатемии, предотвращение перегрузки жидкостью и гипертензии. Эти задачи в деталях определены в следующих главах.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal R, et al. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol*. 2014; 39: 171–182.
- American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (suppl 1): S4–S10.
- Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft–Gault equation. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 1039–1044.
- Daugirdas JT, ed. *Handbook of Chronic Kidney Disease Management*. Wolters Kluwer; Philadelphia, 2011.
- Deedwania PC. Statins in chronic kidney disease: cardiovascular risk and kidney function. *Postgrad Med*. 2014; 126: 29–36.
- Eckardt KU, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382: 158–169.
- Fink HA, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 570–581.
- Goff DC Jr, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2935–2959. Downloadable CV Risk calculator in Excel format: http://static.heart.org/ahamh/risk/Omnibus_Risk_Estimator.xls. Доступ 28 апреля 2014 г.
- Ix JH, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 184–191.
- James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311: 507–520.
- Katsiki N, et al. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update. *Curr Pharm Des*. 2013; 19: 3107–3114.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 279–335.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009; 76 (suppl 113): S1–S130.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 259–305.
- Levey AS, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80: 7–28.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379: 165–180.
- Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 820–834.
- Macgregor MS, Methven S. Assessing kidney function. In: Daugirdas JT, ed. *Handbook of Chronic Kidney Disease Management*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2011: 1–18.
- National Kidney Foundation (NKF). KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42 (4 suppl 3): S1–S201.
- Palmer SC, Strippoli GF. Proteinuria: does vitamin D treatment improve outcomes in CKD? *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9: 638–640.
- Ptinopoulou AG, Pikilidou MI, Lasaridis AN. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. *Hypertens Res*. 2013; 36: 91–101.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010; 160: 785–794.
- Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25 suppl 2): S1–S45.

Ведение пациентов с ХБП 4–5-й стадии. Подготовка к трансплантации, диализу или к консервативной терапии

Аджай Сингх и Джамила Кари

По достижении четвертой стадии ХБП (рСКФ, скорректированная на размер тела, меньше 30 мл/мин) пациент нуждается в наблюдении нефролога. В идеале пациент должен находиться в программе междисциплинарного преддиализного наблюдения, которое включает: обучение пациента и его семьи, своевременный выбор модальности ЗПТ и, если выбран диализ, своевременное создание диализного доступа. Преимуществом такого подхода является возможность планового начала диализа в амбулаторном режиме у пациента, физически и ментально подготовленного. По-видимому, такой подход обеспечит меньше дней госпитализации при старте диализа и существенное снижение затрат.

I. ВЫБОР МОДАЛЬНОСТИ

- A. **Обучение пациента.** Вопрос обучения пациента в отношении различных доступных вариантов лечения в случае необходимости начать заместительную терапию является ключевым. Получит ли пациент преимущество от выбора какой-либо формы диализа, от трансплантации до диализа или от продолжения консервативного ведения? В некоторых случаях крайней физической слабости или по другим причинам диализ может оказаться неоптимальным выбором, лучшим решением станет консервативное ведение. Эти решения лучше принимать, пока пациент находится на стадии ХБП-4 задолго до достижения 5-й стадии.
- B. **Варианты заместительной почечной терапии** (табл. 2.1).
 1. **Трансплантация до диализа.** Трансплантация обеспечивает преимущество в выживаемости в сравнении со стандартными формами диализа. Трансплантация, тем не менее, может быть не показана пациенту с проблемами в приверженности лечению в отношении приема медикаментов. Предварительная трансплантация в целом обеспечивает лучшие результаты, чем трансплантация после начала диализа (Kallab, 2010), и поэтому обсуждение трансплантации следует вести до возникновения потребности в диализе, как правило, когда рСКФ все еще выше 10 мл/мин (Kupin, 2011).
 2. **Диализ: домашний диализ в сравнении с диализом в центре.** Среди видов лечения тХПН выбор зависит от их доступности на данной территории. Одним из главных вопросов, которые надо решить, является вопрос о том, будет ли пациент приезжать в клинику на регулярный гемодиализ или он предпочитает независимость и будет получать диализ дома (домашний гемодиализ или

2.1

Варианты лечения пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии

Модальность	Описание	Преимущества	Недостатки
Трансплантация до диализа	Трансплантация от живого или трупного донора еще до возникновения потребности в диализе	Улучшение выживаемости в сравнении со стандартным диализом, снижение стоимости в долгосрочном плане	Сложности в подборе донора, требуется готовность получать иммуносупрессивную терапию
Домашний ГД	3–6 раз в неделю днем или ночью; обычно участвуют члены семьи или помощники, редко – оплачиваемый медицинский персонал	При проведении более 3 раз в неделю или при продолжительности 8–10 часов ночью 3–3,5 раза в неделю существуют свидетельства лучшего качества жизни, лучшего контроля фосфатов и АД; возможна также регрессия левожелудочковой гипертрофии	Дом превращается в больницу; «выгорание» партнера; для некоторых модальностей требуется очистка воды; утилизация отходов; расходы
Домашний ПД	Автоматизированный ПД с большей частью обменов ночью	Независимость, относительная простота	Требуется поставка большого количества растворов; экспозиция большому количеству глюкозы
Ночной ГД в центре	Три 7–9-часовых сеанса в неделю (реже – через ночь) в ГД-центре с помощью персонала или самостоятельно	Значимое увеличение недельного времени с лучшим контролем фосфатов, АД и анемии; дом не нужно превращать в больницу; диализное время проходит во сне	Оставление дома без присмотра на диализные ночи; поездки в центр; относительная жесткость расписания
Стандартный ГД в центре	Проводится персоналом (как правило) или самостоятельно	Короткое время на диализе; персонал выполняет всю работу	Поездки в центр; относительная жесткость расписания; доза может оказаться неадекватной
Отложенный диализ	Очень низкобелковая диета с кетоаналогами аминокислот; внимательный контроль жидкости	Тактика способна отсрочить диализ на 1 год у пациентов без выраженной коморбидности (без сердечной недостаточности и диабета)	Расходы на кетоаналоги аминокислот
Паллиативная помощь	Консервативное ведение без диализа	Хороший вариант для пациентов, которым диализ, вероятно, не продлит существенно жизнь, или для пациентов с тяжелыми коморбидными состояниями	Возможно, сокращает продолжительность жизни

перитонеальный диализ). Очевидно, вопросы транспортировки являются очень важными, также как и домашние условия пациента, объем возможной поддержки со стороны близких, которые могли бы оказывать помощь в проведении диализа, и технические вопросы доступности воды необходимого качества и электроэнергии.

В наблюдательных исследованиях летальность при домашнем диализе ниже, чем при диализе в центре, даже после коррекции на коморбидность и при одинаковом недельном времени лечения. Отчасти эти преимущества могут быть обусловлены неучтенной предвзятостью отбора, поскольку пациент, принимающий ответственность за проведение диализа дома, обычно имеет сильную мотивацию к лечению, хорошую приверженность и значимую поддержку семьи или лиц, оказывающих помощь в проведении диализа – факторы, которые сами по себе связаны с лучшей выживаемостью. Летальность среди пациентов на диализе в центре близка к таковой при домашнем ПД, поэтому выбор домашнего лечения следует основывать в первую очередь на предпочтениях пациента, а не на ожидаемом преимуществе в выживаемости.

3. **«Короткий ежедневный» гемодиализ.** Обычно диализ дома или в центре проводится три раза в неделю сеансами по 3–5 часов. При разделении того же недельного времени на 5–6 сессий в наблюдательных исследованиях продемонстрирован лучший контроль артериального давления, лучшее состояние питания (набор веса, улучшение аппетита, рост альбумина), лучший контроль анемии. В единственном рандомизированном исследовании среднего размера (FHN) среди пациентов, рандомизированных в группу получения частого диализа (6 раз в неделю, а фактически только 5) в течение года отмечено снижение выраженности левожелудочковой гипертрофии и улучшение физического функционирования (две первичные точки исследования), а также снижение выраженности гипертензии и незначительное улучшение контроля уровня фосфатов в сыворотке. Не получено улучшение уровня альбумина, нутриционных показателей или контроля анемии (FHN Trial Group, 2010). Детали различных режимов ежедневного короткого диализа обсуждены в главе 16. Обычно частый диализ выполняется дома, и только редко – в диализных центрах или в центрах самопомощи. Короткий ежедневный диализ набирает популярность, особенно там, где доступны простые в использовании аппараты, предназначенные для проведения лечения в домашних условиях.
4. **Длинный ночной диализ.** При коротком ежедневном диализе общее недельное время не отличается или слегка больше, чем при обычном трехразовом диализе в центре. При ночном диализе, проводимом ежедневно, типичным становится существенное удлинение диализного времени, поскольку каждый сеанс длится 7–9 часов. Когда ночной диализ проводится в центре, трижды в неделю, недельное диализное время составит 24 часа в сравнении с 12 часами при стандартном режиме. При проведении ночного диализа дома пациент может получать 3 сеанса в неделю, сеансы через ночь, или даже 5–6 сеансов в неделю, что приводит к существенному удлинению недельного времени. Длительный ночной диализ подробно описан в главе 16.
5. **Перитонеальный диализ.** Благодаря простоте ПД можно проводить дома с минимальными требованиями к условиям проведения. Доля пациентов, выбирающих перитонеальный диализ, составляет 12% в США и 20–30% в Канаде. Пациент имеет выбор между двумя модальностями диализа: постоянный

амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), когда пациент проводит 4–5 ручных обменов за день, и автоматизированный перитонеальный диализ (АПД), когда пациент подключается к аппарату на ночь и обмены проводятся автоматически, пока пациент спит. Относительные преимущества каждого типа диализа подробно обсуждены в главах, посвященных ПД.

Пациенты, которые обычно получают преимущества от ПД:

- дети младшего возраста;
- пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией;
- пациенты с трудностями создания сосудистого доступа (например, при диабете);
- пациенты, желающие больше свободы для путешествий;
- пациенты, которые хотят проводить диализ дома, но не имеют помощника для его проведения.

Противопоказаниями являются наличие спаек, фиброза или опухолей в брюшной полости. Кроме того, существенная доля пациентов демонстрирует ускорение перитонеального транспорта с течением времени, что приводит к неадекватной ультрафильтрации. У пациентов с диабетом отмечена большая летальность на ПД в сравнении с гемодиализом, хотя в последние годы эта тенденция ослабла. Частой причиной прекращения ПД являются эпизоды перитонита. Значимым фактором может быть также выгорание пациента.

ПД дешевле гемодиализа, особенно в развивающихся странах. Он, кроме того, предоставляет большую независимость пациентам и свободу путешествовать, не привязывая пациента к фиксированному расписанию гемодиализа, хотя более свободный режим возможен и при домашнем гемодиализе. ПД не является оптимальной опцией для пациентов, не способных к самообслуживанию, у которых нет достаточной социальной или семейной поддержки для выполнения программы ПД. Некоторые пациенты просто предпочитают расписание гемодиализа с тремя или большим числом четко определенных сеансов, в течение которых они получают все лечение, что освобождает их от другой ответственности. Также некоторые пациенты наслаждаются социализацией, заметной во многих гемодиализных центрах, а также регулярным общением с персоналом.

В течение последних лет произошел ряд улучшений в технологии ПД, приведших к снижению частоты перитонитов. АПД способен увеличить клиренсы. Стали доступны новые растворы, включая растворы со сниженным содержанием продуктов деградации глюкозы, а также растворы с аминокислотами и айкодекстрином в качестве осмотических агентов.

6. **Отложенный (postponing) диализ.** У некоторых пациентов без задержки жидкости, особенно пожилых, диализ можно отложить, назначить диету с очень низким содержанием белка, поддержанную кетокислотами (Brunori, 2007). У тщательно отобранных пожилых пациентов такая стратегия позволяет отложить диализ в среднем на год.
7. **Вариант не проводить диализ: паллиативная помощь.** Не существует абсолютных противопоказаний к диализной терапии. В некоторых штатах существуют законные прецеденты, гарантирующие диализ каждому, независимо от выраженности других медицинских проблем. Когда пациент не способен выразить собственное желание, а мнение семьи в отношении начала диализа разделяется, может помочь этический комитет медицинского учреждения.

Ассоциация врачей-нефрологов США выпустила клинические рекомендации в отношении остановки лечения или отказа от его начала для определенных пациентов (Renal Physicians Association, 2010), содержащие 10 положений для взрослых и 9 – для детей. Рекомендации подчеркивают важность принятия совместного решения, информированного согласия или отказа, оценки прогноза и ограниченного по времени пробного диализа. Рекомендации для взрослых суммированы в табл. 2.2. Пациенты с существенными поражениями других органов или при опухолях иногда исключаются из программ хронического диализа. Например, тяжелые заболевания печени нередко сопровождаются асцитом, энцефалопатией, геморрагическим диатезом и гипотонией. Это может представлять проблемы для создания диализного доступа, а тяжелая гипотония на диализе не позволит скорректировать гипергидратацию. У некоторых пациентов диализ может быть бесполезным. Бесполезность является этическим принципом, на основании которого можно вынести обоснованное решение не начинать диализ. С другой стороны, некоторые из этих пациентов могут достичь хорошего качества жизни или регрессии в недостаточности других органов после удаления жидкости, обеспечения электролитного баланса и улучшения состояния питания в результате междисциплинарных лечебных мероприятий.

- С. Пожилые пациенты и диализ.** В США и во всем мире быстро растет доля пожилых пациентов, начинающих диализ в возрасте старше 80 лет. Создание сосудистого доступа не слишком затруднено в этой группе, в сложных случаях можно использовать центральный венозный катетер с муфтой. Временные ограничения не являются для них проблемой, и пациенты часто легко приезжают на диализ. Транспортировка часто осуществляется с помощью специализированных служб по муниципальным программам. Высокая приверженность всем аспектам лечения компенсирует значимую коморбидность (сердечно-сосудистая па-

2.2

Клинические рекомендации Renal Physicians Association (для взрослых)

1. Установить взаимопонимание «врач–пациент» для принятия решения
2. Полностью проинформировать пациента с ОПП, ХБП-5 или с тХПН о его диагнозе, прогнозе, вариантах лечения
3. Определить прогноз для пациента с ОПП, ХБП-5 или с тХПН в конкретных условиях
4. Определить план лечения
5. Если это соответствует ситуации, воздержитесь от диализа (не начинайте или прекратите начатый) при некоторых четко определенных условиях
6. Рассмотрите возможность воздержаться от диализа у пациентов с ОПП, ХБП-5 или с тХПН при очень плохом прогнозе или при невозможности провести диализ безопасно
7. Рассмотрите возможность провести пробный диализ в течение ограниченного времени у пациентов с неопределенным прогнозом или если не достигнут консенсус о проведении диализа
8. Определите систематический подход к процедуре разрешения конфликтов при невозможности достичь согласия в отношении решения о начале диализа
9. Для улучшения пациент-ориентированных исходов предложите паллиативную помощь и вмешательства для пациентов с ОПП, ХБП-5 или с тХПН, отягощенных сопутствующей патологией
10. Используйте систематический подход к взаимодействию в отношении определения диагноза, прогноза и возможностей лечения и целей терапии

тология, опухоли), обеспечивая достижение хороших исходов. В результате у многих пожилых пациентов достигается хорошее качество жизни на диализе, что подтверждают различные инструменты оценки состояния здоровья.

- D. **Подростки на диализе.** У подростков могут наблюдаться существенные проблемы при проведении ГД или ПД, включая депрессию и неприятие медицинских назначений, конфликты в семье, плохую успеваемость в школе в результате частых госпитализаций, нарушение взаимоотношений со сверстниками из-за невозможности участия в школьной жизни. Это может проявляться замкнутостью и несоблюдением медицинских назначений, диеты, пропуском визитов к врачу. В такой ситуации очень важны психологическая поддержка и помощь социальных работников.

II. СОЗДАНИЕ ДИАЛИЗНОГО ДОСТУПА. Для гемодиализа предпочтительным доступом является артериовенозная фистула. Для всех пациентов, у которых ожидается проведение диализа, важно прилагать максимальные усилия для сохранения вен на обеих руках. Все венопункции следует по возможности проводить на кистях. Следует максимально ограничить использование чрескожных центральных венозных катетеров, поскольку в последующем это создает проблемы оттока. Поскольку у некоторых пациентов вены оказываются хрупкими, важно раннее создание доступа, то есть за 6–9 месяцев до ожидаемого начала диализа. Это время позволит скорректировать неоптимальный поток или создать вторую фистулу в случае, если первая не будет функционировать удовлетворительно. Вопросы создания сосудистого доступа в деталях обсуждены в других главах.

Катетер для ПД следует устанавливать по меньшей мере за 2 недели до ожидаемого старта диализа. В прошлом пациентам, выбирающим перитонеальный диализ, рекомендовали создать резервную артериовенозную фистулу. В настоящее время это не рекомендуется, но практикуется в некоторых центрах. В ситуациях, когда требуется экстренный старт диализа, в последнее время рекомендуется устанавливать перитонеальный катетер, который позволяет скорректировать уремию перитонеальным диализом, чтобы получить необходимое время для создания артериовенозной фистулы.

III. КОГДА НАЧИНАТЬ ДИАЛИЗ?

- A. **Уремический синдром.** Уремический синдром состоит из симптомов и признаков, вызванных токсическими эффектами повышенных уровней в крови азотистых и других продуктов жизнедеятельности.

1. **Симптомы.** Пациенты с уремией обычно испытывают тошноту и часто страдают от рвоты сразу после пробуждения. Они утрачивают аппетит, так что даже мысль о еде им неприятна; часто испытывают слабость, усталость и/или озноб. Их ментальный статус нарушен; вначале происходят только незначительные изменения личности, но затем пациенты становятся угнетенными, и наконец, впадают в кому.
2. **Признаки.** Признаки уремии в настоящее время относительно редки, поскольку пациенты попадают под медицинское наблюдение на относительно ранних стадиях уремии. Тем не менее иногда уремия манифестирует с шума трепетания перикарда или признаков накопления жидкости в перикарде с тампонадой или без нее; это состояние требует немедленного диализного лечения. Неуверенность в движении в стопах и кистях может быть свидетельством уремической моторной нейропатии – состояния, которое также отвечает на лечение диализом. Тремор, множественный миоклонус или центральные су-

дороги являются признаками уремической энцефалопатии. Удлинение времени кровотечения может стать проблемой у пациентов, требующих хирургического вмешательства.

3. **Признаки и симптомы: уремии vs анемия.** Некоторые симптомы и признаки, ранее приписываемые исключительно уремии, отчасти могут быть связаны с анемией. Когда анемия при ХБП улучшается в результате терапии, пациенты демонстрируют значимое уменьшение слабости, соответственно, улучшается самочувствие и переносимость физической нагрузки. Кровоточивость может снизиться, возможно улучшение течения стенокардии. Когнитивная функция также улучшается.

4. **Взаимоотношения между уремическим синдромом и рСКФ.** Уремический синдром часто развивается при падении рСКФ ниже 8–10 мл/мин. Однако, по результатам рандомизированного контролируемого исследования IDEAL (Cooper, 2010), ранний плановый старт диализа (ГД или ПД) связан был с увеличением расходов, но не с улучшением качества жизни или выживаемости. В этом исследовании в группе раннего старта средняя рСКФ (по MDRD) составляла 9 мл/мин против 7,2 мл/мин в группе позднего старта. Наблюдались многочисленные пересечения между группами, поскольку по протоколу планировалось ожидать снижения рСКФ для начала диализа. Результаты этого исследования подчеркивают, что при рСКФ около 7 мл/мин симптомы, относимые к уремии или перегрузке жидкостью, не были редкими, и такие пациенты часто нуждались в диализе по заключению лечащих врачей.

- В. **Показания к диализу при стабильном состоянии.** Обычно диализ у взрослых начинается, когда рСКФ снижается до 8 мл/мин. Однако оценку потребности в диализе следует проводить при более высоких уровнях рСКФ, возможно, при 10–12 мл/мин, или иногда и выше. Пациенты с сердечной недостаточностью и пограничным снижением рСКФ могут страдать от рефрактерной задержки жидкости и требовать более раннего начала диализа. Перечень состояний, при которых обосновано более раннее начало диализа, представлено в табл. 2.3.

2.3 Осложнения, при которых следует рассмотреть начало заместительной почечной терапии

Неустрашимая перегрузка объемом и/или гипертензия

Гиперкалиемия, рефрактерная к ограничениям в диете и фармакологическим вмешательствам

Метаболический ацидоз, рефрактерный к терапии бикарбонатом

Гиперфосфатемия, рефрактерная к ограничениям в диете и терапии фосфатсвязывающими препаратами

Анемия, рефрактерная к терапии эритропоэтинами и железом

Необъяснимое снижение физического функционирования и благополучия

Быстрая потеря веса и ухудшение нутриционного статуса, особенно в сочетании с тошнотой, рвотой или другими симптомами гастродуоденита

Экстренные показания

Неврологические дисфункции (например, нейропатия, энцефалопатия, психиатрические нарушения)

Плеврит и/или перикардит, не связанные с другими причинами

Геморрагический диатез, проявляющийся удлинением времени кровотечения

Модифицировано из: National Kidney Foundation's 2006 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) hemodialysis adequacy guidelines.

Следует отметить, что плеврит, а особенно перикардит, не вызванные иными причинами, являются показаниями для экстренного диализа из-за риска развития выпота и тампонады перикарда. Неврологическая дисфункция, особенно признаки энцефалопатии, или уремическая нейропатия, также являются основаниями для неотложного начала диализа, как и удлинение времени кровотечения, которое может привести к желудочно-кишечным кровотечениям или кровотечениям другой локализации. Большую часть этих экстренных показаний находят у пациентов с выраженной острой или хронической почечной недостаточностью. Дополнительные вопросы, относящиеся к острому диализу, обсуждены в главах 10 и 24.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Brunori G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 569–580.
- Cooper BA, et al. IDEAL Study: a randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 609–619.
- Devine PA, Aisling EC. Renal replacement therapy should be tailored to the patient. *Practitioner.* 2014; 258: 19–22.
- FNH Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2287–2300.
- Hussain J, Flemming K, Johnson M. “It’s a lot easier to say yes than no” – decision making in end stage kidney disease. *BMJ Support Palliat Care.* 2014; 4 (suppl 1): A3.
- Iyasere O, Brown EA. Determinants of quality of life in advanced kidney disease: time to screen? *Postgrad Med J.* 2014; 90: 340–347.
- Kallab S, et al. Indications for and barriers to preemptive kidney transplantation: a review. *Transplant Proc.* 2010; 42: 782–784.
- Kupin WR. Pre-emptive kidney transplantation. In: Daugirdas JT, ed. *Handbook of Chronic Kidney Disease Management*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 511–523.
- Lo WK, et al. Preparing patients for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28 (suppl 3): S69–S71.
- Low J, et al. The experiences of close persons caring for people with chronic kidney disease stage 5 on conservative kidney management: contested discourses of ageing. *Health (London).* 2014.
- Luckett T, et al. Advance care planning for adults with CKD: a systematic integrative review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (5): 761–770.
- Mehrotra R, et al. Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int.* 2005; 68: 378–390.
- Renal Physicians Association. *Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis*. 2nd ed. Rockville, MD: Renal Physicians Association; 2010.
- Shih YC, et al. Impact of initial dialysis modality and modality switches on Medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 319–329.
- Song MK, et al. Randomized controlled trial of SPIRIT: an effective approach to preparing African-American dialysis patients and families for end of life. *Res Nurs Health.* 2009; 32: 260–273.
- Traynor JP, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2125–2132.

ЧАСТЬ II

ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ

Диализ – это процесс, при котором состав раствора А изменяется в результате экспозиции второму раствору Б через полупроницаемую мембрану. В принципе эту мембрану можно рассматривать как лист, перфорированный отверстиями или порами. Молекулы воды и низкомолекулярных веществ из двух растворов могут перемещаться через мембрану, но более крупные молекулы (такие как белки) не могут проходить через полупроницаемый барьер, и количество растворенных высокомолекулярных веществ с обеих сторон мембраны остается неизменным.

I. МЕХАНИЗМ ТРАНСПОРТА РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. Растворенные вещества могут проходить через мембрану по двум различным механизмам: диффузия и ультрафильтрация (конвекция).

A. Диффузия. Движение растворенных веществ за счет диффузии является результатом беспорядочного движения молекул. Чем больше молекулярный вес вещества, тем ниже будет скорость его транспорта через полупроницаемую мембрану. Небольшие молекулы, движущиеся с высокой скоростью, будут сталкиваться с мембраной чаще, и их диффузионный транспорт через мембрану будет выше. Более крупные молекулы, даже если они могут легко проникать через поры мембраны, будут диффундировать медленнее, поскольку они движутся с меньшей скоростью и сталкиваются с мембраной реже (рис. 3.1).

B. Ультрафильтрация. Вторым механизмом транспорта растворенных веществ через полупроницаемую мембрану является ультрафильтрация (конвекционный транспорт). Молекулы воды исключительно малы и легко проходят через полупроницаемую мембрану. Ультрафильтрация происходит, когда вода перемещается через мембрану под действием гидростатических или осмотических сил (рис. 3.1). Растворенные вещества подхватываются водой и проникают через мембрану (solvent drag). Вода переносит через мембрану растворенные вещества в концентрациях, близких к исходным. Процесс можно сравнить с ветром, подхватывающим листья и пыль, или океанским течением, несущим мелкую и крупную рыбу. Крупные вещества, превышающие размер пор, задерживаются. Для них мембрана служит ситом.

1. Гидростатическая ультрафильтрация.

а) Трансмембранное давление. Во время гемодиализа вода (вместе с низкомолекулярными веществами) движется из крови в диализат в результате гидростатического градиента между секторами крови и диализата. Скорость ультрафильтрации будет зависеть от общей разности давления с двух

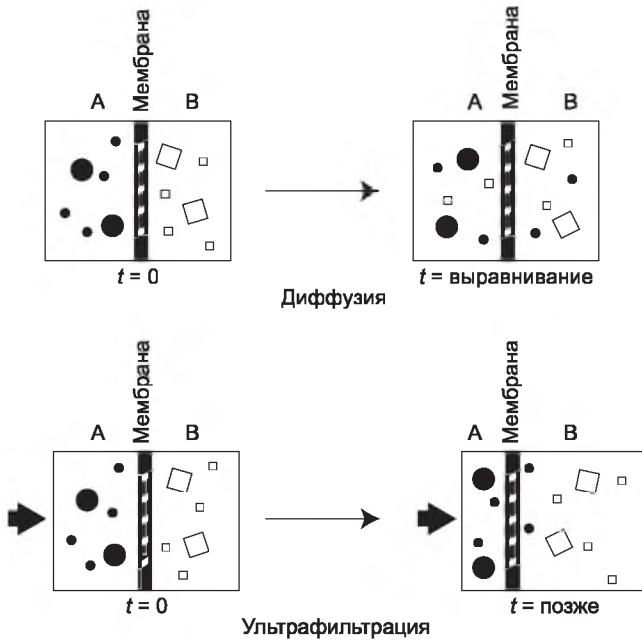


РИСУНОК 3.1. Процесс диффузии (сверху) и ультрафильтрации (снизу). В ходе обоих процессов низкомолекулярные вещества могут проникать через полупроницаемую мембрану, тогда как крупные молекулы задерживаются

сторон мембраны (рассчитанной как разница в давлении между сектором крови и сектором диализата).

- б) **Коэффициент ультрафильтрации (K_{UF})**. Проницаемость мембраны диализатора для воды хоть и высока, но может существенно различаться и зависеть от толщины мембраны и размера пор. Она определяется K_{UF} . K_{UF} рассчитывается как число миллилитров жидкости, проходящей через мембрану в течение часа при градиенте давления в 1 мм рт. ст.
2. **Осмотическая ультрафильтрация**. Осмотическая ультрафильтрация описана в главе 21.
3. **Цель ультрафильтрации**. Ультрафильтрация в ходе диализа проводится с целью удаления жидкости, накопленной в организме в результате питания и метаболизма поступивших веществ за междиализный промежуток. Как правило, при трехразовом диализе пациент за междиализный промежуток увеличивает вес на 1–4 кг – главным образом за счет воды; ее необходимо удалить в течение 3–4-часового сеанса диализа. Пациентам с острой перегрузкой жидкостью может потребоваться выведение жидкости с большей скоростью. Таким образом, клиническая потребность в ультрафильтрации обычно колеблется от 0,5 до 1,2 л/ч.
4. **Использование ультрафильтрации для увеличения выведения растворенных веществ**.
 - а) **Гемофильтрация и гемодиализация**. В то время как диффузионное удаление веществ зависит от размера молекул, все ультрафильтруемые вещества

с размером меньше пор удаляются примерно с одинаковой скоростью. Этот принцип лег в основу техники, названной гемофильтрацией, при которой большие объемы ультрафильтрата (больше чем требуется для удаления жидкости) сопровождаются инфузией замещающей жидкости с целью удаления растворенных веществ. Хотя гемодиализ и ультрафильтрация часто демонстрируют сопоставимое удаление низкомолекулярных веществ, таких как мочевины (МВ 60), гемофильтрация приводит к значительно большему удалению крупных, часто плохо диффундирующих веществ, таких как инулин (МВ 5200). Иногда гемодиализ и гемофильтрация сочетаются. Процедура названа гемодиализацией.

- С. **Удаление веществ, связанных с белками.** В норме почки выводят органические кислоты и основания, связанные с белками. Будучи связаны с белками, они фильтруются только в очень незначительной доле и проходят мимо клубочка (Sirich, 2013). Однако в перитубулярной капиллярной сети эти вещества удаляются с альбумина и переносятся в клетки проксимальных канальцев. Затем они секретируются в просвет канальца, чтобы удалиться с мочой. Другие связанные с белками вещества (с альбумином или с меньшими белками) фильтруются в клубочках вместе с несущими их белками. В проксимальных канальцах профильтрованные белки катаболизируются вместе со связанными с ними веществами.

Плазменные концентрации таких связанных с белками веществ существенно повышены у диализных пациентов (Sirich, 2013), но связь между их высокими концентрациями в крови и летальностью не вполне ясна (Melamed, 2013). Удаление связанных с белками веществ на гемодиализе зависит от процента «свободной» фракции (доступной для диализа). Удаление также зависит от того, насколько быстро «свободная» фракция восполняется из связанного с белками пула. Вещества с низкой «свободной» фракцией, которые плотно связаны с белками, обычным диализом удаляются в незначительной степени.

- II. **УДАЛЕНИЕ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: ВЗГЛЯД НА ДИАЛИЗАТОР.** На практике емкость, содержащая два раствора (рис. 3.1), становится диализатором, содержащим кровь и диализирующий раствор. Последний состоит из высокоочищенной воды, в которую добавлены натрий, калий, кальций, магний, хлориды, бикарбонат и глюкоза. Низкомолекулярные вещества, которые накапливаются в уремической крови, отсутствуют в диализном растворе. Когда происходит экспозиция уремической крови диализному раствору, поток растворенных токсинов из крови в диализат вначале существенно выше, чем обратный поток из диализата в кровь. В конечном счете, если кровь и диализат остаются в статичном контакте через мембрану, концентрация способных к проникновению токсинов в крови и в диализате сравняется, и дальнейшее удаление токсинов происходить не будет. Перемещение токсинов через мембрану в обе стороны будет продолжаться, но скорость будет равна. На практике во время диализа выравнивание концентраций предотвращают, и концентрационный градиент поддерживается на максимальном значении за счет постоянного замещения диализата свежим диализным раствором и замены диализированной крови на недиализированную. Как правило, направление потока диализирующего раствора и крови противоположно (рис. 3.2). Целью «противотока» является максимизация разницы в концентрациях между кровью и диализатом на всем протяжении диализатора.

- А. **Доля выведения.** Рис. 3.3 схематично показывает диализатор и его эффект на концентрацию мочевины в крови, входящей и покидающей диализатор. Доля вы-

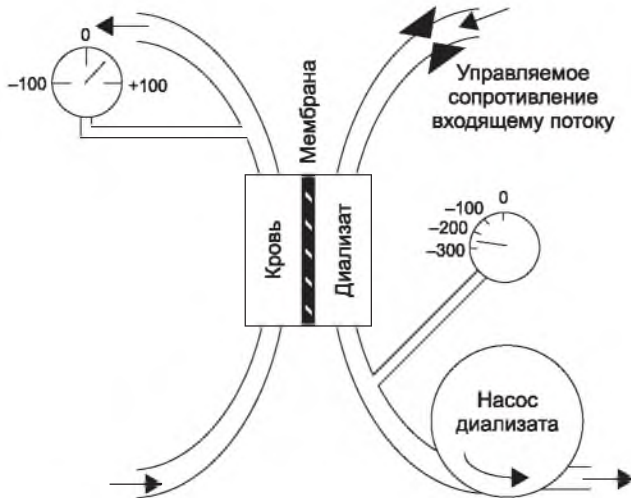
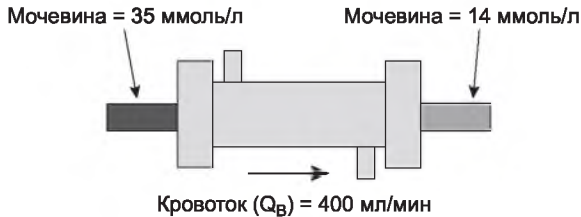


РИСУНОК 3.2. Диализатор с потоками крови и диализирующего раствора, текущими в противоположных направлениях. Гидростатическое давление на мембране (и ультрафильтрация) управляется изменением сопротивления входящему потоку диализирующего раствора

Что такое коэффициент экстракции диализатора?



$$\text{Коэффициент экстракции диализатора} = \frac{\text{вход} - \text{выход}}{\text{вход}} = \frac{35 - 14}{35} = 60\%$$

РИСУНОК 3.3. Доля выведения мочевины (коэффициент экстракции) как функция концентрации мочевины на входе и выходе диализатора

ведения представляет собой процент снижения концентрации мочевины или любого другого растворенного вещества при прохождении через диализатор. В представленном примере скорость кровотока (Q_B) составляет 400 мл/мин, концентрация мочевины на входе 35 ммоль/л, а на выходе – 14 ммоль/л. Следовательно, доля выведения составляет 60% $(35 - 14)/35$. Доля выведения не зависит от входящей концентрации мочевины. В тех же условиях, если концентра-

Каков эффект Q_B на коэффициент экстракции диализатора (КЭД)?

Чем выше Q_B , тем ниже КЭД
 Чем ниже Q_B , тем выше КЭД

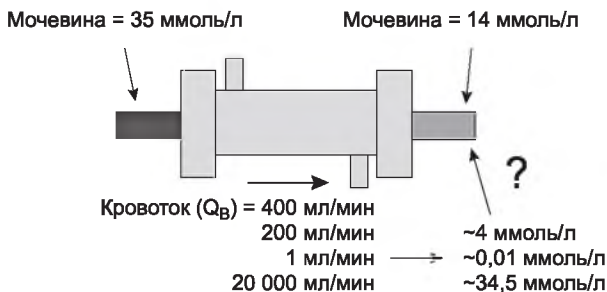


РИСУНОК 3.4. Эффект скорости кровотока на уровень U_r на выходе

ция мочевины на входе составит 70 ммоль/л, то на выходе – 28 ммоль/л. А при входном уровне 3,5 ммоль/л концентрация на выходе составит 1,4 ммоль/л.

Доля выведения зависит от скорости кровотока по диализатору (рис. 3.4). Если снизить скорость кровотока с 400 до 200 мл/мин, то концентрация мочевины на выходе составит не 14, а 4 ммоль/л. Если скорость кровотока снизить до 1 мл/мин, концентрация мочевины на выходе будет очень низкой, примерно 0,01 ммоль/л. А при скорости кровотока в 20 л/мин концентрация мочевины на выходе составит 34,5 ммоль/л. Чем быстрее кровь проходит через диализатор, тем меньше времени она проводит в фильтре. Объем сектора крови в диализаторе примерно 100 мл, соответственно, при кровотоке 400 мл/мин кровь останется в диализаторе 15 секунд. Уменьшение кровотока вдвое удваивает время прохождения крови до 30 секунд, и кровь имеет больше времени, чтобы быть очищенной от мочевины, выходя из диализатора с концентрацией мочевины только 4 ммоль/л. Снижение скорости кровотока до 1 мл в минуту будет увеличивать время прохождения крови до 100 минут, за которые концентрация понизится до ничтожных величин. С другой стороны, при очень большой скорости кровотока (намного больше, чем можно достичь на практике, допустим, 20 000 мл/мин), кровь проведет в диализаторе только 0,3 с. Тем не менее мочевина на выходе будет ниже и составит примерно 34,5 ммоль/л. Фактически диализатор – это стиральная машина, и чем меньше времени проводит кровь в машине, тем от меньшей доли загрязняющих продуктов освободится заданный объем крови.

- В. **Концепция клиренса.** Как показано на рис. 3.5, выходящую из диализатора кровь можно рассматривать двояко. Можно представить ее как единый объем с процентным снижением концентрации растворенного вещества в этом объеме, или как два потока: в первом концентрация вещества будет равной входящей, а во втором вся мочевина будет удалена. Долю выведения можно представить как снижение концентрации на 60% или как величину выходящего «чистого» потока в 60% от входящего. Если мы смешаем оба потока, общая концентрация снизится на 60% от исходной. Таким образом, можно рассчитать, какую долю

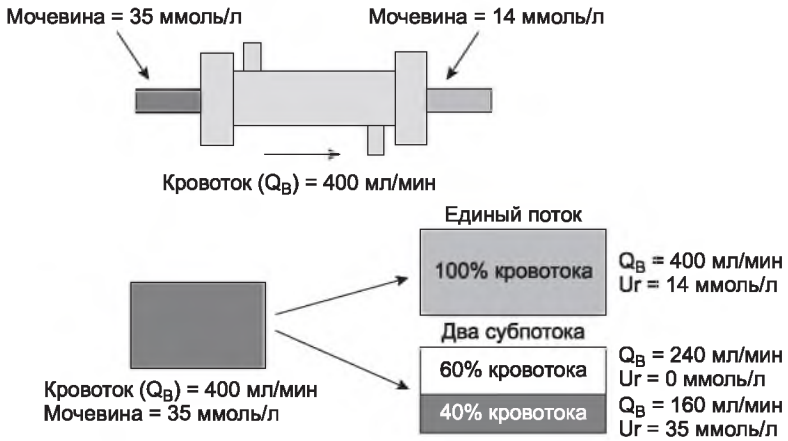


РИСУНОК 3.5. Концепция клиренса диализатора. Кровоток на выходе диализатора можно условно разделить на два потока: вместо единого потока со снижением U_f на 60% представим один поток с неизменным уровнем мочевины, а другой поток – полностью свободным от мочевины. Второй поток представляет собой клиренс диализатора; он равен коэффициенту экстракции диализатора, умноженному на общую скорость кровотока

потока можно оставить неочищенной, чтобы достичь баланса. В данном случае очищенный поток составляет 60% от общего входного потока. Если входной поток равен 400 мл/мин, скорость очищенного потока составляет $0,6 \times 400 = 240$ мл/мин, а скорость неочищенного потока будет равна 160 мл/мин. Таким образом, доля выведения в 60% транслируется в клиренс диализатора в $0,6 \times Q_B$, или 240 мл/мин. В качестве сокращения для клиренса используется K или K_D , а для потока Q (Q_B – для крови, Q_D – для диализирующего раствора).

- Влияние скорости кровотока по диализатору на клиренс.** Рассмотрим теперь влияние скорости кровотока (Q_B) на клиренс диализатора (K_D). Из табл. 3.1 мы видим, что при очень низком кровотоке, 50 мл/мин, кровь в диализаторе очищается очень хорошо вследствие длительного пребывания в нем, и уровень мочевины на выходе составляет только 0,3 ммоль/л с долей выведения в 99%.

ТАБЛ. 3.1 Эффект скорости кровотока на долю выведения (коэффициент экстракции диализатора) и клиренс (U_f на входе – 35 ммоль/л)

Q_B (мл/мин)	U_f на выходе (ммоль/л)	Коэффициент экстракции диализатора (%)	$K_D = (DI \times Q_B)$
50	0,3	99	50
200	4,3	88	176
400	14,3	60	240
500	17,1	52	260
20 000	34,6	3	600

Однако количество очищенной крови будет мало из-за скорости кровотока 50 мл/мин. Хотя кровь очищается на 99%, но 99% от 50 мл/мин – очень небольшая величина. Когда скорость кровотока увеличивается, кровь очищается от мочевины только частично из-за меньшего времени пребывания в диализаторе, но даже при снижении доли выведения объем очищенной крови растет с увеличением скорости кровотока. В конце концов, когда скорость кровотока очень высокая (20 л в минуту), клиренс в этом особом случае составляет 600 мл/мин, хотя только 3% от входящей мочевины удаляется.

2. **K_0A , коэффициент массы переноса.** Если доля выведения остается постоянной на уровне 60%, удвоение кровотока вдвое увеличивает клиренс. Однако эффективность удаления снижается на очень высоких кровотоках, так что клиренс не возрастает вместе с Q_B в соотношении 1:1. При очень высоких кровотоках клиренс выходит на плато. Максимальный теоретический клиренс диализатора (для данного вещества) при неограниченно большом кровотоке и потоке диализата обозначается как K_0A , единица измерения – мл/мин. Для диализатора в табл. 3.1 K_0A близок к 600 мл/мин. K_0A имеет также физическую интерпретацию. Это произведение двух величин: K_0 , коэффициента проницаемости диализной мембраны для данного вещества, и A – общей эффективной площади поверхности мембраны диализатора. Удвоение площади поверхности примерно удваивает K_0A . Два диализатора с одинаковой площадью необязательно имеют равный K_0A , поскольку K_0 для них может существенно различаться. Увеличить K_0 можно, делая мембрану тоньше, увеличивая пористость и оптимизируя ток диализата с помощью специальных волокон или других возможностей.

Рис. 3.6 показывает взаимоотношения между скоростью кровотока на горизонтальной оси и ожидаемым клиренсом диализатора на вертикальной. Каждая изолиния представляет различную эффективность диализатора, которая выражается в K_0A . Величина K_0A на рис. 3.6 представлена в диапазоне от 300 до 1600 мл/мин. Большинство диализаторов, использующихся в настоящее время у взрослых, имеют величины K_0A от 800 до 1600 мл/мин. Графики показывают, что при увеличении кровотока клиренс возрастает, но с тенденцией к ограничению роста. Можно видеть, что при низком Q_B , примерно 200 мл/мин, диализаторы с K_0A в диапазоне 800–1600 мл/мин имеют близкие клиренсы. Это объясняется тем, что при низком кровотоке в каждом из них происходит почти полное удаление мочевины в диализаторе. Преимущество высокоэффективных диализаторов (с высоким K_0A) становится заметным при высоких кровотоках. Диализаторы большего размера с более тонкой и эффективной мембраной способны поддерживать высокую долю выведения с увеличением кровотока, максимально увеличивая клиренс диализатора.

3. **Расчет скорости удаления растворенного вещества.** В ситуации, когда однородный раствор протекает по диализатору, можно рассчитать скорость удаления конкретного вещества (в мг/мин или в ммоль/мин). Например, если уровень мочевины на входе 35 ммоль/л и мы очищаем от мочевины 240 мл крови в минуту, то удаление составит 8,4 ммоль/мин мочевины.
4. **Эффект эритроцитов.** В концепции клиренса, описанной выше, кровь рассматривается как простой раствор, однако это не так. При гематокрите в 30% кровоток в 400 мл/мин соответствует току плазмы в 280 мл/мин; остальной поток в 120 мл/мин является движением эритроцитов. На входе и выходе из

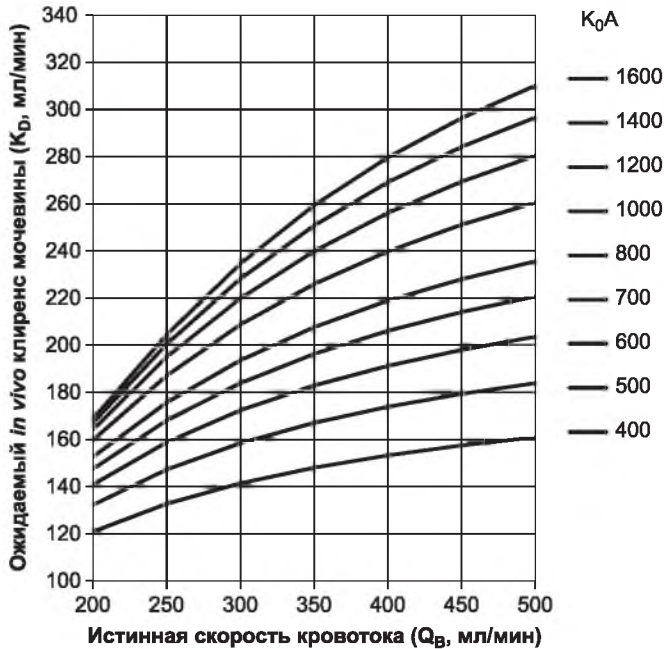


РИСУНОК 3.6. Соотношение между скоростью кровотока (Q_B) и клиренсом воды крови по мочеvine в диализаторе (K) в зависимости от эффективности диализатора (K_0A). Каждая кривая представляет разные диализаторы с различным (K_0A). Для использования номограммы найдите скорость кровотока на горизонтальной оси, двигайтесь вертикально вверх до пересечения с кривой с соответствующим K_0A , затем считайте значение клиренса на вертикальной оси. Теоретические клиренсы скорректированы для лучшего отражения ожидаемой величины клиренса *in vivo*

диализатора мы измеряем уровень определенного вещества в плазме. Для мочевины присутствие эритроцитов не изменяет ситуации, поскольку мочевина быстро диффундирует в диализатор и из него. Например, если мочевины плазмы на выходе составляет 14 ммоль/л, ее концентрация в эритроцитах снижается до той же величины. Для креатинина, фосфатов и многих других веществ проблема сложнее, поскольку их концентрация в эритроцитах не выравнивается так же быстро. Действительно, очень небольшое количество креатинина или фосфатов удаляется из эритроцитов за время прохождения крови по диализатору. При расчете удаления креатинина или фосфатов следует использовать скорость тока плазмы вместо скорости кровотока.

5. **Эффект воды крови.** Как отмечено выше, мочевина растворена в эритроцитах и воде плазмы и удаляется из обоих пространств при прохождении через диализатор. Примерно 93% плазмы является водой (в зависимости от концентрации белков), и вода составляет примерно 72% объема эритроцитов. Некоторая доля мочевины связана с неводной частью эритроцитов. В среднем мочевина растворена в объеме, который составляет 86% объема крови. Коррекция на воду крови становится важной при использовании клиренса диализатора для расчета удаленной мочевины за сеанс.

Для растворов, подобных креатинину и фосфатам, которые удаляются только из сектора плазмы при прохождении через диализатор, доля удаления составляет 93% от тока плазмы. При повышении гематокрита (например, от 20 до 40%), вызывающем только незначительное снижение клиренса воды крови по мочеvine, произойдет значимое снижение клиренса креатинина или фосфатов из-за эффекта величины гематокрита на скорость тока плазмы.

6. **Эффект скорости потока диализного раствора.** Клиренс диализатора по мочеvine (и другим веществам) также зависит от скорости потока диализного раствора. Увеличение скорости потока увеличивает эффективность диффузии мочевины из крови в диализат, хотя этот эффект обычно умеренный. Обычно скорость диализного раствора составляет 500 мл/мин. Увеличение потока до 800 мл/мин повысит клиренс мочевины на 5–8% при использовании высокоэффективных диализаторов и при скорости потока больше 350 мл/мин. С другой стороны, в некоторых методиках (ежедневный, ночной диализ, продолжительный диализ в отделениях интенсивной терапии) используется значительно меньший поток диализата. Такое снижение потока может вызвать существенное уменьшение клиренса диализатора. Оптимальный поток диализного раствора превышает скорость кровотока в 1,5–2 раза. Выше этой величины эффект увеличения потока незначительный, особенно в новых диализаторах, где поток диализирующего раствора оптимизирован.
7. **Эффект молекулярного веса на диффузионный клиренс.** Поскольку вещества более высокой молекулярной массы перемещаются по раствору медленнее, их диффузия через мембрану хуже. Как результат доля выведения для таких молекул будет ниже таковой для мочевины. Кроме того, при расчете клиренсов более низкая доля выведения умножается на скорость тока плазмы, а не на скорость кровотока.
8. **Очень крупные молекулы.** Очень крупные молекулы, такие как β_2 -микроглобулин (MW 11 800), совсем не могут проникать через поры стандартных (низкопоточных) диализных мембран. Таким образом, клиренс этих диализаторов по β_2 -микроглобулину будет равен нулю. Высокопоточные мембраны имеют поры достаточного размера для прохождения крупных молекул. Кроме того, некоторые мембраны удаляют β_2 -микроглобулин адсорбцией.
9. **Диализатор: эффективность vs поток.** Когда мы говорим об эффективности диализатора, мы в первую очередь имеем в виду его способность удалять малые вещества. Эффективность диализатора лучше всего описывается Q_0A по мочеvine. Такая характеристика, как поток диализатора, относится к его способности удалять крупные молекулы, такие как β_2 -микроглобулин. Не существует общепринятой меры оценки потока диализатора, хотя может быть использована его проницаемость для воды (K_{UF}). Обычно высокопоточные диализаторы имеют проницаемость для воды выше 15–20 мл/ч/мм рт. ст. Диализатор может быть маленьким, низкоэффективным ($Q_0A = 400$ мл/мин), например, для детей, но быть высокопоточным. или высокоэффективным диализатор ($Q_0A = 1200$ мл/мин) может быть низкопоточным, то есть хорошо удалять мочеvinу, но не удалять β_2 -микроглобулин.

III. УДАЛЕНИЕ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА ПАЦИЕНТА

- A. **Значение мочевины.** Измерение удаления растворенных веществ на диализе фокусируется на мочеvine. Мочевина образуется печенью из азота аминокислот с промежуточным образованием аммиака и является главным путем удаления

азотистых шлаков из организма. Мочевина – это малая молекула с молекулярным весом 60 Да. Она лишь незначительно токсична. Генерация мочевины пропорциональна разрушению белков и отражается в величине БВА¹ – белкового эквивалента выведения мочевины. У стабильных пациентов БВА пропорционально потреблению белков. Используя математическую модель, известную как кинетика мочевины, можно рассчитать как скорость удаления, так и темп продукции мочевины. Удаление мочевины дает нам меру адекватности диализа, а генерация мочевины дает оценку количества потребляемого белка.

- В. Недельный профиль мочевины сыворотки крови.** В результате сеанса диализа преддиализный уровень мочевины, как правило, снижается на 70%, таким образом, уровень мочевины после диализа составляет 30% от додиализного. В течение последующего междиализного периода (при трехразовом диализе) мочевина поднимется примерно до того же уровня, что и при первом сеансе. Недельный график мочевины является пилообразным. Средневременной уровень мочевины time-averaged (TAC) можно рассчитать математически делением площади под кривой на время. Преддиализный уровень мочевины и TAC – оба отражают баланс между генерацией и удалением мочевины. Для заданного уровня диализа как уровень преддиализной мочевины, так и TAC будут увеличиваться при росте генерации мочевины (g) и падать, если g будет снижаться. Также для заданного уровня генерации мочевины преддиализный уровень мочевины и TAC будут расти при снижении интенсивности диализа и снижаться при ее увеличении.
- С. Логические ловушки в установлении целевых значений преддиализного и средневременного уровней мочевины (TAC²).** Ранние попытки моделирования адекватности диализа фокусировались на преддиализной мочеvine и TAC. Диализ считался адекватным, если эти показатели были низкими. Однако их низкие значения оказались связанными с высокой летальностью; чаще они отражали неадекватное потребление белка, а не адекватный диализ.

D. Показатели удаления мочевины

- 1. Доля снижения мочевины – ДСМ³.** В настоящее время основным критерием адекватности диализа является ДСМ за сеанс. Она рассчитывается следующим образом. Предположим, мочевина до диализа была 21 ммоль/л, а после диализа – 6 ммоль/л. Относительное снижение мочевины составило $(21 - 6,4)/21 = 14,6/21 = 0,70$. По умолчанию ДСМ выражается в процентах, то есть в этом примере составит 70%.
- 2. Kt/V по мочеvine.** Показатель Kt/V был популяризирован Gotch и Sargent в повторном анализе National Cooperative Dialysis Study (1985). В этом исследовании величина Kt/V меньше 0,8 была связана с высокой вероятностью morbидности и/или летальности, тогда как Kt/V больше 1,0 ассоциировался с хорошими исходами. Главным образом на основании этого исследования была рекомендована минимальная величина Kt/V в 1,2 для гемодиализных пациентов, получающих лечение три раза в неделю.

Kt/V – это безразмерное отношение, представляющее объем очищенной от мочевины плазмы (Kt), разделенное на объем распределения мочевины (V). K – это клиренс воды крови по мочеvine (л/ч), t – длительность сеанса

¹ PNA – protein nitrogen appearance

² TAC – time average concentration

³ URR – urea reduction ratio

диализа (ч), V – объем распределения мочевины (л), который близок к общему объему воды тела.

$$K \times t = \text{л/ч} \times \text{ч} = \text{л},$$

$$V = \text{л},$$

$$(K \times t)/V = \text{л/л} = \text{безразмерное отношение}.$$

Если обеспеченный Kt/V составляет 1,0, то $K \times t$, или общий объем очищенной крови за сеанс диализа = V – объем распределения мочевины.

3. **Как ДСМ соотносится с Kt/V .** Чтобы лучше понять это, рассмотрим рисунки от 3.7 до 3.14. На условной модели аквариума (рис. 3.7) мы забираем рыбу из 40-литрового бака, сливаем половину воды – 20 литров и замещаем 20 литрами чистой воды; замещаемый объем воды можно рассматривать как Kt . Объем бака 40 л, таким образом, Kt/V составляет 20/40, или 0,5. Доля снижения уровня загрязнения составит 50% после смешивания 20 литров чистой воды с 20 литрами неочищенной. В этой ситуации Kt/V = доле снижения загрязнения = 0,5.

На рис. 3.8 мы очищаем бак более полно. Достанем рыбу из бака, сольем все 40 литров загрязненной воды и заменим ее чистой водой. Вернем рыбу обратно. В этом случае объем очищения = 40 л, $V = 40$ л, $Kt/V = 40/40 = 1,0$. Доля снижения загрязнения составит 100%. В этой модели Kt/V в 1,0 представляет идеальный диализ или очищение, его невозможно улучшить.

Существенно другая ситуация представлена на рис. 3.9. В этом случае очищение происходит без удаления рыбы из бака. Литровой кружкой мы удаляем 1 л грязной воды и замещаем ее 1 л чистой воды. При удалении толь-

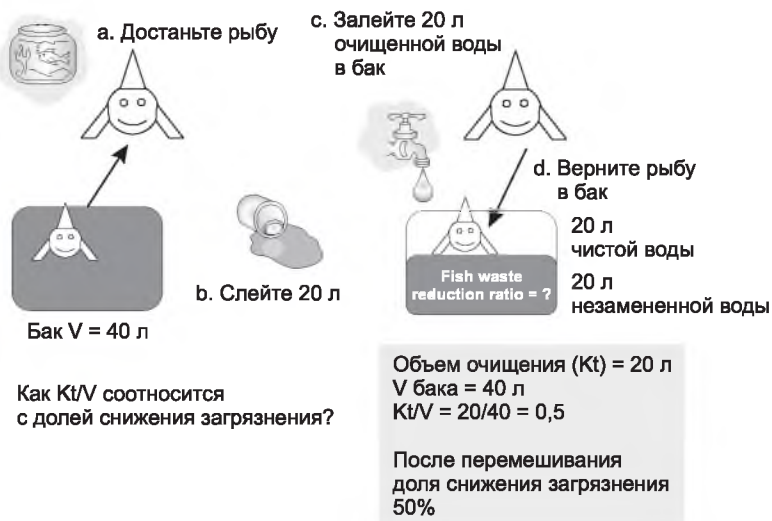


РИСУНОК 3.7. Фракционный клиренс в 50% ($Kt/V = 0,5$) в модели с рыбой в аквариуме, если удалить рыбу на время очистки. При этом ДСМ равна 0,5 и равна Kt/V

ко небольшого объема из бака мы позволяем рыбе благополучно оставаться в баке во время очищения. Если мы сделаем так 40 раз, то 40 литров раствора будет очищено (40×1 л), а Кт будет равно 40. Поскольку V также равно 40,

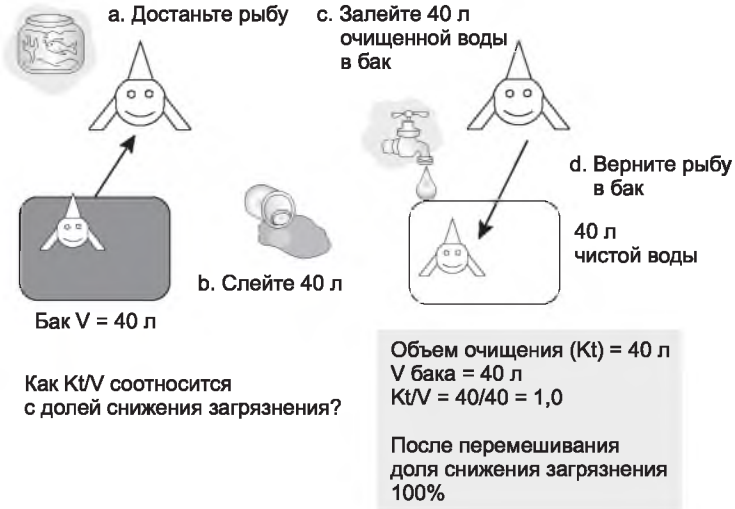


РИСУНОК 3.8. Фракционный клиренс в 100% ($Kt/V = 1,0$) в модели с рыбой, удаляемой на время очистки. Доля снижения загрязнения – 100%, что соответствует $Kt/V = 1,0$

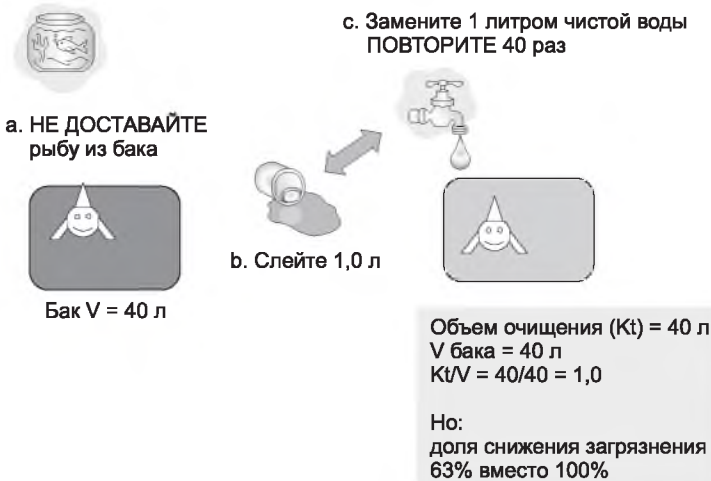


РИСУНОК 3.9. Фракционный клиренс в 100% ($Kt/V = 1,0$) в модели с рыбой, остающейся в баке на время очистки. Но в этой ситуации доля снижения загрязнения – только 63%

мы вновь получаем Kt/V $40/40 = 1,0$. Однако в этой ситуации доля снижения загрязнения составит только 63% вместо 100. Почему? С каждым циклом удаления/восполнения одного литра каждый последующий цикл удаляет меньше продуктов загрязнения, чем предыдущий. Нарастающее разведение продуктов загрязнения в баке в ходе очищения снижает эффективность этого процесса, и теперь Kt/V в 1,0 уже не является идеальным очищением, и значимая доля загрязнения остается в баке после завершения процесса.

Рис. 3.10 и 3.11 демонстрируют это в более строгой форме. На рис. 3.10 мы показали ситуацию, аналогичную рис. 3.7, когда рыба удаляется из бака во время очищения. Здесь мы рассматриваем исходный бак объемом 40 л и идеальный диализатор, такой, что на выходе из него содержание мочевины равно нулю. Начальная концентрация мочевины в баке составляет 35 ммоль/л. На рис. 3.10 процесс очищения непрерывный. Очищенная жидкость собирается в отдельном баке, и концентрация мочевины в ней равна нулю. Если через диализатор пройдет 20 литров, то Kt составит 20, и вернув очищенную жидкость в исходный бак, мы получим ДСМ в 50%. Если через идеальный диализатор пройдет 40 литров, Kt составит 40, и вернув эту полностью очищенную жидкость в исходный бак, мы получим ДСМ в 100%. Нижняя панель рис. 3.10 показывает график взаимоотношений между ДСМ и Kt/V , и в этом случае ДСМ просто равен Kt/V . Средняя панель показывает концентрацию мочевины в жидкости, входящей в диализатор из исходного бака. Уровень мочевины на входе остается постоянным в 35 ммоль/л на протяжении всего сеанса, что делает процесс исключительно эффективным.

На рис. 3.11 показанная ситуация аналогична той, когда рыба остается в баке. В этой ситуации уровень мочевины в жидкости, выходящей из диализатора, остается равной нулю, но выходящая жидкость возвращается в исходный бак. Это приводит к постепенному разведению мочевины в исходном баке, и уровень мочевины на входе в диализатор со временем снижается, что показано на средней панели. Система с постоянным возвратом жидкости в исходный бак значительно менее эффективна, чем когда очищенная жидкость накапливается в отдельном баке до окончания диализа. В этих новых обстоятельствах даже после того как 40 литров раствора пройдет через идеальный диализатор ($Kt/V = 1$), несмотря на то что уровень мочевины на выходе из диализатора будет оставаться равным нулю, к концу диализа в баке еще останется мочевина. Нижняя панель рис. 3.11 демонстрирует соотношение между ДСМ и Kt/V . Подобно модели с аквариумом при Kt/V 1,0 ДСМ составила 0,63. Даже если мы проведем через диализатор 40 литров второй раз ($Kt/V = 2,0$) и третий раз ($Kt/V = 3,0$), уровень мочевины не станет равным нулю и ДСМ не достигнет 100%. Из-за фактора разведения длительные сеансы диализа становятся все менее эффективными в удалении низкомолекулярных веществ по мере продолжения сеанса.

4. **Эффект генерации мочевины.** На рис. 3.12 мы возвращаемся к модели аквариума. Если удалить 40 л по одному литру 40 раз и сделать это быстро, доля снижения загрязнения составит 63%, как мы обсудили ранее. Однако если очищать бак медленно, рыба будет продолжать генерировать продукты жизнедеятельности. Если «диализ» или очистка бака занимает 2 часа, мы, ожидая долю снижения загрязнения в 63%, вместо этого получим величину 61,5% вследствие дополнительного поступления загрязнения за 2-часовой период очистки. Аналогично, если очистка длится 4 или 8 часов, при Kt/V 1,0 мы

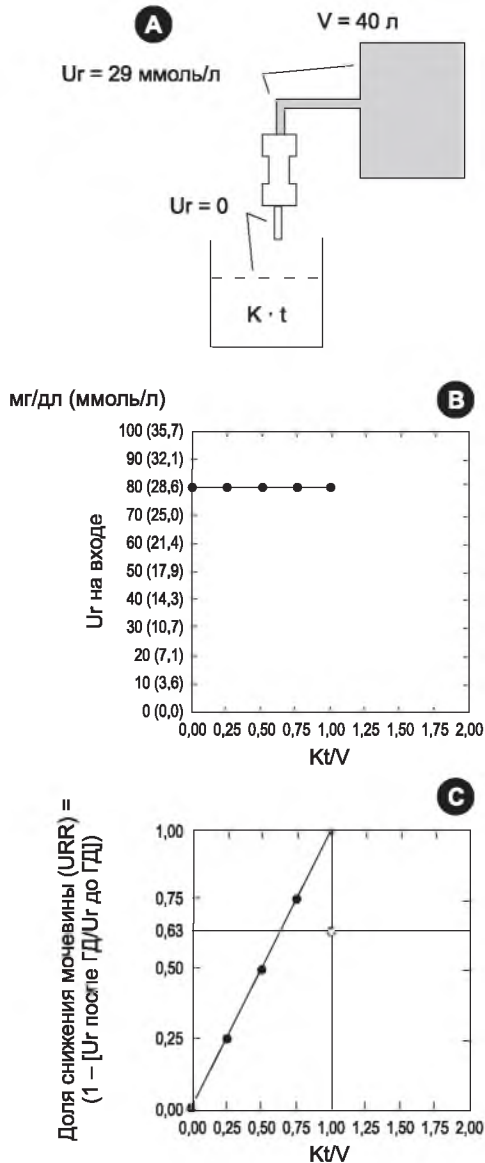


РИСУНОК 3.10. А: Модель удаления мочевины при фиксированном объеме (без генерации мочевины), в которой жидкость из диализатора поступает в исходный бак (тело пациента), но смешивается с его содержимым только в конце диализа. На этой схеме скорость кровотока равна клиренсу диализатора, поскольку мы используем идеальный диализатор. В: Уровень мочевины на входе остается постоянным в течение всего диализа (например, 29 ммоль/л). С: В модели $Kt/V = \text{URR}$ и $Kt/V = 1,0$ представляет идеальный диализ (все токсины удаляются). Воспроизведено из: Daugirdas JT. Urea kinetic modeling tutorial. *Hypertens Dial Clin Nephrol*. Available at: <http://www.hdcn.com>

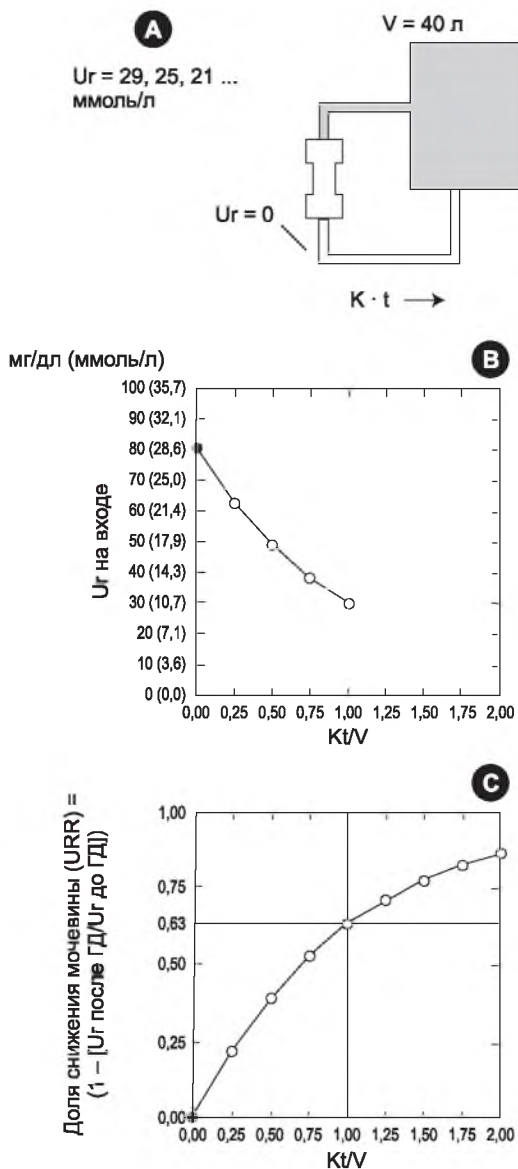


РИСУНОК 3.11. А: Другая модель с фиксированным объемом (без генерации мочевины), но в ней жидкость из диализатора возвращается в исходный бак в течение всего диализа. Как показано в секции В, уровень мочевины на входе экспоненциально снижается, уменьшая эффективность диализатора. **С:** При непрерывном возвращении оттекающего из диализатора раствора в бак URR достигает только уровня 0,63, когда полный объем бака проходит через диализатор, обеспечивая $Kt/V = 1,0$. Воспроизведено из: Daugirdas JT. Urea kinetic modeling tutorial. *Hypertens Dial Clin Nephrol*. Available at: <http://www.hdcn.com>

Эффект генерации мочевины на Kt/V в сравнении с эффектом на URR

(Рыба продолжает загрязнять бак во время очищения)

- Если заменяется 40 раз по 1 л, ожидается $URR = 63\%$
- Если это сделать быстро, $URR = 63\%$
- За 2 часа – $URR \approx 61,5\%$
- За 4 часа – $URR \approx 60\%$
- За 8 часов – $URR \approx 57\%$
- Непрерывно (CRRT) $URR = 0\%$



РИСУНОК 3.12. Эффект продолжительности сеанса диализа на соотношение Kt/V и URR. В результате продолжающейся продукции загрязнения (например, мочевины) в ходе процесса очищения URR при любом заданном Kt/V уменьшается с увеличением продолжительности сеанса

получим долю снижения загрязнения только 60 или 57% соответственно. Наконец, если объем в 40 литров будет заменен в течение 24 часов, мы получим модель продолжительной заместительной почечной терапии, где Kt/V в 1,0 за сутки приводит к доле снижения загрязнения, близкой к 0%. Таким образом, хотя ДСМ и Kt/V математически связаны, следует принимать во внимание длительность сеанса диализа.

5. **Дополнительный Kt/V , связанный с уменьшением объема.** Kt/V обычно рассчитывается по величине V после диализа. В ходе диализа обычно удаляется определенное количество жидкости, так что V после диализа будет на несколько литров ниже стартовой величины. Вместе с уменьшением объема будет удаляться некоторое количество веществ, и это удаление не будет отражаться в изменении концентраций. Чтобы понять это лучше, рассмотрим крайний случай на рис. 3.13. Мы начинаем с бака объемом 80 литров. Просто сливаем 40 литров и не замещаем этот объем. Мы «очистили» (Kt) 40 литров, и объем бака после диализа составляет 40 литров, таким образом, что $Kt/V = 40/40 = 1,0$. Но доля снижения загрязнения равна нулю. Таким образом, в ходе уменьшения объема мы всегда получаем дополнительный Kt/V , который не отражается в доле снижения загрязнения.
6. **Количественная оценка эффекта генерации мочевины и удаления объема.** Рис. 3.14 представляет номограммы взаимоотношения между Kt/V и ДСМ, скорректированного на генерацию мочевины и удаления объема. Пунктирная линия на рис. 3.14 соответствует линии на рис. 3.11С. Помним, что Kt/V в 1,0 соответствовал ДСМ в 63%. За 3,5–4-часовой сеанс диализа ДСМ в результате генерации мочевины уменьшается на 0,03, поэтому Kt/V в 1,0, как правило, отражает ДСМ в 60% (а не в 63%). Дополнительные линии справа и ниже первой сплошной кривой отражают отношение ДСМ и Kt/V при удалении определенного количества жидкости. Жирная линия показывает взаимоотношения при удалении жидкости в размере 3% от веса тела, остальные две линии – при удалении 6 и 9% соответственно. Удаление в 3% (2,1 кг у пациента весом 70 кг) можно считать типичным. Мы можем считать ДСМ, соответствующую Kt/V в 1,2, движением вверх от точки 1,2 на горизонтальной оси до жирной линии и затем движением влево по вертикальной оси. Пересечение этой линии с кривой 0,03 соответствует ДСМ 65%. Именно поэтому клинические рекомендации, предлагающие минимум Kt/V в 1,2, также

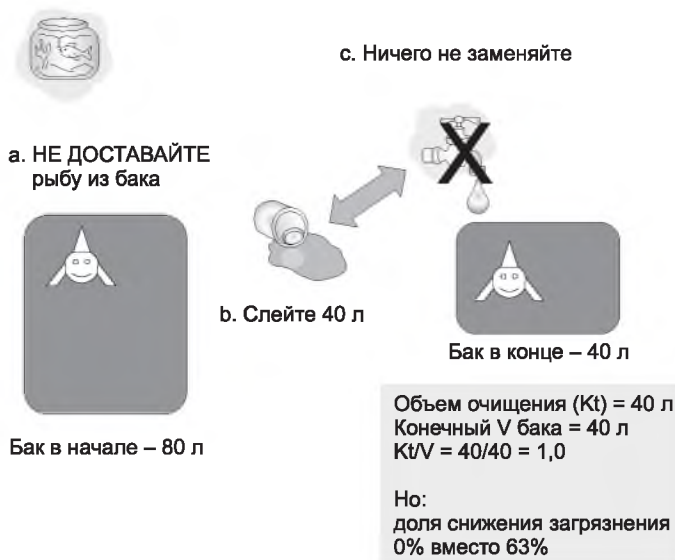


РИСУНОК 3.13. Эффект уменьшения объема на соотношение Kt/V и URR. Мочевина (или загрязнение), удаляемые в процессе сокращения объема, не будут отражаться в URR. Kt/V рассчитан на основе величины V после диализа

Эффект удаления жидкости (УФ/В) на URR в сравнении с эффектом на Kt/V удаление воды в объеме 6% веса тела (4 л из 70 кг) = + 0,15–0,20 Kt/V

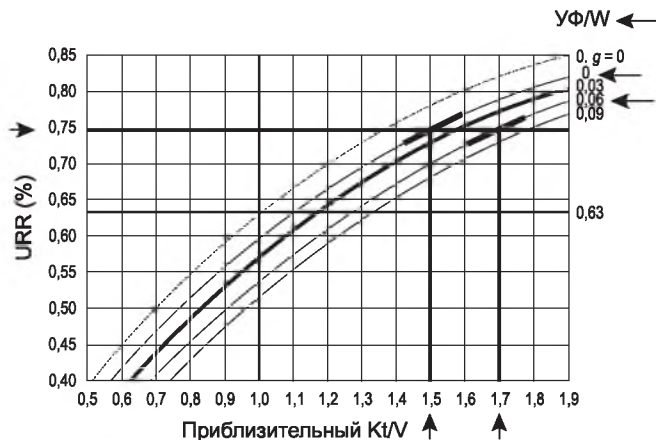


РИСУНОК 3.14. Фактическое соотношение Kt/V и URR, учитывающее генерацию мочевины и эффект сокращения объема. Мы видим в этом случае, что Kt/V в 1,0 соответствует URR 0,60, а не 0,63. Kt/V в 1,0 может достигаться при URR от 0,52 или при средней величине URR в 0,57 (жирная линия на графике, отражающая типичное отношение УФ/В в 3%). URR в 75% может соответствовать Kt/V в 1,5 у пациентов без удаления жидкости или Kt/V в 1,7 у пациентов с удалением жидкости в 6% веса тела. Воспроизведено из: Daugirdas JT. Urea kinetic modeling. *Hypertens Dial Clin Nephrol*. доступно на: <http://www.hdcn.com>

устанавливают минимальную ДСМ в 65%. Однако взаимоотношения между Kt/V и ДСМ не фиксированы строго. При удалении 9% жидкости от веса тела ДСМ в 65% соответствуют Kt/V в 1,4, где дополнительные 0,2 единицы Kt/V получены за счет удаления мочевины, не связанного с изменением концентрации. Аналогично Kt/V в 1,2 при удалении жидкости в 9% от веса тела можно достичь уже при ДСМ всего в 58%. Представлены также уровни Kt/V , соответствующие ДСМ в 75% при удалении жидкости в 0, 3, 6 или 9% веса тела соответственно: величины составят 1,5; 1,6; 1,7; 1,8.

Разработаны формулы для преобразования ДСМ в Kt/V коррекцией по продолжительности сеанса (генерация мочевины) и фракционному удалению объема. Одна из них (Daugirdas, 1995) представлена ниже.

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times 0,55 \text{ UF/V},$$

где $\ln$ – натуральный логарифм, R – отношение постдиализного к преддиализному уровню мочевины, t – продолжительность сеанса (ч), UF – объем удаленной жидкости (л), V – постдиализный объем распределения мочевины (л). Выражение $0,008 \times t$ корректирует отношение мочевины после и до диализа на генерацию мочевины и является функцией длительности сеанса диализа. Величину в 0,008, корректирующую R по генерации мочевины, можно оптимизировать для нестандартных диализных схем или времени забора образцов крови (Daugirdas, 2013). Второй корректирующий фактор учитывает добавочный Kt/V вследствие снижения постдиализного V . Если V неизвестно, можно использовать антропометрическую оценку, примерно 55% от веса после диализа. Тогда выражение упрощается.

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W.$$

Именно эта формула была использована для генерации кривых на рис. 13.14. Таким образом, ДСМ и Kt/V математически связаны, и оба рассчитываются в основном по уровням мочевины до и после диализа. Однако Kt/V принимает также во внимание ультрафильтрацию и генерацию мочевины. Ни одна из этих величин не имеет преимуществ перед другой, как предиктор исходов.

7. **Многопуловые модели: задержка (inbound) и отскок (rebound) мочевины.** Модель, показанная на рис. 3.11, предполагает, что мочевина содержится в едином секторе тела. Это предположение реализуется в моноэкспоненциальном снижении мочевины в ходе как диализа, так и всего диализного цикла (рис. 3.11B) и в отсутствии минимального отскока (**rebound**) мочевины после диализа. В действительности профиль мочевины отличается от представленного на рис. 3.11B и оказывается ниже ожидаемого (рис. 3.15). Непосредственно после сеанса диализа происходит отскок уровня мочевины, который нельзя объяснить генерацией мочевины. Эти наблюдения предполагают, что мочевина секвестрируется в ходе диализа в каких-то пространствах. Поскольку в начале диализа мочевина удаляется из меньшего кажущегося пространства, ее концентрация падает быстрее, чем ожидается. Мы обозначили это неожиданно быстрое снижение мочевины на ранних стадиях диализа как задержка (**inbound**). К концу диализа, когда образуется концентрационный градиент между секвестрированными и доступными для диализа пространствами (секторами) тела, падение уровня мочевины замедляется. Когда диализ заканчивается, продолжающееся движение мочевины из секвестрированных

пространств вызывает эффект постдиализного отскока (rebound) мочевины (рис. 3.15).

- а) **Региональные модели кровотока.** Секвестрация мочевины в ходе диализа первоначально объяснялась затруднением при перемещении мочевины из клетки. В настоящее время показано, что мочевина секвестрируется в тканях, прежде всего мышечных, которые содержат высокий процент воды, и следовательно мочевины, но получают малый процент сердечного выброса. Из-за низкого отношения кровотока по этим тканям к содержанию мочевины в них перемещение мочевины центральной системой кровообращения из тканей к диализатору оказывается медленным, что вызывает секвестрацию.
- б) **Влияние задержки (inbound) и отскока (rebound) мочевины на меру адекватности.** Количество мочевины, удаляемой за время сеанса диализа, зависит от сред-

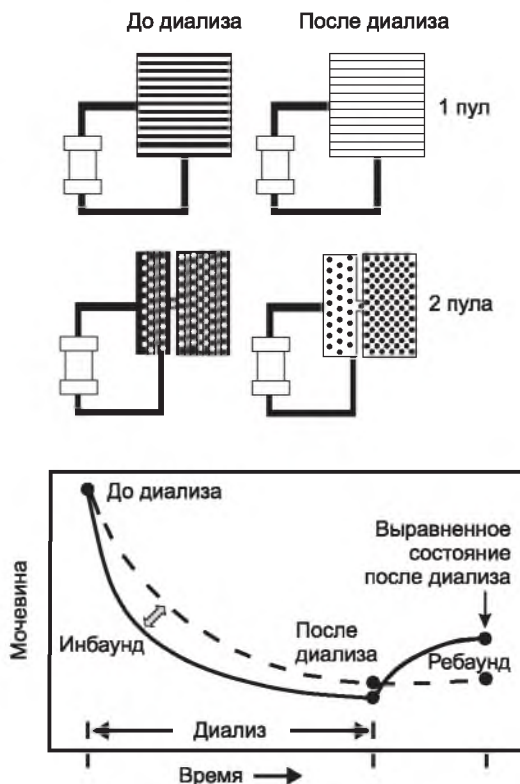


РИСУНОК 3.15. Эффект секвестрации мочевины на ее снижение в ходе диализа (инбаунд) и последидиализное возрастание уровня мочевины (ребаунд). При наличии секвестрации мочевина снижается быстрее, чем ожидалось (инбаунд), из-за начального удаления из меньшего кажущегося пространства. Однако после завершения диализа продолжающееся поступление мочевины из секвестрированного пространства вызывает эффект ребаунда (отскока) мочевины. Воспроизведено из: Daugirdas JT. Urea kinetic modeling tutorial. *Hypertens Dial Clin Nephrol*. Доступно: <http://www.hdcn.com>

невременной концентрации мочевины на входе в диализатор в течение сеанса. При наличии секвестраций средневременная концентрация будет ниже, чем можно было ожидать по уровню мочевины до и после диализа в однопуловой модели. Как результат однопуловая модель завышает оценку выведения мочевины.

- с) **Концепция выравненного Kt/V.** После диализа мочевина диффундирует из секвестрированных секторов в кровь, вызывая постдиализный отскок, который в основном завершается за 30–60 минут. В это время можно измерить уровень мочевины и рассчитать «истинную», или выравненную ДСМ, которая окажется ниже ДСМ, рассчитанной по образцам крови, полученной непосредственно после сеанса. Выравненную ДСМ можно преобразовать в выравненный Kt/V.

Величина отскока мочевины зависит от интенсивности диализа – мощности диализа по отношению к размеру тела. Мощность диализа может быть выражена как Kt/V, обеспеченный за 1 час (Kt/V, деленное на t в часах). На основе моделирования мочевины можно использовать формулу, предложенную Tattersall (1996) для предсказания отскока мочевины исходя из мощности диализа:

$$eKt/V = spKt/V \times Td/(Td + 30,7),$$

где eKt/V и spKt/V – это выравненный и однопуловый Kt/V, а Td – длительность сеанса в минутах. Временную константу 30,7 мы рекомендуем на основании данных из HEMO Study (Daugirdas, 2009, 2013), она несколько ниже, чем величина в 35 минут, предложенная Tattersall. Используя эту формулу, можно рассчитать eKt/V, соответствующее spKt/V, обеспеченному за 6, 3 или 2 часа.

spKt/V	Время (ч)	spKt/V за час	Отскок	eKt/V
1,2	6	0,2	0,09	1,11
1,2	3	0,4	0,17	1,03
1,2	2	0,6	0,24	0,96

Как видно из таблицы, eKt/V может быть значительно ниже spKt/V, особенно при коротком диализе. Возможно, по этой причине Европейские рекомендации по наилучшей практике установили минимальный рекомендуемый Kt/V в 1,2 в терминах выравненного, а не однопулового Kt/V

- IV. РЕЦИРКУЛЯЦИЯ ПО СОСУДИСТОМУ ДОСТУПУ.** Обычно кровоток по артериовенозному доступу составляет около 1 литра в минуту. Насос по крови, который обеспечивает поток крови по диализатору, обычно установлен на скорость потока 350–500 мл/мин. Поскольку ток крови по доступу обычно не превышает скорости кровотока по контуру, как правило, в контур поступает только кровь из дистальной иглы. Концентрация мочевины в крови, поступающей в диализатор, та же, что и в крови, текущей по доступу вверх, а рециркуляция по доступу отсутствует (предполагая, конечно, что иглы не расположены слишком близко одна от другой, и артериальная и венозная иглы расположены правильно по отношению к направлению кровотока). В фистуле или протезе с прогрессивно ухудшающейся функцией скорость кровотока может значительно снизиться – до величины 350–500 мл/мин и ниже. В этих обстоятельствах часть крови, прошедшей по диализатору, течет в обратном

направлении к точке забора крови и вновь попадает в диализатор. При этом кровь на входе в диализатор оказывается «разведенной» кровью, поступившей из диализатора. Этот феномен называется рециркуляцией по доступу.

А. Влияние рециркуляции по доступу на адекватность диализа. При наличии рециркуляции концентрация мочевины в крови, поступающей в диализатор, может быть снижена на 5–40% или более. Количество удаляемой мочевины равно объему прошедшей крови, умноженной на концентрацию мочевины на входе в диализатор. Хотя клиренс диализатора остается неизменным, количество удаляемой мочевины снижается, поскольку снижается концентрация мочевины в крови, поступающей в диализатор. У пациентов с рециркуляцией в конце диализа концентрация мочевины в артериальной магистрале будет ниже, чем в крови, текущей вверх по сосудистому доступу, поскольку кажущийся постдиализный уровень мочевины будет искусственно занижен, ДСМ, и следовательно, spKt/V окажутся завышенными.

В. Избегать влияния рециркуляции на ДСМ и spKt/V можно замедлением кровотока по диализатору или остановкой потока диализата в конце сеанса перед забором крови. Для того чтобы убедиться, что кровь в образце отражает состав крови пациента, необходимо на 20–30 секунд замедлить скорость кровотока по диализатору до уровня, который, безусловно, ниже скорости кровотока по сосудистому доступу (например, до 100 мл/мин). Замедление кровотока по контуру исключит обратный ток крови от выхода из контура ко входу, и теперь вся кровь, поступающая в артериальную иглу, происходит из восходящего потока по фистуле. Необходимая длительность замедления кровотока зависит от мертвого пространства от кончика артериальной иглы до порта забора (обычно 9 мл для большинства магистралей). Период в 20–10 секунд при кровотоке 100 мл/мин будет достаточным, чтобы неразведенная кровь достигла порта забора на большинстве магистралей. Поэтому забор крови всегда должен осуществляться после короткого периода замедления кровотока. Только остановка насоса по крови до забора образца в конце диализа не предотвращает этой проблемы, поскольку разведенная кровь в артериальной магистрале будет просто «заморожена» на месте. Образец крови из артериальной магистралы после остановки насоса по-прежнему будет отражать разведение крови.

Другим рациональным способом избежать этой проблемы является остановка тока диализата на 3 минуты в конце диализа (или перевод диализата в *bypass*) при продолжающемся кровотоке по контуру. Через 3 минуты уровень мочевины в крови, покидающей диализатор, будет равен таковому на входе в диализатор. Таким образом, теперь уровень мочевины в образце отражает уровень мочевины во всей крови пациента (см. Рекомендации по адекватности диализа 2006 года National Kidney Foundation's [NKF] Kidney Disease Outcome Quality Initiative [KDOQI]).

В. СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕЦИРКУЛЯЦИЯ. Общее определение рециркуляции состоит в том, что кровь, покидающая диализатор, вновь поступает в него, не проходя через периферические ткани с высоким уровнем мочевины. При рециркуляции по доступу она проходит через короткий сегмент доступа между венозной и артериальной иглами. Сердечно-легочная рециркуляция замыкается через сердце и легкие (которые содержат незначительное количество мочевины), когда диализатор снабжается кровью из артериального кровотока (то есть из артериовенозного доступа). Во время диализа очищенная кровь с выхода из диализатора возвращается в сердце. В аорте очищенная кровь разделяется; большая часть из нее направляется в

артерии, не связанные с сосудистым доступом, которые ведут эту кровь к тканям, богатым мочевиной. Однако меньшая доля возвращается непосредственно по артериовенозному доступу к диализатору, не пройдя периферическое капиллярное русло. Когда диализатор снабжается кровью из венозного доступа, сердечно-легочной рециркуляции не происходит, хотя градиент концентрации мочевины все еще сохраняется, вся кровь, покидающая диализатор, должна пройти через периферическое капиллярное русло, прежде чем снова вернуться к диализатору.

A. Влияние сердечно-легочной рециркуляции на адекватность диализа. Во время диализа на артериовенозном или венозном доступе устанавливается градиент концентрации мочевины. При артериовенозном доступе концентрация мочевины на входе в диализатор следует кривой, которая на 5–10% ниже кривой при веновенозном доступе. Следовательно, диализ при артериовенозном доступе будет неизбежно менее эффективным (примерно на 5–10%), чем при венозном доступе. Обычно этот эффект компенсируется более высокой скоростью кровотока, достигаемой при артериовенозном доступе, и исключением рециркуляции.

VI. МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЪЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ. Моделирование мочевины можно использовать для определения кажущегося объема ее распределения, V . Это выполняется следующим методом. Если удалить некое количество вещества из определенного объема, можно определить размер этого объема, если знать результирующее изменение концентрации. Например, если удаление 50 условных частиц приводит к изменению концентрации на 50%, мы можем сделать вывод, что исходно в объеме было 100 условных частиц. А если исходной концентрацией было, например, 10 частиц/литр, можно рассчитать, что объем составлял 10 литров. Если удаление 50 частиц изменяет концентрацию только на 5%, то исходное их число в объеме составляло 1000. И при начальной концентрации 10 частиц/литр стартовый объем был равен 100 литрам.

Программа моделирования мочевины вначале оценивает, сколько мочевины удалено. Программа рассчитывает клиренс диализатора (исходя из K_dA и скоростей тока крови и диализата) и, учитывая длительность сеанса, вычисляет объем очищенной крови (Kt) за весь сеанс. Затем она рассчитывает кривую концентрации мочевины на протяжении всего сеанса по однопулловой или двухпулловой модели (рис. 3.15). На этом основании можно рассчитать среднюю концентрацию мочевины в ходе сеанса. Количество удаленной мочевины тогда равняется произведению клиренса диализатора на время сеанса и среднюю концентрацию мочевины на входе в диализатор. В программу вводятся определенные в лаборатории значения концентрации мочевины до и после сеанса. По этой информации есть возможность рассчитать исходный размер объема распределения мочевины V .

В целом мы знаем, что V примерно соответствует 90% от общего объема воды тела. При применении метода к конкретному пациенту следует всегда оценивать рассчитанный объем, чтобы исключить логические ошибки. Мы знаем, что общий объем воды тела составляет 50–60% от веса тела. Можно также рассчитать объем антропометрически (см. Приложение В – Watson или Hume Weyers). Полученный при моделировании объем не должен отличаться от антропометрического более чем на 25%.

Надежнее использовать моделирование при наблюдении в динамике. Хотя величины V существенно варьируют от сеанса к сеансу, большие изменения могут указывать на ошибки в технике забора крови, на незафиксированные изменения в обеспеченной дозе диализа (Kt) или наличие рециркуляции по доступу.

- А. **У намного меньше обычного.** В этом случае ДСМ и Kt/V выше ожидаемого. Поскольку программа исходит из того, что K и t не меняются, высокий Kt/V побуждает программу сделать заключение о том, что V у пациента резко сократился. Если V резко снизился, вероятно, образец крови был взят из венозной магистралы вместо артериальной.
- В. **У намного выше обычного.** В этом сценарии ДСМ и Kt/V ниже ожидаемого. Программа делает заключение (при неизменных K и t), что объем распределения мочевины увеличился, чтобы привести к такому снижению Kt/V . Реальной проблемой, по-видимому, является уменьшение K или t ниже зафиксированного. Наиболее частой проблемой является перерыв в диализе (полное диализное время не обеспечено), снижение скорости кровотока из-за технических проблем (K ниже ожидаемого), или неправильное указание клиренса диализатора. Рециркуляция по доступу также может вызвать кажущееся увеличение объема, поскольку эффективный клиренс снижается из-за разведения крови на входе в диализатор. **Предостережение.** Влияние рециркуляции на объем будет заметно, только если образец крови взят правильно (то есть после периода замедления кровотока). Если кровь в образце после диализа разведена кровью, поступившей из диализатора, ДСМ будет искусственно завышена. Ожидаемого снижения ДСМ в результате рециркуляции по доступу при этом не произойдет, и смоделированный V не изменится.

VII. **СКОРОСТЬ ГЕНЕРАЦИИ МОЧЕВИНЫ (g) И СТБВА.** Одним из преимуществ использования моделирования мочевины является возможность расчета скорости генерации мочевины (g) и СТБВА. Схема расчета представлена на рис. 3.16. Из значений уровня мочевины до и после сеанса и другой информации касательно сеанса диализа производится начальная оценка объема распределения мочевины у пациента. Затем

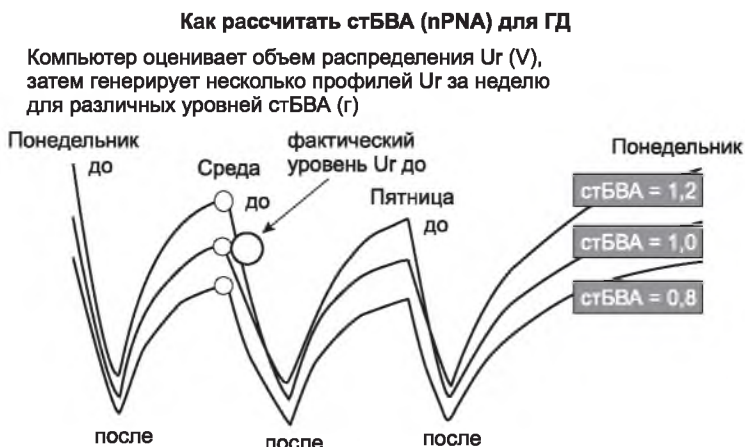


РИСУНОК 3.16. Как программа кинетического моделирования определяет БВА? По до- и последидиализным уровням мочевины, длительности сеанса, уменьшению объема распределения и по клиренсу диализатора рассчитывается V для данного пациента. Затем для разных скоростей генерации мочевины (тесно связанных с БВА) создаются пилообразные графики уровней мочевины. За уровень БВА принимается величина, для которой сгенерирована кривая, пик которой в день проведения моделирования совпадает с фактическим уровнем мочевины, полученным лабораторно

программа вводит различные предполагаемые значения скорости генерации мочевины и создает недельные графики уровня мочевины с учетом этих допущений. Большая величина g даст более высокие пилообразные графики. Затем программа находит наилучшее соответствие кривой фактически измеренным преддиализным уровням мочевины. Уровни g и $стБВА$ для конкретного пациента определяются исходя из выбранной кривой.

Ценность клинического применения g и $стБВА$ иногда ставится под сомнение. $стБВА$ не является надежным предиктором летальности (при коррекции данных на уровень альбумина и креатинина). Как правило, худшие исходы наблюдаются при низком $стБВА$, поскольку этот показатель отражает низкое потребление белков. Прежде чем сделать вывод о том, что низкий $стБВА$ отражает низкое количество белка в диете, следует убедиться, что в достаточной степени учтены возможные источники потери мочевины, в частности, остаточная функция почек. В редких случаях низкий $стБВА$ будет наблюдаться у быстро улучшающегося клинически пациента, у которого большая часть потребляемого белка уходит на анаболические процессы. В этих счастливых, но редких обстоятельствах мочевина идет на построение белка, а не «выводится» из крови. Высокий $стБВА$ не всегда хороший показатель, поскольку он может отражать разрушение ткани (то есть гиперкатаболизм).

VIII. ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК. Остаточная функция почек обеспечивает значительное улучшение выживаемости пациентов на диализе, а ее значение у пациентов на перитонеальном диализе представляется выше, чем значение перитонеального клиренса.

У пациентов на диализе остаточная функция почек может быть примерно рассчитана как средняя величина между почечными клиренсами по креатинину и мочеvine. Клиренс мочевины занижает скорость клубочковой фильтрации вследствие частичной канальцевой реабсорбции мочевины, тогда как клиренс креатинина завышает ее оценку за счет канальцевой секреции. Хорошо установлено, что при наличии остаточной функции почек пациенты с $тХПН$ живут дольше, поэтому важны попытки сохранить остаточную функцию почек и минимизировать возможные негативные эффекты (в частности, избегая нефротоксичных препаратов и минимизируя эпизоды интрадиализной гипотонии).

А. Измерение почечного клиренса по мочеvine (K_{ur}). Для этого необходимо собрать всю мочу за 24-часовой период в междиализный интервал. Обычно пациент собирает мочу за сутки до прихода на сеанс диализа, доставляет контейнер с мочой и сдает образец крови на мочеvine. Если пациент получает обычный режим диализа (три раза в неделю) и собирает мочу непосредственно перед диализом, можно предположить, что средняя концентрация мочевины за период сбора составит 86% (для второго сеанса диализа) или 90% (для первого сеанса диализа в неделю) от преддиализного уровня мочевины (Daugirdas, неопубликованные наблюдения). Тогда

$$K_{ur} = U_{\text{мочи}} / U_{\text{крови}} \times \text{скорость мочеvyделения (мл/мин)},$$

где $U_{\text{мочи}}$ и $U_{\text{крови}}$ – концентрация мочевины в моче и крови.

Единицы измерения мочевины в крови и в моче не имеют значения, если они одинаковы, поскольку сокращаются. Обычно K_{ur} составляет 0–8 мл/мин.

Задача. Если диурез составляет 0,33 мл/мин, или 20 мл/ч, за 24 часа пациент соберет 480 мл мочи. Предположим, что уровень мочевины в моче составил

285 ммоль/л (800 мг/дл), что моча собиралась за 24 часа перед первым сеансом в неделю. Преддиализный уровень мочевины в крови составил 20 ммоль/л (56 мг/дл). Рассчитать K_{ru} .

Решение в единицах СИ. Во-первых, рассчитаем среднюю концентрацию мочевины в крови за 24-часовой интервал. Как обсуждалось ранее, она составляет 90% от уровня мочевины перед диализом, или $0,9 \times 20 = 18$ ммоль/л. Тогда $K_{ru} = (0,285 \text{ ммоль/мл} \times 0,33 \text{ мл/мин}) / 0,018 \text{ ммоль/мл} = 5,3 \text{ мл/мин}$.

IX. СТАНДАРТНЫЙ Kt/V ПО МОЧЕВИНЕ. Так называемый стандартный Kt/V родился из двух потребностей: 1) получить оценку диализной дозы, не зависимую от числа сеансов в неделю, и 2) определить минимальную дозу гемодиализа, соответствующую минимальной дозе перитонеального диализа.

А. Эквивалентный клиренс мочевины (EKRU) по Casino и Lopez. Рассчитать эквивалентный клиренс мочевины для любого заданного режима диализа можно, используя те же принципы, которые заложены в расчет клиренса креатинина. Креатинин при известной скорости генерации мочевины в минуту (рассчитанной по 24-часовому сбору мочи) и средней концентрации в крови можно рассчитать по отношению:

$$Cr_{cl} = UV/P,$$

где Cr_{cl} это клиренс креатинина, UV – диурез, умноженный на концентрацию креатинина в моче, а P – средняя концентрация креатинина в крови за период сбора. Из сбора мочи за известный период времени можно определить скорость генерации креатинина. И если мы знаем концентрацию креатинина в плазме за период сбора, можно рассчитать, сколько плазмы очищается при удалении генерируемого количества мочевины для поддержания стабильной концентрации.

Эти расчеты были адаптированы для гемодиализа и удаления мочевины Casino Lopez (1996). Как обсуждалось ранее и показано на рис. 3.16, программы моделирования мочевины могут определить величину генерации мочевины для любой диализной схемы в предположении стабильного состояния пациента. Те же программы моделирования могут рассчитать средневременные концентрации мочевины (TAC) за неделю. При известных g и TAC эквивалентный клиренс мочевины (EKRU) можно рассчитать для любого диализного режима по аналогии с клиренсом креатинина.

$$EKRU = g/TAC.$$

Если рассчитать EKRU для трехразового режима диализа с $spKt/V$ в 1,2, мы получим величину EKRU около 11 мл/мин. Теоретически для любого режима диализа можно рассчитать g и TAC, используя программы моделирования и затем конвертировать их в EKRU в мл/мин. Эту величину теоретически можно добавлять к измеренному остаточному клиренсу почек по мочеvine. Результат можно представить в мл/мин или в л/неделю. В последнем случае EKRU может рассматриваться как величина $K \times t$ – объем плазмы, очищаемой в течение недели; при стандартизации на объем V можно рассчитать недельный эквивалент Kt/V по мочеvine.

Задача. У пациента $V = 35$ литров, EKRU – 11 мл/мин. Рассчитать эквивалентный недельный Kt/V по мочеvine.

Решение. $11 \text{ мл/мин} \times 10\,080 \text{ минут в неделю}$, деленное на 1000 для конвертации миллилитров в литры, дает недельный объем очищенной плазмы

110 литров. Это соответствует выражению $K \times t$. Делением на $V = 35$ литров мы получаем Kt/V по мочеvine 3,14.

- В. **Стандартный Kt/V по мочеvine.** Одной из проблем с параметром EKRУ было то обстоятельство, что минимальный $spKt/V$ при трехразовом диализе соответствовал недельному эквивалентному Kt/V в 3,14, что было существенно выше, чем недельный Kt/V по мочеvine у пациентов на перитонеальном диализе (2,0). Для разрешения этой проблемы Keshaviah и позже Gotch предложили гипотезу пиковых концентраций. Они предположили, что различием между ПД и ГД является наличие пиков для мочевины и других уремических токсинов. Они также обратили внимание, что при трехразовом режиме диализа среднепиковая концентрация мочевины была на треть выше средневременной концентрации. Соответственно, они предложили делить величину g на среднее значение уровня мочевины перед диализом, а не на средневременной уровень (рис. 3.17). Деление на более высокую величину приводит к более низкой мере диализной адекватности примерно на одну треть. Для стандартного трехразового диализа с $spKt/V$ в 1,2 новое значение эквивалентного недельного клиренса составило 7 мл/мин против 11 мл/мин для EKRУ, и недельный эквивалент Kt/V в новой мере, обозначенной Gotch как стандартный Kt/V , составил 2,0, что соответствовало таковому для перитонеального диализа.
1. **Секвестрированные растворенные вещества и стандартный Kt/V .** Как отмечено Depner, стандартный Kt/V можно использовать для моделирования веществ, отличных от мочевины. Растворенные вещества, характеризующие стандартный Kt/V , должны легко удаляться диализом, но могут быть высоко секвестрированы с высоким отскоком после мочевины. Средний преддиализный уровень таких высокосеквестрированных растворов был бы схожим со средневременной величиной. Удаление таких веществ значимо улучшалось бы при увеличении частоты диализа. Если рассмотреть соотношение между стандартным Kt/V и частотой диализа (рис. 3.18), станет ясным, что достичь значения 3,0 можно только с частотой диализа выше трех раз в неделю.
2. **Расчет диализного стандартного Kt/V в клинической практике.** Расчет можно выполнить, используя программы кинетического моделирования мочевины. Открытая версия программы доступна на сайте <http://ureaкинetics.org>

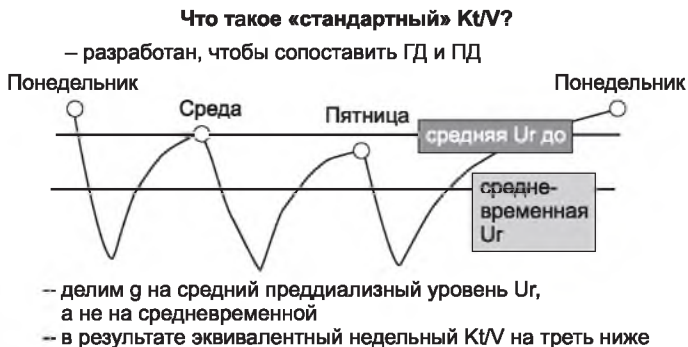


РИСУНОК 3.17. Расчет стандартного Kt/V . Скорость генерации Ur рассчитывается вместе со $стБВА$ (см. рис. 3.16), после чего эта величина делится на средний преддиализный уровень Ur

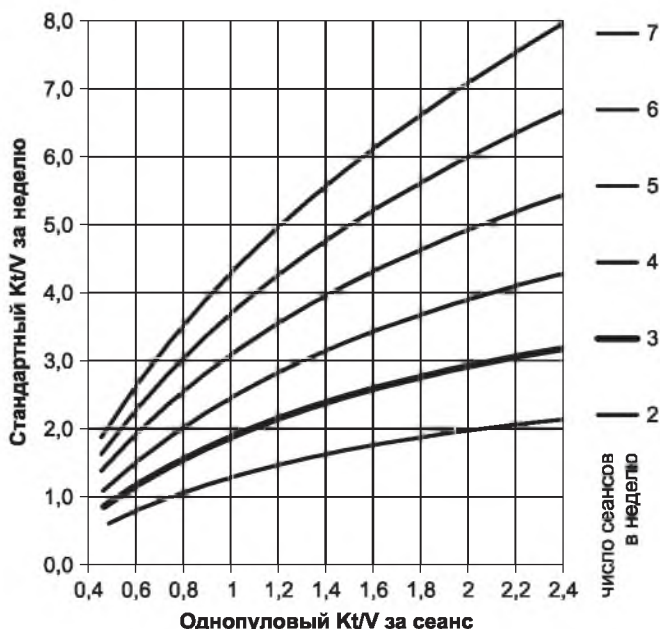


РИСУНОК 3.18. Стандартный Kt/V как функция однопулового Kt/V и числа сеансов в неделю. Смоделированный стандартный Kt/V для клиренса диализатора 220 мл/мин у пациента с $V = 40$ л. Показано, что трудно достичь стандартного Kt/V выше 3,0 при трехразовом режиме диализа. Диапазон продолжительности диализа – от 30 до 450 минут

(Daugirdas, 2009). Диализный стандартный Kt/V можно также рассчитать, используя упрощенную формулу, разработанную в исследовании FHN (Daugirdas, 2010) – см. Приложение С.

3. **Добавление остаточного почечного клиренса по мочеvine к стандартному Kt/V .** Прямое добавление остаточного клиренса по мочеvine к стандартному Kt/V проблематично, поскольку он является искусственной конструкцией. Некоторые исследователи делают это, другие – нет. Следует рассчитать диализный компонент стандартного Kt/V , выразив его в мл/мин, умножая его на V и деля на число минут в неделе. Затем можно прибавить остаточный почечный клиренс по мочеvine, после чего конвертировать значение обратно в недельную величину (Daugirdas, 2010).
- С. **Вопросы, связанные со стандартизацией по V .** Стандартизация Kt по V общепринята и осмысленна, поскольку мочеvine распределена в общем объеме воды тела и ее генерация пропорциональна V . Однако, поскольку V представляет главным образом мышечные массы, не вполне ясно, нуждается ли пациент с большей на 10% мышечной массой в большем на 10% объеме диализа. Измерение дозы диализа в Kt/V может привести к низким дозам у пациентов небольшого размера, включая женщин и детей (Daugirdas, 2014). Альтернативным подходом является стандартизация $K \times t$ по площади поверхности тела. Это даст несколько больше диализа небольшим пациентам, женщинам и детям и относительно

меньше диализа – крупным пациентам. Некоторые наблюдательные данные поддерживают использование такого подхода (Lowrie, 2005). Этот способ подсчета детально анализируется в недавнем обзоре (Daugirdas, 2014) – см. Приложение С.

Х. АППАРАТНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АДЕКВАТНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА

- А. **Оценка клиренса диализатора путем импульсного изменения уровня натрия в диализирующем растворе с анализом изменения кондуктивности диализата.** Измерение адекватности по клиренсу мочевины затратно по времени, требует использования расходных материалов, существенных усилий по обработке и анализу образцов крови, подвергает персонал и пациентов контакту с кровью. Альтернативным подходом является измерение клиренса диализатора онлайн при помощи ступенчатого повышения уровня натрия в диализирующем растворе и последующего измерения кондуктивности диализата на входе и выходе в течение короткого периода времени. Было разрешено несколько технических аспектов, и измеренный на основе кондуктивности клиренс диализаторов хорошо отражает клиренс диализатора по мочеvine *in vivo*. Преимуществом метода является возможность многократно измерять клиренс в течение сеанса диализа. Недостатком является то обстоятельство, что измерение клиренсов диализатора не отражает того, что происходит с пациентом в ходе диализа. Детальное обсуждение см. Gotch (2004) и McIntyre (2003).
- В. **Поглощение ультрафиолетового излучения в диализате.** Другим подходом к аппаратному измерению адекватности диализа является мониторинг поглощения ультрафиолета отработанным диализатом. Поглощение ультрафиолетового излучения на избранных длинах волн соответствует концентрации в диализате мочевой кислоты и других низкомолекулярных веществ. Анализ кривой поглощения ультрафиолетового излучения отработанным диализатом отражает то, что происходит в крови, и отношение поглощения в начале и в конце сеанса диализа отражает соотношение преддиализных и постдиализных уровней мочевины. По этим данным расчет Kt/V может выполняться по ходу сеанса диализа, и эта информация отражает то, что происходит с пациентом (Uhlir, 2006).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance. A new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 1574–1581.
- Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V , PCRn, e Kt/V , and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther*. 1995; 2: 295–304.
- Daugirdas JT. Dialysis dosing for chronic hemodialysis: beyond Kt/V . *Semin Dial*. 2014; 27: 98–107.
- Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J*. 1995; 41: M719–M724.
- Daugirdas JT, et al; for the Hemodialysis Study Group. Factors that affect postdialysis rebound in serum urea concentration, including the rate of dialysis: results from the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 194–203.
- Daugirdas JT, et al. Solute-solver: a Web-based tool for modeling urea kinetics for a broad range of hemodialysis schedules in multiple patients. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 798–809.
- Daugirdas JT, et al; Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Standard Kt/V urea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int*. 2010; 77: 637–644.
- Daugirdas JT, et al; FHN Trial Group. Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2156–2160.
- Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 780–785.
- Depner TA, et al. Dialyzer performance in the HEMO study: *in vivo* K_0A and true blood flow determined from a model of cross-dialyzer urea extraction. *ASAIO J*. 2004; 50: 85–93.
- Gotch FA. Evolution of the single-pool urea kinetic model [abstract]. *Semin Dial*. 2001; 14 (4): 252–256.

- Gotch FA, et al. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl.* 2004; (89): S3–S24.
- Leypoldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial.* 2004; 17: 142–145.
- Leypoldt JK, et al. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) study. *Kidney Int.* 1997; 51: 2013–2017.
- Lowrie EG, et al. The online measurement of hemodialysis dose (Kt): clinical outcome as a function of body surface area. *Kidney Int.* 2005; 68 (3): 1344–1354.
- Melamed ML, et al. Retained organic solutes, patient characteristics and all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis: results from the retained organic solutes and clinical outcomes (ROSCO) investigators. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 134.
- McIntyre CW, et al. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 559–563.
- Schneditz D, et al. Cardiopulmonary recirculation during dialysis. *Kidney Int.* 1992; 42: 1450.
- Sirich TL, et al. Numerous protein-bound solutes are cleared by the kidney with high efficiency. *Kidney Int.* 2013; 84: 585–590.
- Tattersall JE, et al. The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int.* 1996; 50: 2094–2102.
- Uhlir F, et al. Dialysis dose (Kt/V) and clearance variation sensitivity using measurement of ultraviolet-absorbance (on-line), blood urea, dialysate urea and ionic dialysance. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2225–2231.

Интернет-ссылки

- KDOQI Hemodialysis Adequacy guidelines 2006. <http://www.kidney.org>.
- Urea kinetic modeling calculators. <http://www.ureakinetics.org>.
- Urea kinetic modeling channel. <http://www.hdcn.com/ch/adeq/>.

Оборудование для гемодиализа и расходные материалы

Сухайл Ахмад, Мадхукар Мисра, Николас Хених
и Джон Т. Даугирдас

Используемые для гемодиализа устройства и расходные материалы можно разделить на контур крови и контур диализирующего раствора, которые контактируют в диализаторе. Контур кровотока начинается от сосудистого доступа, от которого кровь перекачивается по артериальной магистрали к диализатору. Кровь возвращается от диализатора пациенту по венозной магистрали. Обычно используются эти термины, несмотря на то что по контуру течет только венозная кровь. Более точными были бы термины «входная кровяная магистраль» и «выходная кровяная магистраль», однако, как часто бывает, традиционные наименования используются вместо более точных. Несколько камер, боковых портов и датчиков присоединяются к входной и выходной магистралям и используются для введения физиологического раствора или гепарина, для измерения давления или для выявления поступления воздуха. Контур диализирующего раствора включает в себя систему подготовки диализирующего раствора, который производится онлайн смешиванием воды с концентратом диализирующего раствора. Полученный диализирующий раствор прокачивается затем по диализному сектору диализатора, где он отделен от кровяного сектора полупроницаемой мембраной. Контур диализирующего раствора также включает ряд мониторов, которые обеспечивают необходимую температуру и безопасную концентрацию компонентов. Также контур содержит детектор утечки крови с целью остановки диализа, если кровь выявляется в сливаемом диализате.

I. КОНТУР КРОВОТОКА. Артериальная (входная) кровяная магистраль соединяет сосудистый доступ с диализатором, а венозная (выходная) идет от диализатора назад к сосудистому доступу. Кровь перемещается по контуру насосом, как правило – роликовым. Ролики перемещают кровь внутри насосного сегмента, полностью передавливая сегмент, тем самым проталкивая отсеченную роликами порцию крови вперед.

A. Артериальная магистраль: преднасосный сегмент. Эта часть магистрали соединяет сосудистый доступ с насосом крови. Сегмент включает порт для забора образцов крови, магистраль для введения растворов и в некоторых магистралях – монитор давления крови перед насосом (P1 на рис. 4.1).

Порт для забора используется для получения образцов крови до и после диализа. Перпендикулярно присоединенная линия для растворов используется для заполнения кровяного контура, а также для вытеснения содержимого контура в конце диализа. Поскольку все эти элементы (порт забора, монитор и линия для растворов) располагаются в зоне отрицательного давления магистрали, в случае нарушения герметичности воздух может быстро поступить в

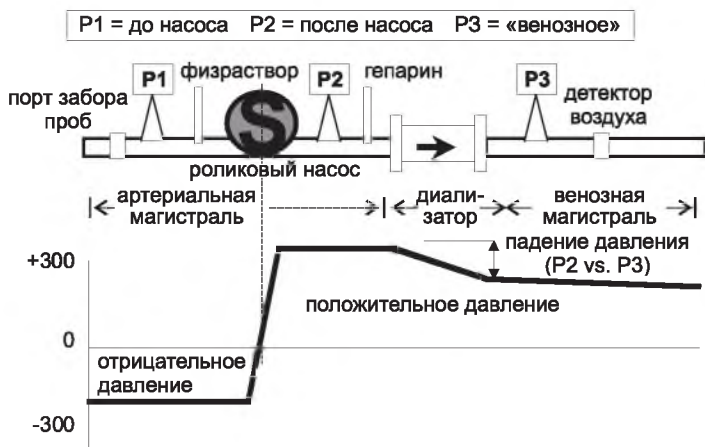


РИСУНОК 4.1. Мониторы давления и величины давления в контуре крови

кровенную магистраль. При неплотном подсоединении возможно образование микропузырьков, которые нередко блокируют капилляры диализатора, уменьшая его эффективность или даже приводя к тромбированию контура.

Рекомендуется использовать магистрали с преднасосным монитором давления (P1), хотя и не все магистрали его имеют. Монитор давления присоединяется к короткой трубке, отходящей от магистрали под прямым углом. В этой трубке необходимо сохранять воздух; свободный ее конец присоединяется к воздушной камере, взаимодействующей через фильтр с датчиком давления. Поскольку кровь прокачивается по магистрали довольно быстро (200–600 мл/мин), из-за сопротивления току на «артериальном» входе в контур из катетера или артериальной иглы давление в сегменте между доступом и насосом крови отрицательное (ниже нуля), и часто его значение довольно высоко. Это зависит от скорости кровотока, вязкости крови (которая возрастает с гематокритом), размера катетера или иглы, а также от того, сдавливается ли частично катетер или игла окружающими сосудистый доступ тканями.

Для безопасности предельное значение давления на мониторе P1 устанавливается на уровнях несколько выше и ниже нормального рабочего диапазона. Обычно это происходит автоматически, и диапазон выше и ниже обычного давления зависит от конкретного диализного аппарата. Если давление выходит из установленного диапазона, звучит сигнал тревоги, и насос по крови останавливается. Например, монитор давления перед насосом может быть установлен на тревогу, если давление поднимается выше –50 или падает ниже –200 мм рт. ст. Тревога по повышению давления может быть вызвана случайным отсоединением линии от катетера или артериальной иглы. В этом случае сопротивление на входе внезапно снижается и отрицательное давление может подняться выше –50 мм рт. ст., включая тревогу. Однако исключительно на эту тревогу нельзя надеяться для выявления отсоединения магистрали, поскольку давление может остаться в установленном диапазоне даже после отсоединения. Например, если сохраняется частичная блокада на входной линии после отсоединения или если

артериальная игла выходит из сосудистого доступа, сохраняющееся сопротивление на входе может поддерживать давление в установленном диапазоне; тревога не прозвучит, и насос будет продолжать закачивать воздух в контур. Использование диапазона тревоги (с верхней стороны) состоит в выявлении обструкции на входе в контур из-за перегиба линии или тромбирования просвета иглы; артериальное давление падает ниже установленного предела (например, ниже –250 мм рт. ст.), звучит тревога, и насос останавливается, давая персоналу возможность разобраться в источнике проблемы.

- В. Насосный сегмент.** Скорость кровотока по диализатору зависит от скорости вращения роликового насоса и длины насосного сегмента. Таким образом,

$$Q_B = [\text{обороты в минуту}] \times [\text{объем сегмента роликового насоса} (\pi r^2 \times \text{длину сегмента})],$$

где Q_B – скорость кровотока. Роликовый насос обычно саморегулируемый, то есть подстраивается под размер насосного сегмента таким образом, чтобы полный «ударный объем» выбрасывался после каждого прохождения ролика. С течением времени вследствие повторных сжатий и расслаблений сегмент может уплощаться. Это снижает «ударный объем» и может уменьшить эффективный кровоток. Аналогичный эффект может наблюдаться при высоком значении отрицательного давления на входе. Для минимизации этой проблемы созданы более плотные сегменты, а некоторые аппараты имеют встроенную коррекцию на скорость кровотока и величину отрицательного давления для уточнения фактической скорости кровотока.

- С. Входная (артериальная) магистраль: постнасосный сегмент.** Сегмент содержит присоединенные перпендикулярные линию гепарина и короткую трубку к монитору давления после насоса (P2 на рис. 4.1). Величина давления в этом сегменте всегда положительная (выше атмосферного). Данные с монитора P2 в сочетании с данными монитора P3 используются для оценки среднего давления в сегменте крови. В некоторых машинах эта величина в сочетании с величиной давления в секторе диализата используется для расчета величины ультрафильтрации (УФ). Давление в этом сегменте обычно довольно высокое и зависит от скорости кровотока, вязкости крови и последующего сопротивления на диализаторе и за ним. Неожиданный подъем давления P2 часто является признаком начинающегося тромбирования магистрали и/или диализатора. Линия гепарина соединяется со шприцем, содержащим гепарин. Шприц устанавливается в механическое устройство, которое медленно двигает поршень, обеспечивая постоянное поступление гепарина.
- D. Выходная (венозная) магистраль: венозная ловушка и монитор давления.** Выходная магистраль содержит венозную ловушку, которая позволяет собрать и легко удалить любой накопившийся в магистрали воздух, а также монитор «венозного» давления (P3 на рис. 4.1) и детектор воздуха. Венозное давление используется для оценки состояния коагуляции. Начальное тромбирование контура крови обычно стартует с венозной ловушки; тромбирование будет вызывать прогрессирующий рост давления на датчиках P3 и P2. Венозное давление в ходе диализа зависит от скорости кровотока, вязкости крови и последующего сопротивления в сосудистом доступе (игла или катетер). У пациентов с артериовенозным доступом тренд венозного давления, измеренного в стандартных условиях (фиксированные низкий кровоток, высота ловушки, размеры иглы с коррекцией на артериальное давление), используется для предсказания разви-

тия стеноза (см. главу 8). Во время диализа пределы тревог венозного монитора (P3) также устанавливаются вокруг обычных значений давления. Если происходит неожиданный перегиб магистрали, давление в ней (P3) резко возрастет выше установленного предела, и насос по крови отключится. Внезапное отсоединение магистрали приведет к снижению давления на P3 ниже предела тревоги, что также остановит мотор и ограничит кровопотерю. Это всегда будет происходить при использовании артериовенозной фистулы (Ribitsch, 2013), но отсоединение магистрали от венозного катетера может не включить тревогу по венозному давлению, особенно если исходно оно было относительно низким. Аналогично при артериовенозном доступе, если венозная игла случайно выйдет из доступа, это не всегда вызывает значительное изменение давления, поскольку большую часть сопротивления составляет сопротивление на венозной игле. Важно подчеркнуть, что тревога по венозному давлению не может быть надежной в выявлении отсоединения магистрали; у пациента возможна значительная потеря крови при сохранении работы насоса, когда отсоединение магистрали не выявлено (Axley, 2012; Ribitsch, 2013). По этой причине у пациентов с высоким риском отсоединения магистрали (с когнитивными нарушениями, возбуждением или у тех пациентов, которые постоянно мешают персоналу поддерживать место доступа видимым) рекомендуется использовать дополнительные устройства для выявления утечки крови в месте потенциального отсоединения магистрали (Redsense Medical, Inc., Chicago, IL). Следует также уделять внимание хорошей фиксации иглы к месту введения и хорошему соединению с магистралью; необходимо сохранять место доступа постоянно видимым для персонала (Axley, 2012).

Венозная воздушная ловушка и детектор воздуха очень важны для безопасности пациента. Ловушка собирает весь воздух, который мог попасть в магистраль. Обычно уровень крови/воздушного детектора устанавливается в верхней части ловушки. Любое увеличение количества воздуха, приводящее к понижению уровня, включает сигнал тревоги. Насос по крови выключается, и диализ останавливается. Дополнительным устройством безопасности является клапан ниже воздушной ловушки на участке магистрали, по которой кровь возвращается пациенту; клапан срабатывает при наличии воздуха в магистрали. При активации клапан пережимает магистраль, а насос по крови останавливается; при этом воздух или пена, которые могут присутствовать в магистрали, не попадают в кровь пациента.

Несмотря на наличие детектора воздуха, микропузырьки могут попадать в систему кровообращения пациента. Однако последствия этого неизвестны. Одним из подходов ограничения образования микропузырьков является поддержание высокого уровня крови в венозной ловушке. Показано, что использование диализаторов, предварительно заполненных жидкостью, также снижает поступление микропузырьков в циркуляцию в ходе сеанса (Forsberg, 2013).

Дополнительная практическая информация по интерпретации и использованию мониторов давления в ходе диализа представлена в главе 10.

- II. **КОНТУР ДИАЛИЗИРУЮЩЕГО РАСТВОРА.** Контур диализирующего раствора состоит из нескольких отдельных компонентов: а) отдельно стоящая система очистки воды, б) система пропорционирования, в которой концентраты и очищенная вода сме-

шиваются и направляются в диализатор, в) мониторы и тревоги, г) система контроля ультрафильтрации, д) продвинутые контрольные опции.

А. Система очистки воды. Пациенты контактируют со 120–200 литрами воды в течение каждого сеанса диализа. Все низкомолекулярные вещества, присутствующие в воде, могут проходить через диализатор и поступать в кровотоки пациента. Поэтому очень важно очищать используемую для диализа воду и мониторировать ее очистку. Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) разработала минимальные стандарты по очистке воды для гемодиализа. Эти стандарты и методы очистки воды детально обсуждены в главе 5.

В. Система пропорционирования. Основы приготовления диализирующего раствора обсуждены в главе 5. Диализный аппарат смешивает концентрированные растворы электролитов или порошок с очищенной водой, чтобы приготовить конечный диализирующий раствор, который направляется в диализатор. Раствор должен иметь подходящую температуру и быть свободным от избытка растворенного воздуха. Это требует соответствующих устройств, включая мониторы и системы тревог.

Существуют две системы пропорционирования. При центральной системе для всех диализных аппаратов центра раствор готовит единственное устройство, смешивающее концентрат и очищенную воду. Конечный диализирующий раствор прокачивается по кругу к каждому аппарату. Преимущества этого метода в более низкой цене оборудования и меньших трудозатратах. Однако он не позволяет изменять состав диализирующего раствора для каждого пациента, и каждая ошибка в работе системы приводит к осложнениям у всех пациентов. Второй тип – это индивидуальная система, при которой каждый аппарат готовит свой собственный диализирующий раствор, смешивая концентраты и очищенную воду.

С. Нагревание и удаление воздуха. Диализирующий раствор должен направляться в диализатор при правильной температуре (обычно 35–38 °C). Водопроводная вода поступает при температуре ниже комнатной, ее необходимо нагреть. Во время нагревания воздух, растворенный в холодной воде, расширяется и образует пузырьки. Аппарат должен удалить эти пузырьки из воды перед ее использованием. Дегазация осуществляется под воздействием отрицательного давления на нагретую воду.

Д. Мониторы и системы тревог. В диализный контур для обеспечения безопасности устанавливаются несколько мониторов и тревог.

1. Проводимость. При пропорционировании может произойти избыточное или недостаточное разведение концентрата водой. Если подвергнуть кровь гиперосмолярному диализирующему раствору, может развиться гипернатриемия и другие электролитные нарушения. Гипоосмолярный диализирующий раствор может привести к быстрому гемолизу и тяжелой гипонатриемии и гиперкалиемии. Поскольку главные растворенные вещества в диализате – это электролиты, их концентрация в растворе будет отражаться в его электрической проводимости. Устройство, непрерывно измеряющее проводимость диализирующего раствора, включено в систему пропорционирования. Кондуктивность измеряется в миллисименсах (мСм) на сантиметр (см). Один сименс равен обратной величине одного ома (альтернативный термин для сименса – это «mho»). Нормальный диапазон проводимости для диализирующего раствора 12–16 мСм/см. Если проводимость диализирующего раствора выходит за эти пределы, звучит тревога, и диализирующий раствор

специальным клапаном направляется не к диализатору, а в дренаж. В этом случае система «уходит в байпас», защищая пациента, и диализ останавливается до разрешения проблемы. Возможные причины выхода проводимости диализирующего раствора из установленного диапазона:

- a) закончился концентрат;
 - b) заборник не погружен в концентрат;
 - c) низкое давление входной воды;
 - d) использование неправильного концентрата;
 - e) протечка в смесительной камере.
2. **Температура.** Нарушение функции нагревателя в диализном аппарате может привести к избыточному или недостаточному нагреванию диализирующего раствора. Использование холодного раствора (ниже 35 °C) неопасно, если пациент не находится без сознания; в этом случае может развиваться гипотермия. Пациенты в сознании будут испытывать холод и озноб. С другой стороны, использование диализирующего раствора с температурой выше 42 °C может привести к денатурации белков крови, и в конце концов, к гемолизу. В контур диализирующего раствора включен температурный датчик, и при выходе температуры из приемлемых пределов диализирующий раствор направляется в дренаж, как описано ранее.
 3. **Клапан байпаса.** Как отмечено выше, при выходе проводимости или температуры диализирующего раствора из установленных пределов активируется клапан байпаса, чтобы направить диализирующий раствор непосредственно в дренаж.
 4. **Детектор утечки крови.** Небольшие утечки крови незаметны для невооруженного глаза. Детектор утечки крови располагается на линии оттекающего диализата (магистраль, отводящая диализный раствор после прохождения диализатора). Если детектор обнаруживает кровь, что происходит при утечке крови через диализную мембрану, звучит соответствующая тревога, и кровоток автоматически останавливается, чтобы предотвратить потенциально большие кровопотери.
 5. **Монитор давления оттекающего диализата.** В аппаратах, которые не имеют специальных насосов и устройств для управления скоростью ультрафильтрации, давление в этой точке можно использовать (вместе с давлением на выходе крови) для расчета трансмембранного давления (ТНД) в диализаторе и тем самым оценивать скорость ультрафильтрации.
 - E. **Управление ультрафильтрацией.** При использовании высокопоточных/высокоэффективных диализаторов необходимо иметь аппарат, способный точно контролировать скорость ультрафильтрации на протяжении всего лечения. Существует несколько различных методов, рассмотрение их гидравлических схем выходит за рамки данного текста. Точный контроль ультрафильтрации является желательной опцией для диализного аппарата, а ручной подход к оценке скорости ультрафильтрации по ТНД подвержен риску ошибок.

Наиболее совершенным методом контроля ультрафильтрации является волюметрический. Такой контур включен в большинство современных аппаратов. На этих аппаратах безопасно могут использоваться диализаторы с высокой проницаемостью ($K_{UF} > 10$ мл/ч/мм рт. ст.). В этих системах входящий поток точно сопоставляется с выходящим или при помощи балансирующей камеры, или системой двойных насосов. Это гарантирует, что объем жидкости, поступившей в диализатор, равен объему, выходящему из диализатора. По отдельной линии оттекающий диализат проходит через насос ультрафильтра-

ции, который устанавливает ее скорость. Насос контролируется центральным процессором, в который вводится информация о желаемой ультрафильтрации, и он соответственно устанавливает скорость ультрафильтрации. На выходе из насоса ультрафильтрат соединяется с потоком оттекающего диализата и направляется в дренаж.

В более простых старых аппаратах количество удаляемой жидкости оценивалось на основе проницаемости диализатора (K_{UF}) и ТНД, для чего использовались датчики давления в магистрали крови (РЗ или среднее между Р2 и РЗ) и датчик давления на выходной магистрали диализирующего раствора.

Е. Продвинутые контрольные опции

1. **Корректируемый бикарбонат.** Аппараты, использующие метод трех потоков (то есть кислотный концентрат, бикарбонатный концентрат и воду) с возможностью изменения уровня бикарбоната, могут изменять пропорционирование бикарбонатного концентрата. Такие аппараты позволяют устанавливать в конечном растворе уровень бикарбоната в диапазоне 20–40 ммоль/л. Эти возможности полезны в лечении пациентов с ацидозом, или пациентов с выраженным метаболическим алкалозом (при высоких уровнях бикарбоната), или пациентов с риском развития респираторного алкалоза.

В большинстве аппаратов отображаемая концентрация бикарбоната оценивается по проводимости, и эта величина не включает дополнительное содержание оснований из ацетата и цитрата, которые могут составлять до 8 ммоль/л. Необходимость учета не только уровня бикарбоната в диализирующем растворе, но и общего содержания оснований обсуждена в деталях в главе 5.

Для поддержания стабильного содержания натрия в диализирующем растворе при изменении скорости поступления бикарбонатного концентрата происходят реципрокные изменения скорости поступления кислотного концентрата. Как результат возможны минимальные изменения в концентрации других электролитов (кальций, магний и калий).

2. **Переменный уровень натрия.** Эта опция предоставляет возможность изменять концентрацию натрия диализирующего раствора простым поворотом рукоятки. Концентрация натрия обычно меняется изменением пропорции смешивания кислотного концентрата и воды. В этом случае также слегка меняются концентрации других растворенных веществ в кислотном концентрате. Переменный уровень натрия позволяет индивидуализировать состав диализирующего раствора для каждого пациента, а также предоставляет возможность менять уровень натрия в ходе сеанса диализа в соответствии с предустановленным профилем. Однако использование этих профилей может подвергнуть пациента риску накопления натрия в ходе сеанса диализа, что приводит к жажде, гипертензии и увеличивает междиализный прием жидкости.
3. **Программируемая ультрафильтрация.** Стандартно ультрафильтрация осуществляется с одинаковой скоростью на всем протяжении диализа. Существует мнение, что постоянная скорость удаления жидкости не обязательно является лучшим подходом, поскольку пациенты легче переносят большую скорость ультрафильтрации в начале сеанса в сравнении с конечным периодом. Некоторые диализные аппараты позволяют обеспечивать большую часть ультрафильтрации в течение начальной части диализа, а также создать лю-

бые другие профили ультрафильтрации. Клинические преимущества программируемой ультрафильтрации не были продемонстрированы в контролируемых исследованиях.

4. **Мониторинг поглощения ультрафиолетового излучения (УФИ) в отработанном диализате (online Kt/V).** Концентрацию низкомолекулярных веществ в отработанном диализате можно мониторировать на протяжении сеанса диализа, отслеживая поглощение ультрафиолетового света отработанным диализатом после его выхода из диализатора. Результирующая кривая отражает изменение концентрации мочевины в крови в ходе сеанса и может быть использована для расчета онлайн Kt/V.
5. **Онлайн мониторы удаления натрия.** Мониторинг клиренса мочевины может быть основан также на измерении кондуктивности. Поскольку клиренсы натрия и мочевины близки, первый может быть использован для оценки очищения по мочеvine как непосредственно перед сеансом диализа, так и во время его. При этом подходе аппарат меняет пропорции смешивания, что приводит к короткому повышению уровня натрия в диализирующем растворе, поступающем в диализатор. Сенсор кондуктивности, расположенный на входе диализирующего раствора, измеряет выраженность этого изменения. Второй сенсор кондуктивности, расположенный на линии выхода диализата, оценивает, в какой мере этот «импульс» повышенного натрия ослаб при прохождении по диализатору. Используя эту информацию, можно рассчитать клиренс диализатора по натрию, а его, в свою очередь, вместе с данными по объему распределения мочевины (антропометрически или по биоимпедансу), а также длительности сеанса для расчета Kt/V. Такой расчет клиренса натрия можно повторять в любой временной точке сеанса.
6. **Модуль контроля температуры крови.** Гемодиализ связан с поступлением тепла в организм, что, в свою очередь, ведет к вазодилатации и падению артериального давления. Мониторингу температуру входящей и выходящей крови, а также температуру диализирующего раствора, можно оценить баланс тепла и достичь «изотермического» диализа для повышения гемодинамической стабильности. Этот модуль также может быть использован для оценки рециркуляции крови (см. ниже).
7. **Модули для измерения рециркуляции по сосудистому доступу или оценки скорости кровотока.** Рециркуляция в ходе сеанса снижает эффективность диализа и обычно наблюдается, если сосудистый доступ не может обеспечить требуемый кровоток. Модули, которые позволяют измерить рециркуляцию, работают по принципу разведения (рис. 4.2). Состав крови, покидающей диализатор, на короткий срок изменяется при помощи: а) введения 5 мл изотонического или гипертонического раствора натрия хлорида, б) быстрого изменения ультрафильтрации для создания гемоконцентрации или в) быстрого изменения температуры диализирующего раствора для охлаждения возвращаемой крови. Сенсор, прикрепленный к входной линии крови, используется для оценки изменения проводимости, гематокрита или температуры. Если имеется рециркуляция, изменения на магистрали выхода крови почти немедленно отразят степень рециркуляции. Для измерения скорости кровотока по доступу магистрали по крови намеренно меняются местами, так что входная артериальная игла забирает кровь из сосудистого доступа ниже возвратной (венозной) иглы. В результате намеренно создается рециркуляция. Затем

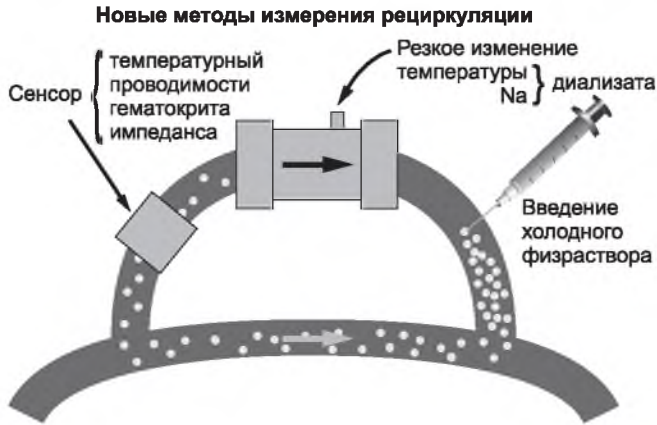


РИСУНОК 4.2. Принципы измерения рециркуляции по сосудистому доступу. Воспроизведено из: Daugirdas JT. *Hypertens Dial Clin Nephrol*. 1997. Available at: <http://www.hdcn.com>

рециркуляция измеряется, как описано выше. Степень рециркуляции будет пропорциональна скорости кровотока по доступу. После оценки степени рециркуляции по известной скорости кровотока по экстракорпоральному контуру можно рассчитать скорость кровотока по сосудистому доступу (Krivitski, 1995).

8. **Мониторы объема крови.** Эти мониторы используют ультразвуковой или оптический сенсор на входящей магистрали крови, чтобы оценить изменения гематокрита или концентрации белка плазмы в ходе диализа. Обычно в ходе удаления жидкости увеличение этих показателей в крови отражает степень уменьшения объема плазмы. Заявленной возможностью этих мониторов является способность предвидеть и предотвращать эпизоды гипотонии за счет снижения ультрафильтрации, если происходит резкое увеличение гематокрита в ходе сеанса или когда достигается критическое значение, выявленное на предыдущих сеансах. Другой возможностью является идентификация пациентов со скрытой перегрузкой жидкостью, поскольку они демонстрируют минимальное увеличение гематокрита в ходе сеанса, несмотря на удаление жидкости.
9. **Устройство для одноигольного диализа.** Большая часть сеансов проводится с использованием двух отдельных потоков крови: один – для получения крови из пациента, а другой – для возврата ее пациенту. Некоторые системы позволяют проводить диализ с использованием Y-магистрали. Описание и обсуждение одноигольных устройств выходит за рамки этой книги, поскольку в США они используются редко; их использование, однако, возрастает в контексте развития домашнего диализа, особенно домашнего ночного диализа.

III. ДИАЛИЗАТОРЫ. Диализаторы являются устройством, где взаимодействуют потоки крови и диализирующего раствора и где молекулы перемещаются между диализирующим раствором и кровью через полупроницаемую мембрану. Как правило, диализатор является коробкой или трубкой с четырьмя портами. Два порта соеди-

нены с сектором крови, и два – с сектором диализирующего раствора. Мембрана внутри диализатора разделяет эти два сектора.

А. Структура. В капиллярных диализаторах кровь поступает в камеру на одном конце цилиндра. Отсюда кровь попадает в тысячи малых капилляров, плотно уложенных в пучок (рис. 4.3). Диализатор устроен так, что кровь течет по капиллярам, а диализирующий раствор – вокруг них. Пройдя по капиллярам, кровь собирается в выходной камере на другом конце цилиндра и возвращается пациенту по венозной магистрали. Исторически использовались также плоскопараллельные диализаторы, и в таких устройствах кровь и диализирующий раствор протекали по чередующимся пространствам между листами мембраны. В обеих конфигурациях кровь и диализирующий раствор движутся в противо-

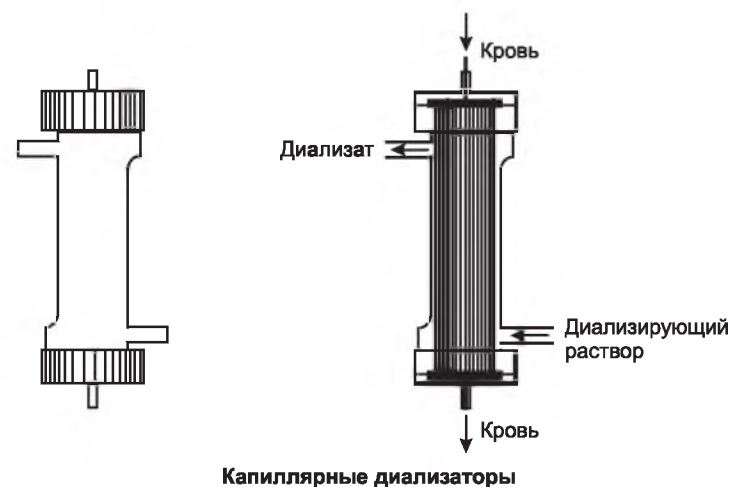


РИСУНОК 4.3. Поток крови и диализирующего раствора по капиллярному и плоско-параллельному диализатору. Видоизменено из: Man NK, Jungers P. Hemodialysis equipment. In: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP, eds. *Nephrology*. New York, NY: Wiley; 1979: 1206, 1207

положных направлениях для обеспечения максимального концентрационного градиента между кровью и диализатом во всех частях диализатора.

1. **Мембраны.** В настоящее время большинство клинически используемых диализаторов содержат мембрану, произведенную из смеси синтетических полимеров, включая полисульфон, полиэфирсульфон, полиакрилонитрил (PAN), полиамид или/и полиметилметакрилат (PMMA). Следует отметить, что, несмотря на то что несколько производителей используют полисульфоновые мембраны, имеется существенная разница между ними, их нельзя рассматривать как идентичные. Синтетические мембраны более биосовместимы, чем исторически использовавшиеся мембраны из целлюлозы; по этой причине, а также из-за того, что целлюлозные мембраны исторически оценивались как низкопоточные, их применение снижается. Действительно, мембраны из модифицированной целлюлозы (например, купрофан), более не производятся.

Целлюлозные мембраны состоят из молекулярных цепей, содержащих гидроксильные группы. Эти группы в основном ответственны за плохую биосовместимость. Были предприняты многочисленные попытки улучшить биосовместимость, химически заменяя гидроксильные группы на ацетат. Эти мембраны известны по их химическому названию: ацетат, диацетат и триацетат целлюлозы – в зависимости от числа замещенных групп. Такие мембраны продолжают использоваться. Другим подходом является добавление третичных аминосоединений при формировании мембраны. В результате поверхность мембраны изменяется и улучшается биосовместимость.

2. **Покрытые мембраны.** Улучшение биосовместимости происходит при покрытии мембраны антиоксидантами, такими как витамин E. Клиническое использование этих мембран приводило к улучшению антиоксидантного профиля и в некоторых исследованиях снижало потребность в гепарине и уменьшало тромбирование.
3. **Белок-теряющие мембраны.** Поскольку некоторые уремические токсины тесно связаны с альбумином, предлагалось использовать мембраны с намеренно высокой проницаемостью для альбумина. В ходе диализа с такими мембранами теряется альбумин, но также происходит и удаление связанных с белком уремических токсинов. Клиническое использование таких мембран в рутинном диализе не получило широкого распространения. Использование мембран с очень высоким порогом отсека позволяет проходить через нее макромолекулам, задерживая, тем не менее, альбумин. Такие мембраны использовались у пациентов с болезнью легких цепей для освобождения крови от их свободной фракции.
4. **Проницаемость мембран для растворенных веществ и воды.** Проницаемость каждого класса диализных мембран может быть существенно изменена в ходе процесса производства изменением состава полимеров, влияющим на распределение размера пор, или изменением толщины мембраны.
5. **Эффективность мембран в сравнении с уровнем потока.** Способность диализатора удалять низкомолекулярные вещества, такие как мочевина, является, в первую очередь, функцией площади поверхности мембраны, умноженной на проницаемость мембраны. Высокоэффективные диализаторы – это, как правило, большие диализаторы, которые благодаря большой поверхности имеют высокую способность удалять мочевину. Высокоэффективные диализаторы могут иметь малые или большие поры, и соответственно, низкий

или высокий клиренс веществ большей молекулярной массы, таких как β_2 -микроглобулин (МВ = 11800). Высокопоточные мембраны имеют крупные поры, которые позволяют проходить по ним большим молекулам. Обычно клиренсы по β_2 -микроглобулину не представляются в описаниях диализатора; высокоэффективные мембраны имеют высокую проницаемость для воды с коэффициентами ультрафильтрации (K_{UF}) выше 10 мл/ч/мм рт. ст. и как правило, выше 20 мл/ч/мм рт. ст.

В. Интерпретация описаний диализаторов. Информация о диализаторе обычно содержит K_{UR} клиренсы по мочеvine, креатинину, витамину B_{12} и фосфатам (иногда β_2 -микроглобулину), площадь поверхности мембраны, объем заполнения, длину волокон и толщину стенки волокна (табл. 4.1).

1. K_{UF} . K_{UF} , как определено в главе 3, равен профильтрованному объему воды плазмы в мл/ч на каждый миллиметр Нг трансмембранного давления (ТМД). Диализные мембраны можно разделить на низко- и высокопоточные в соответствии с их K_{UF} и клиренсом высокомолекулярных веществ. Не существует общепринятой классификации, но, как правило, диализаторы с $K_{UF} < 8$ мл/ч/мм рт. ст. можно отнести к низкопоточным, а с $K_{UF} > 20$ мл/ч/мм рт. ст. – к высокопоточным. Остальные диализаторы остаются в промежуточной зоне; большую их часть можно отнести к высокопоточным благодаря способности пропускать β_2 -микроглобулин.

Для диализатора с K_{UF} 2,0 для удаления 1000 мл/ч потребуется ТМД 500 мм рт. ст. С другой стороны, при $K_{UF} = 8$ необходимо ТМД только 125 мм рт. ст. Если K_{UF} высокий, небольшие ошибки в установке ТНД приведут к большим ошибкам в количестве удаленного ультрафильтрата. По этой причине диализаторы с K_{UF} выше 6,0 (особенно выше 8,0) следует использовать только в аппаратах с точным контролем ультрафильтрации.

Величину K_{UF} производитель обычно указывает для условий *in vitro*, на практике *in vivo* K_{UF} несколько ниже (на 5–30%). Некоторые производители публикуют оба значения: K_{UF} *in vitro* и ожидаемый K_{UF} *in vivo*. В табл. 4.1 представлено, как правило, K_{UF} *in vitro*.

2. **Клиренс.** По аналогии с почками эффективность удаления растворенных веществ может быть выражена в терминах клиренса. Его можно определить как объем крови (плазмы), из которого растворенное вещество удаляется за единицу времени при прохождении через диализатор. Клиренс выражается как:

$$K_s = Q_B \frac{(C_{bi} - C_{bo})}{C_{bi}},$$

где K_s – клиренс растворенного вещества S, C_{bi} – концентрация вещества в крови на входе в диализатор (артериальная), C_{bo} – концентрация вещества в крови на выходе из диализатора (венозная), Q_B – скорость кровотока.

- а) **Коэффициент массопереноса (K_0A).** K_0A – это максимальный теоретически клиренс диализатора в мл/мин для данного раствора при бесконечных скоростях тока крови и диализата. Для любой данной мембраны K_0A будет пропорциональным площади поверхности мембраны, хотя прирост K_0A будет уменьшаться для очень больших поверхностей мембраны. K_0A для мочевины является мерой эффективности диализатора по удалению мочевины и других веществ похожего молекулярного веса.

Диализаторы с K_0A по мочеvine меньше 500 следует использовать как низкоэффективные только для небольших пациентов. Диализаторы с K_0A

Производитель	Модель		Площадь поверхности (м ²)	Материал мембраны	Метод стерилизации	Производительность				Объем заполнения (мл)
						K _{UF} (мл/ч на мм рт. ст.)	Urea CI Q _B = 200 мл/мин	Urea CI Q _B = 300 мл/мин	K _{DA} (мл/мин)	
ASAHI	PAN	65DX	1,3	Polyacrylonitrile	ETO	29,0	181	231	635	100
		85DX	1,7	Polyacrylonitrile	ETO	38,0	190	251	839	124
		110DX	2,2	Polyacrylonitrile	ETO	49,0	193	260	955	161
	APS	550S	1,1	Polysulfone	Gamma	50,0	180	226	619	66
		650S	1,3	Polysulfone	Gamma	57,0	186	240	731	80
		900S	1,8	Polysulfone	Gamma	68,0	192	258	911	105
		1050S	2,1	Polysulfone	Gamma	75,0	193	261	955	114
		15R	1,5	Polysulfone	Gamma	63,0	196		1138	82
	Rexeed	18R	1,8	Polysulfone	Gamma	71,0	198		1367	95
		21R	2,1	Polysulfone	Gamma	74,0	199		1597	112
		25R	2,5	Polysulfone	Gamma	80,0	199		1597	128
		25S	2,5	Polysulfone	Gamma	80,0	199		1597	128
	ViE	13	1,3	Polysulfone-vitamin E	Gamma	37,0	183		670	80
		15	1,5	Polysulfone-vitamin E	Gamma	40,0	187		755	90
		18	1,8	Polysulfone-vitamin E	Gamma	43,0	190		839	105
		21	2,1	Polysulfone-vitamin E	Gamma	45,0	192		911	114
B BraunAvitum AG	Diacap	LOPS 10	1,0	Polysulfone	Gamma	6,8	176	217	562	58
		LOPS 10	1,2	Polysulfone	Gamma	7,9	183	233	670	68
		LOPS 10	1,5	Polysulfone	Gamma	9,8	189	240	809	90
		LOPS 10	1,8	Polysulfone	Gamma	12,3	192	253	911	104
		LOPS 10	2,0	Polysulfone	Gamma	13,7	194	258	1005	113
		HIPS 10	1,0	Polysulfone	Gamma	34,0	180	223	619	58
		HIPS 12	1,2	Polysulfone	Gamma	42,0	186	238	731	68
		HIPS 15	1,5	Polysulfone	Gamma	50,0	190	245	839	90
		HIPS 18	1,8	Polysulfone	Gamma	55,0	192	250	911	110
		HIPS 20	2,0	Polysulfone	Gamma	58,0	194	253	1005	121
	xevonta	Lo 10	1,0	Polysulfone	Gamma	8,0	184	236	680	61

ТАБЛИЦА
4.1

Технические характеристики выбранных диализаторов и гемофильтров (продолжение)

Производитель	Модель	Площадь поверхности (м²)	Материал мембраны	Метод стерилизации	Производительность				Объем заполнения (мл)	
					K _{UF} (мл/ч на мм рт. ст.)	Urea CI Q _B = 200 мл/мин	Urea CI Q _B = 300 мл/мин	K ₀ A (мл/мин)		
BAXTER	PSN	Lo 12	1,2	Polysulfone	Gamma	9,0	189	249	812	74
		Lo 15	1,5	Polysulfone	Gamma	10,0	194	267	1083	97
		Lo 18	1,8	Polysulfone	Gamma	12,0	196	276	1292	110
		Lo 20	2,0	Polysulfone	Gamma	14,0	198	281	1450	125
		Lo 23	2,3	Polysulfone	Gamma	15,0	199	285	1614	141
		Hi 10	1,0	Polysulfone	Gamma	58,0	186	241	847	61
		Hi 12	1,2	Polysulfone	Gamma	69,0	191	255	1003	74
		Hi 15	1,5	Polysulfone	Gamma	87,0	197	272	1312	97
		Hi 18	1,8	Polysulfone	Gamma	99,0	198	281	1536	110
		Hi 20	2,0	Polysulfone	Gamma	111,0	199	287	1725	125
	CA	120	1,2	Polysynthane	ETO	6,7	180	228	619	75
		140	1,4	Polysynthane	ETO	7,6	184	237	689	84
		110	1,1	Cellulose acetate	ETO or Gamma	5,3	176	215	562	74
		130	1,3	Cellulose acetate	ETO or Gamma	5,6	179	229	604	85
	CA-HP	150	1,5	Cellulose acetate	ETO or Gamma	7,2	185	238	709	98
		170	1,7	Cellulose acetate	ETO or Gamma	7,6	194	247	1005	110
		190	1,9	Cellulose acetate	ETO or Gamma	10,1	198		1367	133
		90	0,9	Cellulose diacetate	ETO	7,3	172	213	515	60
		110	1,1	Cellulose diacetate	ETO	7,7	177	227	575	70
		130	1,3	Cellulose diacetate	ETO	9,1	186	240	731	80
		150	1,5	Cellulose diacetate	ETO	10,2	187	245	755	95
		170	1,7	Cellulose diacetate	ETO	10,0	192	259	911	105

BELLCO-SORIN	DICEA	210	2,1	Cellulose diacetate	ETO
		90G	0,8	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
		110G	1,1	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
		130G	1,3	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
		150G	1,5	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
		170G	1,7	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
		210G	2,1	Cellulose diacetate	ETO or Gamma
	TRICEA	110G	1,1	Cellulose triacetate	Gamma
		150G	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
		190G	1,9	Cellulose triacetate	Gamma
		210G	2,1	Cellulose triacetate	Gamma
	EXELTRA	150	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
		170	1,7	Cellulose triacetate	Gamma
		190	1,9	Cellulose triacetate	Gamma
		210Plus	2,1	Cellulose triacetate	Gamma
	SYNTRA	120	1,2	Polyethersulfone	Gamma
		160	1,6	Polyethersulfone	Gamma
	BLS	512	1,3	Polyethersulfone	Gamma or Heat
		514	1,4	Polyethersulfone	Gamma or Heat
		517	1,7	Polyethersulfone	Gamma or Heat
		812	1,2	Polyethersulfone	Gamma or Heat
		814	1,4	Polyethersulfone	Gamma or Heat
		816	1,6	Polyethersulfone	Gamma or Heat

13,2	194	266	1005	125
6,8	173	214	526	60
8,4	179	229	604	70
10,0	186	239	731	80
11,4	189	248	809	95
12,5	191	260	873	105
15,5	196	268	1138	125
25,0	188	259	781	65
29,0	197	278	1233	90
37,0	198	284	1367	115
39,0	199	287	1597	125
31,0	193	262	955	95
34,0	196	268	1138	105
36,0	197	273	1233	115
47,0	199		1597	125
58,0	185	238	709	87
73,0	190	253	839	117
10,0		226	599	77
12,0		229	621	85
17,0		234	662	99
51,0		241	726	73
61,0		246	778	85
68,0		250	824	94

ТАБЛИЦА
4.1

Технические характеристики выбранных диализаторов и гемофильтров (продолжение)

Производитель	Модель		Площадь поверхности (м ²)	Материал мембраны	Метод стерилизации	Производительность				Объем заполнения (мл)
						K _{UF} (мл/ч на мм рт. ст.)	Urea CI Q _B = 200 мл/мин	Urea CI Q _B = 300 мл/мин	K _{DA} (мл/мин)	
FRESENIUS	F	819	1,9	Polyethersulfone	Gamma or Heat	80,0		255	888	109
		4HPS	0,8	Polysulfone	Steam	8,0	170	190	494	51
		5HPS	1,0	Polysulfone	Steam	10,0	179	217	604	63
		6HPS	1,3	Polysulfone	Steam	13,0	186	237	731	78
		7HPS	1,6	Polysulfone	Steam	16,0	188	240	781	96
		8HPS	1,8	Polysulfone	Steam	18,0		252	849	113
		10HPS	2,1	Polysulfone	Steam	21,0		259	945	132
		Optiflux F 160NR	1,5	Polysulfone	e-Beam	45,0		266	1064	84
		180A	1,8	Polysulfone	e-Beam	55,0		274	1239	105
		200A	2,0	Polysulfone	e-Beam	56,0		277	1321	113
	FX	200NR	2,0	Polysulfone	e-Beam	56,0		277	1321	113
		250NR	2,5	Polysulfone	e-Beam	107,0	198	286	1662	135
		50S	1,0	Polysulfone	Steam	30,0	178		589	63
		60S	1,3	Polysulfone	Steam	40,0	185		709	82
		70S	1,6	Polysulfone	Steam	50,0	190		839	98
		40	0,6	Polysulfone	Steam	20,0	170		494	32
		50	1,0	Polysulfone	Steam	33,0	189		809	53
		60	1,4	Polysulfone	Steam	46,0	193		955	74
		80	1,8	Polysulfone	Steam	59,0		276	1292	95
		100	2,2	Polysulfone	Steam	73,0		278	1351	116
GAMBRO	Polyflux	14S	1,4	Polyamide blend	Steam	62,0	186	242	731	102
		17S	1,7	Polyamide blend	Steam	71,0	191	254	873	121
		21S	2,1	Polyamide blend	Steam	83,0		267	1083	152
		24S	2,4	Polyamide blend	Steam	60,0		274	1239	165
		140H	1,4	Polyamide blend	Steam	52,0	193	261	955	75
		170H	1,7	Polyamide blend	Steam	65,0	195	268	1065	94

HOSPAL	Nephral ST	210H	2,1	Polyamide blend	Steam
		17R	1,7	Polyamide blend	Steam
		21R	2,1	Polyamide blend	Steam
		24R	2,4	Polyamide blend	Steam
		14L	1,4	Polyamide blend	Steam
		17L	1,7	Polyamide blend	Steam
		21L	2,1	Polyamide blend	Steam
		6L/6LR	1,4	Polyamide blend	Steam
		8L/8LR	1,7	Polyamide blend	Steam
		10L/10LR	2,1	Polyamide blend	Steam
IDEMSA	MHP	200	1,1	Polyacrylonitrile	Gamma
		300	1,3	Polyacrylonitrile	Gamma
		400	1,7	Polyacrylonitrile	Gamma
		500	2,2	Polyacrylonitrile	Gamma
		120	1,2	Polyethersulfone	Gamma
		140	1,4	Polyethersulfone	Gamma
		160	1,6	Polyethersulfone	Gamma
NIPRO ^a	Surelyzer PES	180	1,8	Polyethersulfone	Gamma
		200	2,0	Polyethersulfone	Gamma
		110DH	1,1	Polyethersulfone	Gamma
	Sureflux	150DH	1,5	Polyethersulfone	Gamma
		190DH	1,9	Polyethersulfone	Gamma
		150L	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
		150E	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
	FB	150U	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
		150UH	1,5	Cellulose triacetate	Gamma
	Surelyzer PES	150DL	1,5	Polyethersulfone	Gamma
NIKKISO	FLX	15GW	1,5	Polyester polymer alloy	Gamma
		18GW	1,8	Polyester polymer alloy	Gamma
	FDX	150GW	1,5	Polyester polymer alloy	Gamma
		180GW	1,8	Polyester polymer alloy	Gamma
	FDY	150GW	1,5	Polyester polymer alloy	Gamma

78,0		282	1487	120
71,0		254	874	121
83,0		267	1083	152
77,0		274	1239	165
10,0		252	849	81
12,5		264	1027	104
15,0		275	1265	123
8,6		242	736	115
11,3		253	861	125
14,0		263	1010	156
33,0	173	216	526	64
40,0	181	231	635	81
50,0	189	250	809	98
65,0	195		1065	126
29,0	180	220	619	71
33,0	182	224	652	81
37,0	186	233	731	88
44,0	193	245	955	104
50,0	195	251	1065	112
32,0	187		755	68
43,0	195	249	1065	93
55,0	198		1367	118
12,8		249	812	90
20,5		250	824	90
29,8		263	1010	90
50,1		270	1145	90
16,0		231	637	90
39,0	193		955	92
47,0	197		1233	108
50,0	190		839	91
57,0	192		911	108
52,0	191		873	91

ТАБЛИЦА
4.1

Технические характеристики выбранных диализаторов и гемофильтров (окончание)

Производитель	Модель		Площадь поверхности (м ²)	Материал мембраны	Метод стерилизации	Производительность			
						K _{UF} (мл/ч на мм рт. ст.)	Urea CI Q _B = 200 мл/мин	Urea CI Q _B = 300 мл/мин	K _{DA} (мл/мин)
NEPHROS	OLpur MD	180GW	1,8	Polyester polymer alloy	Gamma	59,0	193		955
		190	1,9	Polyethersulfone	E-beam	90,0	283 ^b		1527
		220	2,2	Polyethersulfone	E-beam	105,0	291 ^b		1976
TORAY	B1-H		1,0	PMMA	Gamma	9,0	169		484
			1,3	PMMA	Gamma	12,0	180		619
			1,6	PMMA	Gamma	14,0	187		755
			1,0	PMMA	Gamma	7,0	175		550
			1,3	PMMA	Gamma	8,8	184		689
	B3		1,6	PMMA	Gamma	8,7	188		781
			2,0	PMMA	Gamma	11,0	193		955
			1,3	PMMA	Gamma	26,0	182		652
			1,6	PMMA	Gamma	33,0	189		809
			2,1	PMMA	Gamma	41,0	194		1005
	BK-P		1,3	Polysulfone	Gamma	47,0	192		911
			1,6	Polysulfone	Gamma	50,0	194		1005
			1,8	Polysulfone	Gamma	52,0	197		1233
	BS								

Примечание. Помимо вышеуказанных фильтров, изготовленных из целлюлозного материала в виде полисинтана и различных ацетатных солей целлюлозы, все остальные фильтры изготовлены из синтетического материала. Все фильтры, перечисленные выше, состоят из полых волокон.

^a — CI/K_{DA} данные при Q_{UF} 10 мл/мин; ^b — CI/K_{DA} данные при Q_B = 200 мл/мин.

CI — клиренс; E-beam — электронно-лучевой; ETO — этиленоксид; Gamma — гамма-облучение; HD — гемодиализ; HDF — гемодиофильтрация; HF — гемофильтрация; K_{DA} — суммарный коэффициент массопереноса для мочевины; K_{UF} — коэффициент ультрафильтрации; PMMA — полиметилметакрилат; Q_B — скорость кровотока; Q_{UF} — скорость введения субстрата.

в диапазоне 500–800 представляют диализаторы средней эффективности для стандартного лечения. Диализаторы с K_0A выше 800 используются как высокоэффективные, хотя этот термин относителен. Многие современные повседневно используемые диализаторы имеют K_0A в диапазоне 1200–1600 мл/мин.

- (1) **Клиренс по мочеvine.** Представляемый производителями клиренс по мочеvine получен в условиях *in vitro*. Обычно представлены значения клиренса при токе «крови» в 200, 300 и 400 мл/мин. Величины клиренса в спецификациях обычно выше тех, что можно получить при реальном измерении, но они полезны для сравнения диализаторов.
- b) **Клиренс креатинина.** Некоторые производители представляют клиренс креатинина (МВ 113). Обычно он составляет 80% от клиренса по мочеvine и не дает дополнительной клинической информации, поскольку эти величины пропорциональны независимо от мембраны или типа диализатора.
- c) **Клиренс по фосфатам.** Благодаря растущему интересу к предотвращению гиперфосфатемии для улучшения клинических исходов некоторые производители начали оптимизировать клиренсы фосфатов. Они обычно указываются в спецификациях. Главным барьером для удаления фосфатов является быстрое падение их концентрации в сыворотке в начале сеанса. Поэтому оптимизацией мембраны можно достичь лишь небольшого улучшения в удалении фосфатов, но оно не является ничтожным.
- d) **Клиренс по витамину B_{12} и β_2 -микроглобулину.** Эти клиренсы *in vitro* являются показателями прохождения высокомолекулярных веществ через мембрану. В последнее время общепринятой является оценка клиренса по β_2 -микроглобулину (молекулярный вес 11800), поскольку витамин B_{12} удаляется как низко- так и высокопроницаемыми диализаторами. Измерение клиренса по витамину B_{12} составляет проблему, и его результаты часто не представляются. Одной из проблем, которая связана с увеличением проницаемости мембраны для увеличения удаления β_2 -микроглобулина, является рост потерь альбумина. В свою очередь, это происходит из-за неоднородности размера пор в таких мембранах. Современные «нанотехнологии» обеспечивают создание высокопоточных мембран с высоким уровнем удаления β_2 -микроглобулина при приемлемо низких потерях альбумина.
3. **Площадь поверхности мембраны.** Площадь поверхности мембраны для большинства диализаторов адаптирована для лечения взрослых пациентов и составляет от 0,8 до 2,5 м². Многие компании производят диализаторы меньшего размера, которые доступны для педиатрических пациентов. Диализаторы с большой площадью поверхности обычно имеют высокие клиренсы по мочеvine, хотя дизайн диализатора и толщина мембраны также имеют значение. Исторически площадь поверхности играла роль в вопросах биосовместимости, особенно для диализаторов из незамещенной целлюлозы. Этот аспект менее значим для современных диализаторов с синтетической мембраной.
4. **Объем заполнения.** Объем заполнения для большинства диализаторов составляет от 60 до 120 мл и зависит от площади поверхности мембраны. Следует помнить, что объем заполнения магистралей составляет 100–150 мл, следовательно, общий объем заполнения экстракорпорального контура находится в диапазоне 160–270 мл. Этот объем имеет значение в педиатрической практике и для очень маленьких взрослых пациентов.

5. **Длина капилляров и толщина их стенки.** Эта информация имеет малое клиническое значение. Оба параметра связаны со скоростью потока крови, что, в свою очередь, влияет на эффективность диализатора.
6. **Тип стерилизации.** Имеются четыре основных метода стерилизации: поток электронов, гамма-излучение, стерилизация паром или газом этиленоксид. Использование этиленоксида теряет популярность а) из-за редких тяжелых анафилактических реакций в ходе диализа у некоторых пациентов, имеющих аллергию к этиленоксиду, и б) загрязнения окружающей среды.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Axley B, et al. Venous needle dislodgement in patients on hemodialysis. *Nephrol Nursing J.* 2012; 39: 435–444.
- Core Curriculum for the Dialysis Technician 5th Edition.* Medical Education Institute, Madison, WI, 2013.
- Forsberg U, et al. A high blood level in the venous chamber and a wet-stored dialyzer help to reduce exposure for microemboli during hemodialysis. *Hemodial Int.* 2013; 17: 612–617.
- Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int.* 1995; 48: 244–250.
- Misra M. Core curriculum: The basics of hemodialysis equipment. *Hemodial Int.* 2005; 9: 30–36.
- Ribitsch W, et al. Prevalence of detectable venous pressure drops expected with venous needle dislodgement. *Semin Dial.* 2014; 28.
- VA Patient Safety Advisory. *Bleeding Episodes During Hemodialysis.* AD09-02. U.S. Veterans Administration Warning System. October 21, 2008. <http://www.patientsafety.va.gov/docs/alerts/BleedingEpisodesDuring-DialysisAD09-02.pdf>. Accessed March 27, 2014.

Интернет-ссылки

Dialyzer K_{DA} calculator. <http://www.hdcn.com/calc.htm>.

I. ПРОИЗВОДСТВО ВОДЫ ДЛЯ ДИАЛИЗА. Пациент контактирует со 120–200 литрами диализирующего раствора каждый сеанс диализа. Любые низкомолекулярные загрязнители диализного раствора могут легко проникать в кровь и накапливаться в теле в условиях отсутствия почечной экскреции. Следовательно, важна химическая и микробиологическая чистота диализного раствора для предотвращения неблагоприятных последствий. Диализный раствор готовится из очищенной воды и концентратов; последние содержат электролиты, необходимые для создания назначенного состава раствора. В большинстве случаев используются коммерчески доступные концентраты, и их чистота обеспечивается соответствующим регламентом. За чистоту воды, используемой для приготовления диализного раствора или растворения концентратов из порошка, ответственен диализный центр.

A. Загрязнения воды опасны для диализных пациентов. Некоторые вещества, добавляемые в муниципальные источники водоснабжения для обеспечения их безопасности, не представляют риска для здоровых лиц в используемых концентрациях, но могут нанести вред пациентам с почечной недостаточностью, если не очистить от них воду для диализа. Следовательно, все муниципальные источники воды следует рассматривать как содержащие опасные для диализных пациентов вещества, и во всех диализных центрах необходимы системы очистки воды, получаемой из муниципальных источников, перед приготовлением диализного раствора. Ниже перечислены наиболее типичные вещества. Более подробное обсуждение представлено в рекомендованной литературе.

1. **Алюминий.** Соединения алюминия добавляются в качестве осветляющего агента во многие муниципальные источники водоснабжения (алюминий сульфат используется для удаления взвешенных частиц). Алюминий вызывает костную патологию, прогрессирующую и часто фатальную нейропатию, известную как диализная энцефалопатия, и анемию.
2. **Хлорамин.** Хлорамин добавляется в воду для предотвращения роста бактерий. Он вызывает генетическую анемию.
3. **Фториды.** Фториды добавляются в воду для профилактики дефицита фтора. Значительное количество фторидов может смываться в воду из перегруженных деионизаторов и вызывать тяжелый зуд, тошноту и фатальную фибрилляцию желудочков.
4. **Медь и цинк.** Эти металлы могут поступать в воду из труб и фитингов и вызывать гемолитическую анемию. В определенных обстоятельствах тем же путем могут поступать свинец и алюминий.

5. **Бактерии и эндотоксины.** Вода, используемая для приготовления диализного раствора, и сам диализный раствор подвержены микробиологическому загрязнению бактериями и их эндотоксинами. Эндотоксины, их фрагменты и другие продукты жизнедеятельности бактерий, такие как короткие фрагменты бактериальной ДНК (молекулярный вес некоторых из них меньше 1250 Да), могут проходить через диализные мембраны и проникать в кровоток, провоцируя пирогенные реакции и другие нежелательные эффекты. Вещества, добавляемые в муниципальную воду для подавления бактериального роста, удаляются системой очистки воды, что подчеркивает важность предотвращения бактериального роста в очищенной воде.
 6. **Токсины из сине-зеленых водорослей.** Загрязнение муниципальных источников воды другими микробными продуктами, такими как микроцистины из сине-зеленых водорослей, также могут быть токсичными для диализных пациентов (Carmichael, 2001). Диализные центры должны учитывать риски присутствия таких токсинов, особенно в районах сезонного «цветения» воды.
- В. Требования к воде для диализа и диализным растворам**
1. **Стандарты качества для воды.** Международная организация по стандартизации (ISO) разработала минимальные стандарты по чистоте воды для диализа и конечных диализных растворов. Эти стандарты адаптированы ААМІ как национальный стандарт для США и поддерживаны регуляторными организациями во многих странах. Стандарты устанавливают максимальные уровни веществ, известных как токсичные для диализных пациентов, веществ, известных как токсичные для общей популяции, и максимальные уровни для бактерий и их эндотоксинов. Текущие рекомендации требуют, чтобы вода содержала менее 100 колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) для бактерий и менее 0,25 эндотоксиновых единиц (EU/мл) для эндотоксинов. Максимальные уровни для конечного диализного раствора составляют 100 КОЕ/мл и 0,5 EU/мл соответственно. При поддержании уровня бактерий и эндотоксинов в диализном растворе ниже этих значений пирогенной реакции не происходит.
 2. **Сверхчистый диализный раствор.** Низкие уровни эндотоксинов и их фрагментов в диализном растворе, не вызывая пирогенных реакций, могут, тем не менее, вносить вклад в хроническое воспаление, что связано с долгосрочной коморбидностью у диализных пациентов. В наблюдательных исследованиях использование так называемых сверхчистых диализных растворов, которые характеризуются уровнем бактерий ниже 0,1 КОЕ/мл и эндотоксинов ниже 0,3 EU/мл, было связано со сниженными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6, лучшим ответом на терапию эритропоэтином и нутритивным статусом (оцененным по уровню альбумина в плазме, более высокому «сухому» весу, окружности мышц предплечья и белковому эквиваленту выведения мочевины). Использование сверхчистого диализного раствора связано со сниженным уровнем β_2 -микроглобулина и пентазида (суррогатный маркер карбонильного стресса), меньшей скоростью падения остаточной функции почек, меньшей сердечно-сосудистой коморбидностью (Susantitaphong, 2013).

Хотя не все указанные преимущества были убедительно подтверждены, многие эксперты считают, что сверхчистый диализный раствор следует применять рутинно. Если сверхчистый диализный раствор желателен для гемодиализа, то для гемodiaфильтрации и других конвективных методик

он обязателен (см. главу 17); в противном случае с диализным/замещающим раствором бактериальные фрагменты будут попадать в кровоток.

- C. **Методы очищения воды для гемодиализа.** Системы для очистки воды состоят из трех частей: предочистка, основная очистка и система распределения до точки использования.

1. **Предочистка.** Компоненты предочистки включают клапаны для смешивания холодной и горячей воды для поддержания постоянства температуры, устройства для предварительной фильтрации, умягчитель и фильтрацию через активированный уголь. Этот каскад разработан для оптимальной обработки воды в основном процессе очищения. Коррекция pH (используя введение соляной кислоты) иногда необходима для снижения избыточной щелочности, которая снижает возможность угля удалять хлор и хлорамины и может привести к повреждению мембраны реверсивного осмоса за счет отложения солей кальция и магния.

a) **Умягчитель воды.** Используется для удаления кальция и магния заменой их на ионы натрия, которыми насыщена ионообменная смола. Ионы натрия заменяют ионы кальция и магния, а также железа и марганца. Умягчитель защищает мембрану реверсивного осмоса от отложений солей с риском быстрого выхода мембраны из строя. Ионообменную смолу необходимо регенерировать обратной промывкой концентрированным раствором хлорида натрия. Во время обратной промывки смола насыщается ионами натрия, которые замещают кальций и магний.

b) **Уголь.** Активированный уголь используется для удаления хлора и хлорамина, которые не удаляются реверсивным осмосом. Угольный фильтр удаляет также небольшие органические соединения, которые могут присутствовать в воде. Хлор может взаимодействовать с органическими веществами в воде, образуя потенциально канцерогенные продукты. Поэтому во многих муниципальных системах водоснабжения хлор в настоящее время заменен на хлорамин. Уголь удаляет хлорамин из воды медленнее, чем хлор, поэтому система, адекватно удаляющая хлор, может недостаточно удалять хлорамин. Хлор и хлорамин могут необратимо повредить мембрану реверсивного осмоса. Важно, что хлорамин может вызывать гемолитическую анемию, поэтому эта часть системы очистки воды должна мониторироваться особенно тщательно. В прошлом некоторые муниципалитеты не извещали диализные центры о замене хлора на хлорамин в водопроводной воде, и вспышки гемолитической анемии иногда были связаны с этими обстоятельствами.

Из-за критической важности удаления хлорамина и связанных органических веществ устанавливаются последовательно два угольных фильтра. Первый карбоновый фильтр будет раньше насыщаться хлораминном, второй фильтр при насыщении первого может быть перемещен на его место. Такая стратегия позволяет последовательно заменять фильтры. Любой насыщенный угольный фильтр следует заменять как можно раньше. Хотя уровни хлора и хлорамина можно измерять раздельно, проще оценивать их общее содержание и производить замену фильтра на основе этих измерений. Если в муниципальной воде содержится хлорамин, измерять уровень общего хлора после первого рабочего фильтра следует перед каждой диализной сменой. Если отмечено прохождение хлора, общий его уровень следует оценить после второго фильтра. Если в этой точке не

выявляется поступление хлора, использование воды можно продолжить, тщательно ее мониторируя. Если общий хлор выявляется после второго фильтра, замену фильтров следует произвести немедленно.

Критическим аспектом правильного функционирования фильтра с активированным углем является время контакта с водой, которое должно составлять не менее 10 минут. Регулярная обратная промывка фильтров водой предотвращает формирование в угольном фильтре каналов, снижающих его эффективность. Оптимальное удаление хлорамина углем может потребовать коррекции pH в источнике воды. Даже после коррекции pH уголь может не обеспечивать адекватное удаление хлорамина, если вода содержит ингибиторы коррозии и другие вещества, мешающие молекулам хлорамина достичь поверхности угля. В этой ситуации может потребоваться использование альтернативных методов удаления хлорамина, таких как введение дисульфата натрия.

2. **Основной процесс очищения воды.** Основным процессом очищения воды почти всегда является реверсивный осмос. Непосредственно перед мембраной реверсивного осмоса обычно устанавливается фильтр, чтобы исключить появление частиц угля и смолы из системы предварительной фильтрации.
 - а) **Обратный осмос.** Очищение достигается фильтрацией воды под высоким давлением через полупроницаемую мембрану, которая задерживает растворенные вещества. Реверсивный осмос задержит более 95% ионных загрязнителей и низкомолекулярных неионных загрязнителей, таких как глюкоза. Кроме того, он является эффективным барьером для бактерий и эндотоксинов. В большинстве случаев реверсивный осмос обеспечивает получение воды достаточного качества для использования в диализе без дальнейшего очищения.
 - б) **Деионизация.** Деионизацию можно использовать как альтернативу обратному осмосу, но чаще она используется как процесс, дополняющий реверсивный осмос. Деионизаторы не удаляют неионные загрязнители, бактерии и эндотоксины. Твердофазные деионизаторы содержат катионные и анионные смолы. Смолы могут располагаться в одном корпусе или в двух раздельно для катионных и анионных смол. Катионные смолы содержат сульфатные группы, которые обеспечивают обмен натрия, кальция, алюминия на ионы водорода. Анионные смолы содержат аммонийные группы, которые заменяют такие анионы, как хлориды, фосфаты и фториды, на гидроксильные ионы. Ионы водорода и гидроксильные ионы, освобождаемые в процессе обмена, образуют воду, в результате чего в воде остается очень мало остаточных ионов. Функция деионизатора контролируется измерением проводимости воды на выходе: чем ниже проводимость, тем меньше ионов остается в воде. Когда смола в баке деионизатора обменивает все доступные ионы водорода и гидроксильные ионы на катионы и анионы воды, ее способность удалять ионы будет исчерпана. Проводимость выходящей воды возрастет, сигнализируя о том, что смолу следует заменить. Важно знать, что насыщенный деионизатор не является неактивным, а быстро освобождает ионы, которые слабее всего закреплены на смоле; в случае продолжения его использования возрастают риски побочных реакций для пациента. Например, отсутствие замены смолы привело к освобождению большого количества фторидов и смерти пациента (Arnow, 1994). Поэтому важно выводить из исполь-

зования деионизатор, как только возрастает кондуктивность выходной воды. Все баки деионизаторов должны быть оборудованы онлайн-мониторами проводимости, обеспечивающими сброс воды при проводимости выше 1 мСм/см (или сопротивлении в 1 МОм·см). Кроме того, некоторые деионизаторы оборудованы световой сигнализацией.

Смола деионизатора предоставляет большую поверхность для роста бактерий. Поскольку все бактериостатические вещества (хлор или хлорамин) удаляются из воды до достижения деионизатора, уровень бактериальной осемененности воды, проходящей через деионизатор, может возрастать. По этой причине после деионизатора располагается ультрафильтр, который удаляет бактерии и эндотоксины, поступающие из бака деионизатора. Некоторые центры предпочитают установку ультрафиолетового излучателя. Однако ультрафиолетовое облучение может увеличить количество липополисахаридов и пептидогликанов в воде в результате разрушения бактерий.

3. **Распределение очищенной воды.** Приготовленную для диализа воду необходимо распределить на все диализные аппараты так, чтобы диализирующий раствор остался свободным от загрязнений. Химические загрязнения можно предотвратить, используя инертные материалы, такие как пластик, для всех компонентов, контактирующих с диализными растворами. Микробиологическое загрязнение можно предотвратить, используя соответствующий дизайн и конструкцию наконечников системы вместе с регулярной дезинфекцией. Система распределения воды монтируется как петля с минимальным количеством изгибов или слепых концов. Если система распределения включает бак для хранения воды (в идеале от использования бака следует отказаться), выбирают бак с минимальным размером, легко доступный для дезинфекции.

Система для хранения и распределения воды проходит регулярную дезинфекцию для предотвращения бактериальной колонизации и минимизации формирования биопленок, которые крайне трудно удалить, если они появляются. При использовании химических дезинфектантов дезинфекция проводится ежемесячно. В настоящее время доступны системы, дезинфицируемые горячей водой или озоном. Они позволяют проводить дезинфекцию чаще, поскольку не требуют промывки от остаточных количеств гербицида. Для подтверждения адекватности дезинфекции проводятся посевы в поисках водных культур и тесты на эндотоксины.

4. **Системы смешивания и распределения бикарбоната.** Эти системы используются для централизованной подачи бикарбонатного раствора, что требует частой дезинфекции, поскольку бикарбонат представляет собой благоприятную среду для бактериальной контаминации.
- D. **Стандарты безопасности и мониторинга.** Требуется тщательное соблюдение процедур и документирование условий функционирования каждой части системы водоподготовки. Как ISO, так и европейские рекомендации представляют стандарты для оборудования, используемого для очистки воды, которое обеспечивает максимум безопасности для пациента. Они включают в себя химическую чистоту воды и диализных растворов. Уровень хлорамина проверяется как минимум ежедневно. Отсутствие других токсичных компонентов также следует подтверждать на регулярной основе. Как воду, так и диализные растворы следует проверять на наличие бактериального роста и присутствие эндотоксинов высо-

кочувствительными методами. Наконец, следует оценивать и состояние пациентов в поисках необъяснимых всплеск гемолитической анемии, пирогенных или других необычных реакций.

В США Форум консультативных советов диализных сетей подготовил инструмент «Набор медицинского директора» для оценки соответствия диализных центров положениям *Conditions for Coverage* (DeOreo, 2012). Этот документ предполагает не только мониторинг различных частей системы водоподготовки, но и требования к удаленному анализу тревог, обучению персонала и планирование мероприятий в случае неблагоприятных событий.

II. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ДИАЛИЗНОГО РАСТВОРА

- A. **Система пропорционирования.** Для снижения стоимости транспортировки диализный раствор производится в концентрированной форме, и аппараты разводят его водой перед направлением в диализатор. Диализные аппараты содержат насосы и системы клапанов, которые обеспечивают подготовку финального диализного раствора смешиванием фиксированных объемов концентратов и подогретой очищенной воды. Или при помощи сервонасосов, работающих под контролем проводимости получаемого раствора. Как обсуждено в предыдущих главах, ионный состав конечного диализного раствора оценивается по кондуктивности, которая поддерживается в очень узком диапазоне. Пока кондуктивность остается в заданном диапазоне, диализный аппарат направляет диализирующий раствор в диализатор. Если кондуктивность выходит за установленные пределы, звучит тревога, и диализ останавливается.
- B. **Система двойного концентрата для бикарбонатных растворов.** Почти все используемые в настоящее время растворы являются бикарбонатными. Это порождает вопросы в отношении растворимости. Если произвести раствор бикарбоната с концентрацией в 30 ммоль, pH будет близок к 8,0. При этом уровне pH кальций и магний осаждаются из раствора, что понижает их концентрацию, а также приводит к кальцификации магистралей диализного аппарата. Для того чтобы обойти проблемы осаждения кальция и магния, системы бикарбонатного диализа используют два концентрата: бикарбонатный и кислотный. Кислотный концентрат содержит небольшое количество уксусной или лимонной кислоты, а также натрия, калий, кальций, магний, хлориды и в качестве опции декстрозу. Низкий pH кислотного концентрата поддерживает кальций и магний в растворе даже в концентрированных формах.

Специально разработанные двойные системы пропорционирования последовательно смешивают два концентрата с очищенной водой для получения конечного диализного раствора. Во время смешивания небольшое количество уксусной кислоты в кислотном концентрате (около 2–4 ммоль/л) реагирует с эквивалентным количеством бикарбоната в бикарбонатном концентрате, образуя диоксид углерода. Это понижает pH конечного бикарбонат-содержащего раствора примерно до 7,0–7,4. При этом уровне pH кальций и магний в растворе остаются растворенными. Соотношение кислотного концентрата к бикарбонатному и воде в различных системах пропорционирования зависит от производителя. Жидкие кислотные концентраты сконцентрированы до кратности 35 или 45. Соответственно, и бикарбонатный концентрат имеет разные концентрации. Поэтому важно использовать концентраты разных производителей в соответствии с разработанным соотношением пропорционирования в данном аппарате.

Уровень бикарбоната отображается на мониторе во многих диализных аппаратах. Это позволяет скорректировать уровень бикарбоната, изменяя соотношение пропорционирования. В этой величине не принимается во внимание количество ацетата натрия, которое образуется в качестве реакции между уксусной кислотой и эквивалентным количеством бикарбоната. Это количество ацетата метаболизируется в теле в эквивалентное количество бикарбоната. Таким образом, фактическое содержание оснований в диализате будет выше, чем показано на мониторе (DeOreo, 2012). Для большинства жидких кислотных концентратов, содержащих уксусную кислоту, ее количество, и следовательно, присутствие ацетата в диализирующем растворе после смешивания обычно составляет 4 ммоль/л.

C. Сухие концентраты

1. **Бикарбонат.** В некоторых аппаратах жидкий бикарбонатный концентрат заменен на картридж, содержащий сухой бикарбонат натрия. Использование сухих бикарбонатных картриджей снимает проблему бактериального роста в бикарбонатных концентратах и обеспокоенность в отношении последующего загрязнения конечного диализного раствора.
2. **Кислота (лимонная кислота и диацетат натрия).** Хотя уксусная кислота является жидкостью, сухой кислотный концентрат можно произвести, используя или лимонную кислоту, или натрия диацетат. Низкая концентрация цитрата в диализном растворе может связывать кальций плазмы, который прикрепляется к диализной мембране, препятствуя коагуляции и несколько улучшая клиренс диализатора, а также увеличивая возможную кратность повторного использования диализатора. В случае использования сухого кислотного концентрата, содержащего лимонную кислоту (0,8 ммоль/л) и небольшое количество уксусной кислоты (0,3 ммоль/л), после смешивания формируется раствор, который эквивалентен дополнительному уровню бикарбоната в 2,7 мЭкв/л.

Диацетат натрия является соединением, содержащим уксусную кислоту и ацетат натрия. Кислотный концентрат с использованием диацетата натрия обычно содержит двойное количество ацетата в конечном диализном растворе в сравнении с концентратом, использующим уксусную кислоту. Важно учитывать эту относительно высокую концентрацию ацетата (до 8 ммоль/л) в качестве дополнительного источника генерации бикарбоната в теле пациента (Kohn, 2012).

- D. **Конечный состав диализного раствора.** Диапазоны компонентов диализного раствора представлены в табл. 5.1. Концентрацию натрия, калия и кальция можно изменять, используя различные кислотные концентраты или добавляя соли этих катионов к соответствующим кислотным концентратам перед их использованием. Кроме того, некоторые диализные аппараты позволяют менять концентрацию натрия в растворе в ходе индивидуального лечения – практика, известная как профилирование натрия. Профилирование натрия может помочь в борьбе с тенденцией к интрадиализной гипотонии и последиализного чувства истощения у некоторых пациентов, но поскольку средний уровень натрия в диализном растворе увеличивается, это может predisполагать к избыточной задержке жидкости и гипертензии (см. главу 12). Большинство диализных машин позволяет изменять концентрацию бикарбоната без изменения концентрации других компонентов, меняя соотношение в системе пропорционирования. Возможно использование диализного раствора с уровнем бикарбоната от

5.1

Состав стандартного гемодиализного раствора

Компонент	Концентрация (ммоль/л)
Натрий	135–145
Калий	2–3
Кальций	1,25–1,75 (2,5–3,5 мЭкв/л)
Магний	0,5–0,75 (1,0–1,5 мЭкв/л)
Хлориды	98–124
Ацетат ^а	3–8
Цитрат ^а	0,8–1,0 (2,4–3,0 мЭкв/л)
Бикарбонат	25–35
Глюкоза	0–11
pCO ₂	40–110 мм рт. ст.
pH	7,1–7,3

^а — ацетат или цитрат в форме уксусной кислоты, диацетата натрия или лимонной кислоты добавляются в «кислотный концентрат». При смешивании с «бикарбонатным концентратом» ион водорода какой-либо из этих кислот реагирует с бикарбонатом, образуя CO₂ (то есть угольную кислоту) для формирования буферной системы.

20 до 40 ммоль/л; это особенно полезно при частом диализе, при лечении уремических пациентов (например, при отравлении) или при лечении пациентов в алкалозе. При этом происходят незначительные изменения в содержании кальция, магния и калия.

- Е. Дезинфекция диализных аппаратов.** Дезинфекцию диализных аппаратов производят в соответствии с рекомендациями производителей. Входная линия воды дезинфицируется одновременно с дезинфекцией системы водораспределения. В настоящее время доступны аппараты, в которые включены ультрафильтры для удаления бактерий и эндотоксинов. Диализирующий раствор проходит через эти ультрафильтры непосредственно перед поступлением в диализатор. Эти ультрафильтры подлежат замене после определенного количества сеансов или времени использования и дезинфицируются вместе с диализным аппаратом. Такие ультрафильтры облегчают стандартное приготовление сверхчистых диализных растворов.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Arnrow PM, et al. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 339–344.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Quality of Dialysis Fluid for Hemodialysis and Related Therapies, ANSI/AAMI/ISO 11663:2009.* Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2009.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Water for Hemodialysis and Related Therapies, ANSI/AAMI/ISO 13959:2009.* Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2009.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Water Treatment Equipment for Hemodialysis and Related Therapies, ANSI/AAMI/ISO 26722:2009.* Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2009.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Guidance for the Preparation and Quality Management of Fluids for Hemodialysis and Related Therapies, ANSI/AAMI/ISO 23500:2011.* Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2011.
- Canaud B, et al. Microbiologic purity of dialysate: rationale and technical aspects. *Blood Purif.* 2000; 18: 200–213.

- Carmichael WW, et al. Human fatalities from cyanobacteria; chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 663–668.
- Damasiewicz MJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Water quality in conventional and home haemodialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 725–734.
- DeOreo P, et al. Medical Director Toolkit. Developed by the Forum of ESRD Networks' Medical Advisory Council (MAC). 2012. http://esrdnetworks.org/mac-toolkits/download/medical-director-toolkit-2/medical-director-toolkit/at_download/file. Accessed July 27, 2014.
- European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association. European best practice guidelines for haemodialysis, section IV – dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (suppl 7): 45–62.
- Kohn OF, Kjellstrand CM, Ing TS. Dual-concentrate bicarbonate-based hemodialysis: Know your buffers. *Artif Organs.* 2012; 36: 765–768.
- Ledebo I. Ultrapure dialysis fluid – direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif.* 2004; 22 (suppl 2): 20–25.
- Sam R, et al. Composition and clinical use of hemodialysates. *Hemodial Int.* 2006; 10: 15–28.
- Schindler R, et al. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3207–3214.
- Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 438–446.
- Ward DM. Chloramine removal from water used in hemodialysis. *Adv Ren Replac Ther.* 1996; 3: 337–347.
- Ward RA. Ultrapure dialysate. *Semin Dial.* 2004; 17: 489–497.
- Ward RA. Dialysis water as a determinant of the adequacy of dialysis. *Semin Nephrol.* 2005; 25: 102–110.

Артериовенозные фистулы и протезы. Основные положения

Тушар Дж. Вашараджани, Стивен Ву,
Дебора Браун-Майер и Ариф Азиф

I. ВВЕДЕНИЕ: ТИПЫ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА. Артериовенозные (AV) фистулы и протезы являются типичным сосудистым доступом для программного гемодиализа. Формирование AV-фистулы включает создание анастомоза между артерией и веной, что позволяет крови протекать непосредственно из артерии в вену. Традиционно анастомоз создается на предплечье между лучевой артерией и головной веной. Хотя возможно множество вариаций: анастомоз в анатомической табакерке, на предплечье, в области локтевого сгиба или на плече. AV-протез аналогичен фистуле за исключением расстояния между питающей артерией и веной, которые соединены трубкой из материала протеза. Наиболее часто используемым материалом является политетрафторэтилен. Третьим типом доступа является перманентный венозный катетер с муфтами, который обсуждается в соответствующей главе.

AV-фистула не может использоваться немедленно после создания, поскольку ее созревание требует от 6 до 8 недель. В ходе созревания кровотоков по вновь созданной фистуле прогрессивно увеличивается вследствие расширения как артерии, так и вены. Ремоделирование (утолщение стенки фистульной вены), индуцируемое давлением и кровотоком, укрепляет стенку фистулы и ограничивает повреждение стенки и гематомы в зоне пункции диализной иглой, тогда как расширение вены облегчает будущие пунктирования. Протез может использоваться раньше фистулы, как правило, через 1–3 недели после установки.

Хорошо функционирующая фистула остается предпочтительным сосудистым доступом в сравнении с протезом благодаря более низкой частоте инфекции, лучшему сохранению проходимости и общему улучшению выживаемости пациентов. Однако AV-фистула несет в себе проблемы, важной из них является медленное созревание при неудовлетворительном состоянии сосудов, в частности, у пожилых пациентов. Протез может быть лучшим выбором у пациентов со слабо развитой сосудистой системой. При продолжительном использовании протеза происходит расширение вен ниже по кровотоку; иногда эти вены можно использовать для создания AV-фистулы, переводя протез в фистулу.

A. Неинтимальная гиперплазия. Протез является менее приемлемым сосудистым доступом, чем фистула, поскольку создает больший риск неинтимальной гиперплазии. Она развивается в венозном сегменте, следующем за анастомозом «протез–вена». Гиперплазия сужает просвет вены, приводя к ухудшению кровотока и продолжительному кровотечению после удаления диализных игл из-за возрастания давления внутри протеза. В конечном счете это приводит к тромбозу протеза. Причиной ускоренной неинтимальной гиперплазии счита-

ется турбулентный поток в анастомозе и несоответствие в податливости давлению в относительно жестком протезе и более растяжимой вене. Воздействие активированной в ходе сеанса крови может ускорять этот процесс, хотя стеноз в протезе может развиваться и в отсутствие его использования для диализа.

Хотя протез уступает созревшей фистуле в качестве сосудистого доступа, он имеет преимущество перед центральным венозным катетером. Пациенты с фистулами и протезом менее подвержены инфекции, имеют более низкую коморбидность и лучшую выживаемость, чем пациенты с венозными катетерами. Недавно худшие результаты при использовании центральных катетеров связали с предвзятостью отбора (венозные катетеры часто устанавливаются у более коморбидных пациентов), а риск инфицирования венозных катетеров, особенно у пациентов пожилого возраста, оказался относительно низким. Таким образом, в определенных обстоятельствах, обсуждаемых в следующей главе, центральный венозный катетер остается полезным вариантом сосудистого доступа.

II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАВЯТ ЦЕЛЬЮ РАСШИРЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ AV-ФИСТУЛЫ.

Рекомендации KDOQI и инициатива Fistula First (см. web-ссылки) побуждают к созданию AV-фистулы, ставя целью ее использование как минимум у 68% пациентов на диализе. Раннее обращение пациентов с ХБП к нефрологу до старта гемодиализа предоставляет необходимое время для создания AV-фистулы. Это исключает риски, связанные с центральным венозным катетером, который требуется при позднем обращении непосредственно перед стартом диализа. Недавно был предложен экстренный старт перитонеального диализа как начальный метод лечения для пациентов, экстренно нуждающихся в нем. Такой подход позволяет стабилизировать состояние пациента без использования хронического венозного катетера. Одним из ключевых факторов, способствующих увеличению доли AV-фистул, является наличие обученного и квалифицированного сосудистого хирурга, работающего в составе команды.

За последние десятилетия после реализации правительственной программы Fistula First использование фистул в США возросло с 26% до 61%. Многие центры в США и Европе достигли несравненно большей доли (более 90%). В США, однако, частота использования центральных венозных катетеров не снизилась в той мере, как планировалось, что привело к видоизменению целей инициативы Fistula First на Fistula First and catheter last («На первом месте – фистула, на последнем месте – катетер»).

- ## **III. ПОДГОТОВКА СОСУДОВ.**
- У пациентов с прогрессирующей ХБП, ожидающих начала диализа, подкожные глубокие вены на обеих руках следует защищать в ожидании их возможного использования в качестве сосудистого доступа. Соответственно, следует минимизировать пункцию вен и установку периферических инфузионных катетеров на верхних конечностях, особенно в головную вену и в сгибе локтя с обеих сторон. В качестве венозного доступа можно использовать вены на кисти, если это возможно. В связи с риском центрального венозного стеноза не следует использовать подключичные вены, если в этом нет абсолютной необходимости, равно как следует отказываться и от подкожно устанавливаемых центральных венозных магистралей. Лучевую и плечевую артерии следует сохранять для будущего сосудистого доступа; соответственно, эндоваскулярные чрескожные интервенции не следует проводить через эти артерии. Установки эндоваскулярных электродов для имплантируемых кардиальных устройств следует избегать, поскольку это

может негативно сказаться на проходимости сосудов. Кроме того, долгосрочный риск инфекции также может оказаться высоким. Вместо этого у пациентов с ХБП, требующих установки водителя ритма или подобных устройств, целесообразно рассмотреть эпикардиальный подход или подкожную установку электродов.

А. Проект Американской ассоциации нефрологических сестер «Сохрани вену». Эта организация имеет веб-сайт, предлагающий пациент-ориентированную брошюру на английском или испанском языке, описывающую необходимость сохранения вен. Веб-сайт также предлагает пациентам возможность получить браслет с надписью: «Сохраняйте вены. Не используйте для внутривенных введений и забора крови».

IV. ПЛАНИРОВАНИЕ AV-ДОСТУПА

А. Обучение пациента и вопросы времени. Для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 30 мл/мин следует провести обучение в отношении модальностей заместительной почечной терапии, включая перитонеальный диализ и трансплантацию. Пациентам, выбравшим гемодиализ, фистулу следует наложить по меньшей мере за 6 месяцев до планируемого начала диализа. Для пациентов, выбравших перитонеальный диализ, создание AV-фистулы является опцией. Такая резервная фистула иногда создается, чтобы исключить риски, связанные с центральным венозным катетером, если перитонеальный диализ придется на время остановить, например, для замены катетера или из-за нарушения функции или тяжелого перитонита. Однако число перитонитов в настоящее время существенно ниже, чем в прошлом, поэтому большинство центров более не создают резервных фистул. Пациентов, планирующих получить пересадку почки от живого донора в ближайшем будущем, но не требующих диализа, в течение короткого времени можно вести без перманентного доступа. У таких пациентов адекватным является краткосрочное (меньше 6 месяцев) использование перманентного катетера при отсутствии противопоказаний, таких как клапанный порок сердца, предрасполагающий к эндокардитам.

В. Предсказание потребности в диализе. Определить ожидаемое время потребности в диализе не всегда простая задача. Преждевременное создание доступа является, возможно, не всегда обоснованным ресурсом, и многие пожилые пациенты погибают до начала диализа. Один из инструментов, предсказывающий потребность в диализной терапии, разработан Tangri (2011, 2013), хотя это уравнение предсказывает риск развития т-ХПН во временном интервале в три года. Аналогичное предсказательное уравнение, построенное на пациентах мужского пола, ветеранах армии США, было разработано Drawz (2013). Оно предсказывает риск т-ХПН в течение одного года.

V. ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

А. Анамнез. Требуется тщательный сбор анамнеза, особенно в отношении установки центральных венозных катетеров, водителей ритма, подкожных центральных катетеров и сосудистой хирургии. Сопутствующая патология в виде хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета или периферической болезни сосудов может ограничить возможность создания сосудистого доступа. Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью могут не перенести дополнительное увеличение сердечного выброса, требующееся для циркуляции крови по доступу. Пациенты с тяжелыми сосудистыми болезнями вследствие атеросклероза или диабета или пациенты с выраженным повреждением вен на руках или AV-фистулами в прошлом могут не иметь адекватных сосудов для

создания АВ-доступа. Хотя и у таких пациентов АВ-фистулу можно создать на верхних конечностях, используя инновационные хирургические техники.

- В. Физикальное обследование.** Следует проверить и зафиксировать пульс на всех артериях верхней конечности, измерить артериальное давление на обеих руках. Разницу в давлении на двух руках следует рассматривать как нормальную при величине менее 10 мм рт. ст., пограничную – в диапазоне в 10–20 мм рт. ст. и проблемную – больше 20 мм рт. ст. Тест Allen, который оценивает коллатерали между лучевой и локтевой артериями по ладонной арке, выполняется или при физикальном обследовании, или при помощи доплер-УЗИ (см. ниже). Чувствительность теста Allen можно увеличить, комбинируя его с пульс-оксиметрией (Paul and Feeny, 2003). Детали того, как проводить тест Allen, приведены в табл. 6.1. Пациента следует осмотреть на признаки ранее существовавших центральных катетеров, наличие травм или хирургических вмешательств на руках, грудной клетке, шее, включая предшествующие попытки создания АВ-доступа. Наличие отека руки, коллатеральных вен, различие в размерах конечностей должно побудить к обследованию центральных вен.
- С. Визуализирующие исследования.** Рутинное предоперационное картирование руки для оценки вен и артерий помогает в выборе наиболее адекватного подхода и места создания доступа. Использование визуализирующих исследований продемонстрировало увеличение частоты установки хорошо функционирующих фистул.
 - 1. Допплер-УЗИ.** Это исследование, которое может оценить скорость кровотока и внутренний диаметр артерий и периферических вен, следует проводить всем пациентам для определения подходящих для создания доступа артерий и вен. Плохая визуализация центральных вен при доплер-УЗИ является ограничением метода. Лучше всего исследование проводить в операционной после региональной анестезии, поскольку после применения анестезии вены несколько расширяются; в обычных условиях вены могут быть сужены и не визуализируются в достаточной мере.
 - а) Минимальный размер артерий и вен.** Существует противоречивое мнение в отношении питающей артерии и вены для успешного функционирования доступа. Исследования показывают, что просвет вены должен быть не

6.1

Тест Allen (тест на проходимость ладонной дуги)

1. Посадите пациента к себе лицом с вытянутой рукой ладонью вверх
2. Пережмите лучевую и локтевую артерии на запястье
3. Сохраняя прижатие артерий, попросите пациента повторно сжимать и разжимать кулак до побеления ладоней
4. Когда ладони побелеют, отпустите локтевую артерию и наблюдайте за ладонью, станет ли она розовой. Затем отпустите лучевую артерию
5. Повторите шаги 2–4 для лучевой артерии

Интерпретация. Если розовая окраска ладоней возвращается при отпуске артерии, это указывает на ее проходимость и отражает адекватный кровоток. Сохранение бледности в течение 5 секунд и более означает положительный результат теста на недостаточность кровотока по артерии

меньше 2,5 мм (Okada and Shenoy, 2014), а минимальный диаметр артерии составляет 2,0 мм. Меньшие «пограничные» размеры сосудов от 1,5 мм (для артерий и вен) используются для успешного создания фистулы, но требуют участия квалифицированного хирурга (Pirozzi, 2010). Более важным критерием может оказаться способность артерий и вен расширяться после наложения анастомоза, что позволяет кровотоку увеличиваться.

- b) **Тест расширения вен.** Во время доплер-УЗИ проксимальная вена пережимается жгутом; при этом фиксируется увеличение размера. Средняя величина этого увеличения в 50% связана с успешным исходом (Malovrh, 2002).
 - c) **Тест расширения артерий.** Во время доплер-УЗИ исследуется профиль пульса на артерии. В норме он трехфазный в результате периферического сопротивления. Пациента просят сжать кулак на 2 минуты и затем разжать. В результате ответ в виде гиперемии переводит трехфазный профиль пульса в двухфазный у пациентов, способных к нормальной дилатации артерий.
 - d) **Картирование.** Системы головной и локтевой вены следует оценить на предмет непрерывности от отсутствия стриктур. Некоторые хирурги производят картирование с наложенным проксимальным жгутом для расширения и лучшего выявления вен, удобных для создания фистулы.
2. **Венография.** Венографию следует резервировать для оценки центральных вен, особенно у пациентов с трансвенозной установкой водителя ритма, отеками верхних конечностей, коллатеральными венами вокруг плеча или грудной клетки и/или неодинаковыми размерами конечностей. Для проведения венографии используется 30 мл (или меньше) неионного контраста низкой осмолярности, разведенного в соотношении 1:4 для предотвращения нефротоксичности. Неразведенный контраст обычно не требуется для венографии. Венография сама по себе не помогает в оценке артериального дерева.
 3. **Артериография.** Атериография показана при отчетливом снижении или отсутствии пульса в предпочтительной зоне или при разнице в артериальном давлении на двух руках больше чем 20 мм рт. ст.

VI. ВОЗМОЖНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ ФИСТУЛЫ НА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЯХ (См. обзор Okada and Shenoy (2014) – табл. 6.2)

- A. **Фистула на предплечье.** AV-фистулы можно разделить на обычные и транспонированные, в зависимости от соединения артериальной и венозной систем. Обычная фистула создается соединением поверхностной артерии и вены и обычно не требует значимой иммобилизации сосудов. Транспонированная фистула использует более глубокую вену и требует ее перемещения в подкожный туннель для облегчения пункции иглой. В сравнении с обычными фистулами транспонированные являются технически более сложными и требуют большего времени для заживления. Обычная AV-фистула создается, как правило, в рамках одной хирургической процедуры, тогда как транспонированная может потребовать второго этапа.

Как минимум девять возможных мест для создания фистулы можно использовать на верхней конечности. Фистула в анатомической табакерке является дистальным вариантом лучеголовной фистулы, создаваемой между коротким и длинным сухожилиями экстензора большого пальца. Классическая лучеголовная фистула на запястье *Brescia-Cimino* (рис. 6.1) формируется на недоминантной руке и является предпочтительным доступом. Другие фистулы

ТАБЛИЦА

6.2

Места создания артериовенозной фистулы на верхних конечностях

Типичные

В анатомической табакерке (наиболее дистальная)

Лучеголовная (радиоцефальная) или Brescia—Cimino (лучевая артерия с головной веной предплечья на запястье)

Локтевая артерия с базилярной веной предплечья (менее типично)

Плечевая артерия с головной веной (на локтевом сгибе)

Транспонированные

Базилярная вена предплечья к лучевой артерии на запястье

Базилярная вена предплечья к плечевой артерии (конфигурация петли)

Головная вена предплечья к плечевой артерии (конфигурация петли)

Перенесенная базилярная вена в верхней части плеча к плечевой артерии

Перфорирующие вены в проксимальной части предплечья к проксимальной части лучевой артерии (модификация Konner для фистулы Gracz)

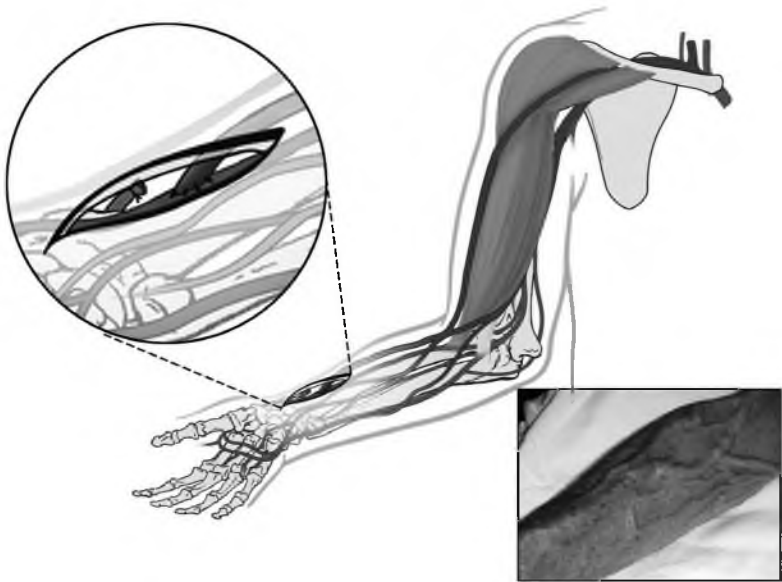


РИСУНОК 6.1. Лучеголовная (радиоцефальная) артериовенозная фистула. Воспроизведено с разрешения из Atlas of Dialysis Vascular Access – <http://www.fistulafirst.org>

на предплечье, такие как соустье между локтевой артерией и базилярной веной, могут рассматриваться при невозможности создания лучеголовной фистулы. Перед рассмотрением плечевой фистулы следует оценить возможность создания транспонированных фистул на предплечье, например, головная вена на

предплечье к проксимальному участку лучевой или плечевой артерии; транспонированная базилярная вена предплечья к лучевой или плечевой артериям. Если создание фистулы на предплечье невозможно, что нередко бывает у пациентов с сахарным диабетом и пожилых пациентов с атеросклерозом, возможными опциями являются: проксимальная часть плечевой артерии – головная вена (рис. 6.2); транспонированная базилярная вена – плечевая артерия (рис. 6.3). Менее типичными возможностями являются фистула Gracz, использующая перфорирующую вену, через которую артериолизируются головная и базилярная вена на предплечье, и плечевая двунаправленная головная фистула (артериолизация головной вены на предплечье и плече). Использование перфорирующей вены было модифицировано (Konner, 1999). Если все места на недоимантной руке исчерпаны, используется доминантная рука.

1. **Первоначальное использование локтевой перфорирующей вены у пожилых пациентов или пациентов с коморбидностью.** У таких пациентов часто находят кальцинированную лучевую артерию с маленьким просветом и толстой стенкой; фистула, питаемая такой артерией, вероятно, будет плохо функционировать. В одном небольшом исследовании (Palmes, 2011) фистула на предплечье у таких пациентов создавалась только если лучевая и локтевая артерии были больше 2 мм диаметром на запястье и не было выявлено кальцификации и сегментарного сужения. Кроме того, диаметр головной вены под наложенным жгутом должен был составлять больше 2,5 мм. В противном случае, если перфорирующая вена присутствовала в локтевом сгибе, а плечевая артерия и головная вена были подходящего диаметра, создавалась AV-фистула на пер-

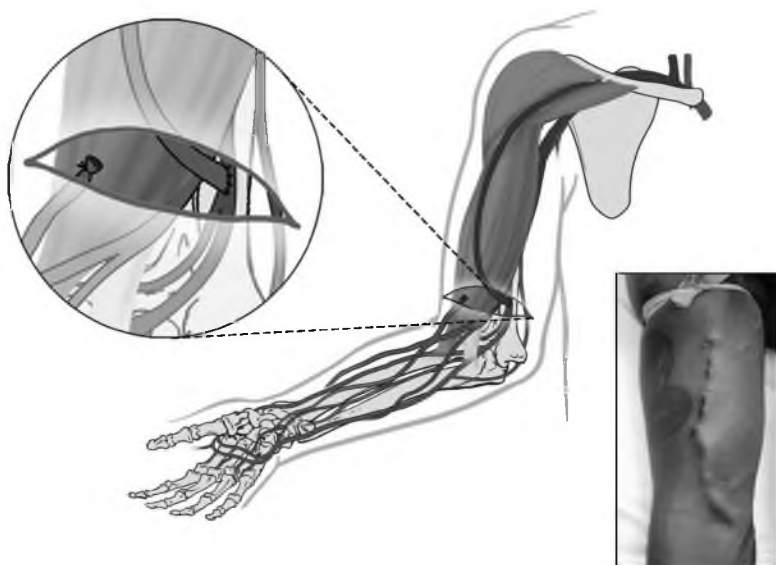


РИСУНОК 6.2. Плечеголовная (брахиоцефальная) артериовенозная фистула. Воспроизведено с разрешения из Atlas of Dialysis Vascular Access – <http://www.fistulafirst.org>

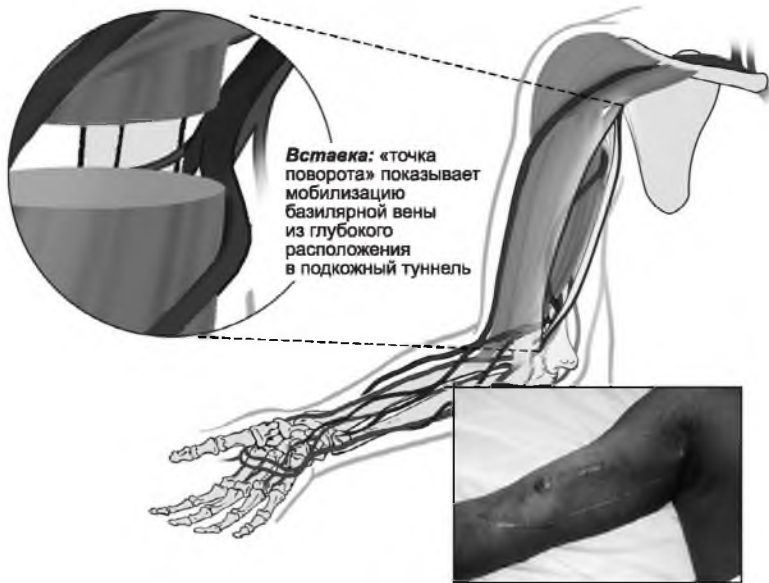


РИСУНОК 6.3. Артериовенозная фистула с базилярной веной, перенесенной к плечевой артерии. Воспроизведено с разрешения из Atlas of Dialysis Vascular Access – <http://www.fistulafirst.org>

форирующей вене в локтевом сгибе с использованием модификации Konnor (см. выше) или подхода Gracz. В группе пожилых пациентов с плохими сосудами при таком подходе проходимость фистул через 24 месяца составляла впечатляющие 78%.

- В. Фистулы на ноге.** AV-фистулы на нижних конечностях создаются редко из-за большей частоты осложнений и худших исходов, но они остаются опцией, если все потенциальные места на верхних конечностях исчерпаны. Возможными местами создания являются фистулы, соединяющие поверхностную бедренную артерию и бедренную вену или подкожную вену и подколенную артерию.
- С. Синдром обкрадывания вследствие размещения фистулы на той же стороне, что и коронарный протез.** В настоящее время у таких пациентов AV-фистулу следует формировать на противоположной руке для предотвращения этой проблемы (Coskun, 2013).

VII. ОПЕРАТИВНАЯ ПРОЦЕДУРА СОЗДАНИЯ AV-ФИСТУЛЫ. Операция по созданию AV-фистулы обычно производится в операционной под местной анестезией. Анастомоз обычно может быть по типу или «бок артерии в бок вены», или «бок артерии в конец вены». В обоих случаях дистальный кровоток по артерии сохраняется. При использовании метода «бок в бок» иногда большее давление может передаваться в дистальную вену, вызывая отек и так называемый синдром красной руки. Анастомоз «бок артерии в конец вены» предотвращает венозную гипертензию в руке, поскольку дистальный участок вены перевязывается. Детали оперативной техники выходят за границы этой книги. Важно подчеркнуть, что формирование AV-фистулы – это не та процедура, которую можно доверить малоопытным хирургам,

но операция, которую следует выполнять хирургу с большим опытом и интересом к выполнению этих иногда сложных и проблемных операций.

- A. **Измерение кровотока по лучевой артерии во время операции.** Обычно кровоток по лучевой артерии составляет 20–30 мл/мин, но увеличивается до 200–300 мл/мин немедленно после создания анастомоза (Kopner, 1999). В одном из исследований измеренный кровоток сразу после операции меньше 120 мл/мин предсказывал последующую несостоятельность фистулы.
- B. **Прогнозирование созревания фистулы вычислительными алгоритмами.** Группа исследователей разработала алгоритм предсказания конечного кровотока по фистуле для различных типов фистул, базируясь на демографических данных и предоперационных измерениях диаметра сосудов и кровотоков (Caroli, 2013). Этот алгоритм еще не используется клинически широко.

VIII. ПЕРИОПЕРАТИВНАЯ ПОМОЩЬ И СОЗРЕВАНИЕ ФИСТУЛЫ. Некоторые центры готовят пациента к созданию AV-фистулы, предлагая пациентам в течение нескольких недель перед операцией давать физическую нагрузку на руку, предполагая, что это может увеличить диаметр вен до требуемого размера в 2,5 мм. После операции руку следует держать в приподнятом состоянии. Следует избегать плотного бинтования руки. Физические упражнения (кистевой эспандер) могут помочь увеличить кровоток и давление в фистуле; считается, что это помогает созреванию фистулы, хотя эта концепция никогда не была подтверждена в рандомизированных исследованиях. Фистулу никогда не следует использовать для венопункции. Кровоток по фистуле следует проверять ежедневно, а в начале чаще, по пальпаторному ощущению шума над местом анастомоза или аускультацией. Врачи, сестры, технический персонал и даже хорошо информированные пациенты должны уметь провести физикальное обследование фистулы. Основы физикального обследования доступа описаны ниже в настоящей главе.

- A. **Правило шестерок.** Все новые фистулы необходимо обследовать в течение 4–6 недель от момента создания на предмет созревания. Ко времени планируемого использования диаметр вены должен быть как минимум 6 мм. Созревшая фистула должна соответствовать «правилу шестерок». Она должна быть 6 мм в диаметре, располагаться на глубине не более 6 мм под кожей, иметь кровоток как минимум 6 мл в минуту и включать в себя прямой сегмент, доступный для пункции как минимум 6 см длиной. Как правило, созревание фистулы должно закончиться к шести неделям после операции.
- B. **Детали созревания фистулы.** Опытный и хорошо тренированный исследователь может клинически разделить созревшую и несозревшую фистулу. Фистуле необходимо дать время для созревания, поскольку попытки пункции несозревшей фистулы могут повлечь за собой гематомы, сдавление сосуда и необратимую потерю фистулы. Первичная невозможность созревания фистулы может быть результатом атеросклеротического повреждения артерии, неадекватного анастомоза, неспособности артерии и/или вены расшириться из-за повреждения сосуда, например, из-за сосудистой кальцификации или склероза. Одной из устранимых причин является наличие множественных ветвей вены, дренирующей фистулу. По этим ветвям может оттекать значительная часть кровотока, ограничивая поток по основному каналу. Перевязка боковых ветвей может обеспечить или ускорить процесс созревания. Если фистула не может быть пунктирована или обеспечить диализную терапию больше чем через 6 месяцев, следует выполнить фистулограмму, для того чтобы найти источник проблем.

IX. ПЕРВОЕ ПРОБНОЕ ПУНКТИРОВАНИЕ НОВОЙ ФИСТУЛЫ. Если физикальное обследование указывает на адекватное созревание фистулы, следующим шагом является пробная пункция.

- A. **День недели.** По возможности пробную пункцию следует выполнить в междуализный день. Это исключит возможные осложнения, связанные с применением гепарина. Если пробное пунктирование невозможно, лучше начинать пункции нового доступа в середине недели. Это помогает минимизировать такие проблемы, как перегрузка жидкостью, нарастание азотемии после длинного междуализного интервала.
- B. **Техника заполненной иглы.** Для того чтобы убедиться, что игла установлена правильно, ее расположение следует подтвердить промыванием физраствором перед подсоединением игл к системе магистралей. Получения крови из иглы недостаточно для подтверждения правильного положения иглы. Одной из возможностей проверки правильного положения иглы является использование заполненной иглы. Из иглы шприцем с физраствором вытесняется воздух, и если игла правильно не расположена в сосуде, безопаснее введение под кожу физраствора, чем крови. Заполненная игла также предотвращает разбрызгивание крови, как в случае, если пункция проводится сухой иглой, а колпачок открывается, чтобы заполнить иглу кровью. Открывание колпачка создает риски попадания крови на персонал и пациентов.
- C. **Игла с обратным отверстием.** Иглы с обратным отверстием напротив среза всегда следует использовать в качестве артериальных для увеличения кровотока из доступа и снижения риска прилипания иглы к стенке сосуда.
- D. **Выбор размера иглы.** Выбор размера иглы для начального пунктирования является критичным. Визуальное и тактильное исследование позволяет персоналу определить размер иглы, наиболее соответствующий размеру сосуда. Можно приложить иглу размера 17G или 16G над местом будущей пункции (оставляя колпачок на иголке) и сравнить размер вены и иглы с наложенным жгутом и без него. Если размер иглы больше, чем вена при наложенном жгуте, ее использование может привести к гематоме в процессе пунктирования. Необходимо использовать иглу размером равным или меньшим, чем вена (без жгута). Как правило, для начального пунктирования используют самые маленькие из доступных игл (например, 17G). Следует помнить, что при использовании такой иглы кровотоки будут ограничены.

Мониторинг давления перед насосом необходим, чтобы убедиться, что скорость кровотока не превышает возможности иглы. Давление не должно быть меньше –250 мм рт. ст. Основываясь на производительности фистулы с иглой 17G, можно сделать вывод о возможности увеличить размер иглы. Как правило, игла 17G обеспечит кровоток не более 250 мл в минуту, а 16G – 350 мл в минуту. Движение от иглы 17G к большим размерам зависит от адекватности размера сосуда и кровотока по нему.

E. Процедура начального пунктирования

1. Наложите жгут.
2. Дезинфицируйте место пункции по протоколу центра.
3. Присоедините к игле 10 мл шприц, заполненный 8 мл физраствора, но не заполняйте иглу до момента непосредственно перед пункцией.
4. Сожмите иглу за крылышки и заполните ее физраствором, пока воздух не будет вытеснен. Закройте зажим на игле. Удалите защитный колпачок и немедленно приступайте к пунктированию.

5. Осторожно пунктируйте фистулу под углом 25°. Когда в иглу поступит кровь (возможно, придется снять зажим, чтобы увидеть обратный ток крови), опустите иглу до уровня параллельно с кожей и продвиньте ее в просвет фистулы.
6. Когда игла окажется в сосуде, снимите жгут и аккуратно зафиксируйте иглу пластырем по протоколу. Если поступление крови будет видно, аспирируйте 1–5 мл раствора в 10-мл шприц.
7. Промойте иглу физраствором и закройте зажим. Шприц должен легко забирать и возвращать раствор. Проверяйте признаки и симптомы поступления раствора под кожу. Пациенты в этом случае обычно испытывают острую боль.
8. Повторите шаги 1–7 для второй иглы, если не предполагается возвращать кровь в венозный катетер (см. ниже).

F. Техника одной иглы с возвратом в венозный катетер. При наличии венозного катетера нет необходимости начинать диализ на новой фистуле с использованием двух игл. Риск гематомы выше для иглы, используемой для возврата. В ходе первых двух-трех сеансов кровь можно возвращать через венозный катетер. Следующие сеансы можно выполнять с двумя иглами, и только после нескольких успешных сессий венозный катетер можно удалить.

X. АРТЕРИОВЕНОЗНЫЙ ПРОТЕЗ. Как описано во введении в настоящую главу, AV-протез менее желателен, чем AV-фистула. В первую очередь, из-за меньшей длительности сохранения проходимости и большей потребности в эндоваскулярных вмешательствах для поддержания проходимости. AV-протез имеет некоторые преимущества, включая большую протяженность участка для пунктирования, простоту пунктирования, короткое время созревания и более простую технику установки.

Большая часть AV-протезов, используемых в США, выполнена из PTFE. Выбор синтетического или биологического материала основывается на предпочтениях хирурга и его опыте. Использование криоконсервированных венозных протезов, особенно при установке на бедро, связывают с большими рисками инфекции. Короткие протезы не имеют преимущества над длинными протезами в отношении проходимости и выживаемости. Конусовидные протезы или эластичные протезы не продемонстрировали лучших исходов, чем стандартные PTFE-протезы. Модификация дистального анастомоза протеза венозной муфты снижает частоту венозных стенозов и улучшает выживаемость протеза. Новые, покрытые гепарином материалы протеза не продемонстрировали долгосрочных преимуществ.

A. Возможные места расположения AV-протезов.

1. **Обычная локация.** Протезы могут быть установлены в прямой, петлевой или изогнутой конфигурации (рис. 6.4). Типичными начальными вариантами установки протеза являются прямой протез от лучевой артерии на запястье к базилярной вене, петлевой протез на предплечье от плечевой артерии к базилярной вене (рис. 6.5) или протез на плече от плечевой артерии к аксиллярной вене (рис. 6.6). Особенности пациента и предполагаемое время лечения диализом помогают определить с выбором места для протеза. Предпочтительным первоначальным вариантом является дистальный протез на недоминантной руке. Хотя этот подход сохраняет проксимальные места для будущих сосудистых доступов, использование дистального протеза связано с большей частотой эпизодов тромбоза. Дистальный протез (например, прямой протез на предплечье от лучевой артерии к вене в локтевом сгибе) инот-

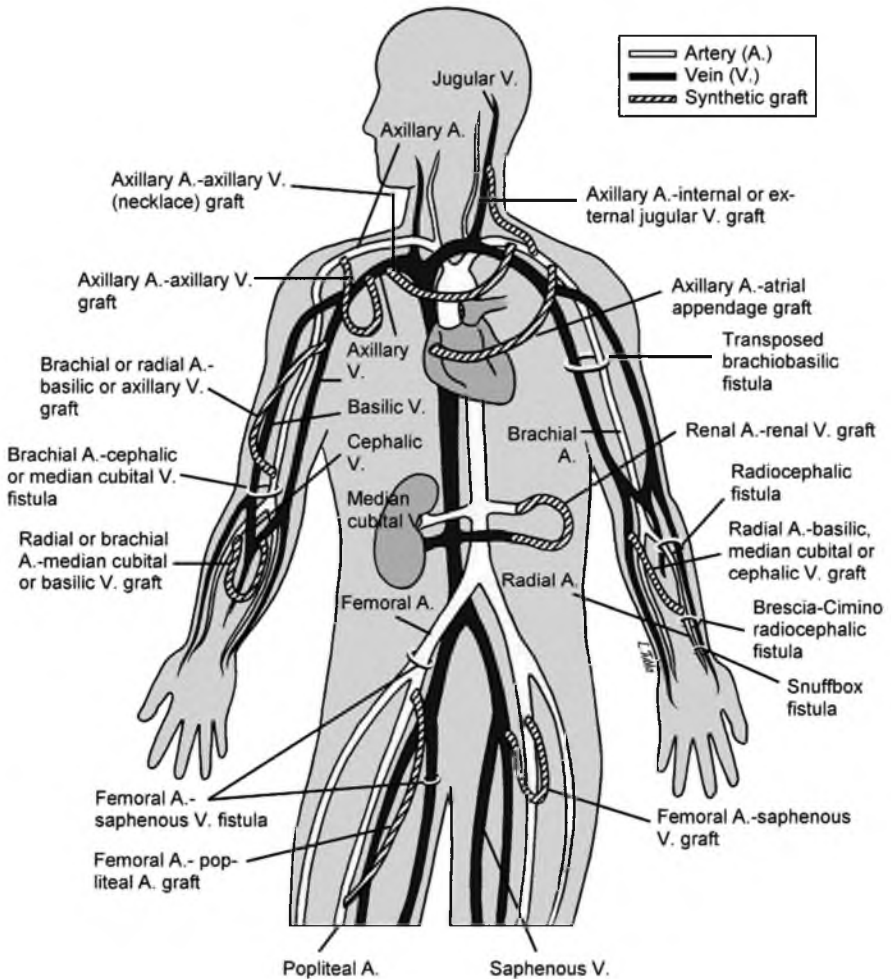


РИСУНОК 6.4. Различные конфигурации и участки для формирования AV-протезов. Воспроизведено с разрешения Paulson WD, Ram SJ, Zibari GB. Vascular access: anatomy, examination, management. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 183–194

да может использоваться для созревания проксимальной вены для будущего создания AV-фистулы.

2. **Необычная локация.** Аксилярную артерию можно использовать для создания петлевого протеза на верхних конечностях. Протез может проходить от плеча к внутренней яремной вене, чтобы обойти стеноз подключичной вены на той же стороне. AV-протез можно расположить также на бедре, но это связано с большей частотой осложнений. Аксилярный протез на грудной клетке («ожерелье») является еще одной возможностью, когда остальные варианты

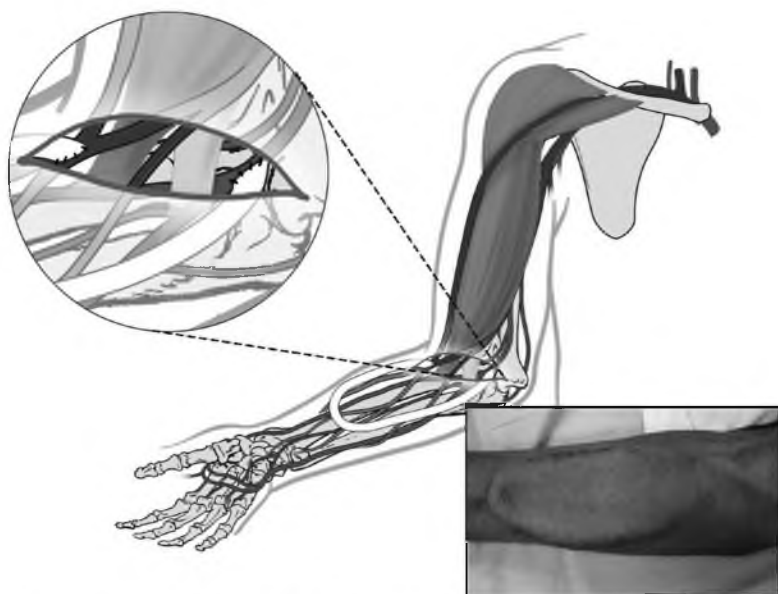


РИСУНОК 6.5. Петлеобразный AV-протез на предплечье. Воспроизведено с разрешения Atlas of Dialysis Vascular Access – <http://www.fistulafirst.org>

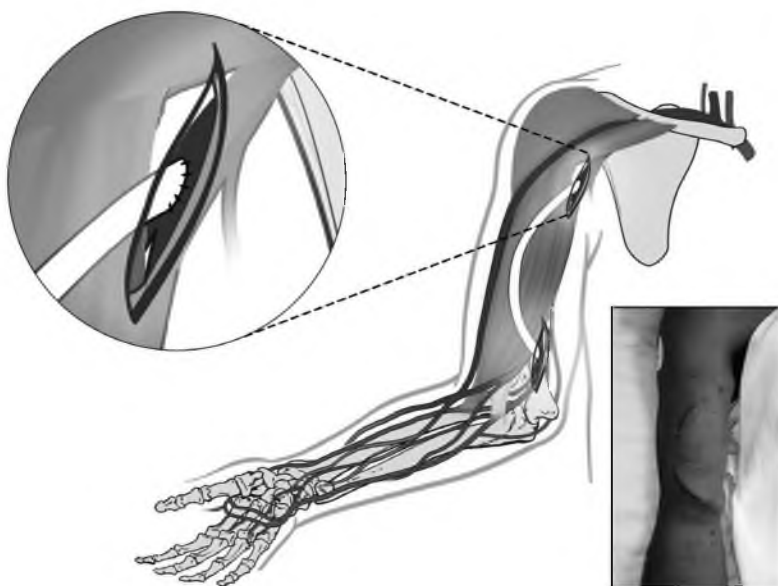


РИСУНОК 6.6. Высокий AV-протез на плече. Воспроизведено с разрешения Atlas of Dialysis Vascular Access – www.fistulafirst.org

исчерпаны. Может быть использовано множество других мест расположения, включая протез от аксилярной артерии к бедренной вене, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и опыта хирурга.

- В. Хирургическая процедура установки.** Непосредственно перед операцией профилактически применяются антибиотики. Анастомоз следует выполнять по типу «конец протеза в бок вены или артерии», для того чтобы минимизировать взаимодействие с кровотоком по естественным сосудам. В некоторых исследованиях показано, что непенетрирующие клипсы могут иметь преимущества перед обычными швами за счет предупреждения повреждения эндотелия. На артериальном и венозном анастомозе необходимо установить клипсы для последующей идентификации в ходе ангиографии.
- С. Послеоперационный уход.** Послеоперационный уход аналогичен таковому при создании AV-фистулы. Конечность держат в возвышенном положении в течение нескольких дней. Функционирование протеза регулярно проверяется по наличию пульсации и шума при пальпации. Нет логики в использовании физических упражнений для ускорения созревания.
- Д. Созревание.** Протез из PTFE не следует пунктировать по крайней мере 2 недели после установки; он считается созревшим, когда отек и покраснение вокруг разрешаются и протез становится легко доступен для пальпации. Для предотвращения гематом требуется формирование адгезии между протезом и подложным тоннелем, что занимает 2–3 недели. Пунктирование протеза, который нельзя легко пропальпировать, или протеза в отечных тканях приводит к неточному введению иглы, образованию гематом и повреждению протеза. Пациентам с персистирующим отеком руки, который не отвечает на ее возвышенное положение, требуется произвести визуализирующее исследование для оценки состояния центральных вен.
- 1. Рано используемые протезы.** Было разработано несколько протезов для немедленного использования после операции с целью предотвратить осложнения, связанные с центральным венозным катетером. Производительность многослойного самозаживляемого полиуретанового протеза сравнима с таковой для обычного PTFE-протеза; его можно использовать вскоре после установки. Установка требует большего опыта, чем для PTFE-протеза, из-за риска сгибания и перекручивания в тоннеле. Композитный протез не следует пунктировать как минимум 24 часа после установки и до уменьшения отека вокруг раны; протез должен легко пальпироваться. Самозаживляемый протез из поликарбоната со связанным гепарином доступен для пункции немедленно после установки.
- 2. Протез из аутоканей.** Представлен предварительный опыт использования аутологических сосудистых протезов на основе тканевой инженерии (Wystrychowski, 2013). Неизвестно, однако, в какой мере эти протезы предотвратят долгосрочные осложнения и насколько устойчивы они окажутся к повторным пункциям при регулярном диализе.

XI. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ AV-ФИСТУЛЫ И ПРОТЕЗА. Физикальное обследование является неинвазивным и дешевым тестом в оценке AV-доступа. Множество исследований продемонстрировали, что физикальное обследование может точно выявить и локализовать стеноз у абсолютного большинства пациентов. Физикальное обследование полезно не только в послеоперационном мониторинге новых фистул и

протезов, но и в оценке дисфункции доступа. Последняя тема детально обсуждена в главе 8.

А. Осмотр. Осмотр не должен ограничиваться местом расположения AV-доступа, но включать в себя остальную часть руки, плечо, грудную клетку, шею и лицо. Наличие отека на любой из этих областей следует зафиксировать; это должно вызвать подозрение в наличии стеноза далее по ходу кровотока, равно как и наличие коллатеральных вен. Любые шрамы на грудной клетке следует тщательно осмотреть как возможные признаки предшествующих установок катетеров. Наличие отека на лице, шее или грудной клетке обычно указывает на центральный венозный стеноз.

В. Пальпация и аускультация

1. **Пульс.** Обычно на AV-доступе обнаруживаются мягкие пульсовые волны, которые можно легко пережать несильным давлением. При наличии стеноза ниже по кровотоку пульс становится увеличенным (гиперпульсация). В анамнезе при такой ситуации часто присутствуют длительные кровотечения после удаления игл. Напротив, слабый пульс (гипопульсация) указывает на стеноз выше по кровотоку. В анамнезе имеются указания на частые проблемы с функционированием артериальной иглы (высокое отрицательное давление).

2. **Дрожание.** Дрожание в области AV-доступа можно почувствовать, приложив пальцы. Дрожание может быть непрерывным или прерывистым. В норме дрожание бывает непрерывным во всех случаях, кроме артериального анастомоза, где дрожание в норме прерывистое. Дрожание следует проследить от анастомоза до стенки грудной клетки. Часто стеноз головной арки дает прерывистое дрожание в зоне арки на передней поверхности плеча. При наличии стеноза дрожание становится прерывистым; часто систолическое дрожание наблюдается сразу за стенозом.

3. **Аускультация.** Аускультация проводится для оценки шума над AV-доступом. Как и дрожание при пальпации, аускультация позволяет выявлять наличие и локализацию стенозов.

С. Усиление пульса. Существуют два дополнительных теста, которые можно использовать для быстрой оценки доступа. Тест усиления пульса оценивает входящий сегмент, тогда как тест поднятия руки – выходящий тракт.

1. **Тест усиления пульса.** Тест проводится полным пережатием доступа на несколько сантиметров выше артериального анастомоза, оценивается сила пульса. Результат рассматривается как нормальный, если на участке фистулы ниже пережатия отмечается усиление пульса. Для AV-фистулы в ходе теста можно выявить боковые ветви. При пережатии оттока AV-доступа пальцем обычно наблюдаются два явления: 1) исчезает дрожание, 2) участок доступа ниже пережатия становится гиперпульсирующим. Если дрожание под пальцами сохраняется при пережатии, следует заподозрить наличие дополнительного оттока. В этом случае усиления пульса не происходит в ожидаемой мере, поскольку давление распределяется по дополнительным путям оттока. Можно найти точку отхода боковых ветвей, перемещая сдвигивающий палец к анастомозу фистулы. Когда дрожание исчезнет и усиление пульса восстановится, можно сделать вывод, что палец только что прошел точку отхода боковой ветви. Движение пальца в обратном направлении от анастомоза вновь восстановит дрожание. Этот прием подтверждает место отхода боковой ветви.

2. **Тест поднятия руки.** Тест проводится поднятием руки, оценивается спадение фистулы. Тест рассматривается как отклоняющийся от нормы, когда фистула остается наполненной после подъема руки и не спадается. Это указывает на наличие стеноза ниже по кровотоку.

XII. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПУНКТИРОВАНИЯ ФИСТУЛЫ И ПРОТЕЗА

- A. **Подготовка кожи.** Следует использовать асептическую технику для любой пункции.
- B. **Анестезия.** У чувствительных к боли пациентов анальгезирующий крем можно наложить на кожу за 30 минут до пункции, хотя это требуется редко. Большинство пациентов, особенно с новым доступом, требуют подкожной инъекции лидокаина перед введением иглы. Введение анестетика особенно полезно, если предполагаются манипуляции с иглой. Пациенты с установившейся фистулой часто хорошо переносят пункцию без анестезии, и некоторые считают, что инъекция с анестетиком более болезненна, чем прямая пункция.

- C. **Использование жгута для AV-фистулы.** Для увеличения и стабилизации вены с облегчением пунктирования используют жгут или манжету для измерения АД. Жгут должен быть снят до начала проведения лечения; фистула, которая работает только под наложенным жгутом, является неразработанной, обычно из-за стеноза притока. Такая фистула требует больше времени для созревания или повторной оценки перед продолжением ее использования.

Если жгут не требуется для проведения пункции, а фистула не смягчается при подъеме руки, возможно, имеется стеноз ниже по кровотоку, что требует проведения визуализирующих исследований.

- D. **Размер иглы.** Как отмечалось выше, в начальный период использования постоянного доступа, особенно фистулы, некоторые нефрологи рекомендуют применять иглы малого диаметра (16G или 17G) и низкую скорость кровотока. При созревшей фистуле требуются иглы большего диаметра (15G) для обеспечения кровотока более 350 мл/мин при высокоэффективном диализе.
- E. **Положение и ориентация игл.** Две иглы располагаются в фистульной вене или в протезе. Артериальная игла всегда располагается выше по кровотоку, но как минимум на 3 см выше артериального анастомоза. Эта игла может быть направлена как вверх, так и вниз по кровотоку. В некоторых странах популярно направлять иглу вниз по кровотоку. Обоснованием служит суждение, что «клапан» на стенке сосуда после удаления иглы закрывается более естественно по кровотоку. Однако подтверждение этому суждению отсутствует. Венозную иглу следует вводить по направлению кровотока примерно на 5 см ниже от артериальной иглы для минимизации рециркуляции. В одном из исследований показано, что рециркуляции не происходит, даже если иглы разнесены на 2,5 см (Rothera, 2011). В некоторых центрах иглы поворачивают на 180 градусов вдоль оси для предотвращения повреждения глубокой стенки сосуда кончиком иглы. Этот вопрос не был систематически исследован, и оснований для такой рекомендации нет.

1. **Риск смены игл забора и возврата.** Особое внимание следует уделить пункции петлевых протезов на плече. В более чем 80% таких протезов артериальная ветвь будет располагаться медиально (с локтевой стороны), но в остальных случаях артериальная ветвь может лежать с лучевой стороны предплечья. Можно допустить обратное расположение игл, если не знать направления тока по протезу. Обратное расположение игл увеличивает рециркуляцию (более 20%) и может привести к неадекватной дозе диализа. Это случается

чаще, чем можно было бы ожидать, поскольку доступ может быть создан в другом центре, а карта доступа отсутствует. В случае сомнений внимательное физикальное обследование с временным пережатием доступа пальцем и оценкой пульсации поможет выявить направление кровотока. Для контроля очень полезна карта доступа, предоставляемая хирургом, выполнявшим операцию.

- F. **Повторные пункции: поворот иглы.** Способ, которым вводятся иглы, влияет на долгосрочную проходимость и выживаемость доступа, особенно AV-фистулы. Целесообразна перемена места введения иглы по всей длине доступа без формирования типичных двух точек. Использование двух типичных мест введения иглы ослабляет стенку фистулы, провоцируя аневризму.
- G. **Пунктирование по методу пуговицы.** Одну из техник пунктирования AV-фистулы называют пуговичным методом. AV-фистула всегда пунктируется через ограниченное число мест, которые могут ротироваться. Иглу следует вводить точно по месту предыдущего введения. После зон введения, созданных острой иглой, используются специальные тупые иглы для минимизации повреждения тракта. Первоначальный энтузиазм, связанный с этим подходом, в последующем отступил из-за предположений об увеличении частоты инфекционных осложнений при отсутствии свидетельств увеличения продолжительности работы фистулы (MacRae, 2014; Muir, 2014). Степень успеха при таком подходе может существенно зависеть от техники исполнения. Отсутствует опубликованный опыт использования метода на AV-протезах, и не следует его применять до проведения дальнейших исследований.

Метод требует строго придерживаться мер инфекционного контроля и предотвращения связанных с методикой осложнений (Dinwiddie, 2013).

1. Соблюдайте четкую последовательность шагов выбранной методики (подготовка кожи, удаление корочек, повторная обработка кожи, корректное введение тупых игл).
 2. Пользуйтесь крылышками иглы, чтобы мягко пройти иглой кожу и стенку сосуда – избыточное давление не позволяет ощутить пальцами сопротивление продвижению.
 3. Всегда пунктируйте тракт, созданный по пуговичному методу, в одинаковых условиях. Если жгут использовался для создания тракта, его следует использовать постоянно. В противном случае ткани вокруг тракта не будут находиться в прежних пространственных соотношениях. Рассматривайте пациента как кандидата на самостоятельные пункции. Выигрыш может состоять в меньшей болезненности, простоте пунктирования, поскольку пациент приобретет квалификацию в пункции собственной фистулы.
- H. **Предотвращение и лечение гематом.** Образование гематомы может произойти во время пунктирования, в ходе диализа, когда насос продолжает вращаться, или после диализа в процессе удаления илы. Следует всегда следить за симптомами и признаками гематом. Быстрый ответ на возникновение гематомы поможет минимизировать ее размер.
 1. Если гематома возникает на фоне применения гепарина, важно уделить внимание тому, чтобы затромбировался тракт иглы, а не фистула. В некоторых случаях адекватным будет решение оставить иглу на месте и пунктировать доступ в другом месте. Немедленное использование льда уменьшает боль, размер гематомы и может сократить время кровотечения.

2. Будьте осторожны при фиксации иглы пластырем. Избегайте поднимать иглу, если она уже в вене. Некорректное движение иглы может привести к гематоме.
 3. Если вокруг фистулы возникла гематома, лучше сделать перерыв в использовании фистулы как минимум на один сеанс. Если это невозможно, следующую пункцию следует произвести ниже по кровотоку. Если у пациента еще остался центральный венозный катетер, можно восстановить режим пункции одной иглой, возвращая кровь через венозный катетер. В последующем можно вернуться на режим двух игл большего размера и с большими кровотоками, когда позволит состояние доступа.
 4. Корректное удаление иглы предотвращает гематомы после диализа. Перед удалением иглы приложите салфетку к точке выхода, но не применяйте пока давление. Затем осторожно удалите иглу примерно под тем же углом, под которым она была введена. Это предотвратит протягивание иглы через кожу. Удаление иглы под слишком большим углом может вызвать повреждение стенки вены острым окончанием иглы.
 5. Не применяйте давление к месту пункции, пока игла полностью не удалена.
 6. Сообщайте остальному персоналу о возникновении гематомы. В некоторых случаях правильным будет сделать перерыв в использовании иглы. В других случаях могут потребоваться иные вмешательства.
1. **Гемостаз после сеанса.** Лучшим методом гемостаза после удаления иглы является прямое давление кончиками одного-двух пальцев, не настолько сильное, чтобы пережать фистулу. Для предотвращения возникновения гематомы следует контролировать кровотечение в месте выхода. Давление следует сохранять как минимум десять минут перед тем, как проверить место выхода на продолжающееся кровотечение. Адгезивную повязку не следует накладывать, пока не достигнут полный гемостаз.

Продолжительное кровотечение (больше 20 минут) может указывать на повышенное давление внутри сосудистого доступа вследствие незамеченного стеноза. Кровотечение также удлинится у пациентов, получающих терапевтические дозы антикоагулянтов, таких как варфарин. Другой причиной кровотечения может стать поступление гепарина из замка венозного катетера у пациентов, которые переводятся с венозных катетеров на AV-фистулу в том случае, когда венозный катетер применяется для возврата крови в ходе начального использования фистулы.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal AK. Central vein stenosis: current concepts. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16: 360–370.
- Agarwal R, McDougal G. Buzz in the axilla: a new physical sign in hemodialysis forearm graft evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 853–857.
- Asif A, et al. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 332–339.
- Asif A, et al. Vascular mapping techniques: advantages and disadvantages. *J Nephrol.* 2007; 20: 299–303.
- Asif A, et al. Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous graft stenosis. *Semin Dial.* 2008; 21: 85–88.
- Beathard GA. An algorithm for the physical examination of early fistula failure. *Semin Dial.* 2005; 18: 331–335.
- Bharat A, Jaenicke M, and Shenoy S. A novel technique of vascular anastomosis to prevent juxta-anastomotic stenosis following arteriovenous fistula creation. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 274–80.
- Campos PR, et al. Stenosis in hemodialysis arteriovenous fistula: evaluation and treatment. *Hemodial Int.* 2006; 10: 152–161.
- Campos PR, et al. Accuracy of physical examination and intra-access pressure in the detection of stenosis in hemodialysis arteriovenous fistula. *Semin Dial.* 2008; 21: 269–273.

- Caroli A, et al; for the ARCH project Consortium. Validation of a patient-specific hemodynamic computational model for surgical planning of vascular access in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2013; 84: 1237–1245.
- Chemla ES, et al. Complex bypasses and fistulas for difficult hemodialysis access: a prospective, single-center experience. *Semin Dial.* 2006; 19: 246–250.
- Coskun I, et al. Hemodynamic effects of left upper extremity arteriovenous fistula on ipsilateral internal mammary coronary artery bypass graft. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61: 663–667.
- Crowther MA, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2331–2337.
- Dember LM, et al; Dialysis Access Consortium (DAC) Study Group. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 2164–2171.
- Dinwiddie LC, et al. What nephrologists need to know about vascular access cannulation. *Semin Dial.* 2013; 26: 315–322.
- Drawz PE, et al. A simple tool to predict end-stage renal disease within 1 year in elderly adults with advanced chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61: 762–768.
- Feldman L, et al. Effect of arteriovenous hemodialysis shunt location on cardiac events in patients having coronary artery bypass graft using an internal thoracic artery. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 214A (abstract).
- Gradzki R, et al. Use of ACE inhibitors is associated with prolonged survival of arteriovenous grafts. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 1240–1244.
- Hoggard J, et al. ASDIN guidelines for venous access in patients with chronic kidney disease: a position statement from the American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology Clinical Practice Committee and the Association for Vascular Access. *Semin Dial.* 2008; 21: 186–191.
- Huijbregts HJ, Blankenstijn PJ. Dialysis access – guidelines for current practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 284–287.
- Jaberi A, et al. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: application of high-frequency US to assess vein wall morphology for cannulation readiness. *Radiology.* 2011; 216: 616–624.
- Kaufman JS, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2313–2321.
- Konner K. A primer on the AV fistula – Achilles' heel, but also Cinderella of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2094–2098.
- Lin CC, et al. Effect of far infrared therapy on arteriovenous fistula maturation: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 304–311.
- Lok CE, Davidson I. Optimal choice for dialysis access for chronic kidney disease patients: developing a life plan for dialysis access. *Semin Nephrol.* 2012; 32: 530–537.
- Lok CE, et al. Cumulative patency of cotemporary fistulas versus grafts (2000–2010). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 810–818.
- MacRae JM, et al. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 636–642.
- Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1218–1225.
- Maya ID, et al. Vascular access stenosis: comparison of arteriovenous grafts and fistulas. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 859–865.
- Moist LM, et al. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial.* 2012; 25: 640–648.
- Moist LM, et al. Education in vascular access. *Semin Dial.* 2013; 26: 148–153.
- Muir CA, et al. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 110–119.
- Murea M, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 764–770.
- National Kidney Foundation. 2006 NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (suppl 1): S177–S277.
- Ohira S, Kon T, Imura T. Evaluation of primary failure in native AV-fistulae (early fistula failure). *Hemodial Int.* 2006; 10: 173–179.
- Okada S, Shenoy S. Arteriovenous access for hemodialysis: preoperative assessment and planning. *J Vasc Access.* 2014; 15 (suppl 7): 1–5.
- Ortega T, et al. The timely construction of arteriovenous fistulas: a key to reducing morbidity and mortality and to improving cost management. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 598–603.
- Palmer D, et al. Perforating vein fistula is superior to forearm fistula in elderly haemodialysis patients with diabetes and arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3309–3314.
- Paul BZS, Feeny CM. Combining the modified Allen's test and pulse oximetry for evaluating ulnar collateral circulation to the hand for radial artery catheterization of the ED patient. *Calif J Emerg Med.* 2003; 4: 89–91.
- Pirozzi N, et al. Microsurgery and preventive haemostasis for autogenous radial-cephalic direct wrist access in adult patients with radial artery internal diameter below 1.6 mm. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 520–525.

- Rothera C, et al. The influence of between-needle cannulation distance on the efficacy of hemodialysis treatments. *Hemodial Int.* 2011; 15: 546–552.
- Saad TF, et al. Cardiovascular implantable device leads in CKD and ESRD patients: review and recommendations for practice. *Semin Dial.* 2013; 26: 114–123.
- Saucy F, et al. Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 862–867.
- Shenoy S. Surgical anatomy of upper arm: what is needed for AVF planning. *J Vasc Access.* 2009; 10: 223–232.
- Tangri N, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011; 305: 1553–1559.
- Tangri N, et al. Validation of the kidney failure risk equation in an International Consortium [abstract SA-OR055]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 84A.
- Vachharajani TJ. Diagnosis of arteriovenous fistula dysfunction. *Semin Dial.* 2012; 25: 445–450.
- Vachharajani TJ, et al. Re-evaluating the fistula first initiative in octogenarians on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1663–1667.
- Vaux E. Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate peg on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 81–88.
- Wystrychowski W, et al. First human use of an allogeneic tissue-engineered vascular graft for hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2014, in press.
- Xue JL, et al. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1013–1019.

Интернет-ссылки

- American Nephrology Nurses' Association «Save the Vein» project. <http://www.annanurse.org/resources/save-the-vein-campaign>.
- American Society of Diagnostic and Interventional Radiology. <http://www.asdin.org/>.
- Atlas of Dialysis Vascular Access. <http://www.theisn.org/hemodialysis/education-bytopic>.
- Fistula First initiative: <http://www.fistulafirst.org>.
- Physical examination of arteriovenous fistula. <http://www.youtube.com/watch?v=m1-C61AOY3Q>.

7

Центральный венозный катетер в качестве доступа: основы

Майкл Аллон и Ариф Азиф

- I. **ОБЗОР.** Пациенты, получающие диализ через венозные катетеры, в большей степени подвержены различным рискам, чем пациенты на других типах доступов. У них чаще развивается инфекция, они имеют более высокие уровни воспалительных маркеров, таких как ЦРБ, и чаще умирают. Неясно, являются ли эти риски отражением особенностей популяции пациентов, получающих катетеры, некоторых факторов, действующих в ситуации, когда не удастся создать другие виды доступа и требуется установка катетера, или полностью относятся собственно к использованию катетеров. Возможно, важны все три фактора. Техническая выживаемость катетеров составляет около 60% через 6 месяцев и 40% – через 1 год, если учитывать восстанавливающие вмешательства. Значимой проблемой остается недостаточный кровоток по катетеру. Номинального потока более 40 мл/мин (фактически 350 мл/мин) редко удастся достичь, и обычно кровоток ограничен уровнем ближе к 300 мл/мин. Это ограничивает использование катетеров у крупных пациентов и приводит к меньшему среднему значению снижения мочевины (URR) или фракционному клиренсу мочевины (Kt/V).

В хронических условиях венозные катетеры используются долгосрочно у пациентов, у которых не удастся создать другой AV-доступ. Эта группа включает маленьких детей, некоторых пациентов с диабетом и тяжелыми сосудистыми болезнями, пациентов с болезненным ожирением, пациентов, перенесших множественные вмешательства по созданию сосудистого доступа, когда все доступные места исчерпаны. Дополнительные показания включают пациентов с кардиомиопатией, не способных поддерживать адекватное давление и кровоток по доступу. Хотя катетеры первоначально поощрялись при более частом диализе, недавно получены хорошие свидетельства тому, что ночной диализ и короткий дневной диализ успешно проводятся на AV-фистулах и протезах. Возобновлена дискуссия о возможной приемлемости венозных катетеров для хронических пациентов пожилого возраста, особенно если коморбидность ограничивает ожидаемую продолжительность жизни (Drew and Lok, 2014). Частота инфицирования венозных катетеров у пожилых пациентов (старше 75 лет) относительно низка, составляя 1/3 таковой у более молодых пациентов (Murea, 2014). Неукоснительное соблюдение гигиены рук и правил по уходу за катетером привели к значимому снижению частоты инфицирования диализных катетеров (Patel, 2013).

II. ТИПЫ КАТЕТЕРОВ И ДИЗАЙН

- A. Катетеры с муфтами и без муфт. Использование временных катетеров без муфт на период в несколько недель приводит к относительно высокой частоте инфицирования

и не рекомендуется. Дакроновые муфты, прикрепленные к катетеру, снижают частоту перикатетерного инфицирования и миграции катетера и должны использоваться во всех случаях, где предполагается долгосрочное применение катетера, или если предполагается, что пациент будет выписан на амбулаторное лечение с катетером.

- В. Вопросы дизайна.** Двухпросветный венозный катетер доступен в конфигурации «двойное D», когда два просвета прилежат друг к другу боковой стороной. Коаксиальные катетеры в настоящее время используются реже. Дизайн «двойное D» порта позволяет разделять интравенозный сегмент катетера на две части ближе к точке окончания. Это обеспечивает более мягкий кончик катетера, лучшее разделение портов входа и выхода, и возможно, более низкую рециркуляцию. Катетерная система TESIO (используемая при хроническом диализе) состоит из двух полностью разделенных катетеров из силикона: один для забора, другой для возврата.
- С. Импрегнация антисептиков.** Некоторые диализные катетеры или муфты на них импрегнированы антисептиками или покрыты составами на основе серебра в попытке подавить бактериальный рост. В настоящее время не существует крупных исследований, демонстрирующих улучшение исходов при использовании этих катетеров.

III. ОСТРЫЙ ДИАЛИЗ

- А. Показания.** Венозные катетеры обычно используются для острого сосудистого доступа в следующих случаях: а) при остром почечном повреждении, б) у тех, кто требует гемодиализа или гемоперфузии из-за интоксикации, в) у пациентов с ХБП, нуждающихся в экстренном гемодиализе при отсутствии созревшего сосудистого доступа, г) у пациентов на хроническом гемодиализе, утративших эффективный постоянный доступ и требующих временного доступа до восстановления постоянного, д) у пациентов с потребностью в плазмаферезе, е) у пациентов на перитонеальном диализе на период «отдыха» брюшины до постановки нового перитонеального катетера (обычно после тяжелых перитонитов), ж) у пациентов после трансплантации, нуждающихся во временном гемодиализе на период эпизодов острого отторжения. Возобновившийся интерес к экстренному старту перитонеального диализа (см. обсуждение в главе 24), а также интерес к более раннему направлению пациентов с ХБП на создание доступа, вероятно, понизит потребность в установке центральных катетеров для гемодиализа.
- В. Место введения.** Доступными местами введения являются правая и левая внутренние яремные вены, бедренная вена, подключичная вена. Порядок предпочтения различных мест установки представлен в табл. 7.1. Оптимальным местом введения является правая внутренняя яремная вена, поскольку венозный путь к правому предсердию относительно короткий и прямой. Следует, как правило, избегать использования подключичных вен, поскольку это связано с высокой частотой осложнений при установке (пневмоторакс, гемоторакс, перфорация подключичной артерии, повреждение плечевого сплетения) и высокой частотой центральных венозных стенозов (до 40%). Использование левой внутренней яремной вены для острого диализа не является оптимальным, поскольку венозный путь к правому предсердию более длинный и извитой. Если существует потребность в последующем хроническом гемодиализе, идеально отказаться от использования вен на верхних конечностях, чтобы ограничить риск развития стенозов в будущем. Бедренные вены в этом отношении имеют

ТАБЛИЦА
7.1

Некоторые факторы, склоняющие к выбору различных мест установки временных (нетуннельных) катетеров

1. Правая яремная вена
 - Тяжелые и лежащие пациенты с индексом массы тела выше 28 кг/м^2
 - Состояние после операции на аневризме аорты
 - Амбулаторные пациенты, потребность в мобильности для реабилитации
2. Бедренная вена
 - Тяжелые и лежащие пациенты с индексом массы тела менее 24 кг/м^2
 - Имеющаяся или планируемая трахеостомия
 - Потребность в длительном гемодиализе — имеющаяся или вероятная
 - Экстренная потребность в диализе в отсутствие опытного оператора и/или отсутствие доступа к УЗИ
3. Внутренняя яремная слева
 - Противопоказания к установке правого яремного или бедренного доступа
4. Подключичная
 - Противопоказания к установке яремного доступа
 - Предпочтительна правая сторона

Воспроизведено из: Macmillan Publishers Ltd: Clark EG, Barsuk JH. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int.* 2014. doi: 10.1038/ki.2014.162.

ряд преимуществ. Установка несколько проще, особенно для операторов без большого опыта. Отсутствует риск осложнений при установке (пневмоторакс, гемоторакс, повреждение плечевого сплетения), хотя пункция бедренной артерии и ретроперитонеальное кровотечение произойти могут. Первоначально считалось, что бедренный подход связан с высоким риском инфицирования, но недавние исследования продемонстрировали сопоставимую частоту инфицирования и время до колонизации кончика катетера (14 дней) для бедренных и внутренних яремных катетеров (Dugué, 2012). Бедренный доступ полезен для начала гемодиализа у пациентов с острым отеком легких, поскольку голова и грудь пациента можно оставить приподнятыми во время введения катетера. Риск инфицирования бедренных катетеров возрастает у тучных пациентов (индекс массы тела $>28 \text{ кг/м}^2$), хотя величина этого риска, возможно, зависит от распределения жира по телу. При использовании бедренного доступа длина катетера должна быть достаточной, обычно не меньше 20 см, так чтобы кончик катетера оказался в нижней полой вене для улучшения кровотока и минимизации рециркуляции. Еще одним результатом исследования явилось подтверждение схожести обеспеченной дозы диализа на бедренном и яремном катетере (Dugué, 2012). Европейские рекомендации по наилучшей клинической практике дают иной порядок предпочтения места введения катетера: на втором месте стоит левая яремная вена, а использование бедренных катетеров не поощряется (Vanholder, 2010).

- C. **Использование катетеров с муфтой и без нее.** Риск инфицирования катетеров без муфты значительно возрастает после первой недели, поэтому рекомендации KDOQI 2006 года предлагают использовать катетер без муфты, если ожидаемая продолжительность диализа составит не более одной недели. Они также предлагают у лежащих пациентов не оставлять бедренный катетер более чем на 5 дней. Эти рекомендации, особенно в отношении бедренных катетеров, возможно,

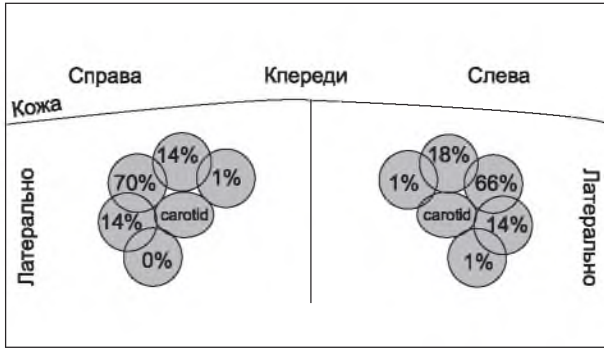


РИСУНОК 7.1. Анатомические вариации расположения яремной вены по отношению к каротидной артерии. Видоизменено из: Caridi JG, et al. Sonographic guidance when using the right internal jugular vein for central vein access. *Am J Roentgenol.* 1998; 171: 1259–1263

слишком строги, с учетом результатов недавних исследований (Dugué, 2012), где медиана времени колонизации кончика катетера составляла 14 дней. Если становится очевидным, что диализ потребует более продолжительное время, яремный катетер без муфты можно заменить на катетер с муфтой. В случае если продолжительный диализ предполагается исходно, катетер с муфтой можно устанавливать с самого начала, если возможно, в правую внутреннюю яремную вену. В недавнем исследовании было продемонстрировано успешное применение бедренного катетера с муфтой (Hingwala, 2014). Преимуществом этой локализации является расположение места выхода вне зоны кожных складок, а также простота удаления после нескольких недель использования. Установка бедренного катетера с муфтой предоставляет время для создания постоянного доступа, будь то гемодиализ или перитонеальный диализ.

- D. **Анатомические вариации и использование ультразвука в режиме реального времени.** Центральные вены шеи демонстрируют значимую вариабельность в расположении (рис. 7.1), а редко одна из них может отсутствовать. Проблему может также составить атипичное расположение яремной артерии. При использовании ультразвукового контроля частота успешного пунктирования внутренней яремной вены с первой попытки значимо возрастает, и частота пункций каротидной артерии и гематом резко снижается (Rabindranath, 2011). На бедре вена часто расположена за артерией, и это соотношение ухудшается, если она погружается дальше от паховой складки (Beaudoin, 2011). Аналогично использование ультразвука снижает частоту осложнений (Clark and Barsuk, 2014).
- E. **Обучение установке катетера на симуляторе.** Установка венозных катетеров для диализа – необходимый навык для нефролога, но многие программы обучения не обладают необходимыми ресурсами для тренировки. Обучение на симуляторе помогает обойти эту трудность и демонстрирует улучшение результатов в отношении исходов установки катетеров (Clark and Barsuk, 2014).

IV. ТЕХНИКА УСТАНОВКИ

- A. **Подготовка места установки.** Катетер устанавливается с использованием техники асептики; оператор надевает стерильный костюм и перчатки для максимальной

защиты зоны установки. Перед подготовкой поля полезно провести ультразвуковое исследование, чтобы убедиться, что у пациента имеется подходящая вена в избранном месте. Место введения следует очистить по стандартной методике подготовки операционного поля и отграничить его салфетками (включая плечо и стенку грудной клетки, если устанавливается катетер с муфтой). Ультразвуковой датчик следует обернуть стерильным чехлом.

В. Яремный подход. Ультразвуковой датчик можно расположить параллельно оси сосуда, а вводимую иглу направить к концу или короткой оси датчика. Альтернативно датчик можно расположить перпендикулярно длинной оси сосуда. Этот подход представляет вену в более наглядном виде, как окружность, но ограничивает визуализацию иглы. Вена обычно сдавливается мягким давлением датчика, тогда как артерия – нет. Кроме того, диаметр вены увеличивается в пробе Вальсальвы, что можно легко увидеть при ультразвуковом исследовании. Для внутренней яремной вены ультразвуковой датчик устанавливается параллельно и выше ключицы в углублении между стернальной и ключичной головками грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Важно избегать введения катетера сквозь мышцу, поскольку это некомфортно для пациента и может привести к дисфункции катетера при вращении шей.

1. **Введение проводника по игле 21G.** Место введения инфильтрируется местной анестезией, под контролем ультразвука игла 21G с присоединенным шприцем вводится в вену. Малый размер иглы ограничивает возможные осложнения в случае непреднамеренной пункции артерии. Под прямым визуальным контролем стенка вены вдавливается внутрь непосредственно перед проникновением иглы в просвет сосуда. Шприц удаляется, и проводник 0,018" вводится через иглу. Проводник продвигается вперед, положение проводника контролируется на флюороскопии.
2. **Введение дилататора по проводнику.** Затем игла удаляется, и коаксиальный дилататор продвигается по проводнику. Проводник и внутренний дилататор 3F удаляется, а внешний дилататор 5F остается. К дилататору присоединяется проводник для предотвращения воздушной эмболии.
3. **Введение катетера без муфты.** Дальнейшие шаги зависят от наличия муфты на катетере. Для временного катетера стандартный проводник 0,035" проводится в вену, и дилататор 5F удаляется. Поэтапно дилататоры возрастающих размеров проводятся по проводнику, расширяя тракт в мягких тканях и стенки вены. Дилататор должен двигаться свободно по проводнику. Если имеются какие-либо сомнения в расположении дилататора, следует проверить их при флюороскопии. Последний дилататор заменяется временным катетером, который также проводится по проводнику. После фиксации катетера следует выполнить рентгенографию для подтверждения правильности расположения катетера, если флюороскопия не была доступна во время введения. Если пациенту в последующем потребуются долгосрочный диализ, временный катетер без муфты, расположенный во внутренней яремной вене, можно безопасно заменить на туннелированный катетер с муфтой при отсутствии признаков инфекции места выхода.
4. **Установка катетера с муфтой**
 - а) **Создание места выхода и тоннеля.** При установке катетера с муфтой проводится маленький разрез в месте вывода дилататора 5F латеральнее места прокола. Подкожные ткани затем проходятся тупым методом, так чтобы катетер в последующем не мог перегибаться и чтобы убедиться, что ди-

дилатор 5F свободно располагается в мягких тканях. Затем определяется место выхода катетера. Это можно сделать при помощи техники разметки четвертого межреберного интервала, или длину катетера можно определить точнее, используя проводник для того, чтобы измерить расстояние между местом его введения до правого предсердия. Используя это измерение, длину туннеля можно определить таким образом, чтобы муфта располагалась внутри туннеля на 1–2 см от места выхода.

5. **Введение катетера через кожу в месте выхода.** После того как определено будущее место выхода катетера, в зону вокруг него вводится местная анестезия; проводится прокол кожи скальпелем (11-го размера). Скальпель вводится до самой широкой точки лезвия, что соответствует размеру большинства двухпросветных катетеров. Длинная игла используется для инфильтрации местным анестетиком туннельного тракта, идущего от места выхода к точке венотомии. Катетер прикрепляется к концу туннелирующего устройства, которое протягивается от места выхода катетера к месту прокола вены. Муфта катетера втягивается в туннель, после чего туннелирующее устройство отсоединяется.
6. **Расширение венозного тракта.** Проводник к этому этапу проведен через дилатор в нижнюю полую вену. Расположение проводника в нижней полости вены снижает вероятность сердечных аритмий. Может использоваться проводник из комплекта катетера. Дилатор 5 F затем удаляется, и по проводнику последовательно проводятся дилаторы возрастающего размера для расширения венозного тракта в мягких тканях. Дилатор должен двигаться по проводнику свободно. Дилатор может сместиться с оси и перфорировать вену и/или средостение. Учитывая это обстоятельство, не следует продвигать дилатор на всю длину, ограничившись длиной, соответствующей расстоянию от кожи до вены. Если существуют какие-либо сомнения в расположении дилатора, следует использовать флюороскопию для подтверждения его правильной позиции.
7. **Завершение введения катетера.** После окончания расширения дилатор вводится с удаляемым футляром. При продвижении футляра ощущается сопротивление мягких тканей, а затем финальное сопротивление при проникновении в вену. Дилатор и футляр затем удаляются, и катетер продвигается по проводнику без использования футляра в конечное положение (бесфутлярное введение). Иногда требуется некоторое усилие при продвижении катетера через тракт. Эта процедура снижает вероятность воздушной эмболии и приводит к меньшему размеру венотомии и меньшему кровотоку при проведении.

Альтернативно, если используется удаляемый футляр, его слегка продвигают по дилатору, который затем удаляется с оставлением проводника на месте, на случай возможных сложностей. Футляр следует сжимать между пальцами, чтобы перекрыть его просвет. Это предотвращает кровотечение и/или аспирацию, если оставлять достаточную длину футляра для введения катетера. Когда дилатор и проводник удаляются, катетер вводится в просвет футляра так, чтобы предотвратить перекручивание. При проведении катетера по футляру он смещается назад к коже. Когда катетер заведен на максимальную глубину, футляр удаляется. Методика предотвращает создание венозного тракта избыточного размера.

8. **Фиксация муфты катетера.** После удаления футляра катетер подтягивается назад по туннелю так, чтобы муфта расположилась на глубине 1–2 см от места выхода. Проверяется правильное функционирование катетера. Шприц объемом 10 мл должен быстро наполняться кровью без перерыва в кровотоке, для того чтобы он был способен обеспечить кровоток в 300 мл/мин.

Разрез в месте венопункции ушивается после подтверждения адекватного кровотока. Швы не должны накладываться в месте выхода, поскольку являются путем проникновения инфекции. Дополнительный шов требуется для поддержания положения катетера. Использование «воздушного узла» для фиксации катетера повышает комфорт пациента и снижает вероятность развития некроза кожи. Подкожная муфта в конце концов будет удерживать катетер в заданной позиции, фиксируя его к подкожным тканям. Может использоваться местное применение антибиотиков в виде мази на место разреза и место пункции вены. Рана содержится под повязкой.

- C. **Бедренный доступ.** При бедренном доступе используются, как правило, катетеры без муфты, хотя могут устанавливаться и катетеры с муфтой. Пациент укладывается горизонтально на спину со слегка согнутыми коленями и отведенной и повернутой наружу ногой. Поверхность кожи бедра бреется, очищается, обрабатывается и операционное поле отграничивается салфетками. Проводится анестезия по ходу бедренной иглы на 24 см ниже паховой связки, с использованием иглы 21G со шприцем, заполненным гепарином и местным анестетиком. Как отмечено ранее, для успеха процедуры очень важно использование УЗИ в реальном времени. Небольшое количество анестетика вводится вокруг иглы для предотвращения венозного спазма. Проводник вводится в вену через иглу 18G. Важно, чтобы проводник свободно перемещался вперед и назад. Если проводник перемещается с трудом, возможно, он попал в боковую ветвь бедренной вены. В этих условиях катетер не следует устанавливать. Напротив, проводник следует полностью удалить, угол введения иглы изменить (иногда порт иглы приходится опускать до уровня кожи, почти параллельно с веной), после чего ввести проводник повторно. После достижения свободного перемещения проводника игла 18G удаляется, и канюля вводится снова. Оставшаяся часть процедуры аналогична установке катетера в яремную вену, описанной выше.

- V. **ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УСТАНОВКОЙ.** Эти осложнения перечислены в табл. 7.2. При пункции артерии иглой малого размера следует приложить местное давление на 15–20 минут. Катетер ни в коем случае не должен быть введен в артерию. В случае непреднамеренной установки катетера в артерию диализ следует отложить и рассмотреть хирургическое вмешательство для предотвращения образования большой гематомы и сдавления трахеи. В случае установки в бедренную артерию (равно как и при непреднамеренной пункции задней стенки вены) может развиться тяжелое ретроперитонеальное жизнеугрожающее кровоизлияние. Крупный пневмоторакс или гемоторакс обычно требует установки дренажа в плевральную полость. Перфорация верхней полой вены или камер сердца является жизнеугрожающим осложнением. На такую возможность указывает неожиданная боль в груди, одышка и гипотония сразу после начала диализа. Иногда требуется хирургическое вмешательство. Инфекционные осложнения можно минимизировать, обеспечивая при установке катетера гигиену рук, использование стерильных перчаток, масок и хирургической одежды, а также отграничивая операционное поле стерильной тканью большого размера и применяя хлоргексидин в качестве антисептика до начала процедуры (O'Grady, 2011).

7.2

Осложнения катетеризации центральной вены

Ранние осложнения

- Пункция артерий (все)
- Пневмоторакс (Я, П)
- Гемоторакс (Я, П)
- Аритмии (Я, П)
- Воздушная эмболия (все, Я и П чаще, чем Б)
- Перфорация камер сердца (Я, П)
- Тампонада перикарда (Я, П)
- Забрюшинная гематома (Б)

Отсроченные осложнения

- Тромбоз (все)
- Инфекция (все)
- Стеноз центральных вен (П чаще, чем Я)
- Артериовенозная фистула (все)

Риск повреждения прилежащих органов

- Плечевое сплетение (Я, П)
- Возвратный нерв (Я, П)

Я – яремный доступ; П – подключичный доступ; Б – бедренный доступ.

VI. УХОД ЗА ВЕНОЗНЫМ КАТЕТЕРОМ

- А. Перевязки.** Во время подсоединения и отсоединения катетера диализный персонал и пациент должны быть в хирургических масках. Не следует использовать щиток на лицо без хирургической маски, поскольку щиток направляет дыхание непосредственно на катетер. Просвет и кончики катетера не должны оставаться открытыми на воздухе. Колпачки или шприц всегда должны закрывать просвет катетера, создавая чистую зону места соединения. Просвет сосуда следует держать стерильным: инфузии через катетер в ходе диализа запрещены.

После каждого диализа разъемы катетера следует замачивать в антисептике на 3–5 минут, а затем высушивать перед рассоединением. Антисептики на растворе хлоргексидина (больше 0,5%) дают лучшие результаты, чем повидон-йод (Mimoz, 2007; Onder, 2009). После отсоединения каждой магистрали от катетера разъемы катетера следует обработать раствором хлоргексидина (табл. 7.3). Катетер покрывают стерильной сухой салфеткой. Воздухонепроницаемые прозрачные пленки не следует использовать для укрывания места выхода катетера, поскольку они в большей мере содействуют колонизации, чем сухие салфетки. Наилучший тип укрывания катетера перевязочным материалом не определен. В США центр инфекционного контроля рекомендует «использовать или стерильные салфетки, или стерильные прозрачные полупроницаемые пленки для укрывания катетера» (O'Grady, 2011). Центр предоставляет материалы для обучения, включая видеоматериалы, демонстрирующие наилучшую технику для смены повязок на катетере (CDC, 2014).

- В. Риск воздушной эмболии при удалении катетера из области шеи.** Сообщалось о летальных исходах из-за воздушной эмболии после удаления яремных венозных ка-

ТАБЛИЦА
7.3

Ключевые мероприятия, рекомендованные Centers for Disease Control (CDC) США для предотвращения бактериемии

1. Наблюдение и обратная связь.
Ежемесячно оценивайте частоту бактериемии и других событий, используя рекомендации CDC. Рассчитывайте частоту инфекции, сравнивайте ее с таковой в других центрах. Активно делитесь результатами оценок с персоналом.
2. Наблюдение за гигиеной рук.
Проводите наблюдение за гигиеной рук ежемесячно и делитесь результатами с клиническим персоналом.
3. Наблюдение за состоянием катетера/сосудистого доступа.
Ежеквартально проводите наблюдение за практикой ухода за сосудистым доступом и оценкой состояния катетера. Оценивайте приверженность персонала технике асептики при соединении и отсоединении катетера, а также при перевязках. Делитесь результатами с клиническим персоналом.
4. Обучение персонала и его компетентность.
Проводите повторное обучение по теме инфекционного контроля, включая практику ухода за сосудистым доступом и техникой асептики. Проводите оценку компетентности и навыков в этой области каждые 6–12 месяцев и для нового персонала.
5. Обучение/привлечение пациентов.
Проводите стандартизованное обучение для всех пациентов по теме инфекционного контроля, включая вопросы ухода за сосудистым доступом, гигиены рук, рисков, связанных с использованием катетера, выявления признаков инфекции, а также проводите инструктаж по уходу за доступом вне диализного отделения.
6. Уменьшение использования катетеров.
Соединяйте усилия (например, через обучение пациентов, работу координаторов по сосудистому доступу) для уменьшения частоты использования катетеров путем выявления и снятия барьеров к созданию перманентного сосудистого доступа и удаления катетера.
7. Хлоргексидин как кожный антисептик.
Используйте хлоргексидин на основе спирта (больше 0,5%) в качестве антисептика первой линии при установке центральных венозных катетеров и при смене повязки.
8. Дезинфекция порта катетера.
Обрабатывайте порт катетера подходящим антисептиком после снятия колпачков перед использованием. Делайте это каждый раз при рассоединении катетера.
9. Антимикробная мазь.
Наносите антимикробную мазь или мазь с повидон-йодом на место выхода катетера при смене повязки.

Воспроизведено из: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/Dialysis-Core-Interventions-5_10_13.pdf.

тетеров (Boer and Hené, 1999). Из-за наличия такого риска удаление катетеров требуется проводить по протоколу. Подобный протокол (Boer and Hené, 1999) включает следующее.

1. В день удаления гепарин не используется. Вводится протамин, если гепарин был применен. Пациент располагается в положении с опущенной головой во время удаления катетера. Пациента просят не кашлять и не делать глубоких вдохов во время удаления. Используется воздухо непроницаемая повязка и достаточное количество нейтральной мази, чтобы обеспечить надежную преграду для воздуха. Пациент находится под наблюдением в течение 30 ми-

нут, прежде чем покинуть центр. Воздухонепроницаемая повязка остается на 24 часа.

- C. **Методика смены катетера по проводнику.** Основания для смены катетера по проводнику (дисфункция, инфекция) подробно обсуждены в главе 9. Техника смены временного катетера следующая. Стенка грудной клетки и старый катетер укрываются стерильной салфеткой. Оператор надевает двойные перчатки. Проводится инфильтрационная анестезия старого места выхода и вокруг муфты существующего катетера. Из обоих портов катетера необходимо аспирировать содержимое, чтобы освободить их от гепарина. Используя гемостаз, проводится тупое выделение муфты катетера. На этом этапе проводник проводится в венозный просвет катетера и направляется в нижнюю полую вену. Катетер мягко вытягивается до уровня плечеголовной вены. Через артериальный порт проводится инъекция контраста, чтобы проверить наличие фибринового футляра. При его наличии следует рассмотреть баллонную ангиопластику и повторить инъекцию контраста, чтобы оценить результаты удаления фибринового футляра. Старый катетер удаляется, проводник остается на месте.

На этом этапе оператор снимает наружную пару перчаток, перед тем как начать работать с новым катетером. Эта процедура позволяет минимизировать передачу инфекции со старого катетера на новый. Новый катетер затем проводится по проводнику в правое предсердие. Функция катетера оценивается по описанной выше методике.

- D. **Купание и принятие душа.** Место выхода никогда не следует погружать в воду в ванной. Использование душа следует избегать. В любом случае пациент должен принимать его до прихода в диализное отделение, где будет проведена смена повязки и наложение антибактериальной мази. Принимать душ можно только после того, как сформируется синусовый тракт места выхода. В недавних исследованиях у избранных пациентов использование душа в комбинации с введением туннелированных центральных катетеров без повязки не увеличивало риск инфекции (Lawrence, 2014). Купание с погружением, в том числе в хлорированную воду, не следует поощрять из-за опасения инфекции.

E. **Замки катетера**

1. **Гепарин.** После каждого сеанса мертвое пространство каждого просвета заполняется гепарином через инъекционный порт, доза 1000–5000 ЕД/мл. Любой раствор замка будет вытекать до уровня наиболее проксимального отверстия в катетере. Поэтому использование более высоких доз гепарина (5000 vs 1000 ЕД/мл) может привести к значимой системной антикоагуляции; в одном из исследований более высокая концентрация гепарина была связана с меньшей потребностью в тканевом активаторе плазминогена (Maya, 2010). Мертвое пространство каждого просвета катетера варьирует у разных производителей и в зависимости от длины катетера. Необходимый объем гепарина обычно указывается на разьеме катетера. Важно отметить этот объем в карте пациента, чтобы эта информация всегда была доступна для диализного персонала. Введения гепарина в большем объеме следует избегать, поскольку в результате повышение системной антикоагуляции может нести в себе риски кровотечения. Перед каждым сеансом диализа раствор гепарина из каждого просвета аспирируется, и катетер промывается гепаринизированным физраствором (100 ЕД/мл), после чего начинается гемодиализ.

2. **Цитрат 4%.** Раствор цитрата можно использовать в качестве антикоагулянта, поскольку он связывает кальций – критичный компонент для свертывания крови. По данным метаанализа, проведенного в 2014 году, растворы на основе цитрата, содержащие антибиотики или антисептики, показали лучшие результаты в снижении частоты катетер-ассоциированной бактериемии, чем гепарин-содержащие аналоги. Цитрат без добавок был более эффективен, чем гепарин, но использовался в более высокой концентрации (30%). Более низкие концентрации не имели преимуществ перед гепарином (Zhao, 2014). Показано, что цитрат быстро вытекает из замков катетера в циркуляцию, что снижает его концентрацию до уровней меньше тех, что подавляют рост бактерий (Schilcher, 2014). В США в 2000 году использование цитрата очень высокой концентрации связали с сердечной аритмией и смертью пациента предположительно в результате непреднамеренной инъекции концентрированного цитрата в левое предсердие, что резко понизило уровень ионизированного кальция (Polaschegg and Sodemann, 2003). Разумно использовать низкие концентрации цитрата (4%), понимая, однако, что эффективность цитрата в этих концентрациях не выше таковой для гепарина. Использование цитрата в любых концентрациях проблематично в странах (таких, как США), где малые объемы таких растворов недоступны.
3. **Другие замки.** Другие варианты замков содержат в себе гепарин, цитрат, этанол или EDTA плюс один или более антибиотиков или антисептиков. В настоящее время использование антибиотик-содержащих замков не является обычной практикой в результате ряда факторов: дополнительной стоимости, практических вопросов касательно смешивания компонентов и опасений в отношении формирования устойчивых микроорганизмов. Использование ванкомицина и гентамицина в качестве замков увеличило распространенность *Staphylococcus* и резистентного *Enterobacter* (Dixon, 2012). В настоящее время в США не рекомендуется рутинное использование замков, содержащих антибиотики (Camins, 2013), в то время как в соответствии с Европейскими рекомендациями по наилучшей практике приемлемы оба варианта (Vanholder, 2010).

Поиск растворов для замка для предотвращения инфицирования катетеров является зоной активных исследований. Задачей является не только стерилизация внутреннего объема катетера, но и предотвращение образования биопленок. Растворы для замка, содержащие этанол, цитрат или EDTA, имеют теоретическое преимущество, более активно предотвращая образование биопленок. Растворы, содержащие глицерил-тринитрат, цитрат и этанол, продемонстрировали определенную эффективность против бактерий, которые обычно находят в биопленках (Rosenblatt, 2013). Разработаны и другие растворы для замков, которые находятся на различных стадиях тестирования. Показано, что смесь цитрата, метиленового голубого, метилпарабена и пролил-парабена снижает частоту связанной с катетерами бактериемии (Maki, 2011). Существует определенный энтузиазм в отношении замков, содержащих комбинацию тауролидина и цитрата. Возможно, что использование тауролидина, который является дезинфектантом и ингибирует образование биопленок, может оказаться не связанным с формированием резистентности бактерий (Liu, 2014).

- F. **Профилактическое использование антибиотиков.** Системные антибиотики обычно не назначаются перед установкой туннельного катетера.

1. **Мази на место выхода.** Показано, что использование мази с мупироцином в месте выхода катетера для уменьшения колонизации стафилококками снижает частоту катетерной инфекции и повышает выживаемость (McCann and Moore, 2010; O'Grady, 2011); этот метод, однако, не используется широко из опасений формирования мупироцин-резистентных микроорганизмов. В США рекомендуется использование мази в месте выхода (табл. 7.3), но обеспокоенность в отношении формирования резистентных организмов сохраняется. В Европейских рекомендациях по наилучшей практике мазь рекомендуется только на период заживления места выхода катетера (Vanholder, 2010). Как промежуточную стратегию накладывать мазь на место выхода можно ограничить только у пациентов с частыми эпизодами инфекции. Перед использованием любой мази следует убедиться, что ее основа не взаимодействует с пластиком катетера.
2. **ДекOLONизация полости носа.** Показано, что у пациентов с носительством стафилококка мероприятия по декOLONизации снижают частоту связанной с катетером bacterиeмии (Abad, 2013), но остается спектр мупироцин-резистентных микроорганизмов (Тео, 2011). Это лечение остается более привлекательной опцией для избранных пациентов, чем для всех пациентов в целом, хотя декOLONизация (например, мультирезистентного *S. aureus*) была применена у всех пациентов диализного центра с оснаждающим краткосрочным результатом (Kang, 2012).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Abad CL, et al. Does the nose know? An update on MRSE decolonization strategies. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15: 455–464.
- Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 779–791.
- Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 1045–1049.
- Beaudoin FL, et al. Bedside ultrasonography detects significant femoral vessel overlap: implications for central venous cannulation. *Can J Emerg Med*. 2011; 13: 245–250.
- Bevilacqua JL, et al. Comparison of trisodium citrate and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2011; 33: 68–73.
- Boer WH, Hené RJ. Lethal air embolism following removal of a double lumen jugular catheter. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1850–1852.
- Camins BC. Prevention and treatment of hemodialysis-related bloodstream infections. *Semin Dial*. 2013; 26: 476–481.
- Centers for Disease Control. Guidelines of the prevention of intravascular catheter-related infections. 2011. <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>.
- Centers for Disease Control. Training video and print resources for preventing bloodstream and other infections in outpatient hemodialysis patients. Best practices for dialysis staff. 2014. <http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/training-video.html>.
- Clark EG, Barsuk JH. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int*. 2014. doi: 10.1038/ki.2014.162.
- Clase CM, et al. Thrombolysis for restoration of patency to hemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2001; 11 (2): 127–136.
- Dixon JJ, Steele M, Mankuola AD. Anti-microbial locks increase the prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic-resistant *Enterobacter*: observational retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3575–3581.
- Drew DA, Lok CE. Strategies for planning the optimal dialysis access for an individual patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23: 314–320.
- Dugué AE, et al; for the Cathedia Study Group. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 70–77.
- Frankel A. Temporary access and central venous catheters. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31: 417–422.
- Haymond J, et al. Efficacy of low-dose alteplase for treatment of hemodialysis catheter occlusions. *J Vasc Access*. 2005; 6: 76–82.
- Hebert C, Robicsek A. Decolonization therapy in infection control. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23: 340–345.

- Hingwala J, Bhola C, Lok CE. Using tunneled femoral vein catheters for «urgent start» dialysis patients: a preliminary report. *J Vasc Access*. 2014; 15 (suppl 7): 101–108.
- Johnson DW, et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunneled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1802–1807.
- Kang YC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among patients receiving hemodialysis in Taiwan: prevalence rate, molecular characterization and de-colonization. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 284.
- Lawrence JA, et al. Shower and no-dressing technique for tunneled central venous hemodialysis catheters: a quality improvement initiative. *Nephrol Nurs J*. 2014; 41: 67–72.
- Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 501–508.
- Little MA, Walshe JJ. A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled hemodialysis dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 86–91.
- Liu H, et al. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks. A systemic review and meta-analysis. *Blood Purif*. 2014; 37: 179–187.
- Lok CE, et al. A patient-focused approach to thrombolytic use in the management of catheter malfunction. *Semin Dial*. 2006; 19: 381–390.
- Maki DG, et al. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multicenter, controlled, randomized trial. *Crit Care Med*. 2011; 39: 613–620.
- Maya ID, Allon M. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheters: comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney Int*. 2005; 68: 2886–2889.
- Maya ID, et al. Does the heparin lock concentration affect hemodialysis catheter patency? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1458–1462.
- McCann M, Moore ZE. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD006894.
- Mermel LA, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1249–1272.
- Mimoz O, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2066–2067.
- Mokrzycki MH, et al. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int*. 2001; 59: 1935–1942.
- Murea M, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 764–770.
- O'Grady NP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39 (suppl): S1–S34.
- Oliver MJ, et al. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int*. 2000; 58: 2543–2545.
- Onder AM, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solutions effectively reduce catheter-related bacteremia. *Pediatr Nephrol*. 2009; 224: 1741–1747.
- Patel PR, et al. Bloodstream infection rates in outpatient hemodialysis facilities participating in a collaborative prevention effort: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62: 322–330.
- Polaschegg HD, Sodemann K. Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 2688–2690.
- Rabindranath KS, et al. Ultrasound use for the placement of haemodialysis catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (11): CD005279.
- Rosenblatt J, et al. Glyceryl trinitrate complements citrate and ethanol in a novel antimicrobial catheter lock solution to eradicate biofilm organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 3555–3560.
- Schilcher G, et al. Loss of antimicrobial effect of trisodium citrate due to 'lock' spillage from haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 914–919.
- Silva TNV, et al. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis. A critical review. *Hemodial Int*. 2014; 18: 15–23.
- Teo BW, et al. High prevalence of mupirocin-resistant staphylococci in a dialysis unit where mupirocin and chlorhexidine are routinely used for prevention of catheter-related infections. *J Med Microbiol*. 2011; 60 (pt 6): 865–867.
- Vanholder RM, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 3: 234–246.
- Zhao Y, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 479–490.

Интернет-ссылки

American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology. <http://www.asdin.org/>.

CDC guidelines for prevention of intravascular catheter-related infections. <http://www.cdc.gov/dialysis>.

HDCN vascular access channel. <http://www.hdcn.com/ch/access/>.

KDOQI 2006 access guidelines. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.

Vascular Access Society guidelines. <http://www.vascularaccesssociety.com/guidelines.html>. YouTube link (11 min). https://www.youtube.com/watch?v=_0zhY0JMGCA&feature=youtu.be.

В процессе использования артериовенозного (AV) доступа важнейшими факторами, ограничивающими его выживаемость, являются стеноз, тромбоз и инфекция. В целом осложнения чаще происходят при использовании AV-протезов, чем AV-фистул.

- I. **СТЕНОЗ.** Стеноз сосудистого доступа является предшественником тромбоза, снижает кровоток по доступу и может привести к недодиализу. Наиболее частой причиной стеноза при протезах является неинтимальная гиперплазия, которая развивается на анастомозе или непосредственно после него. Для AV-фистул локализация причины стеноза более разнообразна, хотя его типичным местом является регион вокруг анастомоза. Типичные места стеноза для фистул и протезов показаны на рис. 8.1 и 8.2. Поскольку выживаемость доступа значительно ниже после тромбэктомии, чем после избирательной ангиопластики, текущие рекомендации KDOQI предлагают проспективно отслеживать состояние AV-фистул и протезов на предмет гемодинамически значимого стеноза. Не все рекомендации предлагают рутинный мониторинг, поскольку существуют противоречивые данные в отношении клинических преимуществ программ наблюдения за доступом (Kumbar, 2012; Paulson, 2012). Рандомизированные исследования не всегда подтверждали улучшение исходов при протезах в результате проведения программ наблюдения; в отношении AV-фистул программы наблюдения снижают частоту тромбозов, но не увеличивают выживаемость фистулы в целом.

Существует несколько подходов для выявления стеноза до его прямой визуализации при доплер-УЗИ или для центральных вен – венографии. Эти ранние подходы основаны на непрямой оценке давления кровотока или рециркуляции в ходе сеанса диализа. В идеале программа раннего выявления стенозов должна отличаться для фистул и протезов, а также для предплечий и плеча. Основными принципами являются следующие. А. Рециркуляция по сосудистому доступу не проявляется, пока кровоток по доступу не приближается к кровотоку по экстракорпоральному контуру, тем самым неправильное расположение игл или непреднамеренная их смена не приведут к рециркуляции по доступу, пока кровоток по нему не упадет до 350–500 мл/мин. На этом уровне кровотока протезы находятся под высоким риском тромбоза. Поэтому, если выявляется реальная рециркуляция при использовании протеза, она является экстренным показанием для визуализации протеза и коррекции стеноза. С другой стороны, проходимость AV-фистул сохраняется при кровотоке 350–500 мл/мин, когда уже присутствует рециркуляция. Преимущество скринирования фистул в поисках рециркуляции по доступу относительно невелико в отношении предотвращения тромбозов, но полезно в пред-

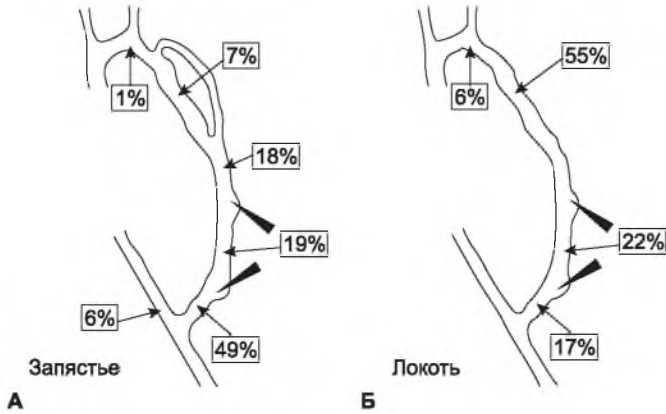


РИСУНОК 8.1. Типичные места стеноза артериовенозной фистулы. Представлены места стеноза для фистул, сформированных на запястье (А), и для фистул, созданных на плече (Б). Воспроизведено с разрешения из: Turmel-Rodrigues L, et al. Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 2032–2036

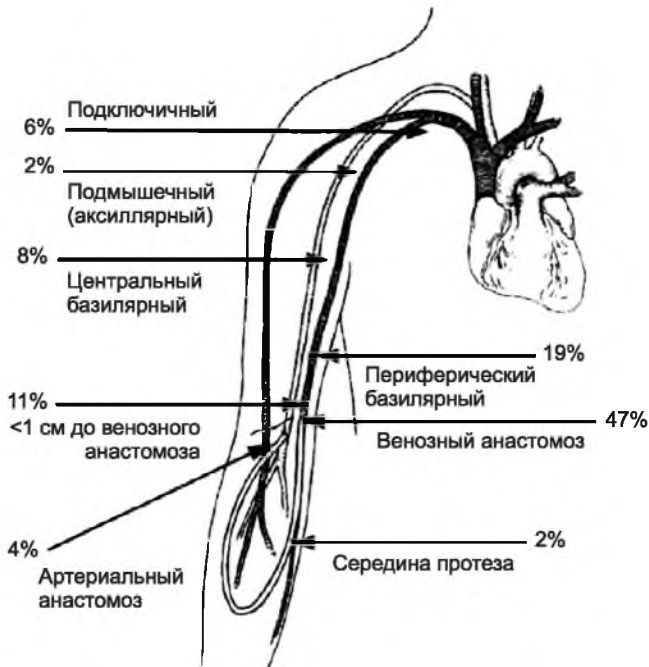


РИСУНОК 8.2. Типичные места стеноза артериовенозного протеза. Воспроизведено с разрешения Elsevier из: Roy-Chaudhury P, et al. Vascular access in hemodialysis: issues, management, and emerging concepts. *Cardiol Clin.* 2005; 23: 249–273

отвращении недодиализа. Стеноз доступа между обычными местами пункции не вызывает рециркуляции, но значительно снижает кровоток по доступу до уровней, способствующих тромбозу. Стеноз этой локализации следует заподозрить, когда измеренный кровоток по доступу оказывается ниже, чем скорость вращения насоса, но рециркуляция не выявляется. Б. Как в протезах, так и в фистулах часто развиваются стенозы на пути забора. Поэтому подходы по выявлению таких стенозов полезны для обоих доступов. В. Стенозы на путях возврата намного чаще развиваются при протезах, чем при фистулах на предплечье, где степень неинтимальной гиперплазии ниже и где вены на пути оттока часто компенсируют обструкцию главного канала потока. Однако в фистулах на предплечье стеноз на путях оттока не является необычным. Поэтому подходы по выявлению стенозов на путях оттока более полезны при мониторинговании функции AV-протеза или фистулы на плече.

А. Физикальное обследование AV-доступа обсуждено в деталях в главе 6. В табл. 8.1 представлены изменения физикальных данных при типичных осложнениях доступа. Физикальное обследование может быть вполне полезно в выявлении изолированного стеноза на путях притока и оттока, но менее эффективно при комбинированном стенозе. Точность физикального обследования значительно выше у персонала, проходившего специальное обучение (Coentrão, 2012). Диализная сеть Техаса спонсировала ряд обучающих документов и примеров, доступных в Интернете (Beathard, 2012).

Б. Наблюдение за доступом по параметрам, доступным в ходе каждого сеанса диализа. Многие аппараты обладают опцией по измерению *in vivo* ионного диализанса. У всех аппаратов мониторируется венозное давление на возврате крови. Наблюдение за трендами результатов этих измерений помогает выявить стеноз доступа.

1. Тренды ионного диализанса. Ионный диализанс, измеренный по кондуктивности, включает все компоненты рециркуляции по доступу в случае их наличия. По мере увеличения рециркуляции по доступу ионный диализанс будет снижаться, если сохраняются другие параметры назначения диализа (K_0A диализатора, потоки крови и/или диализата, гепаринизация). Диализный аппарат, имеющий функцию измерения ионного диализанса, обеспечивает также измерение клиренса в ходе каждого сеанса (K) для расчета величины Kt (клиренс $\times$ время) для данной сессии. В небольшой серии наблюдений из 6 пациентов с фистулами сохраняющееся падение Kt на 20% было связано с рециркуляцией по сосудистому доступу (Fontseré, 2011). Другим подходом является оценка отношения ионного диализанса к кровотоку. В одном из исследований снижение этого отношения менее 0,5 было высокочувствительным и специфичным для рециркуляции по доступу (Mohan, 2010).

2. Тренд венозного давления на возврате. Венозное давление постоянно измеряется в ходе рутинного сеанса гемодиализа. Оно является функцией размера иглы, гематокрита (через эффект на вязкость крови) и скорости кровотока. При прочих равных условиях прогрессирующее увеличение венозного давления (за неделю–месяц) часто связано со стенозом на путях оттока (Zasuwa, 2010). База данных некоторых крупных диализных сетей позволяет отслеживать показатели венозного давления за продолжительное время; компания в США (Vasc-Alert, Lafayette, IN) продает программное обеспечение для отслеживания состояния сосудистого доступа по динамике венозного давления. Можно также наблюдать за артериальным давлением до насоса, увеличение которого (в отрицательном направлении) будет свидетельствовать о нарастании стеноза на пути притока.

ТАБЛИЦА
8.1

Физикальные данные при различных формах дисфункции доступа

Параметр	Норма	Стеноз на притоке	Стеноз на оттоке	Сочетание стенозов на притоке и оттоке	Стеноз центральных вен	Тромбирование доступа
Пульс	Мягкий, легко сдавливаемый	Слабый (гипопульсация)	Гиперпульсация	Мягкий, легко сдавливаемый	Различный	Отсутствует
Дрожание	Непрерывное	Прерывистое, в тяжелых случаях отсутствует	Более выраженное, чем в норме, в тяжелых случаях отсутствует	Прерывистое, обычно отсутствует	Различное	Отсутствует
Тест усиления	Норма	Слабое усиление	Хорошее усиление	Слабое усиление	Хорошее усиление	
Тест подъема руки (только для AVF)	Нормальное спадение	Нормальное или усиленное спадение	Нет спадения	Нет спадения	Нет спадения	
Клинические признаки	Без продолжительных кровотечений и трудностей пунктирования	Сложности пунктирования и повышенное отрицательное артериальное давление	Продолжительное кровотечение и высокое венозное давление		Отек руки, плеча, груди, над ключицей, шеи, лица	Иногда аспирация сгустков из сосудистого доступа
Кровоток по доступу	Норма	Снижен	Снижен	Снижен	Различный	Отсутствует

Чувствительность метода измерения давления в ходе диализа для выявления стеноза доступа можно увеличить, концентрируясь на измерении давления в начале диализа на низком кровотоке (200–225 мл/мин), поскольку при высоких кровотоках большая часть давления обуславливается сопротивлением иглы, а не ограничением сосудистого доступа. Исходное давление следует зафиксировать при первом использовании доступа. Пороговое давление, которое побуждает к дальнейшим исследованиям, зависит от размера иглы, вязкости крови и других факторов. Для иглы 15G стартовым пороговым венозным давлением могла бы быть величина выше 115–120 мм рт. ст., для игл 16G – выше 150 мм рт. ст. Такие пороговые значения должны быть превышены как минимум в ходе трех сеансов диализа, для того чтобы считаться значимыми.

- С. Периодическое измерение кровотока по доступу.** То, в какой степени низкий кровоток по доступу отражает стеноз и увеличение риска тромбоза, зависит от типа доступа. Кровоток по фистуле на предплечье обычно составляет 500–800 мл/мин, а по протезу – около 1000 мл/мин. Кровоток по фистуле или протезу на плече может быть существенно выше. Фистулы могут сохранять проходимость при кровотоках в 200 мл/мин, в то время как протезы тромбируются при кровотоках между 600 и 800 мл/мин – потоки, которые обеспечивают адекватный диализ, но указывают на предварительные признаки возможного риска тромбоза. Текущие рекомендации KDOQI (2006) предлагают направлять пациентов на визуализацию доступа, если кровотоки по фистуле составляют менее 600 мл/мин, а по протезу – менее 1000 мл/мин и снизились за прошедшие 4 недели более чем на 25%. Хотя было показано, что регулярные наблюдения за сосудистым доступом на предмет стеноза снижают частоту тромбоза в сравнении с историческим контролем, современные проспективные исследования не показали убедительно, что выявление стеноза и коррекция его при помощи ангиопластики улучшают выживаемость протеза.

- 1. Прямое измерение кровотока по доступу разведением физраствором.** Этот метод измерения кровотока по сосудистому доступу впервые был предложен Krivitski (1995). Требуемое оборудование создано Transonic Systems, Inc. (Ithaca, NY) и состоит из блока управления, двух связанных сенсоров потока/разведения, компьютера и программного обеспечения, а также передвижной стойки, которая легко позволяет перемещать оборудование от одного пациента к другому (рис. 8.3). В исходном положении, представленном на рис. 8.3, иглы находятся в нормальном соотношении. Для измерения скорости кровотока следует преднамеренно поменять артериальную и венозную магистрали, так чтобы кровоток в диализатор поступал из лежащей ниже по кровотоку иглы (рис. 8.4). Степень рециркуляции в такой системе зависит от соотношения кровотока по доступу и скорости кровотока по диализатору. Если процент рециркуляции и скорость кровотока по диализатору известны, можно рассчитать скорость кровотока по доступу.

Чтобы измерить количество (долю) рециркуляции в условиях представленных магистралей, в кровь, покидающую диализатор, вводится болюс физраствора (рис. 8.4). Доля разведения в выходящей магистрали измеряется расположенным ниже по кровотоку ультразвуковым сенсором. Скорость прохождения звука по крови зависит от содержания протеина в плазме; следовательно, эффект разведения крови в оттекающей магистрали может быть оценен первым сенсором. Некоторое количество разведенной физраствором крови проходит затем по сегменту сосудистого доступа

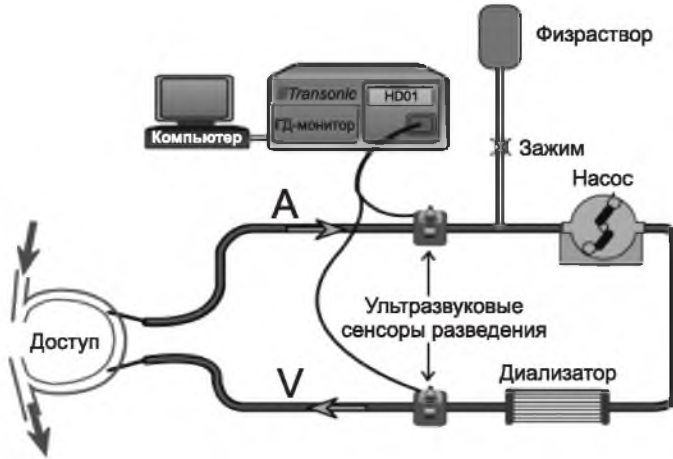


РИСУНОК 8.3. Установка для измерения рециркуляции по доступу по разведению физраствора на ультразвуковых детекторах. Для измерения кровотока по доступу подключение магистралей к иглам нужно поменять местами (не показано). Детали см. в тексте. Воспроизведено с разрешения Transonic Systems, Inc., Ithaca, NY

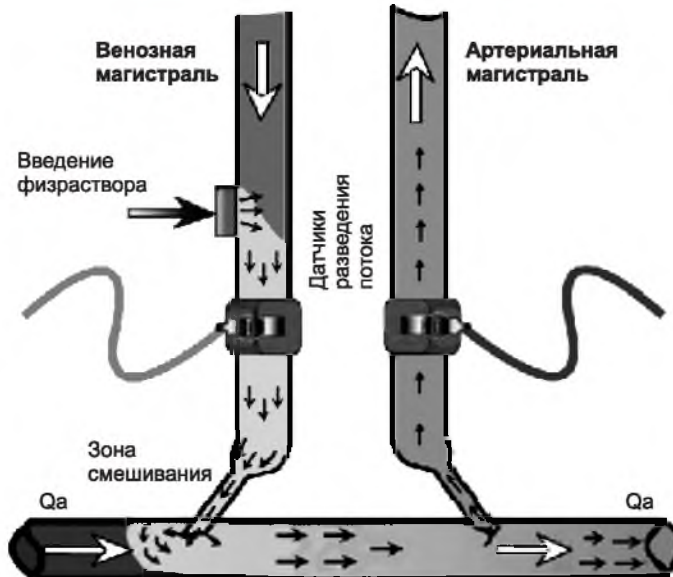


РИСУНОК 8.4. Измерение кровотока по доступу по разведению физраствором; показана перемена местами магистралей и положения датчиков. Детали см. в тексте. Воспроизведено с разрешения Transonic Systems, Inc., Ithaca, NY

между двумя иглами и поступает во входящую (артериальную) магистраль. Доля разведения крови физраствором зависит от соотношения кровотока по доступу и кровотока по диализатору. Второй ультразвуковой сенсор на магистрали, ведущей к диализатору, используется для того, чтобы оценить эту пропорцию (рис. 8.4). На практике делается дополнительное измерение в условиях, когда магистрали не переставлены, чтобы оценить рециркуляцию в обычных условиях.

2. **Альтернативные методы оценки кровотока по изменению температуры, натрия или гемоглобина.** Модуль температуры крови в аппарате компании «Фрезениус» имеет возможность на короткое время изменить температуру крови, проходящей через диализатор, а модуль ионной проводимости – на короткое время изменить концентрацию натрия в крови, вытекающей из диализатора. Это делается быстрыми измерениями температуры и проводимости диализирующего раствора и позволяет измерить скорость кровотока аналогично методу разведения физраствора. Магистрали меняются местами, температура оттекающей от диализатора крови или ее проводимость меняются, и рассчитывается мера воздействия этих изменений на кровь, поступающую на вход в диализатор за счет искусственной рециркуляции. Измерение повторяется без смены магистралей, в качестве контроля. Для оценки кровотока аналогичным образом использовалось разведение гемоглобина онлайн (Jiang, 2011; Rosa-Tey, 2012). Получено свидетельство, что эти альтернативные методы вполне точны в измерении кровотока по доступу; возможно, температурный метод обеспечивает наилучшие результаты (Badr, 2014). Преимущество использования температуры или ионного диализанса состоит в том, что дополнительный ультразвуковой сенсор и отдельный компьютер не требуются.
- D. **Допплер-УЗИ для измерения кровотока по доступу.** Хотя доплер-УЗИ обычно используется для выявления стеноза непосредственно, его можно также применить для измерения скорости кровотока по диализному доступу. Использовалось большое количество аппаратов и несколько алгоритмов для решения этого вопроса. При использовании некоторых из них происходила системная недо- или переоценка скорости кровотока. Точность измерения кровотока при доплер-УЗИ зависит от точности измерения как скорости, так и размера сосуда. Ее трудно добиться, когда кровоток турбулентный, а диаметр сосуда непостоянный. С учетом этого кровоток лучше измерять на плечевой артерии, где сосуд имеет относительно постоянный размер, а кровоток не турбулентный. Почти весь кровоток плечевой артерии (из примерной величины в 60–80 мл/мин) проходит через сосудистый доступ; кровоток по плечевой артерии коррелирует с кровотоком по доступу очень хорошо.
- E. **Давление внутри доступа (ДВД) и кровотока по доступу.** Поток, давление и сопротивление математически связаны. В протезе ДВД обычно составляет менее 50% от САД (среднее артериальное давление). Наибольшая доля падения давления происходит на артериальном анастомозе, если нет стеноза внутри протеза. Когда развивается стеноз на выходе из протеза (например, в результате неоинтимальной гиперплазии на уровне протез-венозного анастомоза и сразу ниже), ДВД поднимается, и кровоток снижается. Когда ДВД поднимается выше 50% от САД ($\text{ДВД}/\text{САД} > 0,5$), кровоток по доступу уменьшается до уровня склонности к тромбозу (600–800 мл/мин), что свидетельствует, скорее всего, о наличии стеноза. Детали этого расчета базируются на так называемом эквивалентном

8.2

Измерение отношения эквивалентного давления внутри доступа и среднего артериального давления

ПРИМЕР

1. Измерьте среднее АД. Пусть оно будет 190/100. САД = диастолическое + $1/3$ пульсового = 130 мм рт. ст.
2. Измерьте статическое давление внутри доступа:
 - a. При остановленном насосе крови и зажатой перед венозной ловушкой магистральной венозное давление в ловушке 60 мм рт. ст.
 - b. Рассчитайте компенсацию по уравнению: $-1,6 + 0,74 \times H$, где H – высота между уровнем сосудистого доступа и серединой ловушки (в см). Пусть $H = 35$ см.
Тогда компенсация = $-1,6 + 25,9 = 24,3$ мм рт. ст.
 - c. Прибавьте компенсацию к давлению в ловушке, чтобы получить эквивалентное давление внутри доступа: $60 + 24,3 = 84,3$ мм рт. ст.
 - d. Рассчитайте отношение эквивалентного давления внутри доступа и среднего артериального давления.
В данном случае оно равно $84/130 = 0,65$, что больше 0,5. Доступ находится под риском тромбоза

Источник: Besarab A, et al. Simplified measurement of intra-access pressure. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 284–289.

ДВД (скорректированном на относительную высоту точки измерения кровотока и датчика давления), они представлены в табл. 8.2. При AV-фистуле кровь возвращается в венозную систему через множество коллатералей, поэтому ДВД (которое обычно ниже, чем таковое при протезе) может не возрасти при наличии стеноза на канале оттока. Следовательно, это измерение менее ценно как инструмент наблюдения. Когда стеноз развивается в середине протеза, между зонами пункции артериальной и венозной иглы, ДВД в венозной игле может оставаться нормальным или даже снижаться, несмотря на нарастающий стеноз. Стеноз на артериальном анастомозе как протезов, так и фистул вызывает снижение ДВД, а широко открытый артериальный анастомоз приводит к высокому ДВД в отсутствие стеноза.

- F. **Рециркуляция по доступу.** Для измерения рециркуляции использовались как методики, основанные на измерении мочевины, так и другие (например, разведение под контролем УЗИ). Методы, основанные на измерении мочевины, описаны в главе 3. Методы разведения описаны выше и могут использоваться для оценки рециркуляции. Для этого кровопроводящие магистраль не меняются местами, если кровоток, выходящий из диализатора, рециркулирует по доступу и разводит кровоток, входящий в диализатор, то болос физразвора, введенный в выходную магистраль, вскоре после введения будет выявлен сенсором, расположенным на входной линии. Измерение рециркуляции по доступу при помощи температурного разведения использует температурный модуль, что обеспечивает результат, примерно схожий с методикой разведения под контролем ультразвука. Критическим значением, побуждающим к дальнейшим исследованиям, являются величины рециркуляции в 10% (2-игльный метод, основанный на мочеvine), 5% (метод разведения под контролем ультразвука) и 15% (термальное разведение).

II. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

- A. **Допплер-УЗИ.** Эта неинвазивная методика позволяет непосредственно представить кровоток по протезу или фистулу. Она полезна в выявлении стенозов и

картировании аневризм. Измерение скорости кровотока относительно дорого для рутинной практики. Его ключевая роль состоит в оценке кровотока и анатомии доступа среди пациентов, скринированных при помощи других методик.

- В. **Ангиография.** Многие центры направляют пациентов с высокой вероятностью стеноза, выявленного дешевыми методами, непосредственно на ангиографию и баллонную ангиопластику, пропуская доплер-УЗИ. Следует использовать самую низкую из возможных доз контрастных веществ, по возможности – в разведении. Ангиографию можно ограниченно использовать для визуализации артериального дерева.
- С. **Магнитно-резонансная ангиография (МРА).** Европейские рекомендации по наилучшей клинической практике (2007 г.) предлагают МРА для визуализации сосудистого доступа, когда необходимо представить как венозную, так и артериальную часть сосудистого дерева (Tordoir, 2007). Они цитируют несколько исследований, где МРА была успешно применена для визуализации доступа. Частота нефрогенного системного фиброза, связанного с гадолинием, снизилась с введением новых контрастных препаратов (Coca and Perazella, 2011), но кумулятивный риск множественных МРА-процедур у диализных пациентов остается неоцененным.

III. ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕНОЗА.

При выявлении стеноза более 50% следует выполнить чреспросветную ангиопластику или хирургическую ревизию доступа, если присутствуют следующие критерии: а) отклонения при физикальном обследовании, б) тромбозы в анамнезе, в) снижение скорости кровотока, г) повышенное или растущее статическое давление внутри доступа (нормализованное по САД). Опыт каждого центра должен учитываться при выборе процедуры. Если потребовались повторные ангиопластики в течение короткого периода, следует рассмотреть хирургическое вмешательство.

В большинстве центров вмешательства, связанные с сосудистым доступом, проводятся хирургами или интервенционалистами. Большое число центров в США в настоящее время предлагают нефрологам формальный тренинг в технике чрескожной ангиопластики и тромбэктомии. Поскольку нефрологи имеют иной клинический взгляд на пациента и связанные с сосудистым доступом проблемы, прямое их вовлечение во вмешательство может минимизировать отсрочки, снизить госпитализации и стоимость лечения, а также улучшить общую удовлетворенность пациентов.

- А. **Коррекция ранних дисфункций AV-фистулы.** Существенная доля (10–35%) фистул не развивается до удовлетворительного состояния и неспособна поддерживать диализ. Главными виновниками являются стеноз сосудов или наличие заметного побочного венозного сброса (дополнительные венозные ветви отходят от главного ствола и компрометируют фистулу). Из двух этих проблем стеноз обуславливает 70% случаев незрелости фистулы. В большинстве случаев стеноз будет выявлен вблизи анастомоза. Чрескожная баллонная ангиопластика может успешно исправить это нарушение и восстановить большинство фистул, которые в противном случае будут утрачены. В случае задержки созревания из-за побочных венозных сбросов применяется процедура облитерации при помощи трех методик: чрескожное лигирование, оперативное отсечение вен или введение спирали.
- В. **Измерение кровотока непосредственно после ревизии.** Иногда радиографическая коррекция явного стеноза не приводит к увеличению скорости кровотока. В других случаях кровотоки первоначально возрастают, но затем падают до исходного

уровня в течение 1–2 дней от процедуры. Измерение скорости кровотока немедленно после ревизии или ангиопластики полезно в отношении оценки вероятности того, что доступ останется функционирующим на клинически полезный период.

- С. Эндоваскулярные стенты и сосудистый стеноз.** Эндоваскулярные стенты занимают важное место в лечении стеноза сосудистого доступа. Стенты используются преимущественно при стенозах протезов, расположенных непосредственно на протез-венозном анастомозе или сразу после него. Стенты также используются в коррекции псевдоаневризм (см. ниже). Стенты протезов – металлические, покрытые изнутри, снаружи или с обеих сторон РТФЕ. Большое рандомизированное исследование продемонстрировало лучшие исходы лечения стенозов с использованием стентов в сравнении с ангиопластикой (Haskal, 2010). Первичная 6-месячная проходимость стентированных протезов (51%) была лучше, чем при изолированной ангиопластике (23%; $p < 0,001$). Необычно для диализного доступа сочетание нескольких стенозов, но выигрыш от коррекции главного нарушения может быть ослаблен присутствием дополнительного стеноза, который может потребовать установки дополнительного стента. Дополнительную стоимость эндоваскулярного стентирования необходимо соотносить со стоимостью ангиопластики или первичной хирургической коррекции.

IV. ТРОМБОЗЫ. Тромбозы являются наиболее частым осложнением артериовенозного доступа и обуславливают 80–85% случаев его утраты. Первичная проходимость протеза составляет 40–50% через 1 год и 25% – через 2 года. Причины тромбоза включают в себя стаз кровотока, повреждение эндотелия и нарушение свертываемости, но дополнительными факторами являются артериальный стеноз, сдавление фистулы, образование гематом, гиперволемиа, гипотония и состояние гиперкоагуляции. При физикальном исследовании выявляется отсутствие шума и дрожания (табл. 8.1). Как эндоваскулярные методики (механические и/или фармакологические), так и хирургические эффективны в разрешении тромбозов. В случаях повторных тромбозов важно искать причины тромбоза, не связанные со стенозом.

- А. Предрасполагающие факторы.** Возрастающее число диализных пациентов имеют склонность к усилению гемостаза, включая повышенный уровень фибриногена, сниженные уровни протейна S или C, лейденскую мутацию 5-го фактора, присутствие волчаночного антикоагулянта или повышенный гематокрит в результате терапии эритропоэтином. Данные, связывающие эти факторы с повышенной частотой тромбозов, противоречивы. Использование варфарина проблематично, поскольку в условиях дефицита протейна S или C, или даже без него, использование варфарина способствует возникновению кальцификации с некрозами кожи. Использование варфарина трудно мониторировать у пациентов с волчаночным антикоагулянтом, поскольку протромбиновое время является в этом случае ненадежной сферой антикоагуляции.
- В. Предотвращение.** Терапия антикоагулянтами или антиагрегантами может помочь предотвратить тромбоз доступа, но большинство исследований, опубликованных к настоящему времени, не поддерживают их рутинное использование. Отдельные рандомизированные исследования, как с варфарином в низкой дозе (целевой МНО 1,4–1,9), так и клопидогрелем в сочетании с аспиринотом против плацебо у пациентов с РТФЕ-протезами, не смогли продемонстрировать снижение частоты тромбозов или удлинение выживаемости протеза. Оба исследования показали клинически и статистически значимые осложнения в виде

кровотечений у леченных пациентов. Однако другое рандомизированное исследование выявило снижение относительного риска тромбозов у пациентов с вновь установленными протезами, леченными дипиридамолом. Метаанализ, оценивающий полезность антиагрегантной терапии для предотвращения утраты сосудистого доступа, включавший 21 исследование, продемонстрировал защитный эффект в отношении тромбоза фистул и их проходимости, но отсутствия эффекта в отношении протезов (Palmer, 2013).

С. Лечение

1. **Тромбозы фистулы.** Тромбозы фистулы происходят или вскоре после их создания или как позднее осложнение. Пациентов следует обучать проверять фистулу ежедневно. Ранние тромбозы являются результатом технических факторов и почти всегда требуют хирургического или чрескожного вмешательства, хотя могут быть следствием непреднамеренного сдавления во время сна. Поздним тромбозам в большинстве случаев предшествует снижение кровотока, хотя гипотония и гиперкоагуляция могут также спровоцировать тромбоз в отсутствие предшествующей тенденции к снижению кровотока. Лечение тромбозов может быть сложным, должно проводиться с использованием чрескожных методов или хирургической тромбэктомии, в зависимости от опыта каждого центра. Наилучшим результатом характеризуются техники, предусматривающие удаление всего тромба целиком (Palmer, 2006).
2. **Протезы.** Тромбозы можно лечить хирургической тромбэктомией или тромболизисом (механическим или фармакомеханическим) – также в зависимости от опыта центра. Лечение следует проводить немедленно, чтобы избежать использования временного доступа. Вся зона кровотока по доступу должна быть тщательно обследована во время вмешательства. Остаточные стенозы, превышающие 85%, следует исправлять баллонной ангиопластикой или хирургической ревизией. Роль антиагрегантных препаратов или варфарина у пациентов с повторными тромбозами неясна. Пациентов следует обучать избегать внешнего сдавления протеза, необходимо оценивать гиперкоагуляцию и наличие отсроченной гипотонии после диализа. Рутинное наблюдение за протезом необходимо восстановить сразу после успешного лечения. У пациентов с неудачными тромбэктомией или тромболизисом следует предпринять хирургическое вмешательство, ориентированное на создание вторичной фистулы из вен, дренировавших протез. Создание таких фистул возможно из-за расширения вен и утолщения их стенки благодаря существовавшему протезу; их использование в качестве фистулы возможно очень скоро после ее создания. Рекомендации KDOQI предлагают рассматривать возможность создания вторичной фистулы в каждом случае утраты протеза.

V. ИШЕМИЯ КОНЕЧНОСТИ С АУ-ДОСТУПОМ. Связанная с диализом ишемия конечности, обычно обозначаемая как синдром обкрадывания, осложняет 1–20% доступов и может привести к болям, утрате функции или даже к потере конечности. Одним из механизмов ишемии является артериальное обкрадывание в результате ретроградного тока в дистальную артерию по направлению к доступу, но свой вклад может вносить артериальный стеноз или дистальная артериопатия, вовлекающая малые сосуды. Фактором риска является расположение доступа на плече, болезнь периферических артерий или диабет.

A. Выявление. Пациентов с установившейся фистулой следует оценивать ежемесячно по событиям за прошедший месяц и физикальным обследованиям. Клинически это боли, жалобы на то, что мерзнут руки, дистальные парестезии,

особенно в ходе диализа, что может усиливаться до возникновения цианоза, отсутствия пульса, ишемических язв и даже сухой гангрены, развивающихся за дни, недели или месяцы. Начало может быть немедленным после создания доступа или постепенным, за дни и недели. Обследование требует сравнения температуры, пульса и функции другой руки.

Измерение давления, чрескожная оценка оксигенации или ангиография (с открытым и прижатым доступом) полезны в обследовании, но не являются необходимыми всегда. Диагноз базируется на клинических симптомах и признаках, а также на демонстрации ухудшения циркуляции в конечности. Дифференциальный диагноз включает: синдром карпального туннеля, периферические болезни сосудов, нейропатию, травмы нерва или ишемическую мононейропатию в результате утраты кровоснабжения нерва.

- В. Лечение.** Легкую ишемию, которая манифестируется холодными руками или парестезиями, но без сенсорных и моторных нарушений, можно вести выжидательно. Боли в руке при нагрузке в результате эффекта обкрадывания (или в крайних случаях в покое) или появление незаживающих язв обычно требуют хирургического вмешательства. Утрата моторной функции руки является неотложным показанием для немедленного ушивания или перевязки доступа.

- 1. Процедура DRIL (distal revascularization interval ligation).** При типичной луче-головной фистуле, созданной бок-в-бок, анастомоз лучевой артерии часто вызывает обкрадывание системы локтевой артерии. Перевод анастомоза из позиции «бок артерии» в позицию «конец артерии» может иногда уменьшить ишемию вследствие обкрадывания. Тяжелые случаи синдрома обкрадывания требуют перевязки AV-фистулы, но процедура дистальной реваскуляризации с интервальным лигированием (DRIL) может разрешить ишемию при сохранении проходимости фистулы. Вмешательство предполагает перевязку артерии непосредственно дистальнее исходной фистулы и создание сброса по реверсированной большой подкожной вене из артерии проксимальнее анастомоза в артерию дистальнее места лигирования. В одном исследовании показано, что эффективность DRIL выше, если байпас из вены начинается достаточно высоко над фистульным анастомозом, чтобы избежать формирования зоны пониженного давления в артерии над фистульным анастомозом (Kopriva, 2014).

- 2. Ушивание.** Обкрадывание вследствие высокого кровотока можно скорректировать ушиванием анастомоза, что может быть сделано минимально инвазивной процедурой (Miller, 2010).

- 3. Другие процедуры.** Лечение отека руки после наложения AV-фистулы состоит в переводе анастомоза из позиции «бок вены» в позицию «конец вены» или селективной перевязке вен. Небольшое увеличение окружности руки (на 2–3 см) после наложения доступа является обычным результатом, но большее увеличение указывает на венозную гипертензию, обычно в результате стеноза центральных вен.

- VI. ПСЕВДОАНЕВРИЗМА.** Травмирование доступа повторными пунктированиями в тех же самых областях может вызвать повреждение всех слоев вены или материала протеза. Большие аневризмы могут препятствовать адекватной установке игл и ограничивать места возможных пункций. Эти расширения могут увеличиваться еще больше, особенно если присутствует стеноз ниже по кровотоку, вызывая повышенное давление внутри доступа. Аневризмы и псевдоаневризмы имеют склонность к инфицированию и могут способствовать тромбозу. Главным опасе-

нием является риск разрыва, способный к фатальному кровотечению. Признаки угрожающего разрыва включают в себя истончение кожи, продолжительное кровотечение или изъязвление поверхности и быстрое увеличение аневризмы. Раннее вмешательство критично для предотвращения этих осложнений.

- A. **Фистула.** Псевдоаневризмы наблюдаются значительно чаще, чем истинные аневризмы. Они являются следствием несоблюдения требования смены места пункции, неадекватного гемостаза или гематом, возникающих при удалении иглы. Большинство псевдоаневризм и истинных аневризм ведутся консервативно при исключении пункции фистулы в этой зоне; в некоторых случаях требуется хирургическая коррекция.
- B. **Протез.** В случае протеза невозможно истинное расширение просвета сосуда. Стенка псевдоаневризмы формируется слоями наружных мягких тканей. Требуется иссечение псевдоаневризмы и укрепление стенки протеза, если она быстро расширяется, превышает 12 мм в диаметре и/или угрожает жизнеспособности лежащей над ней кожи. Псевдоаневризму протеза следует исправить хирургически, если она ограничивает число мест возможной пункции или вызывает симптоматику (боль или пульсацию).
- C. **Стенты.** Стенты используются для чрескожного лечения псевдоаневризмы (Fotiadis, 2014). Хотя это приводит к немедленному выключению псевдоаневризмы, повторное ее образование и повреждение стент-протеза в результате повторных проколов остается большой проблемой. Сломанные балки стента могут иногда выходить сквозь кожу, создавая угрозу для персонала, работающего с этими пациентами. Выключение псевдоаневризмы при помощи стент-протеза представляет собой его использование не по показаниям («off-label»). Существует также риск инфицирования стент-протеза. Безопасность его пункцирования не была подтверждена в проспективных исследованиях. Аналогично роль хирургических вмешательств в лечении псевдоаневризмы напрямую не сравнивалась с использованием стент-протезов. Этот подход представляет собой метод спасения в случае сосудистых разрывов, связанных с ангиопластикой. Полный разрыв является одной из ситуаций, в которых стент-протез показан, поскольку это стабилизирует доступ и снимает потребность в немедленном хирургическом вмешательстве.

VII. ИНФЕКЦИИ. Инфекции сосудистого доступа обычно проявляются покраснением, болью или гнойным экссудатом из мест пункцирования. Часто первым признаком является лихорадка без других очевидных источников и положительные результаты посевов. Доступ не следует использовать, если он инфицирован. Следует взять посевы крови или содержимого раны (если имеется) и начать терапию антибиотиками. Следует оценить возможность эндокардита или других источников инфекции, в зависимости от обнаруженного патогена, особенно если посевы не становятся стерильными на фоне антибактериальной терапии. Ультразвуковое исследование окружающих мягких тканей иногда полезно в выявлении скопления жидкости. Инфицированный доступ обычно требует хирургического вмешательства для излечения или иссечения.

- A. **Фистулы.** Инфекции являются редкими и обычно вызываются стафилококками. Их следует лечить, как и подострый эндокардит, назначением антибиотиков на 6 недель. Диагноз устанавливается на основе местных признаков воспаления. Неотложная терапия антистафилококковыми средствами часто эффективна; терапию начинают после посевов крови и местного отделяемого. Септическая эмболия в ходе терапии требует удаления фистулы.

- В. Протез.** Инфицирование протезов происходит в 5–20% случаев, а число инфекции бедренных протезов еще выше. Профилактическую антибактериальную терапию следует проводить у пациентов, проходящих процедуры, способные вызвать бактериемию (удаление зуба или гинекологические манипуляции). Большинство инфекций вызывается стафилококками. Грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*) можно высеять при бедренных протезах (Narish and Allon, 2011). Начальная антибактериальная терапия должна покрывать грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы и энтерококки. Местное инфицирование протеза лечится антибактериальными препаратами (на основе посевов) и иссечением инфицированного сегмента. Распространенная инфекция требует полного удаления протеза.

Септицемия может развиваться без местных признаков. В таких случаях сканирование с лейкоцитами, мечеными технецием, может помочь выявить инфекцию протеза; перед сканированием необходимо удалить все пропитанные кровью перевязочные материалы, поскольку они могут дать ложноположительный результат. В случае разрыва инфицированного протеза может произойти кровотечение. Протез, который инфицировался в течение 30 дней от установки, возможно, следует удалить.

- 1. Немые инфекции в тромбированных протезах.** Старые тромбированные протезы могут инфицироваться без явных местных признаков; вероятно, такие протезы следует удалять сразу после прекращения их использования. Они могут являться причиной повышенного уровня ЦРБ и резистентности к терапии эритропоэтином. Однако поскольку хирургическое удаление требует значительного иссечения тканей, эта проблема требует дальнейшего исследования, перед тем как можно будет дать твердые рекомендации.

VIII. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Сердечная недостаточность является необычным осложнением доступа на предплечье, но может развиваться у пациентов с фистулами плеча или бедра, особенно если у них есть сопутствующее заболевание сердца. Хотя считается, что долгосрочное существование фистулы, как правило, не влияет на сердечные функции, закрытие сосудистого доступа было связано с уменьшением массы левого желудочка и улучшением признаков левожелудочковой концентрической и эксцентрической гипертрофии (Movilli, 2010). Повышенный кровоток в легких (который связан с высоким потоком по доступу) может усилить легочную гипертензию.

Некоторые доступы демонстрируют постепенное увеличение кровотока по ним. Существует риск сердечной недостаточности с высоким выбросом, когда кровоток по доступу превышает 20% сердечного выброса. Плечевой доступ и доступ с кровотоком более 2 л в минуту увеличивает такие риски (Stern and Klemmer, 2011). В этих случаях следует рассмотреть ушивание доступа для снижения кровотока (Miller, 2010). Несмотря на теоретические преимущества временного закрытия доступа, следует предпочесть хирургическое сужение или ушивание, когда исследования показывают значимое изменение сердечного выброса. У пациентов с необъяснимым высоким сердечным выбросом следует оценить и скорректировать возможную анемию. Использование вазодилаторов, таких как миноксидил или гидролазин без бета-блокады, является другой частой корректируемой причиной высокого сердечного выброса. Наконец, перегрузка жидкостью типична для диализных пациентов, и ее следует исключить у пациентов с симптомами и признаками сердечной недостаточности.

IX. ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. Наиболее частым осложнением, связанным с ангиопластикой, является разрыв сосуда, что проявляется излитием контраста и/или кровотечением. Это осложнение относительно часто (2%) и может проявляться от клинически незначимого до тяжелого. Субклиническое излитие контраста в месте ангиопластики обычно не вызывает беспокойства. В легких случаях разрыва сосуда может развиться гематома, но пациент не демонстрирует симптоматики. Большие гематомы могут нарушить кровоток по доступу, а очень большие гематомы – привести к полному или почти полному разрыву вены. В таких случаях введение внутрисосудистого стента может быть полезным для остановки кровотечения.

Другим осложнением ангиопластики является воздушная эмболия, особенно во время тромбэктомии. Клинически значимая воздушная эмболия происходит редко. Дистальная эмболизация, или тромбоз артерии, может произойти во время тромбэктомии; в этих случаях тромб следует немедленно удалить эмболизмическим катетером.

X. КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И МОНИТОРИНГ

A. Создание команды сосудистого доступа и программа постоянного улучшения качества. Для благополучного существования сосудистого доступа важно взаимодействие команды, состоящей из нефролога, хирурга, интервенциониста, координатора сосудистого доступа и диализного персонала. В идеале такая команда должна регулярно встречаться и рассматривать результаты работы на основе критериев качества в соответствии с рекомендациями KDOQI. Собираемые данные должны включать в себя число и тип созданных сосудистых доступов, частоту инфекции и тромбозов, число и тип проведенных вмешательств и время до утраты доступа. Центрам следует следить за исходами после тромбозов и устанавливать минимальные цели для непосредственной и долгосрочной проходимости доступов. Необходимо анализировать тенденции и обеспечивать информацией всю команду. Такой подход облегчает своевременные действия и обеспечивает сохранение, а не восстановление сосудистых доступов, помогая минимизировать использование венозных катетеров и обеспечить проведение адекватного диализа.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal AK, Asif A. *Interventional Nephrology*. Washington, DC: American Society of Nephrology, NephSAP; 2009.
- Asif A, et al., eds. *Textbook of Interventional Nephrology*. New York, NY: McGraw Hill; 2012.
- Ayus AC, Sheikh-Hamad D. Silent infections in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 1314–1317.
- Badr B, et al. Transonic, thermolulution, or ionic dialysance to manage vascular access: which method is best? *Hemodial Int*. 2014; 18: 127–135.
- Beathard GD. A practitioner's resource guide to physical examination of the vascular access. ESRD Network of Texas; 2012. <http://www.esrdnet15.org/QI/C5D.pdf>.
- Besarab A, et al. Simplified measurement of intra-access pressure. *ASAIO J*. 1996; 42: M682–M687.
- Besarab A, et al. The utility of intra-access monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis. *Kidney Int*. 1995; 47: 1364–1373.
- Besarab A, Sherman R. The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 223–229.
- Campos RP, et al. Stenosis in hemodialysis arteriovenous fistula: evaluation and treatment. *Hemodial Int*. 2006; 10: 152–161.
- Chemla ES, et al. Complex bypasses and fistulas for difficult hemodialysis access: a prospective, single-center experience. *Semin Dial*. 2006; 19: 246–250.

- Chin AI, et al. Intra-access blood flow in patients with newly created upperarm arteriovenous native fistulas for hemodialysis access. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 850–858.
- Coca SG, Perazella MA. Use of iodinated and gadolinium-containing contrast media. In: Daugirdas JT, ed. *Handbook of Chronic Kidney Disease Management*. Philadelphia, PA: Kluwer; 2011: 363–375.
- Coentrão L, Faria B, Pestana M. Physical examination of dysfunctional arteriovenous fistulae by non-interventionalists: a skill worth teaching. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1993–1996.
- Crowther MA, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Soc Nephrol.* 2002; 13 (9): 2331–2337.
- Depner TA, Krivitsky NM, MacGibbon D. Hemodialysis access recirculation measured by ultrasound dilution. *ASAIO J.* 1995; 41: M749–M753.
- Fontseré N, et al. Practical utility of on-line clearance and blood temperature monitors as noninvasive techniques to measure hemodialysis blood access flow. *Blood Purif.* 2011; 31: 1–8.
- Fotiadis N, et al. Endovascular repair of symptomatic hemodialysis access graft pseudoaneurysms. *J Vasc Access.* 2014; 15: 5–11.
- Gradzki R, et al. Use of ACE inhibitors is associated with prolonged survival of arteriovenous grafts. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 1240–1244.
- Harish A, Allon M. Arteriovenous graft infection: a comparison of thigh and upper extremity grafts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1739–1743.
- Haskal ZJ, et al. Stent graft versus balloon angioplasty for failing dialysis access grafts. *N Engl J Med.* 2010; 362: 494–503.
- Huijbregts HJ, Blankestijn PJ. Dialysis access – guidelines for current practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 284–287.
- Jiang SH, et al. Validation of the measurement of haemodialysis access flow using a haemoglobin dilution test. *Blood Purif.* 2011; 32: 48–52.
- Kaufman JS, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2313–2321.
- Kopriva D, McCarville DJ, Jacob SM. Distal revascularization and interval ligation (DRIL) procedure requires a long bypass for optimal inflow. *Can J Surg.* 2014; 57: 112–115.
- Krivitsky NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int.* 1995; 48: 244–250.
- Kumbar L, Karim J, Besarab A. Surveillance and monitoring of dialysis access. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 649735.
- Lok CE, et al. Reducing vascular access morbidity: a comparative trial of two vascular access monitoring strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1174–1180.
- Maya ID, et al. Vascular access stenosis: comparison of arteriovenous grafts and fistulas. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 859–865.
- Miller GA, et al. The MILLER banding procedure is an effective method for treating dialysis-associated steal syndrome. *Kidney Int.* 2010; 77: 359–366.
- Mohan S, et al. Effective ionic dialysance/blood flow rate ratio: an indicator of access recirculation in arteriovenous fistulae. *ASAIO J.* 2010; 56: 427–433.
- Movilli E, et al. Long-term effects of arteriovenous fistula closure on echocardiographic functional and structural findings in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 682–689.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (suppl 1): S188–S306.
- Oakes DD, et al. Surgical salvage of failed radiocephalic arteriovenous fistulas: techniques and results in 29 patients. *Kidney Int.* 1998; 53: 480–487.
- Ohira S, Kon T, Imura T. Evaluation of primary failure in native AB-fistulae (early fistula failure). *Hemodial Int.* 2006; 10: 173–179.
- Ortega T, et al. The timely construction of arteriovenous fistulas: a key to reducing morbidity and mortality and to improving cost management. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 598–603.
- Palmer RM, et al. Is surgical thrombectomy to salvage failed autogenous arteriovenous fistulae worthwhile? *Am Surg.* 2006; 72: 1231–1233.
- Palmer SC, et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 112–122.
- Paulson WD, Moist L, Lok CE. Vascular access surveillance: an ongoing controversy. *Kidney Int.* 2012; 81: 132–142.
- Rayner HC, et al. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44 (5 suppl 3): 22–26.
- Roca-Tey R, et al. Five years of vascular access stenosis surveillance by blood flow rate measurements during hemodialysis using the Delta-H method. *J Vasc Access.* 2012; 13: 321–328.
- Saran R, et al. Association between vascular access failures and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 1255–1263.

- Sessa C, et al. Treatment of hand ischemia following angioaccess surgery using the distal revascularization interval-ligation technique with preservation of vascular access: description of an 18-case series. *Ann Vasc Surg.* 2004; 18: 685–694.
- Stern AB, Klemmer PJ. High-output heart failure secondary to arteriovenous fistula. *Hemodial Int.* 2011; 15: 104–107.
- Tessitore N, et al. Clinical access assessment. *J Vasc Access.* 2014; 15 (suppl 7): 20–27.
- Tordoir J, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (suppl 2): ii88–ii117.
- White JJ, et al. Paulson relation between static venous pressure (VP), hemodialysis graft blood flow (Q), and stenosis: analysis by fluid mechanics model [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: F-PO531.
- Zasuwa G, et al. Automated intravascular access pressure surveillance reduces thrombosis rates. *Semin Dial.* 2010; 23: 527–535.

Интернет-ссылки

- An excellent teaching guide, introduction to vascular access, with pictures of anatomy, etc. <http://www.fistula-first.org/atlas/index.html>.
- Information on interventional nephrology, annual meetings, credentialing, publications, and statement papers. <http://www.asdin.org>.

Главными проблемами, связанными с центральными венозными катетерами (ЦВК), являются инфекции, плохой кровоток, тромбоз и стеноз центральных вен.

- I. **ИНФЕКЦИИ.** Несмотря на проведение оптимальных мероприятий, детализированных в главе 7, табл. 7.3, при использовании ЦВК часто встречаются инфекционные осложнения, и их частота существенно выше, чем при АВФ. Инфекции – это главная причина потери катетеров и увеличения заболеваемости и смертности. Чаще всего к инфекциям приводят загрязнение коннектора катетера или его просвета в ходе диализа или от инфузионных растворов. Инфекция может также мигрировать с кожи пациента через место пункции и по внешней поверхности катетера. Иногда катетеры могут инфицироваться из удаленных мест при развитии бактериемии.
- A. **Инфекции места выхода** диагностируются по эритеме, отделяемому и уплотнению кожи вокруг места выхода; при этом нет уплотнения или гнойного выделения по ходу туннеля. Местного лечения антибактериальным кремом или пероральными антибиотиками может оказаться достаточно. Эти инфекции можно предотвратить тщательным уходом за местом выхода катетера. Следует обследовать пациента на носительство стафилококка и в случае его обнаружения лечить интраназальным мупироцином в течение пяти дней для предотвращения развития инфекции. При развитии инфекции места выхода катетер подлежит удалению в случае развития системных признаков инфекции (лейкоцитоз или температура выше 38°), а также если можно получить гной из тракта катетера или если инфекция персистирует или повторяется после начального курса антибиотиков. В случае положительного посева крови катетер также следует удалить.
- B. **Туннельная инфекция.** Туннельной инфекцией называют распространение инфекции вдоль подкожного туннеля по направлению к муфте и месту введения катетера. Как правило, присутствует значимое уплотнение, отек и эритема вдоль тракта катетера, в сочетании с гнойным отделяемым из места выхода. Это может привести к системной бактериемии. В этом случае катетер следует немедленно удалить и начать антибактериальную терапию.
- C. **Связанная с катетером бактериемия.** Пациент демонстрирует симптомы и признаки системной инфекции в диапазоне от минимальных до тяжелых. Легкие случаи сопровождаются лихорадкой и ознобом, тогда как более тяжелые могут привести к гемодинамической нестабильности. После начала диализа у пациента могут развиваться симптомы сепсиса, что указывает на освобождение бактерий и/или эндотоксинов с катетера в системную циркуляцию. Возможно появление

метастатической инфекции, включая эндокардит, остеомиелит, эпидуральный абсцесс или септический артрит. В большинстве случаев причиной являются грамположительные микробы. Детали лечения таких пациентов хорошо описаны в диализной секции материалов сайта U.S. Centers of Disease Control (CDC) (<http://www.cdc.gov/dialysis>), Рекомендациях NKF KDOQI 2006 по сосудистому доступу (NKF, 2006), в Европейских рекомендациях по наилучшей клинической практике (ERBP) по сосудистому доступу (Tordoir, 2007), Рекомендациях Infectious Disease Society of North America (IDSA) по лечению катетерной бактериемии (Mermel, 2009) и в комментариях ERBP к Рекомендациям IDSA (Vanholder, 2010). Алгоритмы представлены на рис. 9.1 и в табл. 9.1 и 9.2. Ключевые европейские рекомендации показаны на рис. 9.2. Принципы лечения бактериемии у диализных пациентов отличаются от таковых при инфицировании устанавливаемых на короткое время инфузионных венозных катетеров. У пациентов на диализе венозный катетер является жизненно необходимым, и заменить его можно иногда с большим трудом. Поэтому рекомендации включают в себя разнообразные меры по сохранению катетера: содержащие антибиотики катетерные замки, замена инфицированного катетера новым в том же месте по проводнику. Использование этих мер, однако, следует ограничивать определенными обстоятельствами. Если состояние пациента ухудшается, в короткий период после этих процедур катетер следует удалить, чтобы минимизировать риски распространения инфекции.

1. **Посевы крови и частей катетера.** При подозрении на инфекцию посевы можно получить с разъемов катетера, из периферической вены или из диализных магистралей. Рекомендации IDSA предлагают брать посевы с разреза катетера и из периферической вены, а после удаления катетера – с дистальных пяти сантиметров его окончания. Мы ищем совпадение результатов для подтверждения того, что оба посева выявляют один и тот же микроорганизм. При заборе посевов с кожи или разреза катетера Рекомендации IDSA предлагают очищать и дезинфицировать зону спиртовым раствором хлоргексидина, но не повидон-йодом, и давать возможность антисептику высохнуть перед взятием проб. Это предотвращает контаминацию материалов посевов. Рекомендации признают кровь из магистральной приемлемой заменой периферической крови в отношении проведения посевов. Европейские рекомендации схожи с Рекомендациями IDSA. В них также отмечается трудность взятия посевов из периферической вены у гемодиализных пациентов; практической альтернативой признается взятие крови из диализного контура. Кровь из контура, возможно, лучше представляет периферическую кровь, чем кровь, расположенная в катетере; таким образом, положительный посев крови, полученной из магистральной, может отражать иной источник бактериемии, чем катетер. Европейские рекомендации предлагают учитывать эту возможность, проводя параллельно оценку анамнеза, результатов обследования, визуализации и результатов других лабораторных тестов, включая по возможности посев мочи.
2. **Показания для немедленного удаления катетера.** При наличии признаков септического тромбоза, эндокардита, остеомиелита или тяжелого сепсиса с гипотонией катетер следует удалять немедленно. Такие же рекомендации распространяются на туннельную инфекцию с лихорадкой. Диализ следует проводить на временном катетере, установленном в другом месте.

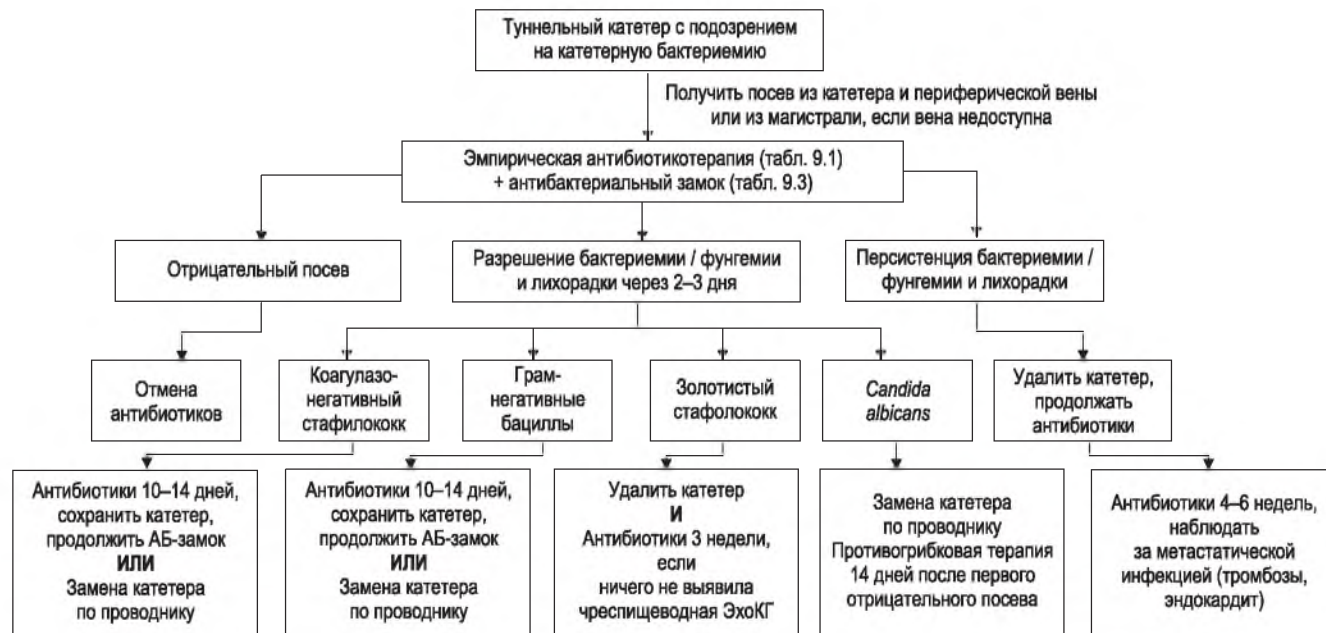


РИСУНОК 9.1. Алгоритм лечения туннельных катетеров для гемодиализа по рекомендациям Infectious Disease Society of America. Обновление 2009 года. Воспроизведено с разрешения из: Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45

ТАБЛИЦА
9.1

Дозы антибиотиков для пациентов на гемодиализе

Эмпирическая терапия до получения результатов посева

Ванкомицин плюс эмпирический антибиотик, покрывающий грамотрицательный спектр на основе анализа локальной флоры

ИЛИ

Ванкомицин плюс гентамицин

Типичные дозы

(Требуется коррекция при наличии остаточной функции почек или при интенсивных диализных режимах — частом диализе, высоком потоке, гемодиализации. По возможности — мониторировать преддиализную концентрацию антибиотика.

В центрах с низкой распространенностью метициллин-резистентных стафилококков ванкомицин можно заменить на цефазолин)

Ванкомицин: 20 мг/кг — нагрузочная доза внутривенно в течение последнего часа сеанса диализа, затем — по 500 мг в течение последних 30 минут каждого последующего сеанса

Гентамицин (или тобрамицин): 1 мг/кг, не превышая дозы в 100 мг после каждого сеанса

Цефтазидим: 1 г внутривенно после каждого сеанса

Цефазолин: 20 мг/кг внутривенно после каждого сеанса

При инфекции *Candida*

Эхинокандин (каспофунгин 70 мг в/в — нагрузочная доза, затем 50 мг в/в ежедневно; микафунгин 100 мг в/в ежедневно; анидулафунгин 200 мг — нагрузочная доза, затем 100 мг в/в; флуконазол 200 мг ежедневно перорально; или амфотерицин В

Видоизменено с разрешения из: Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45.

3. **Выбор антибиотика.** Наиболее типичными микроорганизмами являются стафилококки, хотя грамотрицательные микроорганизмы выявляются с частотой до 40% случаев. Терапию антибиотиками широкого спектра следует начинать немедленно после забора крови на посев. Диализный центр должен поддерживать базу данных всех случаев бактериемии, связанных с катетером, включая выявленные микроорганизмы, их чувствительность, ответ на терапию, поскольку эта информация исключительно ценна для выбора антибактериальной терапии в новых случаях. Если в местной диализной популяции распространены метициллин-резистентные стафилококки, в начальную терапию должен быть включен ванкомицин, а не цефалоспорины первого поколения. Адекватное покрытие грамотрицательного спектра можно обеспечить аминогликозидами или цефалоспоридами третьего поколения. Аминогликозиды, однако, могут вызвать ототоксичность у 20% диализных пациентов. Если начата терапия, рассчитанная на метициллин-резистентный стафилококк, а посев выявил метициллин-чувствительный микроорганизм, следует сменить терапию на цефазолин или похожий антибиотик.
4. **Доза антибиотиков.** С практической точки зрения удобно пользоваться антибиотиками, уровень которых поддерживается во время междиализного интервала, благодаря чему их можно вводить в конце каждого сеанса диализа. Некоторые начальные дозы представлены в табл. 9.1 и 9.2 (из IDSA, Mermel,

9.2

Особые аспекты ведения пациентов, получающих гемодиализ через катетеры, у которых подозревается или доказана связанная с катетером инфекция

Посевы крови и катетера

Получать пробы крови для посевов следует из сосудов, которые не планируются использовать в дальнейшем для создания фистулы.

Если нельзя получить образец крови из периферической вены, его можно взять во время диализа из магистралей, соединенных с катетером.

У пациентов с подозрением на катетерную бактериемию, у которых были взяты посевы и начата антибактериальная терапия, антибиотики можно отменить, если все посевы оказались негативными и не выявлены другие источники инфекции.

Когда образец периферической крови получить нельзя, отсутствуют другие катетеры для взятия образца, отсутствуют отделяемое из места выхода катетера и клинические признаки альтернативного источника инфекции, тогда положительные результаты посева крови, полученной из катетера, требуют продолжения антибактериальной терапии из-за возможной катетерной бактериемии у пациентов с соответствующей симптоматикой.

Удаление катетера, замена его или сохранение с антибактериальными замками

Инфицированный катетер у пациентов с катетерной бактериемией вследствие золотистого стафилококка, синегнойной палочки или грибов, должен быть удален, а временный (не туннельный) катетер установлен в другом анатомическом месте.

При абсолютном отсутствии иных мест для установки катетера можно провести замену катетера по проводнику.

Когда гемодиализный катетер удаляется из-за катетерной бактериемии, новый долговременный катетер можно устанавливать после получения отрицательных посевов крови.

При катетерной бактериемии из-за других микробов (например, грамотрицательных бацилл, кроме синегнойной палочки, или коагулазонегативных стафилококков) можно начинать стартовую эмпирическую внутривенную терапию антибиотиками без немедленного удаления катетера. Если симптомы персистируют и при наличии признаков метастатической инфекции, катетер следует удалить. Если симптомы (лихорадка, озноб, гемодинамическая нестабильность, нарушение ментального статуса) разрешаются через 2–3 дня экстренно начатой терапии антибиотиками и отсутствует метастатическая инфекция, инфицированный катетер можно заменить по проводнику на новый туннельный катетер. Альтернативно у пациентов без показаний к удалению катетера катетер можно сохранить, используя в качестве дополнительной терапии антибактериальный замок после каждого сеанса в течение 10–14 дней.

Антибактериальная терапия

Эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать с ванкомицина и препаратов, покрывающих грамотрицательные палочки с учетом местной чувствительности к антибиотикам (например, цефалоспорины 3-го поколения, карбапенем или комбинация бета-лактамовых антибиотиков с защитой от лактамазы).

Пациентов, которые начали лечение с ванкомицина, после подтверждения у них катетерной бактериемии метициллинчувствительным золотистым стафилококком следует перевести на цефазолин. Для цефазолина используйте после сеанса дозу 20 мг/кг, округляя до ближайших 500 мг.

Курс антибиотиков увеличивается до 4–6 недель в случае резистентной бактериемии или фунгемии (72 часа после удаления катетера или у пациентов с эндокардитом или тромбофлебитом); 6–8-недельный курс следует применять у пациентов с остеомиелитом.

Диализные пациенты с катетерной инфекцией ванкомицин-резистентными энтерококками могут лечиться или даптомицином 6 мг/кг после каждого сеанса или пероральным линезолидом 600 мл 2 раза в день.

ТАБЛИЦА
9.2

Особые аспекты ведения пациентов, получающих гемодиализ через катетеры, у которых подозревается или доказана связанная с катетером инфекция (окончание)

Антибактериальные замки

Антибактериальные замки показаны у пациентов с катетерной бактериемией, связанной с туннельными катетерами, при отсутствии признаков инфекции места выхода или туннельной, у которых ставится цель сохранить катетер.

Для этой цели антибактериальные замки не должны использоваться как единственный метод, а сочетаться с системной антибактериальной терапией с применением обоих режимов в течение 7–14 дней. Время установки раствора антибактериального замка не должно превышать 48 часов до следующей замены; для пациентов с бедренными катетерами предпочтительно устанавливать новый раствор каждые 12 часов. Для пациентов на гемодиализе замки могут обновляться после каждой диализной сессии.

При катетерной бактериемии вследствие золотистого стафилококка или *Candida sp.* вместо антибактериальных замков рекомендуется удаление катетера, если не существует каких-либо чрезвычайных обстоятельств (например, отсутствие альтернативного места для введения катетера).

Для пациентов с положительными посевами из катетера с ростом коагулазонегативного стафилококка или грамотрицательных бацилл при отрицательных посевах крови антибактериальные замки можно использовать без системной терапии.

Для ванкомицина концентрация в замке должна быть по меньшей мере в 1000 раз выше, чем подавляющая концентрация для данного микроорганизма.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать спиртовые замки при катетерной бактериемии.

Последующие посевы

Нет необходимости подтверждать отрицательные результаты посева перед сменой катетера по проводнику у диализных пациентов с катетерной бактериемией, если отсутствует симптоматика.

Контрольные посевы следует выполнить через неделю после завершения курса антибиотиков, в случае если катетер сохранен. Если посевы окажутся положительными, катетер следует удалить, а новый перманентный катетер можно устанавливать после дополнительных посевов с отрицательными результатами.

Видоизменено из: Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45.

2009). Однако эти дозы, возможно, потребуются увеличить у пациентов со значимой остаточной функцией почек и у тех, кто получает интенсивный диализ (частый диализ), высокообъемную гемодиализацию или продленные методы заместительной почечной терапии. По возможности следует мониторировать преддиализный уровень антибиотика, но практически это доступно только в условиях стационара. Тактика дозирования антибиотиков у пациентов на гемодиализе и на продленных методах заместительной почечной терапии обсуждена в деталях в главах 15 и 35. С режимами дозирования можно также познакомиться в Mermel (2009).

5. **Длительность курса.** Курс антибиотиков следует остановить сразу, как только в посевах зафиксировано прекращение роста, а симптомы и признаки пациента указывают на отсутствие инфекции. В случае положительных посевов изначально выбранный режим следует скорректировать по получении анализа результатов чувствительности. В неосложненных случаях курс в 2–3 недели системного применения антибиотиков адекватен при связанной

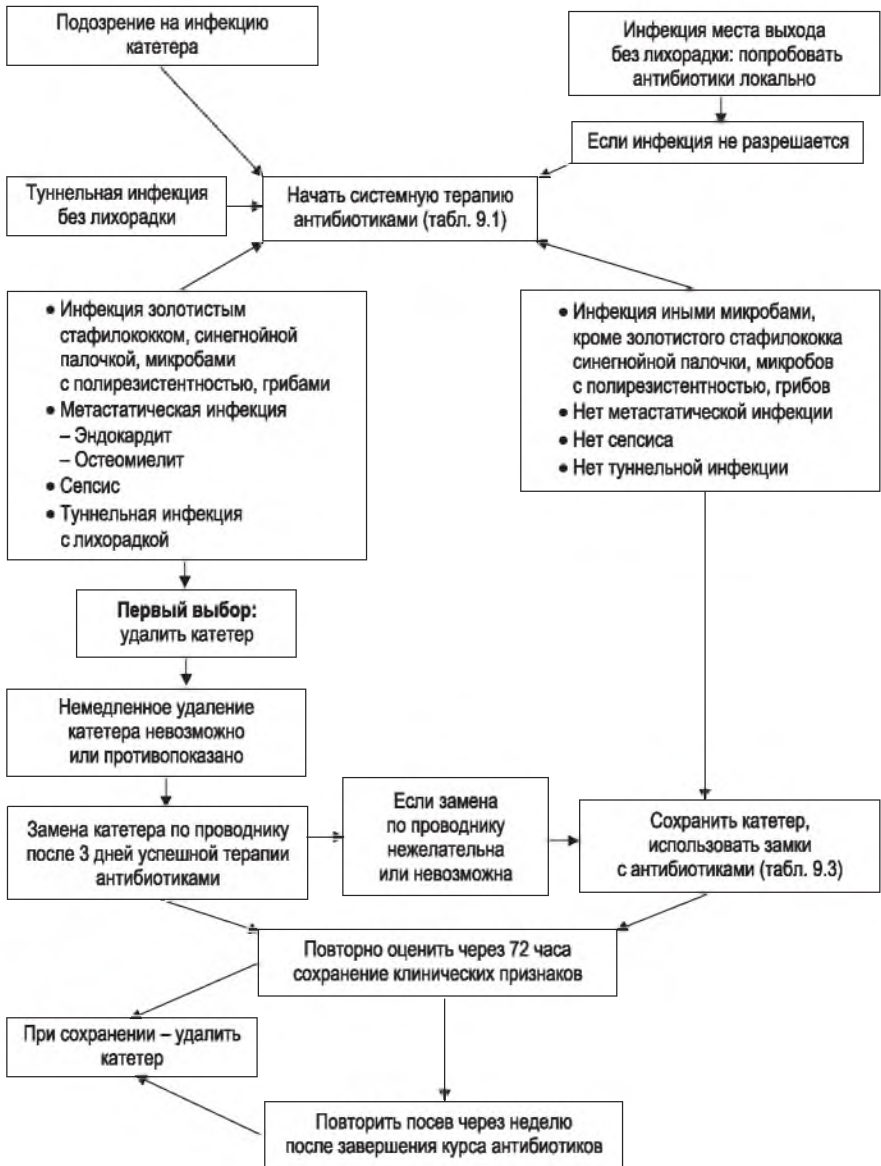


РИСУНОК 9.2. Алгоритм лечения туннельных катетеров для гемодиализа по Европейским рекомендациям по наилучшей клинической практике. Обновление 2010 года. Видоизменено с разрешения из: Vanholder R, et al. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1753–1756

с катетером бактериемией. Более продолжительные курсы (4–8 недель) показаны при метастатической инфекции, такой как эндокардит и остеомиелит (рис. 9.1 или табл. 9.2).

6. **Удаление катетера и замена по проводнику.** С точки зрения лечения инфекции катетер лучше всего удалять независимо от вызвавшего инфекцию микроорганизма. Однако, поскольку пациент продолжает нуждаться в диализе, становится необходимой установка временного катетера. Таким образом, решение об удалении катетера следует индивидуализировать на основе тяжести сепсиса и доступности альтернативных мест для сосудистого доступа. Если у пациента клинически выражен сепсис, несмотря на системное применение антибиотиков, катетер следует удалять как можно быстрее. Попытки сохранить тот же катетер путем лечения инфекции были успешными менее чем в 30% случаев при наличии риска метастатической инфекции. Некоторые исследования, однако, поддерживают смену катетера по проводнику при разрешении симптоматики через 2–3 дня от начала антибактериальной терапии; сообщается о 70–80% случаев сохранения катетера. Таким образом, удаление инфицированного катетера (и предположительно биопленки, в которой могут сохраняться бактерии) и замена его новым катетером через то же самое место венотомии сохраняет венозный доступ с излечением от инфекции. Замену катетера по проводнику можно проводить только если симптомы быстро разрешаются за 2–3 дня начальной антибактериальной терапии и нет признаков метастатической инфекции.

а) **Инфекция катетеров золотистым стафилококком, синегнойной палочкой или *Candida sp.***
В этих случаях предлагают удалять катетер, как только выявлена такая инфекция. Замена катетера по проводнику не рекомендуется, если нет непреодолимых обстоятельств.

7. **Антибактериальные замки в лечении инфекции катетера.** Другим подходом в лечении пациентов с бактериемией, связанной с катетером, является введение замков с концентрированными антибиотиками в просвет катетера после каждого сеанса диализа в дополнение к системному применению антибиотиков (табл. 9.3). Антибактериальные замки используются только на протяжении системной антибиотикотерапии, которая затем меняется на стандартные гепариновые или цитратные замки. В 2/3 случаев антибактериальные замки успешно обеспечивают стерильность биопленки в катетере, тем самым позволяя успешно лечить бактериемию с сохранением инфицированного катетера. В оставшейся трети случаев сохраняется лихорадка и положительные посевы, что требует неотложной замены катетера. Протокол с антибактериальным замком наиболее успешен при катетерной бактериемии вследствие *Staphylococcus epidermidis* (75%) и грамотрицательных инфекциях (87%), и менее успешен при инфекции *S. aureus* (40%) (Allon, 2004; Poole, 2004), при которой он не рекомендуется. Значительное количество раствора, введенного в катетер, за 24 часа изливается (Sungur, 2007; Schilcher, 2014), поэтому концентрация антибиотика в замке должна быть существенно выше, чем минимально подавляющая рост концентрация. Обычно замки содержат также гепарин в количестве от 2500 до 5000 МЕ/мл или смешаны с 4% цитратом натрия. Состав некоторых часто используемых замков представлен в табл. 9.3.
8. **Последующие посевы.** Повторные посевы обычно проводятся через 72 часа лечения, в зависимости от состояния пациента. Важно также провести пов-

ТАБЛИЦА
9.3Некоторые принятые концентрации антибиотиков для замков^а

Амикацин 25 мг/мл
 Амфотерицин В 2,5 мг/мл
 Ампициллин 10 мг/мл
 Цефазолин 5 мг/мл
 Цефазолин 5 мг/мл + гентамицин 1 мг/мл
 Цефтазидим 5 мг/мл
 Ципрофлоксацин 0,2 мг/мл
 Даптомицин 5 мг/мл
 Линезолид 1 мг/мл
 Гентамицин 1 мг/мл
 Гентамицин 1 мг/мл + ванкомицин 2,5 мг/мл
 Ванкомицин 2,5–5,0 мг/мл^б

^а — можно смешивать с гепарином 2500–5000 МЕ/мл или цитратом 4%;

^б — ванкомицин 20 мг/мл демонстрирует признаки нестабильности при смешивании с цитратом 4%.

Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45. Joshi AJ, Hart PD. Antibiotic catheter locks in the treatment of tunneled hemodialysis catheter-related blood stream infection. *Semin Dial.* 2013; 26: 223–226. Dotson B, et al. Physical compatibility of 4% sodium citrate with selected antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67: 1195–1198.

торный посев через одну неделю после завершения запланированного курса, чтобы убедиться в отсутствии возвратной инфекции.

- D. Осложнения катетерной бактериемии.** Отсрочка в терапии или продолжительные попытки сохранить инфицированный катетер могут привести к серьезным осложнениям: эндокардит, остеомиелит, гнойный тромбофлебит и спинальный эпидуральный абсцесс. Последний является редким, но серьезным неврологическим осложнением у ГД-пациентов. В одной серии наблюдений 50% случаев эпидуральных абсцессов были связаны с попытками сохранить инфицированный перманентный катетер (Kovalik, 1996). Симптомами его являются лихорадка, боль в спине, локальное напряжение мышц, боль и слабость в ногах, нарушение функции сфинктеров, парезы или параличи. Для диагностики МТР менее чувствительно, чем КТ-миелография. Обычное КТ-сканирование без миелографии низкочувствительно и может дать искаженные результаты (например, протрузия диска). Обычно рекомендуется раннее (немедленное) декомпрессионное хирургическое вмешательство, хотя редкие пациенты могут лечиться только антибиотиками.

Эндокардит следует подозревать у пациентов, у которых лихорадка и бактериемия сохраняются, несмотря на адекватную антибактериальную терапию и удаление катетера. Это осложнение наблюдается чаще всего при бактериемии *S. aureus*. Признаками являются: развитие симптоматической сердечной недостаточности и новых шумов в сердце. Трансторакальная и/или чреспищеводная эхо-кардиография подтверждает наличие вегетации на клапанах и недостаточности клапанов.

- E. Аспирин.** Терапия аспирином связана с уменьшением частоты *S. aureus*-катетерной бактериемии (Sedlacek, 2007). Предшествующая терапия аспирином также связана с уменьшением симптомов инфекции и размера вегетации на имплан-

тируемых сердечно-сосудистых устройствах (Nabib, 2013). Эти данные требуют подтверждения, и действующие рекомендации такую практику не поддерживают.

II. ДИСФУНКЦИЯ КАТЕТЕРА. Дисфункция катетера определяется как невозможность получить кровоток в 300 мл/мин при давлении перед насосом ниже чем –250 мм рт. ст. Проблемой является невозможность свободно получить кровь из просвета катетера и частые тревоги по давлению, которые не разрешаются при перемене пациентом положения или при промывании катетера.

А. Начальная дисфункция. Недавно установленные катетеры могут давать плохой кровоток из-за перегиба, сдавления катетера внутри туннеля отеком, неправильного положения катетера (в непарной или полунепарной вене) или неправильного расположения кончика катетера (рис. 9.3). Для диагностики полезна рентгенография. Отек в туннеле обычно разрешается за 24 часа. Наличие перегиба или неправильного расположения кончика катетера требует его перестановки с созданием другого туннеля или использования другой длины катетера. Важно также устанавливать катетер в нижней части шеи близко к ключице; высокое расположение катетера на шее может сделать катетер «позиционным», с кровотоком, зависящим от положения шеи. Фактически кончик катетера поднимается при наклоне шеи, приводя к плохому кровотоку. Место выхода близко к молочной железе может также тянуть кончик катетера вверх, в верхнюю полую вену. Экструзия муфты в результате перемещения катетера или эрозия тканей повышают риски дисфункции и инфекции. Такие катетеры требуют замены.



РИСУНОК 9.3. Перегиб: катетер в левой яремной вене с перегибом

Если в туннеле есть эрозия или он инфицирован, требуется создание нового туннеля или новое место установки. Катетеры в левой яремной вене характеризуются большей частотой дисфункции, чем в правой (Engstrom, 2013), по не вполне понятным причинам, возможно, из-за извилистого пути до входа в правое предсердие.

1. **Протокол с альтеплазой.** Иногда ранняя дисфункция может быть обусловлена внутрикатетерным тромбозом. Введение на короткий (на 1 час) или продолжительный (на ночь) срок тканевого активатора плазминогена (tPA) обычно эффективно в лечении тромбоза просвета в краткосрочной перспективе, хотя долгосрочная выживаемость катетера не очень хороша. Описано несколько протоколов (Savader, 2001; Clase, 2001) (табл. 9.4). Короткие протоколы не обязательно работают лучше, чем протоколы с задержкой (Vercaigne, 2012). Для детального описания протоколов с альтеплазой см. BC Renal Agency (2011).
- В. **Поздняя дисфункция.** Поздние дисфункции обычно связаны с образованием фибринового футляра (рис. 9.4) или пристеночного тромба. Почти на всех катетерах, установленных в центральную вену, через 1–2 недели образуются фиб-

9.4

Дозирование тканевого активатора плазминогена (tPA) для окклюдированных катетеров

Замок катетера и аспирационная методика

Альтеплаза (1 мг/мл): введите 2 мг или в объеме катетера в каждый просвет катетера по мере необходимости. Для объемов просвета катетера >2 мл, после введения 2 мл tPA, введите достаточное количество физиологического раствора для заполнения катетера. Например, 40-сантиметровый катетер с 2,6 мл на просвет: вводят 2 мл альтеплазы (1 мг/мл), затем 0,6 мл физиологического раствора.

После первоначального введения, тромболитик оставляют на 30 минут, а затем аспирируют. Если нет поступления крови, оставьте тромболитик еще на 30 минут. Если по-прежнему нет поступления крови, повторите дозу и снова аспирируйте через 30 и 60 минут.

Если катетер «закрыт» тромбом и тромболитик не может быть введен, подключите трехходовой переходник к окклюдированному порту катетера и подсоедините незаполненный шприц объемом 20 мл для аспирации содержимого из катетера. К оставшемуся порту трехходового переходника следует подключить шприц, заполненный тромболитиком. С отрицательным давлением на катетере, поверните запорный кран, чтобы он открылся для катетера и шприца с тромболитиком. Отрицательное давление будет передано шприцу с тромболитиком, что переместит его содержимое в катетер.

Инфузионная методика

Если методика замка не удалась, попробуйте кратковременную инфузию.

Начните с загрузочной дозы 2 мл tPA на каждый просвет катетера. Концентрация tPA составляет 1 мг/мл. После загрузки проводят инфузию tPA, 1 мг на просвет в час в течение 2–4 часов, а затем перепроверяют.

Количество тромболитика, используемого при инфузии, вероятно, не достаточное, чтобы вызвать кровотечение, но следует учитывать абсолютные и относительные противопоказания, а также соотношения пользы и риска.

Имеются сообщения, что катетерные замки, а также инстилляций тромболитиков 1 раз в две недели или ежемесячно уменьшали частоту окклюзии катетеров.

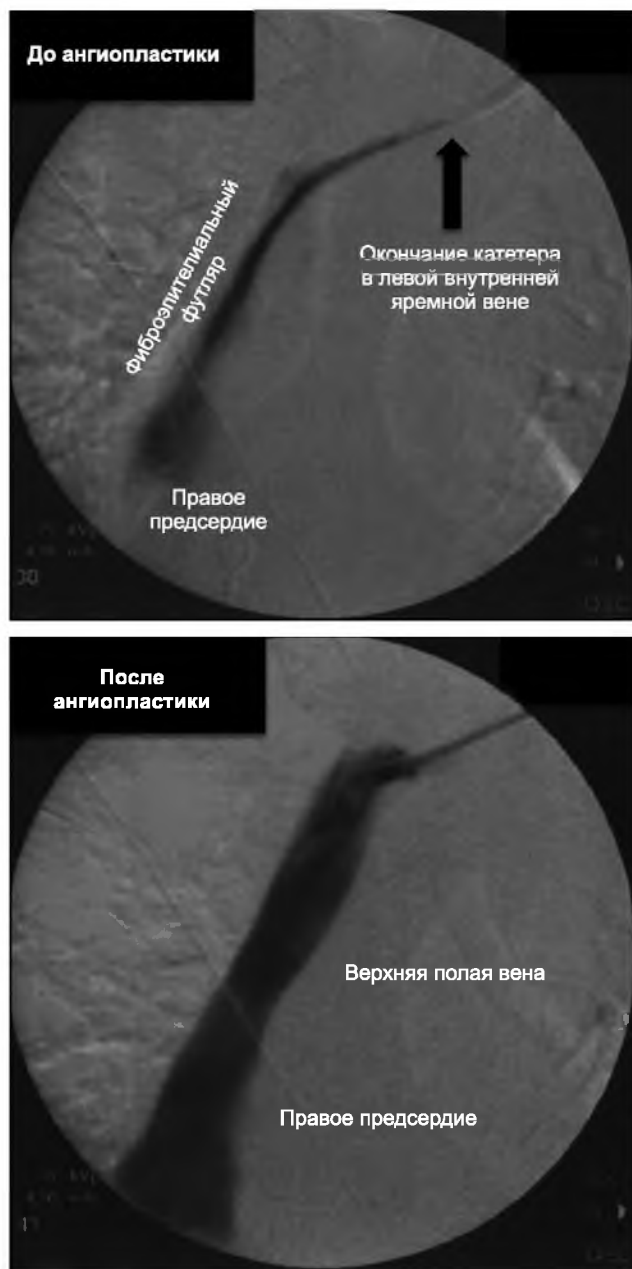


РИСУНОК 9.4. Фибриновый футляр: центральный венозный катетер в яремной вене с фибриновым футляром, распространяющимся за окончание катетера. На нижней ангиограмме катетер освобожден от футляра

риновые футляры. Вначале они клинически незначимы, пока не вызывают обструкцию на дистальном конце катетера. Обычно раствор легко вводится в порт, но забор затруднен, демонстрируя эффект клапана. Эти футляры могут служить очагом инфекции. Использование варфарина и других антикоагулянтов на постоянной основе не снижает вероятности образования футляров или формирования тромба в катетере (Mokrzycki, 2001).

1. **Лечение.** Наличие фибринового футляра обычно выявляется во время замены катетера при введении радиоконтраста через венозный порт старого катетера (рис. 9.4). Это состояние обычно исправляется при помощи введения катетера с баллоном для ангиопластики по проводнику через просвет катетера. Баллон вводится в просвет фибриновой оболочки и затем раздувается, чтобы разорвать ее. Диаметр баллона в 8 мм обычно достаточен, чтобы решить эту задачу. Разрыв оболочки подтверждается повторным введением радиоконтраста после установки нового катетера. Эта методика приводит к восстановлению кровотока по катетеру, достаточного для проведения диализа, в абсолютном большинстве случаев (Rasmussen, 2010; Shanaah, 2013).
- С. **Возвратная дисфункция катетера.** Небольшая доля пациентов с дисфункцией катетера после проведения замены катетера и баллонной ангиопластики может продемонстрировать развитие повторной дисфункции катетера. Такие пациенты требуют неоднократной замены катетера (Rasmussen, 2010). Не существует идеального решения для этих пациентов. Использование антикоагулянтов в этих случаях не помогает, и лучшим решением является смена типа доступа, если это возможно.

III. ТРОМБОЗЫ

- А. **Тромбозы внутри просвета.** Тромбозы катетеров обычно лечатся введением tPA на 1 час или более. Некоторые часто используемые протоколы представлены в табл. 9.4. Механическое удаление тромба предложено, но не является популярным. Профилактическая терапия пероральными антикоагулянтами (варфарином) не улучшает проходимость катетера, если не достигаются высокие показатели МНО, а это может быть связано с кровотечениями. Более того, риск кальцификации с кожными некрозами на терапии варфарином ограничивает его использование у диализных пациентов.
- В. **Тромбоз центральных вен или внутрисердечный тромбоз** связаны с наличием больших длительно стоящих катетеров и в редких случаях могут привести к эмболическим осложнениям. Внутрисердечный тромб требует продолжительной системной антикоагуляции (6 месяцев или более) с регулярной оценкой его состояния.
- С. **Эмболические осложнения.** Большие тромбы, прикрепленные к кончику катетера или к стенке сосуда, могут клинически не проявляться до возникновения эмболических осложнений. Большие пристеночные тромбы могут привести к развитию стеноза и тромбоза центральных вен. Возможные варианты лечения при крупном тромбе или тромбе правого предсердия включают в себя только удаление катетера, системную или направленную на катетер фибринолитическую терапию и редко – торакотомию с тромбэктомией.

IV. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ СТЕНОЗ

- А. **Причины.** Центральный венозный стеноз происходит от повреждения эндотелия в месте контакта катетера с эндотелием путем освобождения большого коли-

чества факторов роста. Частота стенозов возрастает при использовании жестких несиликоновых катетеров, при использовании подключичных катетеров (предположительно из-за высокого углового стресса на катетере в подключичном положении) и у пациентов с предшествующими инфекциями, связанными с катетером. Факторы риска включают множественные установки катетеров в анамнезе (не исключая малые и большие венозные катетеры и периферически установленные центральные катетеры), а также длительное время их использования. Обычно развиваются коллатеральные сосуды, но они не обеспечивают адекватного оттока, чтобы уменьшить отек конечности.

- В. Проявления и диагноз.** Стеноз или окклюзия подключичной, плечеголовной или верхней полой вены обычно проявляется венозной гипертензией (отеком груди, плеча, шеи и лица) или дисфункцией сосудистого доступа (высокое венозное давление на диализе, неадекватный диализ, продолжительное кровотечение). Стеноз может быть бессимптомным, пока не раскрывается созданием AV-фистулы. В результате может произойти тромбоз доступа. Окклюзия нескольких центральных вен в грудной клетке может привести к развитию синдрома верхней полой вены. Тщательный сбор анамнеза и обследование часто выявляют рубцы от множественных установок центрального венозного катетера. Кроме того, может присутствовать имплантированный водитель ритма. Множественные коллатеральные вены видны при обследовании.



РИСУНОК 9.5. Стент в центральной вене: окклюзия плечеголовной вены, скорректированная ангиопластикой со стентированием

- С. Лечение.** Перевязка сосудистого доступа обеспечивает наиболее быстрое улучшение, но жертвует сосудистым доступом. Терапия антикоагулянтами (гепарин с переходом на варфарин) и возвышенное положение руки на вовлеченной стороне облегчают симптомы и признаки, если присутствует тромбоз. Обычно требуется более энергичное вмешательство; при стенозе использовалась баллонная ангиопластика, но патология имеет тенденцию к рецидиву. Установка стента в комбинации с ангиопластикой (рис. 9.5) показана при эластичных центральных венах (легко растяжимых) или если произведенная дилатация стеноза рецидивировала в течение трех месяцев. Однако установка стента редко решает проблему в долгосрочной перспективе, поскольку стеноз развивается повторно вокруг стента. Стеноз подключичной вены иногда можно разрешить созданием анастомоза из аксилярной вены во внутреннюю яремную.
- V. АДГЕЗИЯ КАТЕТЕРА.** При долговременном существовании катетер может прикрепить-ся сгустками к эндотелию вены или предсердия. Адгезию можно заподозрить, когда попытки удалить катетер вызывают сильную боль или требуют значительных усилий. Сердце или средостение могут смещаться при визуализации флюороскопией. Удаление такого катетера сложное и может потребовать инвазивных вмешательств, включая рассечение лазером или открытую хирургию. Недавно были предложены новые закрытые методики (Hong, 2011).
- VI. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОРТА И ЗАЖИМА.** Можно нередко видеть поврежденный порт или зажимы на туннельном катетере. Это приводит к подсасыванию воздуха или невозможности надежно закрыть катетер с риском кровотечения (Amin, 2011). Нередко эти части катетера можно заменить, используя специальные наборы для конкретного катетера, что не требует замены всего катетера. При наличии излома на порте с подсасыванием воздуха возрастает риск инфекции, и при ремонте катетера следует использовать профилактически антибиотики после получения результатов посевов.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Abad CL, Pulia MS, Safdar N. Does the nose know? An update on MRSA decolonization strategies. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15: 455–464.
- Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: Treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 779–791.
- Amin P, et al. Broken clamp on a cuffed tunneled catheter – are all catheters equal? *Semin Dial.* 2011; 24: 104–106.
- Asif A, et al. Transvenous cardiac implantable electronic devices and hemodialysis catheters: recommendations to curtail a potentially lethal combination. *Semin Dial.* 2012; 25: 582–586.
- BC Renal Agency. Alteplase use for occluded hemodialysis catheters. Vascular Access Guideline. Approved July 24, 2006; Updated March 4, 2011. <http://www.bcrenalagency.ca/sites/default/files/documents/files/Use-of-Alteplase-FINAL-March-4-2011.pdf>. Accessed May 26, 2014.
- Clase CM, et al. Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 11: 127–136.
- Dotson B, et al. Physical compatibility of 4% sodium citrate with selected antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67: 1195–1198.
- Engstrom BI, et al. Tunneled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24: 1295–1302.
- Habib A, et al; for the Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace.* 2013; 15: 227–235.
- Hickson LJ, et al. Clinical presentation and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 104–110.
- Hong JH. A breakthrough technique for the removal of a hemodialysis catheter stuck in the central vein: endoluminal balloon dilatation of the stuck catheter. *J Vasc Access.* 2011; 12: 381–384.

- Hwang HS, et al. Comparison of the palindrome vs. step-tip tunneled hemodialysis catheter: a prospective randomized trial. *Semin Dial.* 2012; 25: 587–591.
- Joshi AJ, Hart PD. Antibiotic catheter locks in the treatment of tunneled hemodialysis catheter-related blood stream infection. *Semin Dial.* 2013; 26: 223–226.
- Kovalik EC, et al. A clustering of epidural abscesses in chronic hemodialysis patients: risks of salvaging access catheters in cases of infection. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2264–2267.
- Lok CE, et al. Trisodium citrate 4% – an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 477–483.
- Mandolfo S, et al. Hemodialysis tunneled central venous catheters: five-year outcome analysis. *J Vasc Access.* 2014 Apr 25. doi: 10.5301/jva.5000236.
- Maya ID, et al. Does the heparin lock concentration affect hemodialysis catheter patency? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1458–1462.
- Mermel LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1–45.
- Mokrzycki MH, et al. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int.* 2001; 59: 1935–1942.
- Poole CV, et al. Treatment of catheter-related bacteremia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1237–1244.
- Quaretti P, et al. A refinement of Hong's technique for the removal of stuck dialysis catheters: an easy solution to a complex problem. *J Vasc Access.* 2014; 15: 183–188.
- Rasmussen RL. The catheter-challenged patient and the need to recognize the recurrently dysfunctional tunneled dialysis catheter. *Semin Dial.* 2010; 23: 648–652.
- Sabry AA, et al. The level of C-reactive protein in chronic hemodialysis patients: a comparative study between patients with noninfected catheters and arteriovenous fistula in two large Gulf hemodialysis centers. *Hemodial Int.* 2014; 18: 674–679.
- Savader SJ, et al. Treatment of hemodialysis catheter-associated fibrin sheaths by rt-PA infusion: critical analysis of 124 procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 711–715.
- Schiller B, et al. Spurious hyperphosphatemia in patients on hemodialysis with catheters. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 617–620.
- Schilcher G, et al. Loss of antimicrobial effect of trisodium citrate due to 'lock' spillage from haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 914–919.
- Sedlacek M, et al. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 401–408.
- Shanaah A, Brier M, Dwyer A. Fibrin sheath and its relation to subsequent events after tunneled dialysis catheter exchange. *Semin Dial.* 2013; 26: 733–737.
- Sungur M, et al. Exit of catheter lock solutions from double lumen acute haemodialysis catheters – an *in vitro* study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3533–3537.
- Tordoir J, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 Suppl 2: ii88–117.
- Vanholder R, et al. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1753–1756.
- Vercaigne LM, et al. Alteplase for blood flow restoration in hemodialysis catheters: a multicenter, randomized, prospective study comparing «dwell» versus «push» administration. *Clin Nephrol.* 2012; 78: 287–296.
- Wang AY, et al. Anticoagulant therapies for the prevention of intravascular catheters malfunction in patients undergoing haemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2875–2888.
- Yaseen O, et al. Comparison of alteplase (tissue plasminogen activator) high-dose vs. low-dose protocol in restoring hemodialysis catheter function: the ALTE-DOSE study. *Hemodial Int.* 2013; 17: 434–440.

Эдвард А. Росс, Аллен Р. Ниссенсон
и Джон Т. Даугирдас

I. НАЗНАЧЕНИЕ РЕЖИМА ДИАЛИЗА. Все пациенты различны, и обстоятельства, приводящие к развитию потребности в диализе, широко варьируют. Соответственно, меняются и назначения режима диализа. Только для цели обучения мы представим типичное назначение острого диализа для 70-килограммового взрослого пациента.

Острый диализ (не для стартового сеанса)

Длительность сеанса – 4 часа

Скорость кровотока 350 мл/мин

Диализатор

Диализная мембрана: выбор врача.

K_{UF} диализатора: выбор врача.

Эффективность диализатора: обычно используются диализаторы с K_oA 800–1200.

Состав диализирующего раствора

Бикарбонат: 25 ммоль/л.

Натрий: 145 ммоль/л.

Калий: 3,5 ммоль/л.

Кальций: 1,5 ммоль/л.

Магний: 0,375 ммоль/л.

Глюкоза: 5,5 ммоль/л.

Фосфаты: 0.

Скорость потока диализирующего раствора: 500 мл/мин

Температура диализирующего раствора: 35–36 °C

Скорость удаления жидкости

Удалить 2,2 л за 4 часа с постоянной скоростью.

Антикоагуляция: см. главу 14.

A. Определение длительности сеанса и скорости кровотока. Длина сеанса вместе со скоростью кровотока являются наиболее важным фактором, определяющим дозу диализа (имеет значение также эффективность диализатора).

1. **Необходимо снизить дозу диализа для начальных 1–2 сеансов.** Для начального сеанса, особенно если очень высок уровень мочевины (больше 44 ммоль/л), длительность сеанса и скорость кровотока необходимо понизить. Целью является доля снижения мочевины не более 40%. На практике это означает скорость кровотока 200 мл/мин (для некрупных пациентов 150 мл/мин), продолжительность 2 часа и относительно низкоэффективный гемофильтр. Более

продолжительные сеансы или использование высоких скоростей кровотока в острых условиях могут привести к развитию так называемого дизэквилибриум-синдрома, детали описаны в главе 12. Этот неврологический синдром, который включает появление оглушения или даже судорог и комы в ходе или после диализа, связан с избыточно быстрым удалением из крови растворенных веществ. Риск синдромов увеличивается при высоком преддиализном уровне мочевины. После первого сеанса состояние пациента надо вновь оценить, и как правило, назначить очередной сеанс на следующий день. Длительность второго сеанса можно увеличить до трех часов, при условии, что преддиализный уровень мочевины не превышает 36 ммоль/л. Последующие сеансы уже могут длиться необходимое время. Продолжительность сеансов редко превышает 6 часов, если целью диализа не является лечение передозировки лекарственных средств. Медленный низкоэффективный гемодиализ предполагает низкие скорости кровотока и потока диализата и более продолжительное лечение для безопасного удаления жидкости. Метод описывается в главе 15.

2. **Частота диализа, доза диализа и адекватность.** В острых условиях трудно обеспечить большую дозу диализа. Большинство пациентов палаты интенсивной терапии перегружены жидкостью, объем распределения мочевины значительно превышает 50–60% от веса тела. Истинная скорость кровотока по венозному катетеру редко превышает 350 мл/мин, часто ниже этой величины. В катетерах возникает рециркуляция, достигая наибольшей величины в бедренных катетерах из-за низкой скорости кровотока по вене. Часто лечение прерывается из-за гипотонии. Более того, степень секвестрации мочевины в мышцах может возрастать, поскольку такие пациенты часто получают вазопрессоры, снижающие кровоток по мышцам и коже, которые содержат значительное количество мочевины и других растворенных веществ. Параллельная внутривенная инфузия растворов, часто используемая в острых условиях, приводит к разведению мочевины и дальнейшему снижению эффективности диализатора.

Типичный 3–4-часовой сеанс острого диализа обычно дает Kt/V , равный 0,9 (выравненный Kt/V 0,7). Доза диализа, оцененная по выведению мочевины, может быть еще ниже (Evanston, 1999). Такой низкий уровень Kt/V при трех сеансах в неделю связан с высокой летальностью даже у хронических стабильных пациентов. Одним из решений для острого диализа является ежедневный режим (6–7 раз в неделю). Продолжительность каждого сеанса составляет 3–4 часа. По данным Schiff (2002), летальность снижается у пациентов на ежедневном остром диализе в сравнении с режимами диализа через день. При диализе через день продолжительность сеансов должна составить 4–6 часов, чтобы обеспечить однопуловый Kt/V не менее 1,2–1,3, как рекомендуется для хронических пациентов. В исследовании VA/NIH (2008) сравнили исходы лечения острых пациентов в режиме 3 и 6 раз в неделю и не нашли никакой разницы. Интенсивность диализа при трехразовом режиме была существенно выше (Kt/V 1,3 или больше), чем в работе Schiff (2002). По этой причине в рекомендациях KDIGO по ОПП (2012) в случае проведения трехразового диализа предлагается обеспечить Kt/V не менее 1,3 за сеанс. Если возникли подозрения, что диализ обеспечен не в полном объеме (например, из-за потока по катетеру или тромбирования диализатора), адекватность диализа можно подтвердить, измерив долю снижения мочевины

(URR) по пробам крови до и после сеанса или при измерении дозы в реальном времени (технология ионного диализанса или поглощения ультрафиолетового излучения).

Может потребоваться коррекция необходимой дозы диализа у пациентов с гиперкатаболизмом. Низкий уровень мочевины до диализа не может служить основанием для уменьшения дозы диализа, если не документирована значимая остаточная функция почек; у многих пациентов с острой почечной недостаточностью наблюдается снижение скорости генерации мочевины из-за уменьшения потребления белков и/или снижения синтеза мочевины в печени. Поэтому у этих больных низкий уровень мочевины не обязательно отражает низкий уровень других уремических токсинов.

В. Выбор диализатора

1. **Материал мембраны.** Кокрейновский анализ (2006 г.) подтверждает, что нельзя сделать убедительное заключение о преимуществах одной группы современных диализных мембран над другой для проведения острого или хронического гемодиализа. Таким образом, остается неясным, какой диализатор является лучшим для острого диализа. Невозможно рекомендовать высокопоточные мембраны для острого диализа, поскольку эта характеристика мембран не исследовалась как отдельный фактор в каком-либо рандомизированном исследовании с острым диализом.

а) **Анафилактические реакции** могут развиваться в зависимости как от материала мембраны, так и метода стерилизации. Детали см. в главе 12.

2. **Коэффициент ультрафильтрации (K_{UF}).** Контроллеры ультрафильтрации установлены в настоящее время на всех диализных аппаратах; они точно управляют скоростью ультрафильтрации при помощи специальных насосов и контуров. Аппараты с волюметрическим контролем ультрафильтрации разработаны для применения диализаторов с высокой проницаемостью для воды ($K_{UF} > 6$) и могут утрачивать точность, если предпринять попытку достичь высокой скорости ультрафильтрации на диализаторе с низкой проницаемостью для воды.

В необычной ситуации, когда аппарат с контролем ультрафильтрации недоступен, следует применять мембрану с низкой проницаемостью, так чтобы требовалось относительно высокое трансмембранное давление, чтобы удалить необходимое количество жидкости; тогда неизбежные ошибки в установлении желаемого ТМД будут оказывать меньшее влияние на скорость удаления жидкости. Если требуется тщательный мониторинг скорости удаления жидкости на аппарате без точного контроля ультрафильтрации, объем удаляемой жидкости можно мониторить, расположив кровать или кресло пациента на весах.

3. **Клиренс мочевины.** Для первых двух сеансов диализа лучше избегать использования очень высокоэффективных диализаторов, хотя и их можно применять, устанавливая низкий кровоток. Для первых сеансов диализа рекомендуются диализаторы с K_0A 500–600 мл/мин, чтобы минимизировать риск непреднамеренного избыточного диализа или развития дизэквилибриум-синдрома. При использовании безгепаринового диализа риск тромбообразования при низком кровотоке снижается, если использовать маленький диализатор, поскольку скорость кровотока по капиллярам будет выше. После двух сеансов диализа (особенно если использовать высокие скорости кровотока) можно переходить к диализаторам обычного размера.

- С. **Выбор диализирующего раствора.** В нашем примере мы выбрали уровень бикарбоната 25 ммоль/л, натрия – 145 ммоль/л, калия – 3,5 ммоль/л, кальция – 1,5 ммоль/л, магния – 0,375 ммоль/л, глюкозы – 5,5 ммоль/л, без фосфора. В зависимости от обстоятельств это назначение может быть видоизменено у разных пациентов. Важно учитывать, что у острых пациентов состав раствора должен быть сопоставлен с их состоянием. «Стандартный» состав диализирующего раствора, разработанный для пациентов с ацидозом, гиперфосфатемией, гиперкалиемией на хроническом диализе, часто не соответствует потребностям острого диализа.

1. **Уровень бикарбоната диализного раствора.** В примере мы избрали концентрацию бикарбоната 25 ммоль/л. Пациенты в отделении интенсивной терапии часто склонны к алкалозу (причины разобраны ниже), и стандартный бикарбонатный диализный раствор, содержащий 35–38 ммоль/л бикарбоната, не следует использовать без тщательной оценки кислотно-основного состояния пациента.

Если уровень бикарбоната крови перед диализом не ниже 28 ммоль/л или пациент находится в респираторном алкалозе, следует использовать диализный раствор с относительно низким уровнем бикарбоната (например, 20–28 ммоль/л, в зависимости от степени алкалоза). Следует помнить, что многие диализные растворы содержат дополнительные 4–8 мЭкв/л генерирующего бикарбонат ацетата или цитрата, что обсуждалось в главе 5. В аппаратах, где уровень бикарбоната можно корректировать, изменяя пропорцию в смешивании кислотного и основного концентратов, окончательный уровень бикарбоната в диализирующем растворе, отображенный на дисплее, соответствует уровню бикарбоната после смешивания с кислотным концентратом; эта величина может не включать дополнительное содержание оснований, происходящих из ацетата или цитрата.

- a) **Опасность метаболического алкалоза.** У диализных пациентов даже с очень мягким метаболическим алкалозом (например, уровень бикарбоната плазмы 30 ммоль/л) требуется очень небольшая гипервентиляция, чтобы повысить рН крови до опасного уровня. Алкемия (рН крови больше 7,5) может быть более опасна, чем ацидемия. Опасность алкемии состоит в кальцификации мягких тканей и риске сердечных аритмий (иногда с внезапной смертью), хотя подтверждения последнему риску в литературе найти непросто. Алкемию также связывают с такими побочными симптомами, как рвота, летаргия и головная боль.

У диализных пациентов наиболее частой причиной метаболического алкалоза является снижение потребления белка, интенсификация диализа по любой причине и рвота. Другой частой причиной является поступление лактата или ацетата в рамках полного парентерального питания или цитрата в рамках цитратной антикоагуляции.

- b) **Преддиализный респираторный алкалоз.** Многие пациенты, являющиеся кандидатами на острый диализ, имеют предсуществующий респираторный алкалоз. Его причины те же, что и у пациентов с нормальной функцией почек, и включают легочные заболевания (пневмония, отек легких, эмболия), печеночную недостаточность, нарушение работы центральной нервной системы. В норме респираторный алкалоз компенсируется двумя путями. Это острое снижение уровня бикарбоната плазмы в результате освобождения ионов водорода из буферных запасов. У пациентов с нормальной функцией почек дополнительно происходит отсроченное

(2–3 дня) компенсаторное падение бикарбоната плазмы из-за экскреции бикарбоната в мочу. Очевидно, что у диализных пациентов этого не происходит.

Терапевтической целью должна стать нормализация pH, а не уровня бикарбоната плазмы. У пациентов с респираторным алкалозом нормальный pH крови может сочетаться с уровнем бикарбонатов 17–20 ммоль/л; диализный раствор должен содержать меньшее количество бикарбоната, чтобы достичь желаемого уровня бикарбоната в плазме после диализа в субнормальном диапазоне.

- с) **Как достичь желаемого низкого уровня бикарбоната в растворе.** В некоторых аппаратах пропорции смешивания концентрата и воды фиксированы. В результате изменить уровень бикарбоната в растворе можно, только поменяв его содержание в концентрате. В этих аппаратах уровень бикарбоната нельзя понизить <32 ммоль/л. В аппаратах, где пропорции смешивания можно изменить, можно достичь уровня бикарбоната в 20 ммоль/л (но не ниже); это количество не включает 4–8 мЭкв /л ацетата или цитрата. Для достижения в диализирующем растворе с низкого уровня бикарбоната не следует использовать концентрат, содержащий диацетат натрия, поскольку он увеличивает содержание оснований на 8 мЭкв/л.

d) **Пациенты с тяжелым преддиализным ацидозом**

- 1) **Опасность избыточной коррекции метаболического ацидоза.** Избыточная коррекция тяжелого метаболического ацидоза (исходный уровень бикарбоната плазмы меньше 10 ммоль/л) может привести к побочным эффектам, включая снижение ионизированного кальция, парадоксальную ацидификацию цереброспинальной жидкости и увеличение тканевой продукции молочной кислоты. Начальной целью терапии является только частичная коррекция уровня бикарбоната плазмы: обычно достаточный уровень составляет 15–20 ммоль/л, и для таких пациентов обычно используется диализный раствор с уровнем бикарбоната 20–25 ммоль/л.
 - 2) **Респираторный ацидоз.** Нормальной компенсацией респираторного ацидоза является острый буферный ответ, который увеличивает уровень бикарбоната плазмы на 2–4 ммоль/л, за чем следует отсроченное (3–4 дня) увеличение почечной генерации бикарбоната. Поскольку вторая часть ответа отсутствует у диализных пациентов, респираторный ацидоз будет оказывать более выраженный эффект на pH крови, чем у пациентов с нормальной функцией. У таких пациентов уровень бикарбоната в диализном растворе следует поддерживать на более высоком уровне, стремясь к нормализации pH крови.
2. **Уровень натрия в диализном растворе.** В нашем примере уровень натрия был 145 ммоль/л. Обычно он приемлем для пациентов с нормальным или слегка сниженным содержанием натрия в сыворотке. При выраженной преддиализной гипо- или гипернатриемии уровень натрия в диализирующем растворе необходимо скорректировать.
- a) **Гипонатриемия.** Гипонатриемия типична для тяжелых пациентов, требующих диализа. В первую очередь, потому, что такие пациенты часто получают большие количества внутривенных растворов с низким содержанием натрия в рамках лечения и парентерального питания. Гипонатриемия часто сопровождается гипогликемией у пациентов с диабетом. На каждое

увеличение уровня глюкозы в 5,5 ммоль/л происходит снижение уровня натрия на 1,6 ммоль/л в результате осмотического перемещения воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Поскольку осмотический диурез отсутствует, избыток воды не выводится, что поддерживает гипонатриемию. Коррекция гипергликемии инсулином направляет перемещение воды в противоположную сторону, тем самым корректируя гипонатриемию.

- 1) **Уровень натрия сыворотки >130 ммоль/л.** Пациенты палаты интенсивной терапии обнаруживают тенденцию к легкой гипонатриемии, поскольку часто получают внутривенно растворы 5% глюкозы. Целью является поддержание сывороточного уровня натрия 140 ммоль/л или чуть выше; уровень натрия в диализирующем растворе должен составлять 140–145 ммоль/л. Потенциальное преимущество поддержания уровня натрия в диализате менее чем на 10 ммоль/л выше сывороточного уровня у пациентов с возможным отеком мозга и/или гипотонией обсуждены в обзоре *Davenport* (2008).
- 2) **Уровень натрия сыворотки <130 ммоль/л.** При умеренной или тяжелой степени гипонатриемии, особенно при ее значительной продолжительности, опасно быстро достигать нормального уровня натрия в крови. Быструю коррекцию гипонатриемии связывают с потенциально фатальным неврологическим синдромом, известным как синдром осмотической демиелинизации (*Huang*, 2007). Данные о максимальной безопасной скорости коррекции уровня натрия при тяжелой гипонатриемии противоречивы, но обычно не превышают 6–8 ммоль/л за 24 часа. До получения более точных данных обоснованным является проведение диализа у пациентов с тяжелой гипонатриемией на как можно более низком уровне натрия в диализате (на большинстве аппаратов его уровень нельзя понизить менее 130 ммоль/л, хотя в аппаратах *B. Braun Dialog+* можно установить уровень натрия 123 ммоль/л) и диализировать на низкой скорости кровотока – 50–100 мл/мин на протяжении короткого времени (не более часа), прерывая диализ периодами изолированной ультрафильтрации при необходимости удаления жидкости. Следует проверять уровень натрия каждые 30–60 минут диализа, чтобы убедиться, что желательная скорость увеличения уровня натрия не превышена. В одном из описаний случая использование кровотока 50 мл/мин на протяжении трех часов привело к желаемому увеличению уровня натрия на 6 ммоль/л за три часа (*Wendland and Kaplan*, 2012). Другим подходом является отсрочка диализа на несколько дней, если это возможно, и лечение гипонатриемии гипертоническим раствором натрия, с удалением при необходимости избытка жидкости изолированной ультрафильтрацией. Если доступны продолжительный гемодиализ или продолжительная гемофильтрация, они могут стать подходящей опцией при использовании замещающего раствора с низким уровнем натрия. Эти методы обеспечивают лучшее управление скоростью подъема уровня натрия в крови (*Yessayan*, 2014).
- б) **Гипернатриемия.** Гипернатриемия реже встречается у больных с потребностью в гемодиализе, но может развиваться в условиях дегидратации, осмотического диуреза и если пациент не получает достаточного количества воды, свободной от электролитов. Корректировать гипернатриемию

гемодиализом с низким уровнем натрия в растворе может оказаться опасным. Если уровень натрия в диализирующем растворе на 3–5 ммоль ниже, чем в плазме, развиваются три диализных осложнения:

- 1) Осмотическое уменьшение объема плазмы как результат перемещения воды из продиализированной крови (содержащей меньше натрия, чем ранее) в относительно гиперосмолярный интерстиций, что вызывает гипотонию.
- 2) Риск развития мышечных судорог.
- 3) Вода из диализированной относительно гипонатриемической крови может поступать в клетки, вызывая отек мозга и усиливая дизэквилибриум-синдром.

Риск дизэквилибриум-синдрома является наиболее важным; использования более низкого уровня натрия в диализном растворе, безусловно, следует избегать в ситуациях, когда уровень мочевины в крови выше 36 ммоль/л. Безопасным подходом является проведение диализа с уровнем натрия в растворе, близком уровню натрия в плазме, после чего – коррекция гипернатриемии медленным введением слегка гипонатриемических растворов.

3. **Уровень калия в диализном растворе.** Обычно уровень калия в диализном растворе при остром диализе варьирует от 2 до 4,5 ммоль/л. Существенная доля пациентов, требующих острого диализа, имеют уровень калия в плазме в нормальном диапазоне или даже ниже, особенно пациенты с неолитургическими формами ОПП или пациенты с олигургическими формами, но с уменьшенным потреблением пищи. Гипокалиемия также осложняет полное парентеральное питание. Коррекция тяжелого ацидоза в ходе диализа вызывает перемещение калия внутри клетки, еще более понижая его уровень в крови. В результате может развиться аритмия.

Когда преддиализный уровень калия ниже 4,5 ммоль/л, в диализирующем растворе он может составлять более 4 ммоль/л, с учетом потребностей кардиологических пациентов, склонных к аритмии. Для пациентов с гиперкалиемией больше 5,5 ммоль/л адекватным будет уровень калия в растворе 2,0 ммоль/л для стабильных пациентов, но для пациентов с риском развития аритмии или получающих дигиталис, концентрацию следует увеличить до 2,5–3,5 ммоль/л. Для пациентов с гиперкалиемией выше 7,0 некоторые нефрологи используют диализный раствор с калием ниже 2 ммоль/л. Однако в этом случае концентрацию калия в крови следует контролировать каждый час из-за существенной опасности развития аритмии при слишком быстром снижении калиемии.

- a) **Рикошет калия.** Через 1–2 часа после завершения сеанса диализа наблюдается значимое увеличение калиемии. Следует отказаться от попыток лечить постдиализную гипокалиемию добавками калия, если только это прямо не диктуют обстоятельства.
- b) **Острая гипокалиемия.** Пациенты с очень тяжелой гиперкалиемией демонстрируют изменения на ЭКГ (низкие зубцы Р, остроконечные зубцы Т, расширение QRS, остановка сердца), отмечается также слабость и летаргия. Таким пациентам следует немедленно провести инфузию кальция хлорида или глюконата и/или внутривенно ввести глюкозу с инсулином, в то же время подготавливая возможность экстренного диализа. Ответ на внутривенное введение бикарбоната натрия у диализных пациентов не

является оптимальным. Дополнительной терапией может быть введение альбутерола внутривенно или ингаляцией.

- c) **Подострая гиперкалиемия.** В начале лечения пациента с почечной недостаточностью следует тщательно рассмотреть диету на предмет продуктов, богатых калием. Большинство пациентов хорошо отвечают на снижение потребления калия. Если этого недостаточно, можно попробовать применение ионообменных смол, например, натрия полиэстеренсульфонат. Смолы обычно принимаются перорально вместе с сорбитолом для предотвращения запоров или смешиваются с сорбитолом в клизме. Однако опубликованы несколько случаев некроза кишечника, связанного с их применением (Gardiner, 1997). Новые, потенциально более безопасные и эффективные желудочно-кишечные препараты, связывающие калий в кишечнике, такие как ZS-9 (ZS Pharma, Inc., Coppel, TX) и Patiromer (Relypsa, Redwood City, CA), проходят клиническое испытание.
 - d) **Удаление калия и уровень глюкозы в диализном растворе.** Удаление калия в ходе диализа на безглюкозном растворе может быть на 30% эффективнее такового при уровне глюкозы в растворе 11 ммоль/л, поскольку безглюкозный раствор снижает переход калия в клетки за время сеанса (Ward, 1987). Использование диализных растворов с глюкозой 5,5 ммоль/л, возможно, является лучшим решением, и эта концентрация глюкозы постепенно становится стандартной.
4. **Уровень кальция в диализном растворе.** Обычно рекомендуемый уровень кальция при остром диализе составляет 1,5–1,75 ммоль/л. Существуют свидетельства тому, что уровень кальция меньше 1,5 ммоль/л предрасполагает к гипотонии в ходе сеанса (van der Sande, 1998). У пациентов с преддиализной гипокальциемией коррекция ацидоза может привести к дальнейшему падению уровня ионизированного кальция в крови (с возможным развитием судорог), если не используется достаточно высокий уровень кальция в диализирующем растворе. В одном из исследований при использовании низкого уровня кальция в растворе увеличивалась дисперсия QTc (потенциально предрасполагая к аритмии) (Nappi, 2000). В настоящее время при остром диализе часто используют диализный раствор с уровнем кальция 1,25 ммоль/л (современный стандарт для лечения хронических пациентов, принимающих кальций-содержащие фосфатсвязывающие препараты). Не существует твердых свидетельств, что это может быть опасной практикой.
- a) **Лечение острой гиперкальциемии диализом.** При помощи диализа можно эффективно снизить уровень кальция в крови у пациентов с гиперкалиемией. В большинстве коммерчески доступных диализных растворов уровень кальция варьирует от 1,25 до 1,75 ммоль/л. При любых обстоятельствах мы предпочитаем использовать раствор с уровнем кальция не ниже 1,25 ммоль/л, чтобы минимизировать риск быстрого снижения ионизированного кальция (что может вызвать тетанию и судороги). Для предотвращения этих осложнений следует проводить частое измерение ионизированного кальция и физикальное обследование пациентов.
5. **Уровень магния в диализном растворе.** Обычно уровень магния в растворе составляет от 0,25 до 0,75 ммоль/л. Магний является вазодилатором, и при остром диализе артериальное давление может лучше поддерживаться при использовании раствора с уровнем магния 0,375 ммоль/л, чем 0,75 ммоль/л (Roy and Danziger, 1996). В другой работе низкий уровень магния в диализ-

ном растворе (0,25 ммоль/л) был связан с интрадиализной гипотонией, особенно если также использовался раствор с низким уровнем кальция. Наилучший уровень магния для использования при остром диализе с точки зрения поддержания артериального давления неизвестен.

- a) **Гипомагниемия.** Гипомагниемия развивается у диализных пациентов с нарушением питания и у получающих полное парентеральное питание (за счет перемещения магния в клетки в условиях анаболизма). Гипомагниемия может вызвать аритмию, а также препятствовать освобождению и эффектам паратормона. Может потребоваться осторожное добавление магния (перорально, внутривенно) или увеличение магния в диализате. У диализных пациентов во время полного парентерального питания следует мониторировать уровень магния, а растворы для питания следует обогащать магнием, если нет высокого уровня магния в крови.
 - b) **Гипермагниемия.** Развивается в результате случайного или намеренного приема магниевых препаратов (слабительных, клизм или антацидов). Проявлением гипермагниемии являются гипотония, слабость и брадиаритмия. Лечение состоит в прекращении приема магниевых препаратов. Для понижения уровня магния в крови также эффективен диализ.
6. **Уровень глюкозы в диализном растворе.** Раствор для острого диализа всегда должен содержать глюкозу (5,5–11 ммоль/л). Пациенты с сепсисом, диабетом и получающие бета-блокаторы, находятся под риском развития тяжелой гипогликемии в ходе диализа. Добавки декстрозы к диализному раствору снижают риск гипогликемии и могут привести к снижению частоты связанных с диализом побочных эффектов. Взаимодействие глюкозы и калия в диализном растворе обсуждено выше.
 7. **Уровень фосфатов в диализном растворе.** Обычно фосфаты отсутствуют в диализном растворе. И это обоснованно, так как пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенные уровни фосфатов в крови. Использование диализаторов большой площади и продолжительные сеансы увеличивают количество удаляемых на диализе фосфатов.
 - a) **Гипофосфатемия.** Пациенты с белково-энергетической недостаточностью (БЭН) могут иметь низкие или субнормальные уровни фосфатемии перед диализом, как и в случае интенсификации диализа по любым причинам. У таких пациентов гипофосфатемия будет усиливаться при использовании диализирующего раствора без фосфатов. Тяжелая гипофосфатемия может приводить к слабости дыхательных мышц. У пациентов с таким риском можно добавлять фосфаты в диализный раствор. Альтернативно фосфаты можно добавлять внутривенно, что требует осторожности для предотвращения избыточной коррекции и гипокальциемии. Быструю коррекцию гипофосфатемии внутривенными растворами связывают с развитием острого почечного повреждения. В одном исследовании введение 20 ммоль фосфатов за 310 минут (считающееся безопасным) было связано с падением ионизированного кальция у некоторых пациентов; вероятно, желательна меньшая скорость введения фосфатов (Agarwal, 2014).
 - b) **Добавление фосфатов в бикарбонатные диализные растворы.** Для предотвращения гипофосфатемии содержание фосфатов в конечном диализном растворе должно составлять около 1,3 ммоль/л. Фосфаты нельзя добавлять в кис-

лотный концентрат из-за проблем растворимости Ca-Mg-PO_4 . Фосфаты для внутривенного введения можно добавлять в бикарбонатный компонент концентрата, который не содержит кальция или магния (Hussain, 2005). Альтернативным подходом является добавление фосфатсодержащих препаратов для клизмы в концентрат, как описано в главе 16. Количество добавляемого препарата рассчитывают, исходя из концентрации фосфатов в конечном растворе 1,3 ммоль/л. Эта практика, однако, не одобрена FDA.

С практической точки зрения добавление фосфатов или других добавок в диализный раствор может быть технически сложным или неосуществимым в центрах, использующих аппараты с сухим бикарбонатным концентратом.

- D. **Выбор скорости потока диализата.** При остром диализе скорость потока обычно составляет 500 мл/мин.
- E. **Температура диализного раствора.** Температура обычно составляет 35–37 °C. Температуру от 35 градусов используют у пациентов, склонных к гипотонии (см. главу 12).
- F. **Назначение ультрафильтрации.** Потребность в удалении жидкости может варьировать от 0 до 5 литров за один сеанс.

1. Рекомендации по определению ультрафильтрации

- a) Даже пациенты с выраженными отеками или отеком легких редко нуждаются в удалении более 4 литров за первый сеанс. Оставшийся избыток жидкости лучше удалить на втором сеансе на следующий день.
- b) Если у пациента нет тяжелых отеков или анасарки и в отсутствие дыхательной недостаточности редко требуется удаление больше 2–3 литров за сеанс. Может не требоваться удаление жидкости у пациентов при отсутствии наполненности яремных вен. Скорость удаления жидкости в 10 мл/кг/час обычно хорошо переносится пациентами с гипергидратацией.
- c) План удаления жидкости за сеанс должен учитывать, что 200 мл раствора пациент получит в конце диализа в ходе промывки диализатора, не считая перорально принятой жидкости или внутривенного введения в ходе диализа.
- d) Как отмечалось выше, продолжительность первого сеанса не должна превышать двух часов. Однако если требуется удаление больших количеств жидкости (например, 4 литра), нерационально и опасно удалять такое количество за 2 часа. В этих случаях первоначальный ток диализного раствора может быть отключен, и в течение 1–2 часов проводится изолированная ультрафильтрация (см. главу 15), в ходе которой удаляется 2–3 кг жидкости. Непосредственно после проводится 2-часовой диализ, удаляющий остаток желательного объема. Если присутствуют тяжелые электролитные нарушения, такие как гиперкалиемия, диализ приходится проводить перед изолированной ультрафильтрацией.
- e) В целом оптимально удалять жидкость с постоянной скоростью в ходе всего сеанса. Если уровень натрия в диализном растворе установлен ниже величины в плазме (например, при лечении гипернатриемии), скорость ультрафильтрации вначале может быть снижена для компенсации осмотического сжатия сосудистого объема, которое произойдет по мере снижения концентрации натрия в плазме.

У пациентов с ОПН крайне важно исключить гипотонию в любое время, включая сеансы диализа. В эксперименте показано, что авторегуляторный ответ почек на системную гипотонию при ОПН значительно нарушен (Kelleher 1987). Показано, что преходящие эпизоды гипотонии вызывают дальнейшее повреждение почек и задержку восстановления функции.

2. **Влияние частоты диализа на потребность в ультрафильтрации.** При остром состоянии трудно ограничить поступление жидкости в пациента менее 2 литров в сутки. Объем парентерального питания может составить 3 литра в день. Использование частого (4–7 раз в неделю) диализа снижает потребность в удалении жидкости за сеанс, тем самым понижая риск интрадиализной гипотонии и дальнейшего повреждения почек. Альтернативным способом удаления жидкости относительно бессимптомного удаления жидкости является использование медленного низкопоточного диализа, описанного в главе 15 (SLED).

II. ПРОЦЕДУРА ГЕМОДИАЛИЗА

- A. **Промывка и заполнение диализатора (в условиях одноразового применения).** Тщательная промывка диализатора важна для снижения риска и тяжести возможных анафилактических реакций при контакте крови с диализатором (например, этиленоксид).

B. Подготовка сосудистого доступа

1. **Венозный катетер.** Остатки гепарина и возможные тромбы удаляются из каждого просвета катетера. Прокходимость катетера проверяется промыванием при помощи наполненного физраствором шприца. Для острого диализа в некоторых центрах становится все более популярным безгепариновый вариант его проведения. Если гепарин использовать необходимо, его нагрузочная доза вводится в порт венозного катетера, который затем промывается физраствором. Экстракорпоральный кровоток можно подключать через три минуты (позволяя гепарину перемешаться в циркуляции).
2. **Артериовенозная фистула** (см. также главу 6). Обе иглы устанавливаются в вену ниже анастомоза. Кровоток по фистуле идет от дистальных участков к проксимальным, следовательно, артериальную иглу следует установить дистально. Далее следуют некоторые аспекты установки иглы.
 - a) У пациентов с плохо разработанной фистулой короткое наложение жгута помогает определить ее расположение. Жгут следует удалить перед началом диализа, поскольку он будет способствовать рециркуляции.
 - b) Выбор оптимального размера иглы обсужден в главе 6. Иглы большего размера можно использовать, если требуется больший кровоток.
 - c) Обработайте место введения иглы хлоргексидином или другим подходящим дезинфектантом.
 - d) **Артериальная игла.** Устанавливайте ее первой на расстоянии по меньшей мере 3 см от анастомоза. Иглу следует вводить срезом вверх, направляя ее по кровотоку или против кровотока.
 - e) **Венозная игла.** Вводите иглу срезом вверх, направляя по кровотоку. Место введения должно отстоять как минимум на 3–5 см от артериальной иглы, чтобы минимизировать поступление продиализированной крови в артериальную иглу (рециркуляция), хотя одно исследование демонстрирует, что близкое расположение игл не приводит к рециркуляции (см. главу 6).

ф) **Угол, под которым вводится игла.** Угол зависит от глубины залегания доступа от поверхности кожи и для фистулы составляет 20–30°, для протеза – 45° (Brouwer, 1995).

3. **Протез.** Анатомия протеза должна быть известна, в идеале представлена в истории болезни пациента. Техника пунктирования аналогична таковой для фистулы, в использовании жгута нет необходимости.

После установки игл в венозную иглу вводится нагрузочная доза гепарина с последующей промывкой физраствором. Через 3 минуты можно подключать экстракорпоральный контур.

- С. **Начало диализа.** Начальная скорость кровотока устанавливается на уровне 50 мл/мин, затем 100 мл/мин, пока весь контур не будет заполнен кровью. При заполнении контура раствор в диализаторе и магистральной может или поступать в пациента, или сливаться в дренаж. Во втором случае венозная магистраль держится открытой в дренаж, пока столбик крови не заполнит диализатор и не достигнет ловушки венозной магистральной. У нестабильных пациентов раствор обычно поступает в кровоток для поддержания объема циркулирующей крови.

После заполнения экстракорпорального контура и установки уровня крови в венозной ловушке скорость кровотока увеличивается до желательного уровня. Отмечается уровень давления в артериальной магистральной (между доступом и насосом по крови) и в венозной магистральной (между диализатором и венозной воздушной ловушкой). Пределы мониторов давления устанавливаются слегка выше и ниже фактических величин, чтобы обеспечить остановку насоса по крови и включение тревог в случае рассоединения магистралей. Если произойдет рассоединение, давление быстро снизится до нуля. При такой ситуации должна быстро включиться тревога по давлению. Нижний предел по венозному давлению следует установить на 10–20 мм рт. ст. ниже операционного давления; больший разрыв может привести к несрабатыванию тревоги в случае рассоединения магистралей. К сожалению, даже правильная установка пределов венозного давления может не остановить насос, если венозная игла смещается или происходит рассоединение магистралей. Этот вопрос детально обсужден в главе 4. Поэтому соединения магистралей с сосудистым доступом всегда должны быть безопасно закреплены и визуально доступны (Van Waelegheem, 2008; Ribitsch, 2013).

Теперь можно включить поток диализирующего раствора. У аппаратов с контролем ультрафильтрации устанавливается желательный объем удаления жидкости.

- Д. **Сигналы и тревоги.** У диализных аппаратов имеются следующие мониторы (см. главу 4).

Кровоток	Поток диализного раствора
Артериальное давление	Проводимость
Венозное давление	Температура
Датчик воздуха	Гемоглобин

1. **Кровоток** (см. рис. 4.1).

- а) **Монитор артериального давления (до насоса).** Обычно давление в магистральной до насоса составляет от –809 до –200 мм рт. ст.; уровень в –250 мм рт. ст. считается пределом, далее которого заходить не следует.

Если сосудистый доступ не обеспечивает достаточного кровотока, отрицательное давление перед насосом увеличится, вызывая тревогу и остановку насоса.

1) Причины избыточного отрицательного давления

- (a) **Венозный катетер.** Обычно это неправильное положение кончика катетера или тромб/фибрин на кончике катетера.
- (b) **Артериовенозный доступ**
 - (i) Неправильное положение артериальной иглы (игла не в сосуде или уперлась в стенку сосуда).
 - (ii) Снижение артериального давления у пациента (и соответственно, кровотока по доступу).
 - (iii) Спазм сосудов доступа (только для фистул).
 - (iv) Стеноз артериального анастомоза протеза или фистулы.
 - (v) Тромбирование артериальной иглы или доступа.
 - (vi) Перегиб артериальной магистрали.
 - (vii) Спадение вен сосудистого доступа в результате высокого положения руки (если возникает подозрение, переведите пациента в положение сидя, пока доступ не окажется ниже уровня сердца).
 - (viii) Использование слишком маленькой иглы для установленной скорости кровотока.

2) Коррекция

- (a) **Венозный катетер.** Проверьте магистрали на предмет перегиба, иногда ситуация исправляется после изменения положения руки или шеи или небольшого перемещения катетера. Также иногда помогает переключение портов катетера. Если эти начальные шаги не работают, следующими шагами является введение урокиназы или тканевого активатора плазминогена, проверка положения катетера рентгеноскопией или освобождение катетера от фибрина, как описано в главе 9.
- (b) **Артериовенозный доступ**
 - (i) Уменьшите скорость кровотока до величины, пока подкашивание прекратится, и тревога не будет включаться.
 - (ii) Убедитесь, что артериальное давление у пациента значительно не снизилось. Если давление низкое, скорректируйте его введением жидкости или уменьшением скорости ультрафильтрации.
 - (iii) Если давление пациента не снижено, снимите пластырь, фиксирующий артериальную иглу, и слегка переместите ее вверх или вниз или поверните.
 - (iv) Верните скорость кровотока на исходный уровень. Если подкашивание не прекратилось, повторите предыдущий шаг.
 - (v) Если улучшение не достигнуто, продолжайте диализ на меньшем кровотоке более продолжительное время или установите вторую артериальную иглу (оставив первую на месте до окончания сеанса), промыв ее гепаринизированным раствором; диализ проводится через вторую иглу.
 - (vi) Если подкашивание сохраняется, несмотря на смену иглы, возможно, существует стеноз доступа. Передавите сосудистый доступ между артериальной и венозной иглами двумя пальцами. Если отрицательное давление в сегменте перед насосом возрас-

тает значимо при передавливании доступа, это является признаком поступления в артериальную иглу части крови из венозной иглы; кровоток по данному участку доступа неадекватный.

- b) **Монитор венозного давления.** Обычно здесь давление составляет от +50 до +250 мм рт. ст. в зависимости от размера иглы, скорости кровотока и гематокрита.

1) **Причины высокого венозного давления**

- (a) Давление до 200 мм рт. ст. может быть связано с давлением внутри протеза, поскольку артериальное давление часто передается через протез в венозную магистраль.
- (b) Высокая скорость кровотока при относительной маленькой венозной игле (16G).
- (c) Тромбирование фильтра венозной магистрали (при его использовании). Тромбирование фильтра может быть первым признаком неадекватной гепаринизации или тромбирования всего диализатора.
- (d) Стеноз (или спазм) венозной ветви сосудистого доступа.
- (e) Неправильное положение венозной иглы или перегиб венозной магистрали.
- (f) Тромбирование венозной иглы или венозной ветви сосудистого доступа.

2) **Коррекция высокого венозного давления**

- (a) Если происходит тромбирование, диализатор следует промыть физраствором (открыв инфузионную магистраль и на короткое время пережав магистраль крови проксимальнее инфузионного порта). Если диализатор не затромбирован (при тромбировании сгустки появятся в промывающей жидкости), можно быстро заполнить новую венозную магистраль физраствором, заменить ею частично затромбированную и возобновить диализ, скорректировав дозу гепарина.
 - (b) Наличие или отсутствие обструкции в венозной игле или в венозной ветви доступа можно оценить следующим образом: остановить насос крови, наложить зажим на венозную магистраль, отсоединить ее от иглы и промыть венозную иглу физраствором, отмечая наличие сопротивления.
 - (c) Пережмите доступ между артериальной и венозной иглами мягким давлением двух пальцев. Если стеноз дальше по кровотоку вызывает затруднение оттока через сосудистый доступ, положительное давление на венозном мониторе увеличится при блокировании оттока в дистальном направлении.
- c) **Детектор воздуха.** Опасность непреднамеренного проникновения воздуха наибольшая на участке от сосудистого доступа до насоса крови, поскольку давление здесь отрицательное. Обычно место поступления воздуха связано с артериальной иглой (особенно если отрицательное давление очень высокое); через соединение иглы и магистрали, через поврежденный насосный сегмент, а также через инфузионный порт. Воздух также может попасть в пациента, если в конце диализа неправильно осуществляется возврат крови воздухом. Многие воздушные эмболии происходят, когда отключается воздушный детектор из-за ложных срабатываний.

Эту практику необходимо исключить. Воздушная эмболия может быть фатальной.

Образование микропузырьков в ходе диализа и их потенциальный побочный эффект обсуждены в главе 4.

- d) **Перегиб магистрали и гемолиз.** Тяжелый гемолиз может произойти из-за перегиба магистрали между насосом и диализатором. Это относительно частая причина осложнений, возникающих из-за аппарата/магистрали. Артериальная магистраль разработана для определения давления перед насосом, и повышение давления между насосом и диализатором не будет выявлено. Повышение давления из-за перегиба может остаться невыявленным, даже если используется магистраль с датчиком давления после насоса, если перегиб происходит на участке до датчика давления.

2. **Мониторы контура диализного раствора.** Опасность проведения диализа на избыточно концентрированном, разбавленном или горячем диализном растворе обсуждена в главе 4.

- a) **Проводимость.** Наиболее частой причиной возрастания проводимости диализного раствора является или перегиб магистрали чистой воды, ведущей к аппарату, или низкое давление в ней, что приводит к недостаточному снабжению аппарата водой. Снижение проводимости чаще всего происходит, когда заканчивается концентрат. В других случаях причина – нарушения в работе насоса пропорционирования. В случае выхода проводимости раствора из заданных пределов открывается клапан байпаса, что предотвращает поступление ненормального раствора в диализатор; раствор направляется в дренаж.
- b) **Температура.** Аномальная температура возникает при нарушении работы нагревателя диализного контура. Аналогично пациента защищает клапан байпаса.
- c) **Гемоглобин (утечка крови).** Ложные срабатывания детектора крови в диализирующем растворе могут происходить из-за пузырьков воздуха, из-за появления билирубина в диализирующем растворе у пациентов с желтухой или из-за загрязнения сенсора. Утечка крови в диализный раствор может не определяться невооруженным глазом. Тревогу по утечке крови можно подтвердить при помощи полоски для определения гемоглобина в моче.

Если происходит утечка, кровь следует вернуть пациенту и диализ прекратить.

- E. **Наблюдение за пациентом и осложнения.** У нестабильных пациентов артериальное давление следует оценивать с необходимой частотой, но не реже чем каждые 15 минут. Проявления и коррекция гипотонии и других осложнений в ходе диализа обсуждены в главе 12.
- F. **Завершение диализа.** Кровь из экстракорпорального доступа можно вернуть пациенту, используя физраствор или воздух. В случае физраствора пациент обычно получает 100–300 мл жидкости в ходе процедуры возврата, что нивелирует эффект ультрафильтрации в соответствующем объеме жидкости. Однако если давление пациента в конце диализа низкое, болпос физраствора поможет быстро его поднять. Если используется воздух, насос крови останавливается, артериальный контур пережимается вблизи доступа к кровотоку. Артериальная магистраль отсоединяется, воздух поступает внутрь. Насос по крови вновь запускается на уменьшенной скорости (20–50 мл/мин), воздух вымещает кровь из диализатора. Когда воздух достигает венозной ловушки или когда пузырьки

воздуха появляются в венозной магистральной, она пережимается, насос выключается, и процедура возврата прекращается. Использование воздуха для возврата повышает риск воздушной эмболии; эта процедура требует тщательного наблюдения.

Г. Оценка пациента после диализа

1. **Снижение веса.** После диализа пациента следует взвесить (по возможности); вес после диализа сравнивают с преддиализным. Не являются исключением случаи, когда вес оказывается выше или ниже ожидаемого с учетом скорости ультрафильтрации. Учитывая высокую точность блоков контроля ультрафильтрации в современных аппаратах, отклонение от ожидаемого веса пациента происходит в результате неправильного учета поступившей жидкости (внутривенные растворы, препараты, пища, питье).
2. **Пробы крови после диализа.** Пробы крови сразу после диализа можно брать для подтверждения адекватности удаления мочевины и коррекции ацидоза. Для оценки мочевины, натрия и кальция пробы крови следует получать в диапазоне от 20–30 секунд до 2 минут после диализа, хотя в течение 30 минут после диализа обычно происходит увеличение уровня мочевины на 10–20% в результате выравнивания концентрации мочевины в разных секторах тела. Метод получения проб крови после диализа весьма важен. При наличии рециркуляции по доступу может происходить разведение крови, полученной из артериальной иглы, продиализированной кровью, поступившей из венозной иглы; это приведет к ошибочно низкому уровню мочевины. Выбор времени забора критически важен, поскольку он может разрешить вопросы рециркуляции по доступу, сердечно-сосудистой рециркуляции и эффект межсекторального выравнивания. Надежные методы получения постдиализных проб крови описаны в главах 3 и 11.
 - а) **Мочевина.** Методы, описанные в главах 3 и 11, можно использовать для оценки Kt/V и доли снижения мочевины. При недостаточном снижении уровня мочевины возможные причины включают в себя: тромбирование диализатора, ошибки в установке скорости кровотока, рециркуляцию по сосудистому доступу. Методы автоматического мониторинга клиренса диализатора *in vivo* (ионный диализанс) или Kt/V (поглощение ультрафиолета диализатором) описаны в главе 11.
 - б) **Калий.** Изменение уровня калия в результате диализа трудно предсказать из-за перемещения калия в клетке вследствие коррекции ацидоза или поступления в клетки глюкозы. Для острых пациентов целесообразно определять уровень калия в пробах крови, полученных по меньшей мере через час после окончания сеанса.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal B, et al. Is parenteral phosphate replacement in the intensive care unit safe? *Ther Apher Dial*. 2014; 18: 31–36.
- Brouwer DJ. Cannulation camp: basic needle cannulation training for dialysis staff. *Dial Transplant*. 1995; 24: 1–7.
- Casino FG, Marshall MR. Simple and accurate quantification of dialysis in acute renal failure patients during either urea non-steady state or treatment with irregular or continuous schedules. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1454–1466.
- Davenport A. Practical guidance for dialyzing a hemodialysis patient following acute brain injury. *Hemodial Int*. 2008; 12: 307–312.
- Emmett M, et al. Effect of three laxatives and a cation exchange resin on fecal sodium and potassium excretion. *Gastroenterology*. 1995; 108: 752–760.
- Evanson JA, et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55: 1501–1508.

- Gardiner GW. Kayexalate (sodium polystyrene sulphonate) in sorbitol associated with intestinal necrosis in uremic patients. *Can J Gastroenterol*. 1997; 11: 573–577.
- Herrero JA, et al. Pulmonary diffusion capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med*. 2002; 96: 487–492.
- Huang WY, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis after rapid correction of hyponatremia by hemodialysis in a uremic patient. *Ren Fail*. 2007; 29: 635–638.
- Hussain S, et al. Phosphorus-enriched hemodialysis during pregnancy: two case reports. *Hemodial Int*. 2005; 9: 147–150.
- Jorres A, et al; and the ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2940–2945.
- Kanagasundaram NS, et al; for the Project for the Improvement of the Care of Acute Renal Dysfunction (PI-CARD) Study Group. Prescribing an equilibrated intermittent hemodialysis dose in intensive care unit acute renal failure. *Kidney Int*. 2003; 64: 2298–2310.
- KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 2 (suppl 1): 1–141.
- Kelleher SP, et al. Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. *Kidney Int*. 1987; 31: 725.
- Ketchersid TL, Van Stone JC. Dialysate potassium. *Semin Dial*. 1991; 4: 46.
- Kyriazis J, et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int*. 2004; 66: 1221–1231.
- MacLeod AM, et al. Cellulose, modified cellulose and synthetic membranes in the haemodialysis of patients with end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD003234.
- Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of «nonabsorbable» antacids. *Am J Med*. 1983; 74: 155–158.
- Nappi SE, et al. QTC dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int*. 2000; 57: 2117–2122.
- Palevsky PM, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 649–672.
- Ribitsch J, et al. Prevalence of detectable venous pressure drops expected with venous needle dislodgement. *Semin Dial*. 2013 Dec 17. doi: 10.1111/sdi.12169.
- Roy PS, Danziger RS. Dialysate magnesium concentration predicts the occurrence of intradialytic hypotension [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 1496.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002; 346: 305–310.
- Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Related articles, links influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2002; 62: 1819–1823.
- Sweet SJ, et al. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 262–266.
- van der Sande FM, et al. Effect of dialysate calcium concentrations in intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 125–131.
- Van Waelegheem JP, et al. Venous needle dislodgement: how to minimise the risks. *J Ren Care*. 2008; 34: 163–168.
- VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359: 7–20.
- Ward RA, et al. Hemodialysate composition and intradialytic metabolic, acid-base and potassium changes. *Kidney Int*. 1987; 32: 129.
- Wendland EM, Kaplan AA. A proposed approach to the dialysis prescription in severely hyponatremic patients with end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2012; 25: 82–85.
- Yessayan L, et al. Treatment of severe hyponatremia in patients with kidney failure: Role of continuous venovenous hemofiltration with low sodium replacement fluid. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 305–310.

Интернет-ссылки

Acute dialysis – recent articles and abstracts. <http://www.hdcn.com/ddacut.htm>.

Предлагаем заново обратиться к главе 3, так как далее используются концепции, подробно описанные в ней.

- I. **МОЧЕВИНА КАК МОЛЕКУЛА-МАРКЕР.** Уремия обусловлена присутствием в крови токсичных веществ как с малой, так и с большой молекулярной массой. Мочевина – самый низкомолекулярный токсин, размером 60 Да, быстрее и легче всего проходит через поры диализной мембраны. По этой причине (и на основании практических лабораторных данных) назначаемая доза диализа рассчитывается исходя из количества удаленной мочевины. Мочевина обладает незначительной токсичностью, но ее концентрация в плазме позволяет получить примерное представление о содержании уремических токсинов с большей молекулярной массой, предположительно более вредных для организма.
- A. **Удаление мочевины и ее уровень в плазме.** Как удаление мочевины, так и ее уровень в плазме должны контролироваться с целью оценки адекватности диализа, причем мониторинг выведения мочевины в данном случае более важен. Если ее выведение неадекватно, тогда и адекватность всего диализа будет недостаточной, несмотря на то, каким в итоге стал уровень мочевины в крови. С другой стороны, низкий уровень мочевины в плазме не обязательно означает, что проведенный диализ адекватен, так как он зависит не только от объема выведения мочевины, но и от объема ее образования в организме. Уровень образования мочевины отражается величиной продукции белкового азота (PNA), поскольку большая часть этого азота выводится именно с мочевиной. Невысокий уровень мочевины плазмы может наблюдаться и у пациентов с недостаточным ее выведением из организма, за счет ее низкого образования (например, из-за малобелкового рациона питания).
- B. **Измерения удаления мочевины.** К ним относятся: процент снижения мочевины (URR), а также индексы дозы диализа – однопуловый Kt/V ($spKt/V$), выравненный Kt/V (eKt/V) и стандартный недельный Kt/V ($stdKt/V$) (см. главу 3).
- C. **Выбор дозы по удаленной мочеvine при диализе 3 раза в неделю.** По итогам вторичного анализа первого рандомизированного объединенного национального исследования диализа (NCDS¹, США) у пациентов, получавших диализ 3 раза в неделю, процент неблагоприятного прогноза лечения был значительно выше при $spKt/V < 0,8$ по сравнению с теми, у кого этот индекс был $> 1,0$. В других

¹ NCDS – National Cooperative Dialysis Study

больших наблюдательных исследованиях были получены похожие результаты. По этой причине рабочие группы KDOQI² по оценке адекватности диализа рекомендуют минимальное значение индекса $\text{spKt/V} - 1,2$, а целевое – как минимум 1,4. Это соответствует stdKt/V по мочеvine – 2,1, при условии что stdKt/V рассчитан методом, учитывающим снижение объема распределения мочевины. В Европейских рекомендациях по наилучшей практике минимальная доза диализа несколько выше – $\text{eKt/V} = 1,2$. Значения индекса eKt/V , как правило, ниже значения spKt/V на 0,15 единицы. Серьезный уровень доказательности должен основываться на результатах крупных рандомизированных исследований, а по адекватности диализа, помимо NCDS, проводилось лишь еще одно такое исследование – НЕМО³ (США), в котором результаты диализа при уровне spKt/V в 1,7 сравнивались с $\text{spKt/V} = 1,3$ (доза диализа в данном исследовании определялась индексом eKt/V). В результате у пациентов, дозы диализа которых были более высокими, не наблюдалось увеличения продолжительности жизни, не уменьшалась частота их госпитализаций, не появлялось улучшений в состоянии питания или каких-либо других благоприятных изменений. Помимо двух вышеперечисленных исследований имеется мало достоверных данных, касающихся результатов лечения диализом в зависимости от дозы, и практически все рекомендации в данном вопросе основаны, в первую очередь, на субъективных мнениях.

1. Выбор дозы диализа в зависимости от пола пациента. В результате анализа рандомизированного исследования НЕМО оказалось, что у женщин в группе с более высокой дозой диализа продолжительность жизни была выше, а у мужчин с большей дозой выживаемость была немного хуже. Поэтому общий эффект повышенной дозы диализа в рамках данного исследования оказался нейтральным. Пока не ясно, по какой причине женщинам требуется большая доза диализа и действительно ли существует какая-то взаимосвязь между полом пациента и необходимой ему диализной дозой. Как подробно описано в главе 3, альтернативным методом подбора индивидуальной дозы диализа для пациента является расчет, скорректированный на площадь поверхности тела (BSA) вместо объема распределения мочевины (V). У здоровых пациентов и у детей скорость клубочковой фильтрации (СКФ) стандартизируется по площади поверхности тела. Взрослые мужчины и женщины со схожими значениями BSA будут иметь примерно одинаковую СКФ (Daugirdas, 2009). При существующих рекомендациях по выбору дозы диализа, если мужчина и женщина имеют одинаковые уровни V, то они получают одну и ту же дозу диализа. Однако соотношения V к BSA у женщин и мужчин отличаются на 12–15%, поэтому можно предположить, что доза диализа для женщин должна быть примерно на 15% выше. Если говорить об индексе stdKt/V , то в этом случае его увеличение для женщин должно составлять 15% по сравнению с мужчинами. Однако помимо результатов, полученных в исследовании НЕМО и в некоторых обзорных исследованиях, не существует других достоверных данных, позволяющих заменить параметр V на BSA при подборе индивидуальной дозы диализа.

² KDOQI – Kidney Disease Outcome Quality Initiative – инициатива качества лечения и исходов заболеваний почек – группы экспертов, привлеченных Национальным почечным фондом США (NKF)

³ НЕМО – Hemodialysis Study

2. **Небольшие пациенты.** Есть четыре причины, по которым небольшие пациенты должны получать большую дозу диализа.
 - a. Небольшие пациенты (величины V которых малы) получили бы большую дозу диализа, если бы она рассчитывалась исходя из BSA.
 - b. KDOQI рекомендуют использовать индекс spKt/V , а не eKt/V , а постдиализный «рикошет» мочевины у небольших пациентов более выражен.
 - c. Имеется кажущаяся простота в обеспечении высоких значений Kt/V у небольших пациентов (а также женщин) при короткой процедуре (например, 2,5 часа). Однако такого непродолжительного диализа может оказаться недостаточно ни для выведения веществ со средней молекулярной массой, ни для адекватного удаления жидкости, что приведет к ее хронической задержке в организме.
 - d. Короткие процедуры диализа могут обеспечить кажущийся адекватным уровень Kt/V , но у пациентов с большим накоплением жидкости в междиализный период при более коротких процедурах потребуются увеличение скорости ультрафильтрации, что может привести к неблагоприятным отдаленным исходам.
3. **Выбор дозы диализа для пациентов с недостаточностью питания.** Существует мнение, что, если масса тела пациента значительно ниже нормального уровня или пациент сильно потерял в весе, следует подстраивать дозу диализа под его оптимальный «сухой» вес до снижения, а не под текущий. Имеется в виду, что увеличенная доза позволит вернуть пациента в прежнее состояние – до болезненного ухудшения.
4. **Остаточная функция почек.** Вопрос о назначении пациентам с остаточной функцией почек пониженной дозы диализа остается открытым. По данным крупного исследования, доза диализа мало влияла на выживаемость пациентов с суточным объемом мочи более 100 мл (Temorshuizen, 2004). Методы коррекции дозы диализа при сохраненной остаточной функции почек основываются исключительно на субъективном мнении. В Европейских рекомендациях по наилучшей клинической практике (2002) и рекомендациях NKF-KDOQI 2006 г. разработан ряд моделей для выбора дозы диализа для таких случаев.
- D. **Показатели адекватности диализа при его частоте, отличной от 3 раз в неделю.** Нет убедительных свидетельств, чтобы рекомендовать какую-либо дозу диализа при частоте выше 3 раз в неделю. Одним из подходов является поддержание stdKt/V (рассчитанного с применением моделирования мочевины или по формуле из исследования FHN⁴) не менее 2,1 при всех графиках проведения диализа (табл. 11.1). Это значение было выбрано из-за того, что оно соответствует $\text{spKt}/V = 1,2$ при трехразовом диализе в неделю (NKF-KDOQI, 2006).
 1. **Четыре или шесть сеансов в неделю.** В одном из рандомизированных исследований, выявившем преимущества более частых сеансов (FHN Daily Trial), среднее значение stdKt/V было 3,7 – это значительно выше, чем минимум данного показателя, предложенный NKF-KDOQI. В среднем сеансы проводились 5 раз в неделю по 154 минуты (FHN Trial Group, 2010).
 2. **Диализ 2 раза в неделю.** В развивающихся странах и США многим пациентам диализ проводится только два раза в неделю. Анализ stdKt/V показывает, что подобный режим диализа не может быть адекватным для всех, особенно для тех пациентов, у которых нет значительной остаточной функции почек.

⁴ FHN – Frequent Hemodialysis Network

11.1

Минимальные^a значения spKt/V для разных графиков диализа
(при целевом значении $\text{stdKt/V} = 2,1$)

График диализа ^b	$K_t < 2 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$	$K_t > 2 \text{ на } 1,73 \text{ м}^2$
2 раза в неделю	Не рекомендуется	2,0
3 раза в неделю	1,2	0,9
4 раза в неделю	0,8	0,6

При продолжительности каждой процедуры 3,5–4 часа; K_t – остаточный клиренс почек.

^a Целевые значения spKt/V должны быть примерно на 15% выше, чем приведенные здесь минимальные значения.

^b Частые сеансы (5 или 6 раз в неделю) более подробно обсуждаются в главе 16.

Данные взяты из Рекомендаций NKF-KDOQI по адекватности гемодиализа (редакция 2006 г.). Am J Kidney Dis. 2006; 48 (Suppl 1): S2–S90.

Одно из обзорных исследований двухразового диализа в США не смогло выявить негативных последствий такого подхода, а итоги данной стратегии лечения оказались даже несколько лучше, чем при трехразовом диализе. Правда, отсутствие указанных последствий могло быть вызвано преобладанием среди наблюдаемых пациентов людей с остаточной функцией почек (Hanson, 1999), но убедительных свидетельств в пользу этого объяснения нет.

Е. Показатели адекватности диализа помимо клиренса по мочеvine

1. **Продолжительность процедуры диализа.** Выведение мочевины – лишь один из показателей адекватности диализа. Для эффективного удаления из организма веществ, таких как фосфаты и молекулы со средней молекулярной массой, важнейшим параметром является общее время, затраченное на диализ в неделю. Если время недельного диализа укорочено, то невозможно эффективно и безопасно вывести из организма и излишки жидкости.

Рабочая группа KDOQI 2006 г. по адекватности гемодиализа рекомендует как минимум трехчасовую длительность процедур для пациентов с остаточной функцией почек при 3-разовом диализе. В рекомендациях Европейской группы по наилучшей практике 2002 г. устанавливается минимальная продолжительность сеанса в 4 часа. Преимущества диализа продолжительностью 3,5 часа неясны и наиболее выражены в Японии и в меньшей степени в Европе. В США эти преимущества трудно продемонстрировать (Tentori, 2012), возможно, потому, что принято использовать более интенсивный диализ. Кроме того, на эффект дозы диализа на твердые исходы может влиять предвзятость, связанная с достижением целевой дозы (dose-targeting bias), состоящая в том, что выживаемость может быть лучшей у пациентов, которые достигают целевой дозы, какой бы она не была установлена (Daugirdas, 2013). В США средняя продолжительность диализа – 3,5 часа, но наблюдается тенденция к ее увеличению до 4 часов, вслед за остальными странами. В настоящее время в США проводится крупное рандомизированное исследование (TiMe Trial), цель которого – определить, приведет ли установка продолжительности диализа 4 ч 15 мин для новых пациентов, независимо от их массы тела, к значимому улучшению прогноза. Существенное число пациентов в США получают диализ в центрах, каждую ночь в течение 6–9 часов. Данная практика более подробно описана в главе 16.

Еще одним аргументом против ориентирования диализа на Kt/V является довод, что данный показатель зависит от клиренса мочевины, что требует применения высокоэффективного диализа, больших диализаторов и скоростей потока крови, что, в свою очередь, ведет к нарушению равновесия растворенных веществ (дизэквилибриум) и к возможным нежелательным эффектам во время процедуры. К тому же для обеспечения высоких потоков крови требуется применение более толстых игл, которые с большей вероятностью могут вызвать турбулентность крови и тромбообразование, а значит, стать причиной дисфункции сосудистого доступа. Возникает также вопрос, следует ли «оптимизировать» диализ в рамках избранной продолжительности, используя более высокие скорости потока крови на протяжении всей процедуры и самые эффективные диализаторы (с более высоким коэффициентом массопереноса K_0A), которые только может позволить себе медицинское учреждение. Альтернативный, «мягкий» диализ остается популярным в Европе. При таком подходе используются низкие скорости потока крови и относительно небольшие диализаторы. Рандомизированных исследований, позволяющих сделать обоснованный выбор между двумя указанными стратегиями, до сих пор не существует. Поэтому на сегодняшний день лучшим подходом, по-видимому, является определение целевых доз диализа на основе продолжительности процедуры и Kt/V (возможно, с более высокими минимумами целевых показателей для женщин и небольших пациентов). Если же при подборе дозы диализа заменить показатель Kt/V на BSA, то малое время процедуры для женщин и небольших пациентов становится бессмысленным, поскольку доза диализа, рассчитанная по BSA, у них существенно больше, а это требует увеличения продолжительности процедуры.

II. ПЕРВИЧНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ДИАЛИЗА

А. Доза диализа: $K \times t$. Назначение диализа предполагает установку двух основных параметров: K – клиренс диализатора и t – время процедуры. K зависит от размера используемого диализатора и скорости потока крови. Скорость потока диализирующего раствора также играет свою небольшую роль, как было показано в главе 3.

- 1. Клиренс диализатора обычно находится в диапазоне от 200 до 260 мл/мин.** Для взрослых пациентов, при потоке крови в 400 мл/мин, K будет примерно 230 ± 30 мл/мин. Для оценки клиренса диализатора и его коэффициента массопереноса (K_0A), учитывая скорость кровотока, можно использовать калькулятор кинетики мочевины или номограмму (рис. 13.6). Если предположить, что для четырехчасовой процедуры диализа клиренс диализатора будет 250 мл/мин, то $K \times t$ будет $250 \times 240 = 60\,000$ мл (60 л). Это соответствует объему крови с полностью удаленной из него мочевиной за время указанной процедуры.
- 2. Выбор $K \times t$ в зависимости от массы тела пациента и требуемого значения Kt/V .** Допустим, клиренс равен 250 мл/мин, а продолжительность диализа – 4 часа. Какова должна быть масса тела пациента, чтобы наш диализ соответствовал существующим рекомендациям? KDOQI рекомендует придерживаться уровня ($K \times t$)/ V в 1,4 ед., чтобы фактическая доза оказалась выше 1,2. Мы вычислили, что за 4 часа диализа очистится 60 л крови ($K \times t$). Если мы хотим достичь желаемого уровня Kt/V в 1,4, то V должен быть $60/1,4 = 43$ л, что соответствует весу пациента в 78 кг. Дополнительно см. примеры в табл. 11.2 и 11.3.

11.2

Первоначальное назначение параметров диализа конкретному пациенту для достижения целевого spKt/V

Задача: получить желаемый уровень spKt/V для конкретного пациента.

Шаг 1. Оценить параметр V пациента.

Шаг 2. Умножить V на желаемое значение Kt/V , чтобы получить требуемое $\text{K} \times t$.

Шаг 3. Вычислить требуемый клиренс K для заданного времени диализа t либо требуемое время t для заданного клиренса K .

Шаг 1. Оценка V . Данную оценку лучше производить при помощи антропометрических уравнений, учитывающих рост, вес, возраст и пол пациента, как предлагает Уотсон (Приложение А). Если пациент афроамериканец, следует добавить 2 кг к параметру Уотсон ($V_{\text{ант}}$). Можно также использовать уравнения Юма–Уэйерса (Hume–Weyers) или номограмму из Приложения А. В результате данных вычислений объем $V_{\text{ант}}$ в нашем случае оказался около 40 л.

Шаг 2. Вычисление $\text{K} \times t$. Если требуемое значение $\text{Kt/V} = 1,5$, а V равен 40 л, следовательно, $\text{K} \times t$ равно 60 л.

Шаг 3. Вычисление требуемого K либо t . Желаемое $\text{K} \times t$ может быть достигнуто применением разных комбинаций клиренса (величина которого зависит от K_0A , QB и QD) и времени диализа. Есть несколько компьютерных программ, позволяющих смоделировать варианты диализа и выдать для них соответствующие комбинации K и t . Для этой цели также существуют онлайн-калькуляторы, ссылки на которые можно найти в списке интернет-ресурсов в конце этой главы.

Как вычислить K , имея заданное время диализа t ? Вопрос можно переформулировать так: какой диализатор и какие скорости потока крови и диализирующего раствора взять, чтобы получить требуемое значение $\text{K} \times t$? Как и в предыдущем расчете, здесь нужно провести простые вычисления. Исходные данные:

Желаемый $\text{spKt/V} = 1,5$; $V_{\text{ант}} = 40$ л; $\text{K} \times t = 60$ л.

Сначала переводим $\text{K} \times t$ в миллилитры и получаем 60 000 мл. Если заданное время диализа 4 часа (240 минут), то требуемый $K = 60\,000/240 = 250$ мл/мин. Теперь, когда мы знаем требуемый K , как нам выбрать K_0A , QB и QD ?

Самый простой способ – выбрать самую большую величину QB , которую можно обеспечить у данного пациента. Предположим, что для диализа данного пациента можно будет установить скорость насоса крови на уровне 400 мл/мин. Теперь следует обратиться к номограмме $K-K_0A-QB$ (рис. 13.6), чтобы определить примерное значение эффективности диализатора K_0A для получения K на уровне 250 мл/мин при скорости потока крови в 400 мл/мин.

Для нахождения требуемой K_0A диализатора на горизонтальной оси номограммы находим значение 400 (QB), а на вертикальной оси – 250 (K). Точке их пересечения соответствует значение K_0A около 900. Следовательно, потребуется диализатор с K_0A в итоге 900 мл/мин. Если такой высокоэффективный диализатор недоступен, то процедура должна длиться больше 4 часов. Уровень K можно повысить на 5–10%, увеличив скорость потока диализирующего раствора до 800 мл/мин. Однако повышение скорости потока диализирующего раствора с 600 до 800 мл/мин не дает достоверно значимого эффекта даже в современных диализаторах с применением пучковых разделителей волокон для оптимизации потока (Ward, 2011).

ТАБЛИЦА
11.3

Как определить необходимое время процедуры для двух диализаторов, исходя из заданной фактической скорости потока крови (QB)?

Обычно известна возможная максимальная скорость потока крови. Зачастую приходится выбирать между использованием большого (дорогого) и небольшого (менее дорогого) диализатора. Предположим, что один из них рассчитан на максимальную скорость потока диализата в 500 мл/мин. Какой должна быть продолжительность диализа при целевом значении $spKt/V$ в 1,5?

Допустим, мы назначаем диализ тому же пациенту, что и в первом примере. Тогда мы берем следующие данные: $V = 40$ л, $K \times t = 60$ л (60 000 мл), $Q_B = 400$ мл/мин K_0A диализатора:

1400 мл/мин для большего и 800 мл/мин – для меньшего. Требуется узнать, какая продолжительность процедуры потребуется при применении каждого из диализаторов.

Шаг 1. На графике 13.6 (т. к. в нашем случае $Q_D = 500$ мл/мин) находим K каждого из диализаторов при $Q_B = 400$ мл/мин (ось X). K будет значением на вертикальной оси, соответствующим пересечению линий $K_0A = 1400$ и $K_0A = 800$ с перпендикуляром к оси X, проведенным от значения $Q_B = 400$ мл/мин. Найденные значения K оказываются в районе 270 мл/мин для большего диализатора и 220 мл/мин – для меньшего.

Шаг 2. Мы знаем, что $spKt/V = 1,5$, а $V = 40$ л. Наше желаемое $K \times t$ равно 60 000 мл.

Далее вычисляем:

для диализатора с $K_0A = 800$ и $K = 220$: $t = (K \times t)/K = 60\,000/220 = 273$ мин;

для диализатора с $K_0A = 1400$ и $K = 270$: $t = (K \times t)/K = 60\,000/270 = 222$ мин.

Из вычислений видно, что для достижения $spKt/V = 1,5$ продолжительность диализа с меньшим диализатором должна быть больше на 50 минут по сравнению с временем для диализа с большим диализатором.

В. Влияние изменения массы тела во время процедуры на назначаемую дозу диализа. Для пациентов, которые набирают значительный вес между сеансами, потребуются более высокие значения Kt/V с заданным URR, чем для пациентов с минимальным набором веса (см. рис. 3.14 в главе 3). Например, для достижения URR в 70% следует назначать Kt/V не более 1,3, если не планируется удаление жидкости в процессе диализа, и $Kt/V = 1,5$, если потеря веса (UF/W) в результате ультрафильтрации достигает 6% (см. кривую 0,06 UF/W на рис. 3.14).

III. КОНТРОЛЬ ОБЕСПЕЧЕННОЙ ДОЗЫ ДИАЛИЗА. Доза диализа обычно оценивается по итогам месяца в соответствии с рекомендациями KDOQI по пред- и постдиализным уровням мочевины в плазме (Ur). Дополнительно или в качестве альтернативы можно контролировать клиренс диализатора *in vivo* во время каждой процедуры по клиренсу по натрию либо оценивать дозу диализа, отслеживая поглощение УФ-излучения отработанным диализирующим раствором, как описано в главе 3.

Пред- и постдиализные значения Ur используются для вычисления величины ДСМ (URR), которая затем, совместно со значениями UF/W и некоторыми поправками, позволяет определить $spKt/V$ проведенного диализа. Один нюанс: при измерении ДСМ (URR) нужно тщательно следовать рекомендациям по взятию постдиализных проб крови. Если имела место значительная рециркуляция в сосудистом доступе и при взятии проб крови не использовалась техника остановки потока диализирующего раствора или уменьшения скорости потока крови, то показатели крови, взятой на анализ, могут быть заниженными из-за поступления

11.4

Рекомендации по взятию проб крови для определения постдиализного уровня мочевины крови

Принцип метода

Эффект рециркуляции в сосудистом доступе разрешится быстро. При снижении потока крови до 100 мл/мин концентрация мочевины в системе увеличится за 10–20 секунд (в зависимости от объема крови в магистрали от места взятия пробы до сосудистого доступа [«мертвое пространство»] – обычно около 10 мл).

Описание метода

1. Отключить ультрафильтрацию.
2. Уменьшить скорость роликового насоса крови до 100 мл/мин на 10–20 с.
3. Остановить насос.
4. Взять образец крови – либо через предназначенный для этого порт на артериальной магистрали, либо артериальной иглы.

Альтернативный метод

1. Отключить ультрафильтрацию.
2. Направить диализирующий раствор в обходной контур (байпас).
3. Скорость потока крови оставить на обычном уровне. Подождать 3 минуты.
4. Взять образец крови.

в сосудистый доступ очищенной крови из диализатора. KDOQI рекомендует два метода взятия крови, описанные в табл. 11.4, а доводы в их пользу приведены в главе 3.

A. Методы вычисления spKt/V с использованием пред- и постдиализного уровня мочевины крови (Ur).

1. **Определение по номограмме.** Следует использовать график 3.14, как описано ранее. Предположим, что измеренный уровень URR составил 0,70 (70%). В зависимости от объема выведенной на диализе жидкости (0,3 или 6% от массы тел) целевой уровень spKt/V проведенного диализа будет 1,3; 1,4 или 1,5 соответственно.
2. **Более точные методы.** Оптимальным методом, рекомендуемым KDOQI, является вычисление Kt/V с помощью программы компьютерного моделирования кинетики мочевины. Базовые принципы работы таких программ описаны в главе 3. Данные программы имеются в продаже, и по крайней мере, одна из них, **Solute Solver**, доступна в Интернете по адресу www.ureakinetics.org.

IV. КОРРЕКЦИЯ ПРОГРАММЫ ДИАЛИЗА. Даже если для пациента уже выбрана определенная программа диализа и стратегия лечения не меняется, показатели Kt/V , рассчитанного по итогам измерения URR, могут значительно отличаться от месяца к месяцу. Причины этого не вполне понятны. Вероятно, имеют значение лабораторные ошибки в определении уровня Ur разными методами, отклонения от предписанной продолжительности процедуры и колебания клиренса диализатора. Может быть полезным вычисление среднего значения spKt/V по итогам трех месяцев. Это позволит понять, достигается ли при лечении стандартный минимум spKt/V в 1,2.

Пример: Допустим, нам нужно получить значение spKt/V по итогам диализа в 1,5 ед. Имеются данные ежемесячного мониторинга URR и вычисленных при помощи них значений spKt/V :

Месяц	spKt/V
Январь	1,40
Февраль	1,35
Март	1,54
Апрель	1,30

Среднее значение величин spKt/V равно 1,4. Это удовлетворяет критериям KDOQI адекватности диализа, но при необходимости достижения целевого значения spKt/V в 1,5 нужно увеличить числитель данного индекса ($K \times t$) на 1,5/1,4, то есть на 1,07 (7%). Теперь необходимо решить, какой из параметров (K или t) можно увеличить на 7% (или увеличить оба, чтобы их произведение тоже увеличилось на 7%).

Самый простой способ поднять значение Kt/V с 1,4 до 1,5 – увеличить время диализа на 7%. Для четырехчасовой процедуры это будет 17 минут ($1,07 \times 240 = 257$ мин). В качестве другого варианта можно попробовать увеличить параметр K , перейдя на большую скорость потока крови, более производительный диализатор или большую скорость потока диализирующей жидкости. Часто бывает сложно поднять скорость потока крови выше определенного предела. Эффект от перехода на более эффективный диализатор можно оценить по номограмме зависимости клиренса от K_0A на рис. 3.6. Повышение скорости потока диализирующего раствора до 800 мл/мин, которое обычно дает прирост клиренса на 5–10% при условии, что скорость потока крови >400 мл/мин, не всегда эффективно на некоторых современных диализаторах, где поток диализирующей жидкости изначально оптимизирован (Ward, 2011).

- V. КОНЦЕПЦИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОБЪЕМА V.** Преимуществом использования программы для моделирования диализа является то, что компьютер вычисляет объем выведенной мочевины, а затем, на основе полученного значения URR, изменения массы тела и продолжительности процедуры, рассчитывает объем тела, из которого была выведена мочевина. Для этого он использует метод «мраморных шариков», описанный в главе 3 (раздел VI). Важно понимать, что параметр V – это инструмент для оценки адекватности диализа. Он не всегда отражает истинный объем распределения мочевины в организме. Компьютер может оперировать только теми данными, которые в них заложены. Например, если значения URR, и соответственно spKt/V , резко упадут из-за партии бракованных диализаторов, то все, что компьютер будет знать об этом, это что Kt/V вдруг упал, но он не будет знать, что клиренс диализатора (K) тоже изменился. Более того, время процедуры (t) при этом не изменилось. Как тогда компьютер сможет объяснить внезапное уменьшение spKt/V , если произведение $K \times t$ для него осталось неизменным? Единственным выводом для компьютера в данном случае будет, что объем распределения мочевины в организме (V) увеличился. Значительное изменение истинного объ-

ема распределения мочевины пациента происходит довольно редко, поэтому увеличение смоделированного объема V обычно означает, что по каким-то причинам пациент получил дозу диализа меньше необходимой.

А. Индивидуальный мониторинг смоделированного объема V

Пример 1. У пациента в мае был достигнут уровень spKt/V в 1,5 ед., и компьютер смоделировал объем $V = 43$ л. Данные параметров, соответствующие последующим четырем месяцам, приведены ниже.

Месяц	spKt/V	Смоделированный объем V
Май	1,5	43
Июнь	1,43	45
Июль	1,7	38
Август	1,8	36
Сентябрь	1,1	58

Был замечен временный всплеск параметра V в сентябре из-за неожиданно низкого индекса spKt/V . Что следует делать в таком случае?

Шаг 1. Проверить отчет о результатах диализа в сентябре. Низкий уровень spKt/V и скачок V , скорее всего, связаны с незафиксированным снижением K или t . Необходимо ответить на следующие вопросы. Сокращалось ли время какой-либо процедуры? Снижалась ли скорость потока крови во время процедуры? Не мог ли концентрат диализирующего раствора закончиться во время процедуры? Наблюдались ли проблемы с сосудистым доступом? Если ответ на все эти вопросы отрицательный, можно предположить, что полученные данные – результат ошибки измерения.

Шаг 2. В случае если один из вышеперечисленных фактов имел место, не следует сразу корректировать программу диализа. Несколько дополнительных измерений пред- и постдиализного уровня $U_{\text{г}}$ могут помочь понять, чем вызвано понижение spKt/V и на что нужно обратить особое внимание. В любом случае среднее сентябрьское значение spKt/V равно 1,1, что близко к рекомендованному KDOQI минимуму – 1,2. Результаты же следующего месяца помогут понять, насколько закономерны подобные изменения. Кроме того, значения клиренса, рассчитанные с использованием фактических результатов диализа, полученных измерением клиренса по натрию или поглощению УФ-излучения в диализате, будут большим подспорьем в дальнейших расчетах, поскольку их можно измерять на каждой процедуре. Это поможет понять причину снижения spKt/V в сентябре. Наиболее вероятной причиной достоверного снижения данного показателя может быть ухудшение кровотока в сосудистом доступе.

Другие возможные причины приводятся в табл. 11.5.

Пример 2 (выраженное падение величины V). Предположим, что у другого пациента по непонятным причинам наблюдается значительное увеличение spKt/V , приводящее к понижению смоделированного значения V

Месяц	spKt/V	Смоделированный объем V
Июль	1,2	54
Август	1,15	56
Сентябрь	1,35	48
Октябрь	1,18	55
Ноябрь	1,5	43
Декабрь	1,43	45
Январь	1,5	43
Февраль	1,43	45
Март	1,7	38
Апрель	1,47	43

Возьмем пациента, объем V которого изначально был 54 л, а к ноябрю внезапно упал до 43 л. Показатель spKt/V увеличился с 1,2 до 1,5, несмотря на отсутствие изменений в лечении. Компьютер расценил это как «усыхание» пациента. Что могло стать причиной этого?

Шаг 1. Выяснить, не снизился ли «сухой вес» пациента. Если да, то с чем это связано: с улучшением выведения хронических излишков жидкости или изменением мышечной массы. Последнее может быть связано с сопутствующей патологией пациента.

Шаг 2. Проверить отчеты о результатах диализов. Если масса тела пациента уменьшалась незначительно, то и фактический объем распределения мочевины не должен был уменьшиться. А значит, вероятнее всего, увеличилось $K \times t$. Необходимо провести анализ отчетов о результатах процедур до октября и после. Возможно, обнаружится проблема, существовавшая до октября и препятствовавшая соблюдению назначенного режима процедур, устраненная к ноябрю.

Шаг 3. Оценить состояние сосудистого доступа и расположение игл при его пункции. Если в октябре с сосудистым доступом все-таки произошли какие-то изменения или имело место неправильное положение игл, то это могло повлиять на ухудшение кровотока в нем. А после октября проблема была обнаружена и устранена.

Шаг 4. Проверить, не было ли принципиальных нарушений в технике взятия проб крови. Представим, что у пациента всегда был хороший кровоток в сосудистом доступе и до октября постдиализные пробы крови брались как положено – с предварительным снижением скорости потока крови в системе и с последующей остановкой насоса. Затем, в октябре, появился новый сотрудник, который брал пробы крови после простой остановки насоса, без предварительного снижения скорости потока крови. Это могло привести к внезапному и необъяснимому падению постдиализного уровня азота мочевины, которое стало следствием ложного роста показателей URR и spKt/V и как следствие – уменьшением величин смоделированного объема V.

11.5

Причины, по которым spKt/V , рассчитанный исходя из величин URR, может отличаться от рекомендуемого уровня Kt/V

Причины, по которым фактический итоговый уровень Kt/V может оказаться ниже заданного (в этом случае смоделированный объем V повысится)

- Фактический объем V пациента оказался выше, чем рассчитанный заранее (актуально только для первичной процедуры диализа).
- Фактическая скорость потока крови через систему ниже, чем должен обеспечивать насос (нередко встречается при высоком разряжении в артериальной магистрали на участке между сосудистым доступом и насосом).
- Временное снижение скорости потока крови (симптоматическое или по другим причинам).
- Фактическая продолжительность диализа меньше необходимой.
- Эффективность диализатора (K_0A) ниже, чем ожидалось (некорректные данные производителя, снижение эффективности из-за повторного использования и т. п.)
- Рециркуляция в сосудистом доступе или неправильное расположение игл при корректно проведенном заборе крови на постдиализный уровень мочевины.
- Взятие образцов крови после постдиализного «рикошета» мочевины с использованием результатов такого запоздалого анализа для вычисления spKt/V и V).

Причины, по которым фактический итоговый уровень Kt/V может оказаться выше заданного (в этом случае смоделированный объем V понизится)

- Фактический объем V пациента оказался ниже, чем рассчитанный заранее (актуально только для первичной процедуры диализа), либо имеет место недавняя значительная потеря веса.
- Постдиализный уровень мочевины был определен неверно в лаборатории вследствие человеческого фактора.
- Рециркуляция в сосудистом доступе или неправильное расположение игл, попадание в постдиализные пробы крови из венозной магистрали.
- Пробы крови брались непосредственно из венозной магистрали диализатора (нарушение техники взятия проб крови).
- Диализ производился дольше, чем это зафиксировано в отчете.
- Недавняя коррекция рециркуляции в сосудистом доступе или неправильного положения игл.

VI. СТАТИСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМА V КАК ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА РАБОТЫ ДИАЛИЗНОГО ЦЕНТРА.

Учитывая часто возникающие у некоторых пациентов изменения V , внедрение в диализном отделении мониторинга отклонений среднего значения смоделированного объема V как инструмента показателя качества очень актуально. Это позволяет выявить и устранить проблемы, возникающие при проведении диализа. Полезно также вычислять антропометрический объем V (V_{ant}), смоделированный объем V для каждого пациента и наблюдать их соотношение (V/V_{ant}), которое должно быть близко к 0,9–1,0. Если V/V_{ant} больше единицы, это означает, что один из параметров $K \times t$ (или оба параметра) превышает необходимые величины.

VII. НЕВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЖЕЛАЕМОГО УРОВНЯ spKt/V .

Пациенты, для которых уровень spKt/V в 1,2 оказывается труднодостижимым, обычно делятся на три категории: а) пациенты с несостоятельным сосудистым доступом, что приводит к ограничению скорости потока крови или к рециркуляции, иногда и к тому, и к другому; б) очень крупные пациенты; в) пациенты с гипотензией, стенокардией или

другими симптомами, требующими частого понижения скорости потока крови во время процедуры.

- А. Диализ 4 раза в неделю.** Четырехразовый график проведения диализа становится особенно популярным для лечения более крупных пациентов, а также людей с повышенным артериальным давлением и проблемами с удалением из организма излишков жидкости. В рекомендациях KDOQI 2006 г. при таком графике, если остаточный клиренс по мочеvine в собственных почках ниже 2 мл/мин на 1,73 м², рекомендуется понизить минимальный уровень spKt/V с 1,2 до 0,8 ед. (табл. 11.1). Еще одно преимущество четырехразового графика в том, что он позволяет избежать длительного перерыва в диализе, приходящегося на конец недели, во время которого наиболее часто проявляются осложнения и происходят смертельные случаи среди диализных пациентов (Foley, 2011).

VIII. ВЫЧИСЛЕНИЕ И МОНИТОРИНГ СТАНДАРТИЗОВАННОГО БЕЛКОВОГО ЭКВИВАЛЕНТА ВЫВЕДЕНИЯ АЗОТА (nPrNA – cTBBA). Данная процедура описана в главе 3, а мониторинг нутритивного статуса обсуждается в главе 31.

IX. ВЫБОР ДИАЛИЗАТОРА

- А. Материал мембраны.** Проблемы, связанные с биосовместимостью мембран и острыми реакциями на них, обсуждаются в главах 4, 10 и 12.
- В. Следует ли использовать с высокопроницаемые диализаторы (high-flux)?** На этот вопрос частично отвечает рандомизированное исследование НЕМО, проведенное Национальным институтом здоровья США. Несмотря на то что применение high-flux-мембран ассоциируется с повышением выживаемости пациентов примерно на 8%, данные итоги нельзя считать статистически значимыми, т. к. заметный рост данного показателя наблюдался у пациентов, лечившихся диализом к тому времени в среднем 3,7 года. Также у пациентов на диализе с использованием high-flux-мембран был ниже процент смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Эти данные в целом коррелируют с итогами европейского исследования МРО⁵ (Locatelli, 2009). На основе результатов этих двух исследований в 2006 г. (а затем в 2015 г.) рабочая группа KDOQI по изучению адекватности диализа совместно с Европейской группой по наилучшей практике рекомендовала применение high-flux-мембран при условии обеспечения надлежащей подготовки воды для диализа. Использование high-flux-мембран может также снизить вероятность появления бета-2 микроглобулинового амилоидоза у пациентов, многие годы находящихся на диализе. Пока не ясно, вызвано ли это повышенным выведением бета-2 микроглобулинов или другими эффектами современных диализных технологий, связанных с применением high-flux-мембран, вызывающих снижение хронического воспаления.

X. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫВЕДЕНИЮ ЖИДКОСТИ

- А. Концепция «сухого веса» или оптимальная постдиализная масса тела.** Так называемый сухой вес (лучше использовать термин «оптимальный вес после диализа») – это постдиализный вес, когда весь излишек жидкости (или его большая часть) был выведен из организма. Если «сухой вес» задан слишком высоким, то после диализа какая-то часть излишней жидкости останется в организме. В результате дополнительное поступление в организм жидкости между сеансами диализа может стать причиной водной перегрузки организма, отека и застоя в легких.

⁵ МРО – Membrane Permeability Outcome (Study)

Если «сухой вес» занижен, избыточная ультрафильтрация может приводить к частым эпизодам гипотензии у пациента к концу процедуры, а после диализа – вызывать выраженное утомление, судороги и головокружение. Восстановление в междиализный период у таких пациентов происходит труднее.

На практике оптимальный постдиализный вес пациента приходится определять методом проб и ошибок. При расчете объема ультрафильтрации на процедуре следует учитывать 200 мл раствора хлорида натрия, которые пациент получает по завершении диализа в процессе возврата крови. Также нужно брать в расчет объем жидкости, получаемый пациентом с препаратами и питьем во время процедуры.

1. Частая корректировка оптимального постдиализного веса. Типичная ошибка персонала отделений диализа – недостаточно регулярная проверка и корректировка постдиализного веса пациента. Если пациент теряет вес за счет уменьшения массы тканей, рассчитанный ранее «сухой вес» становится завышенным, что может привести к гипергидратации и госпитализации пациента с клиникой водной перегрузки организма. Поэтому пересмотр оптимального постдиализного веса пациента хотя бы каждые 2 недели достаточно актуален.

Прогрессирующее уменьшение «сухого веса» может быть следствием скрытых проблем с усвоением питательных веществ или какого-либо патологического процесса. Как указывается в главе 33, клиническое определение оптимального постдиализного веса исходя из признаков отечности или хрипов в легких является недостоверным. Так, например, устройства с применением биоимпедансного анализа выявляют излишки жидкости в организме пациентов без внешних признаков гипергидратации.

Другая часть пациентов – те, чей оптимальный постдиализный вес был завышен (Hecking, 2013). Поскольку пациенты ориентируются на него, не прибегая к ограничению потребления натрия, это может приводить к значительным междиализным прибавкам веса, а в итоге – к ускоренной утрате остаточной функции почек. Измерение биоимпеданса вместе с другими технологиями, такими как «ультразвуковые кометы легких», или В-линии, которые более подробно обсуждаются в главе 33, помогает определить оптимальный постдиализный вес. Очевидно, что новые технологии приносят пользу, однако имеется лишь небольшой опыт работы с ними. В случае с измерением биоимпеданса тела, например, пока не ясно, насколько результаты оценки объема излишков жидкости в организме данным методом применимы для диализных пациентов с разными индексами массы тела.

В. Скорость удаления жидкости. Обычно жидкость удаляется с постоянной скоростью на протяжении всего диализа. Имеет смысл идея ограничения максимальной скорости ультрафильтрации в целях повышения качества процедуры. Факты показывают, что среди пациентов со скоростью ультрафильтрации <12 мл/кг массы тела в час выживаемость выше (Movilli, 2007). Пока не ясно, что лучше: ограничивать скорость ультрафильтрации в расчете на массу тела, площадь поверхности тела или ориентироваться на какую-либо постоянную величину (например <800 мл в час) (Lacson, 2014). Существует несколько подходов к снижению скорости ультрафильтрации. Наиболее очевидный способ – продление времени диализа. Однако снижение прибавки веса между процедурами путем ограничения потребления натрия зачастую более приемлемо и легко выполнимо для пациента (Burkart, 2012). Кроме того, у пациентов с сохраненной остаточной функцией почек снижения объема ультрафильтрации можно добиться

путем увеличения суточного объема мочи с помощью назначения им диуретиков – если, конечно пациент намерен контролировать потребление жидкости. Интересным является также подход, при котором скорость ультрафильтрации изменяют в течение процедуры диализа, т. е. повышают на первые один-два часа диализа и понижают к концу процедуры. Для поддержания осмотического давления крови при таком профилировании в первые часы процедуры может потребоваться повышение концентрации натрия в диализирующем растворе. Преимущества данного подхода остаются спорными.

XI. РАСТВОРЫ ДЛЯ ДИАЛИЗА (табл. 11.6)

A. Скорость потока диализирующего раствора. Стандартная скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин. Когда скорость потока крови высока (например, >400 мл/мин) и используется диализатор с высокой эффективностью (K_0A), повышение скорости потока диализата до 800 мл/мин увеличивает клиренс диализатора (K) на 5–10%. Оптимальное соотношение скоростей потока диализирующего раствора и крови – 1,5–2,0.

B. Состав

1. Концентрация бикарбоната. В настоящее время бикарбонатные растворы для диализа становятся все более популярными, а использование растворов на основе ацетата в большинстве стран остается в прошлом.

Концентрация оснований должна быть рассчитана таким образом, чтобы преддиализный уровень бикарбоната в плазме был приблизительно 20–23 ммоль/л. Клинического преимущества повышения преддиализного уровня HCO_3^- выше 20–23 не наблюдается. У таких пациентов может развиваться постдиализный метаболический алкалоз, теоретически повышается вероятность образования кальций-фосфорного осадка и нарушения сердечного ритма.

Как уже обсуждалось в главе 4, в диализных аппаратах, в которых можно регулировать концентрацию бикарбоната, на мониторе отображается содержание бикарбоната в произведенном растворе без учета бикарбонат-образующих анионов, таких как ацетат или цитрат. Ацетат, в особенности, когда в концентрате используется диацетат натрия, может добавлять в рас-

11.6 Назначение диализного раствора

Скорость потока диализирующего раствора: 500 мл/мин.

Буферный раствор: бикарбонат 32 ммоль + ацетат 4 ммоль; или бикарбонат 28 ммоль + ацетат 8 ммоль^a.

Электролиты и глюкоза:

Калий: 2,0 ммоль (3,0 ммоль для пациентов, принимающих сердечные гликозиды, или для тех, у кого преддиализный уровень калия в крови находится в нижнем диапазоне)

Натрий: 135–145 ммоль (138 ммоль)

Глюкоза: 100 мг/100 мл (5,5 ммоль/л)

Кальций: 1,25–1,5 ммоль (2,5–3,0 мЭкв/л; зависит от типа используемого фосфат-связывающего препарата)

Магний: 0,50 ммоль (1,0 мЭкв/л)

^a Например, при использовании сухого кислотного концентрата диацетата натрия (Granuflo)

твор до 8 ммоль бикарбонат-образующих оснований. Об этой добавочной концентрации оснований следует помнить при титровании диализирующего раствора до соответствующего уровня бикарбоната в плазме. Средний уровень бикарбоната в диализирующем растворе несколько выше в США, чем в некоторых европейских странах, и это ассоциируется с повышенной смертностью (Tentori, 2013). Рост смертности связан больше с инфекционными событиями, чем с сердечно-сосудистыми осложнениями. Поэтому нельзя сказать определенно, случайна данная связь или это результат влияния каких-либо дополнительных факторов. У пациентов с пониженным уровнем бикарбоната плазмы в качестве дополнительного фактора выступала недостаточность питания и поступления в организм отдельных питательных веществ. Повышенное содержание бикарбоната в диализирующем растворе, действуя синергически с пониженными концентрациями кальция и фосфатов (Di Iorio, 2012), удлиняет интервал QT на электрокардиограмме, что повышает риск возникновения аритмий.

2. **Уровень калия в диализирующем растворе.** Обычная концентрация калия в растворе – 2 ммоль. Если преддиализный уровень калия в плазме <4,5 ммоль или пациент принимает сердечные гликозиды, концентрация калия в диализирующей жидкости должна быть увеличена до 3,0 ммоль. Если при использовании раствора с концентрацией калия 3 ммоль пробы крови во время диализа покажут повышенный уровень калия в плазме, может потребоваться постоянный прием полистиролсульфоната натрия. В настоящее время проходят клинические испытания новых, потенциально более безопасных и эффективных веществ, связывающих калий в ЖКТ, таких как ZS-9 (ZS Pharma, США) и Patiromer (Relypsa, США).

У пациентов с недостаточностью питания может наблюдаться пониженный преддиализный уровень калия в плазме. Для них с целью снижения риска гипокалиемии нужно использовать концентраты с повышенным содержанием калия. Во избежание же гиперкалиемии, с которой связан риск остановки сердца, необходим раствор с концентрацией калия 1,0 ммоль (Lafrance, 2006). Хотя, если используется таковой, то это следует делать в течение непродолжительного периода, потому что, если пациент по какой-либо причине прекращает употреблять продукты с высоким содержанием калия, дальнейшее использование диализирующего раствора с пониженным уровнем калия может привести к нежелательным последствиям. Наилучшая выживаемость наблюдается у пациентов, у которых на диализе использовался диализирующий раствор с концентрацией калия не менее 3 ммоль/л (Jadoul, 2012).

3. **Уровень натрия в диализирующем растворе.** Обычная концентрация натрия в растворах для диализа – от 135 до 145 ммоль. Уровень выше 138 ммоль приводит к повышению жажды и значительному набору веса в междиализный период, артериальное давление может повыситься, хотя во время диализа удаление лишней жидкости происходит лучше и без неприятных симптомов. Уровни натрия в растворе ниже 135 ммоль повышают вероятность появления гипотензии и судорог.

Одно из исследований предполагает, что у каждого пациента может быть свой «установочный» уровень натрия (Keen, 1997). Немного известно о причинах низкого преддиализного уровня натрия, гипонатриемия перед диализом связывают с гипергидратацией, и соответственно, набором веса

между диализами. Гипонатриемия ассоциируется с повышенным риском смерти как у пациентов на диализе, так и у обычных людей. У них, как правило, имеет место нарушение сердечной функции, связанное с неосмотическим выделением в кровь вазопрессина, например, при синдроме «больных клеток» с нарушением в них ионного обмена калия и натрия. У пациентов с низким установочным уровнем натрия логично использовать диализирующий раствор с меньшим содержанием натрия, что может уменьшить постдиализную жажду и междиализную прибавку веса. Однако в одном из «срезовых» одномоментных исследований была выявлена лучшая выживаемость пациентов, у которых использовался диализат с повышенным содержанием натрия (Hecking, 2012).

4. **Уровень глюкозы в диализирующем растворе.** В США к растворам для диализа принято добавлять 200 мг/дл (или 11 ммоль/л) глюкозы. Ее содержание в диализирующем растворе может снизить риск развития гипогликемии во время диализа. В Европе обычно используют растворы с концентрацией глюкозы 100 мг/дл (или 5,5 ммоль/л). Возможно, европейцы правы, поскольку ряд данных показывает, что более низкий уровень глюкозы в растворах также предотвращает развитие гипогликемии, но позволяет лучше контролировать сахар крови. Кроме того, растворы с высоким содержанием глюкозы вызывают перемещение калия (и возможно, фосфатов) в клетки, препятствуя их выведению в процессе диализа.
5. **Уровень кальция в диализирующем растворе.** Для пациентов, принимающих современные, не содержащие кальция фосфат-бинеры, концентрация кальция в растворе для диализа, возможно, должна быть увеличена – во избежание дисбаланса ионизированного кальция в организме. По той же причине у пациентов, принимающих кальций-содержащие фосфат-бинеры, некоторые специалисты настаивают на использовании диализных растворов с концентрацией кальция ниже 1,25 ммоль (2,5 мЭкв/л). Однако низкие концентрации кальция в диализате, как показали исследования, повышают риск внезапной остановки сердца (Pun, 2013).
6. **Уровень магния в диализирующем растворе.** Обычная концентрация магния в диализных концентратах – 0,25–0,5 ммоль (0,5–1,0 моль-экв/л). У пациентов, не страдающих гипомagneмией, выживаемость выше. Распространенное в наши дни употребление ингибиторов протонной помпы может привести к снижению усвоения магния, поступающего с пищей и добавками, а значит, увеличить риск развития гипомagneмией (Alhosaini, 2014). Таким образом, использование концентратов с содержанием магния 0,5 ммоль (1,0 мЭкв/л), то есть на верхней границе нормы – современная тенденция.
- С. **Температура диализирующего раствора.** Температура диализирующего раствора должна быть на наиболее низком уровне, не вызывающем еще дискомфорта у пациента – обычно в диапазоне 34,5–36,5 °С. Как обсуждается в главе 12, температура диализирующего раствора, устанавливаемая на полградуса ниже, чем температура барабанной перепонки пациента, может снизить риск развития интрадиализной гипотензии, предотвратить ощущение холода и озноба на процедуре и ускорить восстановление после диализа. Индивидуальный подход к установлению температуры диализирующего раствора также снижает вероятность негативных воздействий на миокард и связанных с диализом ишемических повреждений белого вещества мозга. В одном из исследований в Китае постоянное применение диализирующих растворов с пониженной температу-

рой привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов (Hsu, 2012).

XII. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ДИАЛИЗЕ

См. главу 14.

XIII. НАЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДИАЛИЗА. Осложнения на диализе подробно обсуждаются в главе 12. Часто встречающиеся осложнения – такие как гипотензия, судороги, синдром беспокойных ног, тошнота, рвота, зуд и боль за грудиной, – могут регулироваться на диализе стандартными мероприятиями. Однако симптомы, появляющиеся во время диализа, могут указывать и на наличие более серьезных патологических процессов, требующих немедленного установления диагноза и соответствующего лечения.

XIV. МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

A. До и во время диализа

1. Перед процедурой

a. Вес. Преддиализный вес пациента следует сравнивать с весом после предыдущего диализа и с оптимальным для пациента весом с целью получения представления о динамике набора веса между процедурами. Значительная междиализная прибавка веса, особенно сопровождающаяся одышкой, требует проведения обследования сердечно-сосудистой системы и пересмотра оптимального постдиализного веса (скорее всего, он завышен). Пациентам следует набирать не более 1 кг в сутки, хотя в среднем увеличение междиализного веса у них значительно выше. В таких случаях следует прежде всего рекомендовать пациенту ограничить употребление жидкости, и что очень важно, поваренной соли, т. к. избыточное потребление воды происходит именно после приема соли. Повышенная жажда может быть также следствием повышенного содержания натрия в диализирующем растворе. Жалобы на утомление или повторяющиеся мышечные судороги после диализа могут говорить о том, что постдиализный вес пациента слишком мал. Как было сказано ранее, время восстановления после диализа можно сократить, если понизить температуру диализирующего раствора.

b. Артериальное давление. Уровень оптимального артериального давления при его мониторинге – вопрос спорный. Как среднее давление на протяжении процедуры, так и давление после диализа, возможно, лучше указывают на наличие перегрузки жидкостью, чем преддиализное давление (см. главу 33). У некоторых пациентов давление повышается во время процедуры, несмотря на выведение жидкости. Причины интрадиализной гипертензии не вполне ясны, но она связана с плохой выживаемостью. Пациентам со стойкой к снижению объема жидкости гипертензией иногда помогает дополнительное выведение жидкости, артериальное давление может снизиться лишь спустя несколько месяцев (Fishbane, 1996).

Во избежание интрадиализной гипотензии некоторым пациентам с повышенным давлением обычно рекомендуется не принимать гипотензивные препараты в день процедуры, однако это требование не обязательное, особенно в отношении тех, кто диализируется днем. Как добиться контроля артериального давления, описано в главе 33. Основным условием является ограничение поступления в организм натрия, увеличение

суммарной недельной продолжительности диализа и, если есть такая возможность, увеличение количества диализов в неделю. Как показала практика, измерение биоимпеданса тела для контроля выведения лишней жидкости из организма помогает снизить артериальное давление. Приверженность к ограничению максимальной скорости ультрафильтрации (например, до 12 мл/час/кг веса) стимулирует пациентов контролировать набор веса между процедурами, что также способствует снижению артериального давления (Burkart, 2012).

Хотя пациентов с очень высоким уровнем артериального давления необходимо обследовать и, возможно, корректировать давление, очень агрессивные подходы связаны с увеличением эпизодов интрадиализной гипотензии и нарушением функционирования сосудистого доступа (см. главу 33).

- c. **Температура тела пациента.** Температуру тела пациента необходимо контролировать. Повышенная преддиализная температура требует серьезного внимания и обязательного выяснения причины ее повышения. Проявление инфекционного процесса у диализного пациента может быть стертым. С другой стороны, повышение температуры тела на полградуса во время диализа является нормальным и не обязательно является следствием присутствия инфекции или проявлением пирогенной реакции в организме.
 - d. **Сосудистый доступ.** Независимо от температуры тела сосудистый доступ следует проверять перед каждой процедурой диализа на наличие признаков инфицирования.
2. **Мониторинг во время сеанса.** Артериальное давление и пульс, как правило, измеряются каждые 30–60 мин. Любые жалобы на головокружение, слабость могут указывать на гипотензию и требуют немедленного измерения артериального давления. Симптомы гипотензии могут быть невыраженными или вовсе отсутствовать, пока давление не упадет до угрожающих значений.
- В. Лабораторные тесты (преддиализные значения)**
1. **Уровень мочевины крови.** Данный параметр должен измеряться ежемесячно в качестве компонента оценки ДСМ (URR). Остается открытым вопрос, измерять ли уровень мочевины крови в тех случаях, когда клиренс диализатора измеряется *in vivo* путем определения проводимости диализата либо когда Kt/V пациента оценивается по поглощению им УФ-излучения. Однако определение преддиализного уровня азота мочевины актуально, поскольку позволяет вычислить стБВА (стандартизованный белковый эквивалент выведения азота – nPNA).
 2. **Уровень альбумина крови.** Преддиализный уровень альбумина плазмы должен измеряться каждые 3 месяца. Данный параметр является важным индикатором алиментарного статуса пациента. Низкий уровень альбумина плазмы является плохим прогностическим признаком, предиктором смерти диализного пациента. Повышение риска смерти наблюдается при уровне альбумина <4,0 г/дл (40 г/л). Пациенты с уровнем альбумина в крови <3,0 г/дл (30 г/л) находятся в зоне очень высокого риска, поэтому необходимо приложить все усилия для выяснения и устранения гипоальбуминемии.
 3. **Уровень креатинина крови.** Преддиализный уровень креатинина плазмы измеряется ежемесячно. Его обычное среднее значение у пациентов на гемодиализе – около 10 мг/дл (884 мкмоль/л), типичный диапазон – 5–15 мг/дл (440–

1330 мкмоль/л). Парадоксально, но у диализных пациентов высокие уровни креатинина ассоциируются с уменьшением риска смерти, вероятно, потому, что являются показателем наличия мышечной массы и хорошего алиментарного статуса.

Уровни мочевины плазмы и креатинина должны измеряться и оцениваться в паре. Если наблюдается их параллельное изменение, следует пересмотреть программу диализа или заподозрить изменение остаточной функции почек. Если уровень креатинина остается постоянным, а уровень азота мочевины заметно меняется, то, вероятнее всего, пациент изменил количество употребляемого белка или изменился уровень катаболизма эндогенных протеинов.

4. **Уровень общего холестерина крови.** Данный уровень является показателем алиментарного статуса. Преддиализный уровень общего холестерина в 200–250 мг/дл (5,2–6,5 ммоль/л) связан с самым низким риском смерти у диализных пациентов. Пониженный уровень общего холестерина, особенно если он ниже 150 мг/дл (3,9 ммоль/л), ассоциируется с повышением риска смерти, возможно потому, что отражает недостаточность питания.
5. **Уровень калия крови.** Пациенты с преддиализным уровнем калия в сыворотке крови в пределах 5,0–5,5 ммоль/л имеют самый низкий риск смерти. Риск значительно увеличивается при уровнях калия выше 6,5 ммоль/л или ниже 4,0 ммоль/л.
6. **Уровень фосфора крови.** Измеряется ежемесячно. Преддиализный уровень фосфатов, ассоциирующийся с наименьшей смертностью – ниже 5,5 мг/дл (1,8 ммоль/л). Риск смерти резко возрастает при уровне фосфатов выше 9,0 мг/дл (2,9 ммоль/л) или ниже 3,0 мг/дл (1,0 ммоль/л). Текущие рекомендации KDIGO ставят целью «снижение уровня фосфора крови к нормальному диапазону». Значения данного показателя, как правило, повышены после трехдневного перерыва в процедурах диализа.
7. **Уровень кальция в крови.** Измеряется ежемесячно (чаще – при изменении дозы витамина D). Наименьший риск смерти имеет место при уровне кальция 9–12 мг/дл (2,25–3,0 ммоль/л). Риск значительно повышается при уровнях кальция выше 12 мг/дл (3,0 ммоль/л) или ниже 7 мг/дл (1,75 ммоль/л). Следует добиваться уровня кальция в пределах целевого диапазона. Не рекомендуется поддерживать его на верхней границе нормы из-за риска сосудистой кальцификации.
8. **Уровень магния в крови.** У диализных пациентов данный параметр не контролируется регулярно. Однако у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, нередко наблюдается гипомagneмизация (Alhosaini, 2014), а это известный риск нарушений ритма сердца и худших сердечно-сосудистых исходов во многих популяциях пациентов. Соотношение цена/эффективность регулярного контроля уровня магния в крови пока не изучалось.
9. **Уровень щелочной фосфатазы крови.** Измеряется каждые 3 месяца. Высокие значения данного показателя являются признаком гиперпаратиреоза или болезни печени. Высокий уровень щелочной фосфатазы связан с повышенным риском смерти.
10. **Уровень бикарбоната крови.** Измеряется ежемесячно. Наименьший риск смерти – при уровне бикарбоната 20–22,5 ммоль/л. Смертность возрастает как при повышении, так и при понижении указанных пределов. Значительное увеличение смертности наблюдается при преддиализных значениях бикар-

боната ниже 15 ммоль/л. Преддиализный ацидоз может быть скорректирован щелочным питанием в междиализный период.

11. **Уровень гемоглобина.** Проверяется как минимум раз в месяц, а во многих случаях – каждые две недели. Становится популярным аппаратный способ измерения уровня гемоглобина с помощью оптических датчиков. Вопросы оптимальной коррекции анемии, связанной с хронической болезнью почек, рассматриваются в главе 34. Высокий уровень гемоглобина без лечения ЭСП может быть признаком поликистоза, приобретенного кистоза почек, гидронефроза или нефрокарциномы. Уровень ферритина и железа в плазме, а также ее железосвязывающая способность и индексы эритроцитов должны проверяться каждые 3 месяца.
12. **Уровень аминотрансфераз в крови.** Обычно проверяется 1 раз в месяц. Показатели, находящиеся на верхней границе нормы или превышающие их, могут свидетельствовать о бессимптомном течении какого-либо процесса в печени, особенно гепатита или гемосидероза. Кровь должна быть проверена на наличие поверхностного антигена гепатита В и на гепатит С (см. главу 35).
13. **Уровни паратиреоидного гормона в плазме** должны проверяться каждые 3–6 месяцев – подробно об этом в главе 36.

Ссылки и рекомендованная литература

- Alhosaini M, et al. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol.* 2014; 39: 204–209.
- Cheung AK, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3251–3263.
- Daugirdas JT. Dialysis time, survival, and dose-targeting bias. *Kidney Int.* 2013; 83: 9–13.
- Daugirdas JT. Dialysis dosing for chronic hemodialysis: beyond Kt/V. *Semin Dial.* 2014; 27: 98–107.
- Daugirdas JT, et al. Relationship between apparent (single-pool) and true (double-pool) urea distribution volume. *Kidney Int.* 1999; 56: 1928–1933.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1205–1213.
- Depner T, et al. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1386–1394.
- Di Iorio B, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012; 25: 653–660.
- Eknoyan G, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2010–2019.
- European Best Practice Guidelines Expert Group. Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (suppl 7): S16–S31.
- FHN Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2287–2300.
- Fishbane S, et al. Role volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28: 257–261.
- Foley RN, et al. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1099–1107.
- Hanson JA, et al. Prescription of twice-weekly hemodialysis in the USA. *Am J Nephrol.* 1999; 19: 625–633.
- Hecking M, et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 238–248.
- Hecking M, et al. Significance of interdialytic weight gain vs. chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol.* 2013; 38: 78–90.
- Hsu HJ, et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2457–2464.
- Jadoul M, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 765–774.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 181–186.
- Karnik JA, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int.* 2001; 60: 350–357.

- Keen M, Janson S, Gotch F. Plasma sodium (CpNa) “set point”: relationship to interdialytic weight gain (IWG) and mean arterial pressure (MAP) in hemodialysis patients (HDP) [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 241A.
- Lacson, Jr, et al. Body size and gender dependent differences in mortality risks associated with ultrafiltration rates [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 25.
- Lafrance J, et al. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1006–1012.
- Locatelli F, et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 645–654.
- Movilli E, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis: a 5-year prospective observational multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3547–3552.
- NKF-KDOQI clinical practice guidelines; update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (suppl 1): S2–S90.
- Pirkle JL, et al. Effect of limiting maximum ultrafiltration rate in an in-center hemodialysis population [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 6A.
- Pun PH, et al. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 797–803.
- Saran R, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69: 1222–1228.
- Tentori F, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 738–746.
- Tentori F, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4180–4188.
- Termorshuizen F, et al for the NECOSAD Study Group. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1061–1070.
- Twardowski ZJ. Safety of high venous and arterial line pressures during hemodialysis. *Semin Dial.* 2000; 13: 336–337.
- Ward RA, et al. Dialysate flow rate and delivered Kt/Vurea for dialyzers with enhanced dialysate flow distribution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2235–2239.

Интернет-ссылки

HDCN adequacy channel: <http://www.hdcn.com/ch/adeq/>.
 NKF KDOQI guidelines for hemodialysis adequacy: <http://www.kidney.org>.
 Urea kinetics calculators: <http://www.ureakinetics.org>.

Самыми распространенными осложнениями процедуры гемодиализа в порядке убывания их частоты являются: гипотензия, судороги, тошнота и рвота, головная боль, боль за грудиной, боль в спине и зуд.

I. ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ. Интрадиализная гипотензия (ИДГ) – осложнение, требующее повышенного внимания. Это важно не только потому, что ИДГ может вызвать резкое ухудшение самочувствия пациента во время диализа, а еще и потому, что она связана с высокой летальностью (Flythe, 2014) и увеличением частоты локальных аномалий сокращения сердечной стенки, обозначаемых как «станнинг» или оглушение миокарда (McIntyre и Odudu, 2014). Существуют различные определения ИДГ, включая максимальное снижение систолического давления ниже 90 мм рт. ст., или снижение систолического давления на 20–30 мм рт. ст., или снижение АД на определенный процент от исходного (додиализного). Для целей оценки качества лечения определение ИДГ как снижение систолического давления ниже 90 мм рт. ст. может быть наиболее полезным, поскольку именно в этом случае имеется четкая связь с повышением летальности (Flythe, 2014). Чаше всего ИДГ встречается у пациентов с низким артериальным давлением перед сеансом диализа. Это может являться признаком функциональных или органических нарушений в сердце, из-за которых оно не способно обеспечить необходимую гемодинамику во время выведения из организма жидкости. ИДГ также увеличивает риск тромбоза сосудистого доступа (Chang, 2011). Причины, приводящие к возникновению ИДГ, представлены в табл. 12.1.

A. Гипотензия, связанная с изменением объема крови. Причины ИДГ, связанные с изменением объема крови, являются самыми важными. Во время диализа артериальное давление (АД) у пациента не снижается или снижается незначительно, если процедура не сопровождается выведением жидкости из организма – ультрафильтрацией (УФ). Таким образом, любые действия, направленные на снижение скорости УФ (увеличение общей продолжительности диализа за неделю, снижение потребления пациентом жидкости или увеличение объема выделяемой мочи), должны привести к снижению риска возникновения ИДГ.

1. Исключение больших междиализных прибавок веса. В контроле междиализной прибавки веса подчеркивается большая значимость ограничения потребления соли, чем ограничения потребления жидкости (Tomson, 2001). По имеющимся данным, существует четкая связь между повышенным употреблением натрия и неблагоприятными исходами на диализе (McCausland, 2012).

12.1

Причины ИДГ

1. Изменение объема жидкости

- a. Значительная междиализная прибавка веса (высокая скорость УФ)
- b. Короткое недельное время диализа (высокая скорость УФ)
- c. Заниженный «сухой» вес пациента

2. Неадекватная вазоконстрикция

- a. Высокая температура диализирующего раствора
- b. Вегетативная (автономная) нейропатия
- c. Прием антигипертензивных препаратов
- d. Прием пищи во время процедуры
- e. Анемия

3. Кардиальные факторы

- a. Диастолическая дисфункция

4. Нечастые причины

- a. Тампонада перикарда
- b. Инфаркт миокарда
- c. Недиagnosticированное кровотечение
- d. Септицемия
- e. Реакции на диализатор
- f. Гемолиз
- g. Воздушная эмболия

2. **Увеличение общего недельного диализного времени.** Увеличение недельной длительности диализа позволяет снизить объем необходимой УФ за единицу времени, что снижает риск развития ИДГ. Большой перерыв в процедурах диализа на выходные приводит к большей междиализной прибавке веса. Это значит, что с целью достижения оптимального постдиализного веса пациента необходимо соответственно увеличивать скорость УФ. В диализных центрах у пациентов с проблемами выведения жидкости зачастую применяют график диализа «пн–ср–пт–сб». Это позволяет сократить длинные выходные и увеличить недельное диализное время.

В руководстве KDOQI по адекватности диализа (2006) длительность процедур рекомендована не менее 3 часов при диализе 3 раза в неделю у пациентов с незначительным объемом мочи или при отсутствии диуреза независимо от достигнутого на процедуре показателя Kt/V. Европейские рекомендации по наилучшей клинической практике предписывают длительность процедуры не менее 4 часов для всех пациентов при диализе 3 раза в неделю независимо от их веса. Повышение частоты процедур без увеличения общего недельного времени диализа не всегда снижает риск возникновения ИДГ. Впрочем, в одном исследовании при переходе на короткий ежедневный диализ отмечено снижение проявлений оглушения миокарда (Jeffries, 2011).

3. **Сохранение и увеличение суточного объема мочи.** У пациентов с остаточной функцией почек и значительным количеством мочи требуется гораздо меньший объем УФ. Сохранить суточный объем мочи у пациентов можно с помощью приема диуретиков (Lemes, 2011).

4. **Подбор целевого веса пациента.** Целевой вес или «сухой» вес пациента подбирается на основании клинической картины: динамики артериального давления пациента, наличия отеков и индивидуальной переносимости определенной скорости УФ. Помочь врачу принять решение о целевом весе пациента могут дополнительные методы обследования (данные биоимпедансометрии, уровень предсердного натрийуретического фактора, мониторинг изменения объема крови в течение диализа, УЗИ легких). Термин «целевой вес» уместнее использовать вместо термина «сухой вес», потому что некоторым пациентам необходимо сохранить небольшой избышек жидкости в организме для предотвращения гипотензии и других неприятных симптомов. Особенно это касается пациентов с потребностью удаления большого объема жидкости за процедуру. В процессе УФ вес пациента начинает приближаться к «сухому», и скорость поступления жидкости из тканей в сосудистое русло прогрессивно снижается. В результате к концу процедуры возникает гиповолемия, проявляющаяся гипотензией, судорогами, головокружением, а после диализа – слабостью и недомоганием. Большую угрозу может нести в себе нарушение кровоснабжения сердца, мозга и кишечника, приводящие к кумулятивным неблагоприятным последствиям. По этой причине пациенты, которым требуются большие объемы УФ, могут не достигать своего фактического «сухого веса».

Мониторинг гематокрита во время диализа помогает распознать избыточный «сухой вес». Если, несмотря на выведение жидкости, график гематокрита выглядит в виде прямой линии (нет роста на протяжении диализа), это указывает на быстрое перемещение жидкости из тканей в сосудистое русло и свидетельствует о гипергидратации. Однако в одном из рандомизированных исследований, использование такого мониторинга в клинической практике привело, как ни странно, не к снижению, а к увеличению случаев госпитализации (Reddan, 2005). Определение критического уровня гемоконцентрации (crash-crit) не показало особой практической значимости для предотвращения ИДГ.

В настоящее время более популярным становится использование метода многочастотного биоимпеданса для корректировки целевого постдиализного веса пациента. Снижение гипергидратации ведет к уменьшению распространенности гипертрофии миокарда левого желудочка как фактора неблагоприятного прогноза. Попытки агрессивного снижения артериального давления без использования инструментальных методов могут привести к увеличению распространенности ИДГ (Davenport, 2008), а также частым дисфункциям сосудистого доступа и повышению частоты госпитализаций, связанной с сердечной-сосудистыми осложнениями (Curatola, 2011). Использование же монитора многочастотного биоимпеданса сопровождается снижением артериального давления и уменьшением массы миокарда левого желудочка (Nur, 2013) без выраженных побочных эффектов, хотя уменьшение суточного объема мочи происходит быстрее у пациентов, у которых для коррекции целевого постдиализного веса используют биоимпеданс.

5. **Использование оптимальной концентрации натрия в диализирующем растворе.** Когда концентрация натрия в диализирующем растворе ниже его уровня в плазме крови, то кровь, проходящая через диализатор, тоже становится гипотоничной относительно жидкости в тканях тела. Для поддержания осмотического равновесия жидкость переходит из крови в ткани, вызывая резкое уменьше-

ние объема циркулирующей крови. Повышенное же содержание натрия в диализирующем растворе ограничивает уменьшение объема крови, сопровождающее УФ, однако, с другой стороны, приводит к постдиализной жажде, значительной междиализной прибавке веса, высокому артериальному давлению.

Широко практикуется так называемое профилирование натрия (или диализ с градиентом натрия). Оно заключается в повышении концентраций натрия (145–155 ммоль) в диализирующем растворе в начале процедуры с последующим снижением (линейным, пошаговым или логарифмическим) его до уровня 135–140 ммоль к концу диализа. Целью является использование преимуществ раствора с повышенным содержанием натрия без негативных последствий. Однако опубликованные в литературе данные на эту тему не подтверждают значимых преимуществ профилирования натрия (Stiller, 2001). Следует также отметить, что постдиализный уровень натрия в плазме зависит не от конечной, а от средневременной концентрации его в диализирующем растворе на протяжении всей процедуры.

Вместо использования диализирующего раствора с какой-то одной для всех концентраций натрия по принципу «один размер подходит всем» переход к «индивидуализации» раствора с содержанием натрия, близким к его преддиализному уровню каждого пациента, может уменьшить вышеуказанные симптомы, в том числе и постдиализную жажду (Santos, 2010). Результаты последних исследований показали, что применение диализирующих растворов с повышенным уровнем натрия (>142 ммоль/л) может быть целесообразно для ослабленных пациентов с повышенным риском развития ИДГ, потому что ее последствия гораздо опаснее последствий повышенного содержания натрия в диализирующем растворе (Marshall и Dunlop, 2012). Применение же растворов с пониженным содержанием натрия может уменьшить риск ИДГ за счет снижения междиализной прибавки веса и избавления от необходимости большого объема УФ за процедуру (Shah и Davenport, 2012).

6. **Контроль объема крови по принципу обратной связи.** В течение нескольких лет используется аппаратура с программным обеспечением, основанным на мониторинге изменения объема крови в процессе диализа, позволяющая контролировать скорость УФ по принципу обратной связи. Результаты нескольких рандомизированных исследований говорят о том, что использование такого контроля снижает вероятность возникновения ИДГ, исключая положительный баланс натрия (Davenport, 2011).
- В. **Гипотензия вследствие нарушения вазоконстрикции.** В условиях гиповолемии сердечный выброс ограничен наполнением сердца; снижение либо периферического сосудистого сопротивления (ПСС), либо сердечного наполнения приводит к гипотензии. В условиях снижения наполнения сердца рефлекторное учащение сердечных сокращений оказывает слабое влияние на сердечный выброс. Учитывая, что 80% общего объема крови циркулирует в венозной части сосудистого русла, изменение венозной емкости может серьезно изменить эффективный объем циркулирующей крови и заполнение левого желудочка. Когда сопротивление в артериолах снижено, артериальное давление сильнее воздействует на венозное русло, вызывая пассивное растяжение вен с секвестрацией и депонированием крови. Не значимый при использовании вазодилататоров в условиях эуволемии (т. е. заполнение левого желудочка более чем адекватно) (Daugirdas,

1991), при гиповолемии этот механизм не обеспечивает адекватного возврата крови к сердцу и приводит к гипотензии. Степень сужения артериол или общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) также играет важную роль, поскольку ОПСС будет определять кровяное давление при любом сердечном выбросе.

1. **Понижение температуры диализирующего раствора.** В идеале температура диализирующего раствора должна поддерживать температуру артериальной крови пациента на исходном уровне в течение всей процедуры. Когда температура выше оптимальной, происходит кожная вазодилатация, чтобы обеспечить теплоотдачу. Расширение сосудов уменьшает их сопротивление и увеличивает риск гипотензии. Для диализных аппаратов доступны опции модуля температуры крови, обеспечивающие эутермический диализ. Без таких устройств выбор температуры диализирующего раствора проблематичен, поскольку даже небольшая разница с температурой крови (1,1 °C) может значительно повлиять на артериальное давление пациента (Sherman, 1984). Наиболее часто используемая температура диализирующего раствора в 37 °C практически всегда превышает эутермическую. Изначально лучше использовать температуру диализирующего раствора 35,5–36,0 °C, увеличивая или снижая ее в процессе диализа, в зависимости от переносимости пациентом (озноб) и эффективности (артериальное давление). Низкая температура вызывает дискомфорт у пациента только когда она ниже оптимальной (как правило, неизвестной). Эутермический диализ протекает без дрожи и крайне редко с ознобом (Maggiore, 2002). В одной из групп устанавливалась индивидуальная температура диализирующего раствора, на 0,5 °C ниже температуры барабанной перепонки пациента. Этот метод позволил избежать появления у пациентов чувства холода и озноба, которые обычно наблюдаются при использовании одинакового для всех охлажденного диализирующего раствора (Odudu, 2012). Кроме того, индивидуальная температура охлажденной диализирующей жидкости приводит к уменьшению времени постдиализного восстановления пациента, улучшает контроль за уровнем артериального давления, снижает риск сердечно-сосудистого стресса и прогрессирующего ишемического поражения белого вещества мозга (McIntyre, 2014).

В ряде исследований использование гемодиализафильтрации было связано с лучшей переносимостью УФ и меньшей частотой ИДГ в сравнении с гемодиализом. Однако велика вероятность, что преимущества гемодиализафильтрации обусловлены прежде всего более низкой температурой в экстракорпоральном контуре из-за охлаждающего эффекта замещающего раствора. Когда же теплообмен в экстракорпоральном контуре во время диализа постоянно контролируется, преимуществ гемодиализафильтрации над гемодиализом в отношении контроля артериального давления не наблюдается (Kumar, 2013).

2. **Исключение приема пищи во время диализа пациентами, склонными к гипотензии.** Прием пищи во время диализа может ускорить или усугубить гипотензию (Sherman, 1988; Strong, 2001). Это связано с расширением сосудов брюшной полости, изменением сосудистого сопротивления и перераспределением крови за счет кровенаполнения внутренних органов (Barakat, 1993). Гипотензивный эффект от приема пищи длится не менее 2 часов. Поэтому пациенты, склонные к ИДГ, должны избегать приема пищи во время диализа или непосредственно перед процедурой.

3. **Минимизация ишемии тканей во время диализа.** Во время любого гипотензивного стресса происходит ишемия тканей с выделением аденозина, который блокирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также обладает собственным вазодилатирующим действием. Тяжелая гипотензия может усугубить себя сама: гипотензия → ишемия → выброс аденозина → подавление высвобождения норадреналина → вазодилатация → гипотензия.

Это объясняет, почему пациенты с низким гематокритом (например, <20–25%) наиболее подвержены гипотензии во время диализа (Sherman, 1986). В настоящее время немногие имеют такую тяжелую анемию, которая может привести к возникновению гипотензии. Таким пациентам может быть полезна гемотрансфузия, хотя в настоящее время имеется тенденция к воздержанию от нее у тяжелобольных в отделениях интенсивной терапии. Использование назальной оксигенации у пациентов, склонных к гипотензии, может быть еще одним способом минимизации ишемии тканей и снижения риска ИДГ (Jhawar, 2011).

4. **Мидодрин.** Мидодрин, α-адренергический агонист, при пероральном приеме снижает частоту появления ИДГ. Обычно применяется доза 10 мг за 1,5–2 часа до диализа, хотя есть сведения о применении больших доз (до 40 мг). Фактором, ограничивающим его применение и дозы, является повышение артериального давления в положении лежа. Применение мидодрина противопоказано пациентам с активными формами ишемической болезни сердца (а не просто с бессимптомным коронарным атеросклерозом). Одновременное применение α-адреноблокаторов с мидодрином нивелирует его эффект. Нет данных об эффективности мидодрина при автономной полинейропатии, которая имеется у половины диализных пациентов. Проблема приема мидодрина еще и в том, что его действие не превышает эффект от применения охлажденного диализата и не является аддитивным (Cruz, 1999).
5. **Сертралин.** По крайней мере, 3 исследования показали, что терапия в течение 4–6 недель селективным ингибитором обратного захвата серотонина, сертралином, снижает частоту появления ИДГ. Существуют доказательства, что он улучшает работу вегетативной нервной системы (Yalcin, 2003). Подобно мидодрину сертралин не показал дополнительную пользу при гипотензии в сравнении с использованием охлажденного диализата (Brewster, 2003).
6. **Применение антигипертензивных препаратов.** Антигипертензивные препараты, принятые пациентом перед диализом, могут отрицательно повлиять на адаптацию сердечно-сосудистой системы к выведению жидкости из организма во время процедуры. Недостаточно изучено, являются ли сосудорасширяющие препараты более проблемными по сравнению с имеющими другие механизмы действия.
7. **Концентрация калия в диализирующем растворе.** Низкое содержание калия в диализирующем растворе (1 ммоль/л) чаще всего связано с возникновением ИДГ, возможно за счет вегетативных эффектов. С целью улучшения гемодинамики и снижения риска аритмий рекомендуется использование растворов с повышенным содержанием калия.
8. **Флудрокортизон.** В предварительном сообщении (Landry, 2011) прозвучало, что в группе из пяти диализных пациентов с пониженным преддиализным артериальным давлением и устойчивой интрадиализной гипотензией выявлен

низкий уровень альдостерона (проба бралась в произвольное время). У всех пациентов был нормальный результат теста с козинтропином. Артериальное давление нормализовалось после лечения флудрокортизоном, объемы УФ увеличились, а случаи ИДГ сократились. Снижения эпизодов ИДГ при применении флудрокортизона у пациентов с нормальным уровнем гормонов надпочечников не наблюдалось.

9. **Вазопрессин.** В норме при гипотензии уровень вазопрессина в организме повышается, однако у диализных пациентов это повышение оказывается недостаточным. Вазопрессин прежде всего сужает сосуды брюшной полости, что способствует централизации кровообращения во время выведения жидкости из организма. В одном из исследований инфузии вазопрессина помогали предотвратить ИДГ (van der Zee, 2007).

С. **Гипотензия, вызванная кардиальными факторами**

1. **Диастолическая дисфункция.** В трудно растяжимом гипертрофированном сердце снижение сердечного выброса происходит даже при малейшем падении давления наполнения сердца. Диастолическая дисфункция у диализных пациентов обусловлена гипертензией, ишемической болезнью сердца и самой уремией. Некоторые ограниченные данные свидетельствуют о том, что применение верапамила в качестве антигипертензивного средства может уменьшить частоту возникновения ИДГ у таких пациентов.
2. **Сердечный ритм и сократительная способность сердца.** Большинство, но не все случаи гипотензии на диализе связаны со снижением наполнения сердца, когда компенсаторные механизмы могут лишь незначительно повлиять на увеличение сердечного выброса. У некоторых пациентов ОПСС может уменьшаться (из-за влияния температуры раствора, употребления пищи или тканевой ишемии) и без уменьшения заполнения левого желудочка. В этом случае нарушение работы компенсаторных механизмов сердца может напрямую влиять на развитие гипотензии.
3. **Концентрация кальция в диализирующем растворе.** Диализирующий раствор с содержанием кальция 1,75 ммоль повышает сократимость миокарда и помогает лучше контролировать артериальное давление во время диализа, чем раствор с концентрацией кальция 1,25 ммоль, особенно у пациентов с заболеваниями сердца (van der Sande, 1998). Тем не менее в условиях хронического амбулаторного лечения (в отличие от отделений интенсивной терапии) даже при применении диализных растворов с повышенным содержанием кальция симптоматическая гипотензия у пациентов случается не реже (Sherman, 1986). Однако использование растворов с высокой концентрацией кальция может способствовать кальцификации сосудов, поэтому сохраняется тенденция их непродолжительного использования. Уровень концентрации магния в диализирующем растворе может влиять на возникновение гипотензии во время диализа, однако вопрос, какой уровень магния лучше использовать – пониженный или повышенный, – остается открытым (см. главу 10).
- D. **Необычные причины гипотензии во время диализа.** В редких случаях гипотензия может быть проявлением другого серьезного основного заболевания (см. табл. 12.1).
- E. **Выявление гипотензии.** Во время гипотензии большинство пациентов жалуются на головокружение, слабость, спутанное сознание и тошноту. Некоторые испытывают мышечные судороги. У других же проявления гипотензии очень слабые и могут быть замечены только медперсоналом, которому известны особенности

данного пациента (например, замедленная реакция или потемнение в глазах); однако чаще всего пациенты сами хорошо знакомы с признаками ИДГ. Есть и пациенты, у которых характерные симптомы не появляются до тех пор, пока артериальное давление не упадет до экстремально низких значений. Исходя из этого, артериальное давление пациентам на диализе необходимо измерять регулярно. Интервалы между измерениями должны определяться индивидуальными особенностями гемодинамики каждого пациента.

- F. **Контроль гипотензии на диализе.** Взять контроль над ситуацией при остро возникшем эпизоде гипотензии достаточно просто. Пациент незамедлительно должен быть переведен в положение Тренделенбурга (если позволяет его респираторный статус) и через магистраль крови необходимо быстро выполнить болюсное введение 0,9% раствора хлорида натрия (100 мл или более, по необходимости). Скорость УФ при этом следует снизить до минимума, лучше до нуля. Далее необходимо обеспечить тщательное наблюдение. После стабилизации жизненно важных функций ультрафильтрацию можно постепенно возобновить (с небольшой скорости). В качестве альтернативы физиологическому раствору при гипотензии можно использовать растворы глюкозы, маннитола или альбумина. Раствор альбумина более дорогостоящий и в данной ситуации не эффективнее других препаратов (Knoll, 2004); маннитол же имеет свойство накапливаться в организме, отчего снижается эффективность его последующего введения. Коррекция ИДГ происходит лучше при быстром введении гипертонического раствора хлорида натрия (в течение 2 минут), чем при более медленном введении (в течение 5 минут) эквивалентной дозы натрия в физрастворе. Эти различия обусловлены тем, что стимуляция секреции вазопрессина происходит при повышении осмотического давления крови (Shimizu, 2012). Однако следует соблюдать осторожность при использовании диализирующих растворов с повышенным содержанием натрия. Назальное введение кислорода может оказать дополнительный положительный эффект в процессе купирования гипотензии у некоторых пациентов (Jhawar, 2011).

1. **Снижение скорости потока крови.** Снижение скорости потока крови во время эпизода ИДГ применялось во времена плоскопараллельных диализаторов и ацетатных диализирующих растворов, когда не было системы точного контроля УФ. Эта методика приводила к уменьшению: а) объема крови в диализаторе, б) поступления ацетата (вазодилатора) в организм пациента, в) скорости УФ, г) проявления синдрома «обкрадывания». Последний пункт предполагал, что уменьшение скорости потока крови по контуру, снижающее поток крови через сосудистый доступ, приводит к увеличению системного кровотока. Это утверждение, вероятнее всего, ошибочно, за исключением ситуации, когда имеется стеноз сосудистого доступа (Trivedi, 2005). Таким образом, в настоящее время снижение скорости потока крови с целью уменьшения риска ИДГ считается бесполезным. Однако при тяжелой гипотензии, когда нет должного эффекта от остановки УФ и мероприятий по восстановлению объема, скорость насоса крови может быть временно снижена. Повторные снижения скорости кровотока в течение процедуры могут привести к недодиализу.

- G. **Профилактика гипотензии.** Мероприятия, помогающие предотвратить интрадиализную гипотензию, приведены в табл. 12.2.

ТАБЛИЦА
12.2

Мероприятия по предотвращению гипотензии во время сеанса диализа

1. Использовать диализирующий раствор с температурой 35,5 °С или установить температуру диализата индивидуально, на 0,5 градуса ниже температуры барабанной перепонки пациента.
2. Провести анализ потребления натрия с пищей и других возможных причин повышенного потребления жидкости пациентом. У пациентов с анурией, в идеале, количество потребляемой жидкости не должно превышать одного литра в день. При сниженном преддиализном уровне натрия в крови необходимо использовать соответствующую концентрацию натрия в диализирующем растворе.
3. Рассмотреть возможность увеличения объема выделения мочи при сохраненной остаточной функции почек путем назначения диуретиков.
4. Увеличить общее недельное диализное время пациентам, у которых имеется потребность удаления больших объемов жидкости, а скорость УФ превышает 13 мл/кг в час.
5. Рассмотреть возможность увеличения «сухого веса» пациента.
6. В случае устойчивой гипотензии следует применить диализирующий раствор с повышенным (140–145 ммоль) содержанием натрия, при условии хорошей переносимости пациентом и отсутствия у него регулярной большой междиализной прибавки веса. Если же междиализная прибавка веса значительна, то необходимо пробовать осторожно понижать уровень натрия в диализирующем растворе.
7. Назначать пациентам прием антигипертензивных препаратов не до, а после диализа; следует отдать предпочтение препаратам короткого действия.
8. Оценить эффективность поддержания постоянного уровня гемоглобина 100–110 г/л.
9. Исключить прием пищи перед диализом и во время процедуры пациентам, склонным к гипотензии.
10. Рассмотреть возможность использования мониторинга объема крови.
11. Рассмотрите возможность пробного применения мидодрина или сертралина.
12. Использовать диализирующий раствор с повышенным содержанием калия (например, 3,0 ммоль/л), если позволяет его преддиализный уровень в крови пациента.

II. МЫШЕЧНЫЕ СУДОРОГИ

- А. Этиология.** Патогенез мышечных судорог во время диализа неизвестен. Четыре наиболее важных фактора, предрасполагающих к их появлению: гипотензия, гиповолемия (пациенты с весом ниже «сухого»), высокая скорость УФ (при большой междиализной прибавке веса) и использование диализирующих растворов с пониженным содержанием натрия. Все эти факторы приводят к вазоконстрикции с последующей гипоперфузией мышечной ткани и вторичному нарушению расслабления мышц. Чаще всего мышечные судороги сопровождаются гипотензией, хотя могут не прекращаться и после восстановления артериального давления. Частота возникновения судорог увеличивается в логарифмической зависимости от снижения веса на процедуре. Так, при снижении веса на 2, 4 или 6% возникновение судорог регистрируется в 2, 26 и 49% случаев соответственно.

Судороги чаще возникают в первый месяц диализа, чем в последующие периоды, чаще встречаются у пациентов с низким сердечным выбросом. Необъяснимое повышение уровня креатининфосфокиназы в плановых анализах крови может быть следствием мышечных судорог во время диализа. Гипоматнеземия может быть также причиной их возникновения. Гипокальциемия тоже должна рассматриваться в качестве потенциальной причины судорог, особенно при использовании диализирующего раствора с относительно низким содер-

жанием кальция (1,25 ммоль), а также при приеме фосфатсвязывающих препаратов и/или цинакальцета. Спровоцировать судороги на диализе может и гипокалиемия, которая усугубляется использованием диализирующих растворов с концентрацией калия 2 ммоль/л.

- В. Лечение.** Если гипотензия и мышечные судороги появляются одновременно, может помочь введение физиологического раствора; однако нередко судороги повторяются. Гипертонические растворы (хлорида натрия, глюкозы, маннитола) расширяют кровеносные сосуды мышц и достаточно эффективны в качестве средства неотложной помощи при мышечных судорогах. Поскольку гипертонический раствор хлорида натрия содержит большую концентрацию натрия, то его широкое применение проблематично. Поэтому для купирования мышечных судорог у пациентов без диабета предпочтительнее использовать гипертонический раствор глюкозы (Sherman, 1982). У диализных пациентов раствор маннитола может накапливаться в организме и быть неэффективным, особенно если применяется в конце процедуры – тогда, когда появление судорог наиболее вероятно. Нифедипин (10 мг) иногда помогает остановить судороги. Хотя нет данных, что он вызывает значимое снижение артериального давления, его следует применять только у пациентов со стабильной гемодинамикой. Также принести облегчение пациентам, испытывающим судороги, может принудительное растяжение мышц (например, голеностопное сгибание при судороге икроножной мышцы). В индивидуальном порядке можно применить массаж.
- С. Профилактика.** Предотвращение эпизодов гипотензии в большинстве случаев предупреждает и появление судорог.
 - 1. Упражнения на растяжение мышц.** Комплексы упражнений для подверженных судорогам групп мышц могут быть полезны и должны быть терапией выбора при диализных и ночных судорогах (Evans, 2013).
 - 2. Уровень натрия в диализирующем растворе.** Частота появления судорог во время диализа обратно пропорциональна содержанию натрия в диализирующем растворе. Поэтому повышение концентрации натрия чуть ниже порога постдиализной жажды может оказаться весьма полезным, а использование диализа с профилированием (градиентом) натрия значительно снижает вероятность появления судорог, но способствует большой междиализной прибавке веса и повышению артериального давления.
 - 3. Уровень магния в диализирующем растворе.** Для предотвращения судорог следует избегать пониженных преддиализных уровней магния, кальция и калия в крови. В одном из исследований использование раствора с концентрацией магния 0,5 ммоль (1 мЭкв/л) привело к меньшему числу случаев судорог по сравнению с использованием раствора, содержащего 0,375 ммоль (0,75 мЭкв/л) магния (Movva, 2011). Препараты магния неэффективны у пациентов без уремии, и диализным пациентам такие препараты следует назначать с большой осторожностью. Так, применение осварена (ацетат кальция + карбонат магния) в качестве фосфатсвязывающего препарата по сравнению с севеламером не привело к изменению частоты судорог.
 - 4. Биотин.** Биотин в дозе 1 мг в день положительно зарекомендовал себя в качестве средства, контролирующего судороги во время диализа, несмотря на то что уровень биотина в плазме у диализных пациентов был выше такового у пациентов контрольной группы (Oguma, 2012). Данные этого исследования необходимо подтвердить, прежде чем рекомендовать биотин для широкого использования.

5. **Применение карнитина, оксазепамы и витамина Е.** Дополнительный прием карнитина может уменьшить судороги у диализных пациентов во время процедуры (Ahmad, 1990), так же как и применение оксазепамы (5–10 мг за 2 часа до процедуры) и витамина Е (см. обзор Evans, 2013).
6. **Компрессионные устройства.** Положительный эффект можно получить и от применения приспособлений с режимом последовательной компрессии (Ahsan, 2004).
7. **Применение хинина.** Применение хинина сульфата перед диализом, несмотря на свою эффективность для профилактики судорог, не рекомендуется, потому что с его использованием связано возникновение тромбоцитопении, гиперчувствительности и удлинения интервала QT. В соответствии с рядом указаний FDA (США) следует отказаться от применения хинина в качестве средства против судорог нижних конечностей.

III. ТОШНОТА И РВОТА

- A. **Этиология.** Тошнота и рвота возникают в 10% случаев рутинного диализного лечения. Многие факторы могут быть тому причиной. Большинство эпизодов у стабильных пациентов связано с гипотензией. Также тошнота и рвота могут быть ранними проявлениями дизэквилибриум-синдрома и обоих типов (А и В) реакций на диализатор. Гастропарез, чаще всего встречающийся у больных сахарным диабетом, в процессе диализа усиливается и может стать причиной тошноты и рвоты у некоторых пациентов. Кроме того, подобные проявления могут быть результатом использования недостаточно чистого диализирующего раствора или раствора с нарушенными пропорциями электролитов (высокое содержание натрия и кальция). Диализные пациенты больше подвержены тошноте и рвоте, чем другие пациенты (с инфекциями верхних дыхательных путей; наркоманы; страдающие гиперкальциемией); процедура диализа предрасполагает и усиливает эти симптомы.
- B. **Лечение.** В первую очередь необходимо принять меры по выявлению и устранению гипотензии, поскольку если у пациента имеет место вызванная гипотензией спутанность сознания, то рвота может быть опасна из-за риска аспирации рвотными массами. В случае возникновения рвоты по другим причинам можно использовать противорвотные средства.
- C. **Профилактика.** Чтобы избежать тошноты и рвоты во время диализа, необходимо принять меры по снижению риска ИДГ. При часто повторяющихся симптомах, не связанных с нарушением гемодинамики, можно использовать 5–10 мг метоклопрамида перед процедурой.

IV. ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

- A. **Этиология.** Головная боль во время диализа возникает примерно у 70% пациентов, в большинстве случаев – по непонятным причинам. Иногда ее появление может быть проявлением дизэквилибриум-синдрома (см. раздел VII далее). У пациентов, употребляющих кофе, головная боль может быть вызвана снижением концентрации кофеина в процессе диализа. Кроме того, если пациент страдает от мигрени, то диализ может спровоцировать приступ. В случае возникновения необычной или очень интенсивной головной боли у пациента следует думать о неврологических причинах (особенно о кровоизлиянии в мозг на фоне применения антикоагулянтов).
- B. **Лечение.** Во время диализа пациенту можно дать обезболивающий препарат на основе парацетамола (ацетаминофена).

С. Профилактика. Для профилактики головной боли во время диализа может оказаться полезным снижение уровня натрия в диализирующем растворе, если используется раствор с повышенным его содержанием. Чашка крепкого кофе может помочь предотвратить (или купировать) симптомы, связанные с выведением кофеина из организма на диализе. Если пациент испытывает частые мучительные головные боли во время процедуры, можно предположить дефицит магния в организме (Goksel, 2006). В таком случае имеет смысл назначить препарат магния, не забывая о рисках, связанных с приемом таких препаратов пациентами с почечной недостаточностью.

V. БОЛЬ В ГРУДИ И СПИНЕ. Умеренная боль в груди или дискомфорт за грудиной (часто ассоциируемые с болью в спине) наблюдаются в 1–4% случаев диализного лечения. Причина их неизвестна. Для профилактики и лечения не выработано определенной тактики, но переход на другой тип мембраны диализатора бывает полезен. Приступы стенокардии на диализе должны подвергаться дифференциальной диагностике с другими возможными причинами боли за грудиной (гемолиз, воздушная эмболия, перикардит). Профилактика и купирование стенокардии обсуждаются в главе 38.

VI. ЗУД. Зуд – нередкая проблема у диализных пациентов, часто возникает и усугубляется на диализе. В случае когда зуд беспокоит пациента только во время процедуры, особенно если имеют место некоторые аллергические проявления, он может быть признаком реакции гиперчувствительности на диализатор или компоненты экстракорпорального контура. Однако чаще всего зуд является хроническим, просто более заметен во время процедуры из-за длительного ограничения движения пациента. В качестве потенциальных причин зуда не следует упускать из виду вирусный (или лекарственный) гепатит и чесотку.

При хроническом зуде в качестве первого средства необходимо смазывать кожу увлажняющими и смягчающими средствами. Далее следует убедиться, что доза проводимого диализа адекватна, а уровень Kt/V не менее 1,2, хотя доказательств, что повышение Kt/V уменьшает зуд, недостаточно. Зуд часто встречается у пациентов с повышенными уровнями кальция и фосфора и/или значительно повышенном уровне ПТГ; показано снижение фосфора, кальция (до нижнего предела нормальных значений) и уровня ПТГ.

Эффективно и стандартное симптоматическое лечение антигистаминными препаратами. Следующий шаг – лечение габапентином (прегабалином), ультрафиолетовым В-излучением, прием внутрь активированного угля или нальфурафина. В крайнем случае могут быть использованы налтрексон и такролимус (мазь) – см. рис. 12.1 (Mettang and Kremer, 2014).

VII. ДИЗЪКВИЛИБРИУМ-СИНДРОМ

A. Определение. Дизъквilibриум-синдром – это сочетание системных и неврологических симптомов, часто характеризующееся определенными изменениями на электроэнцефалограмме, возникающими во время или после диализа. Ранними и легкими проявлениями являются тошнота, рвота, беспокойство и головная боль. В более серьезных случаях могут случиться системные судороги, нарушение сознания и кома (см. также главу 40).

B. Этиология. О причинах дизъквilibриум-синдрома ведутся споры. Большинство считают, что в процессе диализа концентрация растворенных в плазме веществ уменьшается, плазма становится гипотоничной по отношению к клеткам мозга,

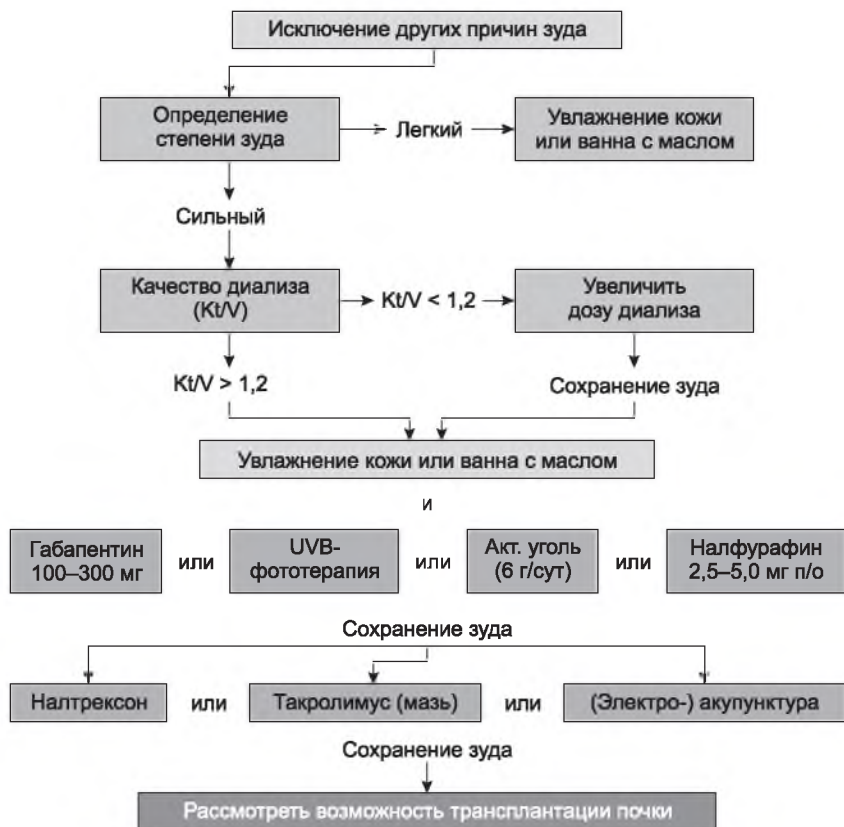


РИСУНОК 12.1. Алгоритм лечения зуда. UVB – ультрафиолет В. Воспроизведено с разрешения из Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. Kidney Int. 2014

и вода перемещается из плазмы в ткани мозга. Другие думают, что причиной синдрома нарушения равновесия является резкое изменение уровня рН спинномозговой жидкости во время диализа.

Дизэквилибриум-синдром был большой проблемой несколько десятилетий назад, когда пациенты с очень высокими уровнями мочевины крови, как правило, сразу подвергались длительному диализу. Однако этот синдром в легкой форме все еще встречается у пациентов, долго находящихся на хроническом диализе, и проявляется в виде тошноты, рвоты или головной боли. Развернутая картина дизэквилибриум-синдрома, в том числе судороги и кома, все еще может встретиться, если пациенту с высоким уровнем уремических токсинов в крови провести слишком интенсивный диализ.

С. Лечение

1. **Легкое проявление дизэквилибриум-синдрома.** Такие симптомы, как тошнота, рвота, беспокойство и головная боль, являются неспецифическими. Когда они

появляются, трудно быть уверенным, что они обусловлены дизэквилибриум-синдромом. Лечение симптоматическое. Если же такие симптомы возникают во время диализа у пациента с уремией при остром почечном повреждении, необходимо уменьшить скорость потока крови для снижения эффективности удаления растворенных в крови веществ и изменения уровня pH, а также можно сократить время процедуры. В случае появления судорог можно применить гипертонический раствор хлорида натрия или глюкозы.

2. **Тяжелый дизэквилибриум-синдром.** Если во время процедуры диализа у пациента внезапно развиваются судорожные припадки, нарушения сознания или наступает кома, процедуру следует прекратить и провести дифференциальную диагностику дизэквилибриум-синдрома (см. главу 40). Купирование судорог также рассматривается в главе 40. При коме необходимо поддерживать жизненные функции пациента: контролировать проходимость дыхательных путей, и если необходимо, приступить к искусственной вентиляции легких. Может принести пользу внутривенное введение маннитола. Если кома – следствие дизэквилибриум-синдрома, то улучшение состояния пациента наступит уже в течение суток.

D. Профилактика дизэквилибриум-синдрома

1. **При проведении экстренного диализа.** При проведении лечения пациенту с острой уремией следует избегать агрессивного диализа (см. главу 10). На начальном этапе достаточно снижения уровня азота мочевины крови на 40% от исходного. Использовать диализирующие растворы с пониженным содержанием натрия (более чем на 2–3 ммоль ниже, чем уровень натрия в плазме) не стоит, так как они могут усугубить отек мозга. У пациентов с гипернатриемией также не следует одновременно корректировать уровень натрия в плазме и уремию. Надежнее всего использовать в начале процедуры диализирующий раствор с концентрацией натрия, близкой к уровню в плазме пациента, а затем корректировать гипернатриемию медленно, применяя медленное постдиализное введение 5% раствора глюкозы.
2. **При проведении хронического диализа.** Частоту возникновения дизэквилибриум-синдрома можно свести к минимуму путем использования диализирующего раствора с концентрацией натрия не менее 140 ммоль. Такой же результат был достигнут при применении диализата с концентрацией глюкозы 11 ммоль/л вместо 5,5 ммоль/л (Raimann, 2012). Предлагали использование диализирующих растворов с повышенным содержанием натрия (145–150 ммоль) в начале, с постепенным уменьшением его в процессе диализа. Первоначально высокий уровень натрия в растворе приводит к его повышению в плазме, что поддерживает осмотическое давление, снижающееся от быстрого падения концентрации мочевины и других растворенных в крови веществ в начале процедуры. Имеются доказательства, что такой подход уменьшает вероятность дизэквилибриум-синдрома, но может способствовать значительной междиализной прибавке веса и повышению артериального давления по причине диффузионного перехода натрия из диализирующего раствора в кровь.

VIII. РЕАКЦИИ НА ДИАЛИЗАТОР. Это группа широкого спектра реакций – как анафилактических, так и менее определенных, причина которых неизвестна (Jaber and Pereira, 1997). В прошлом многие из этих реакций объединялись термином «синдром первого использования», потому что они проявлялись гораздо чаще при использовании нового диализатора в сравнении с повторным использованием (реюзом).

Однако похожие реакции были и при повторном использовании диализаторов, поэтому теперь мы их обсуждаем как обобщенные. Как упоминалось ранее, реакции на диализатор подразделяются на две основные группы: анафилактические (тип А) и неспецифические (тип В). В течение нескольких последних десятилетий количество реакций типа В значительно уменьшилось.

А. Реакции типа А (анафилактические)

1. **Проявления.** При классической тяжелой реакции появляется клиническая картина анафилаксии. Это общие симптомы – одышка, тревога, паника, чувство жара в области сосудистого доступа или во всем теле, – которые могут закончиться остановкой сердца и смертью. В более легких случаях появляются лишь кожный зуд, сыпь, кашель, чихание, насморк или слезотечение. Могут присоединиться реакции со стороны желудочно-кишечного тракта – спазмы в животе и диарея. Пациенты с атопией и эозинофилией в анамнезе предрасположены к появлению этих реакций. Симптомы обычно начинаются в первые минуты диализа, но иногда их появление может быть отсрочено до получаса и более от начала процедуры.

2. Этиология

- а. **Оксид этилена.** Большинство реакций типа А (анафилактические) раньше были проявлением гиперчувствительности пациента на оксид этилена, широко используемого производителями в процессе стерилизации диализаторов. Оксид этилена задерживается в компаунде – торцевой заливке, удерживающей полые волокна диализатора, и трудно удаляется методом дегазации. Реакции типа А наблюдались исключительно при первом использовании таких диализаторов. Сейчас производители используют различные методы стерилизации (гамма-излучение, электронно-лучевая и паровая стерилизация), и даже если применяется оксид этилена, в диализаторах присутствуют лишь его незначительные остатки. В результате в настоящее время реакции на оксид этилена – большая редкость.
- б. **AN69-ассоциированные реакции.** Впервые описаны у пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), диализирующихся с использованием мембран AN69 (сополимера акрилонитрила и натрия металил-сульфоната). Считается, что реакции организма связаны с изменениями в брадикининовой системе. Так, отрицательно заряженная AN69-мембрана активирует систему брадикинина, эффект усиливается действием иАПФ, потому что они блокируют инактивацию брадикинина. Изначально повышенный уровень брадикинина при использовании на диализе AN69-мембран, значительно увеличивается при развитии реакций. Этот эффект менее выражен при применении блокаторов рецепторов ангиотензина вместо иАПФ (Ball, 2003). Пока не ясно, насколько выражены реакции организма при использовании других ПАН (полиакрилонитрильных) мембран или не-ПАН-мембран в присутствии иАПФ.
- в. **Недоочищенный диализирующий раствор.** Реакции типа А могут возникать в случае проведения процедуры с диализирующим раствором, содержащим большое количество бактерий и эндотоксинов, особенно при применении высокопроницаемых (high-flux) диализаторов. Эти реакции развиваются быстро, в течение первых 2 минут от начала диализа, тогда как реакции системы комплемента начинаются позже, примерно через 15–30 минут. Самые распространенные проявления данного типа реак-

ций – лихорадка и озноб. Риск их появления возрастает пропорционально содержанию в диализирующем растворе бактерий и эндотоксина.

- d. **Ренуж (повторное использование диализаторов).** Целый ряд реакций анафилактического типа происходили в результате повторного использования диализаторов. Проблема чаще всего была связана с неадекватной дезинфекцией диализатора перед процедурой, но во многих случаях причины остались неизвестными. Половина случаев бактериемии и пирогенных реакций на диализе, расследованных центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC¹) в течение 20 лет, связывают именно с повторным использованием диализаторов (Roth and Jarvis, 2000).
 - e. **Гепарин.** Иногда на гепарин у пациентов появляются аллергические реакции, такие как кожный зуд, заложенность носа, свистящие хрипы при дыхании и даже анафилаксия. Если у пациента подозревается реакция на разные типы диализаторов, независимо от способа их стерилизации, а реакция на диализирующий раствор исключена, то следует рассмотреть возможность пробного безгепаринового диализа или использования цитратного антикоагулянта. В случае выявления у пациента реакции на гепарин заменять его низкомолекулярным гепарином опасно из-за перекрестной аллергии.
 - f. **Активация системы комплемента.** Резкое повышение давления в легочной артерии было зафиксировано у животных и человека во время диализа с применением мембраны из незамещенной целлюлозы. Однако нет доказательств, что именно активация системы комплемента вызывает анафилаксию. Несколько проведенных исследований не выявили различий в частоте возникновения реакций типа А при использовании мембран, легко вызывающих активацию системы комплемента (купрофан) и мембран, не вызывающих такой активации (полисульфоновых, AN69).
 - g. **Эозинофилия.** Реакции типа А обычно возникают у пациентов с легкой или средней степенью эозинофилии. Тяжелые реакции на диализ или плазмаферез наблюдаются у пациентов с очень высоким уровнем эозинофилов. Считается, что это обусловлено внезапной дегрануляцией эозинофилов с высвобождением бронхоспастических и других медиаторов.
3. **Лечение.** Выявление истинной причины реакции организма на диализатор зачастую невозможно. Самое безопасное в данном случае – немедленное прекращение диализа, перекрытие магистралей экстракорпорального контура и отказ от возврата крови пациенту из всего экстракорпорального контура. Необходима немедленная кардиореспираторная поддержка. В зависимости от тяжести реакции внутривенно могут вводиться антигистаминные средства, стероиды и адреналин.
 4. **Профилактика.** Всегда важна правильная промывка диализаторов перед использованием с целью тщательного удаления окиси этилена и других возможных аллергенов. Для тех, у кого в анамнезе присутствуют реакции типа А, лучше перейти на диализатор, стерилизованный другими способами (гамма-излучение, электронно-лучевая и паровая стерилизация). Необходимость прекращения использования кровепроводящих магистралей, стерилизованных этиленоксидом, при переводе на диализатор с другим методом стерилизации пока не установлена. При мягких реакциях типа А,

¹ CDC – Centers for Disease Control and Prevention.

персистирующих при переходе на диализатор с другим типом стерилизации, помогает введение антигистаминных препаратов перед процедурой. Перевод пациента на диализ с повторным использованием диализатора, а также применение процедуры реюза даже к новым диализаторам перед их первым использованием может оказаться полезным благодаря заблаговременному вымыванию из них потенциально вредных веществ и аллергенов. Целесообразны также замена гепарина или его отмена, применение диализатора с мембраной, не вызывающей активации системы комплемента, а также назначение БРА вместо иАПФ. Возможную роль контакта с латексом при подключении пациентов с повышенной чувствительностью также следует принимать во внимание.

В. Неспецифические реакции на диализатор (тип В).

1. **Симптомы.** Основным проявлением реакций типа В является боль за грудиной, иногда сопровождающаяся болью в спине. Симптомы появляются примерно через 20–40 минут после начала диализа. Обычно реакции типа В гораздо менее тяжелые, чем реакции типа А.
2. **Этиология.** Причины этих реакций неизвестны. Ранее предлагали считать «виновником» активацию системы комплемента, однако этиологическая роль этого процесса остается неопределенной. Данные о том, что боль в груди и спине встречается реже при повторном использовании диализаторов, являются противоречивыми. Повышение биосовместимости при реузе может быть обусловлено образованием слоя белков на мембране (чего не наблюдается при отмывке хлорсодержащими агентами) или удалением потенциально токсических веществ из диализатора. Необходимо прежде всего исключить другие причины боли в груди и спине, а вывод о реакции типа В на диализатор сделать методом исключения. В частности, должен быть исключен субклинический гемолиз. Острый респираторный дистресс-синдром, связанный с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (Роров, 1997), может иметь внешние проявления, сходные с реакцией на диализатор В-типа.
3. **Лечение.** Применяется симптоматическая терапия. Следует немедленно обеспечить больному интраназальное введение кислорода. Велика вероятность развития ишемии миокарда, и если возникает приступ стенокардии, следует выполнить соответствующие лечебные мероприятия, описанные в главе 38. Диализ можно не прерывать, поскольку симптомы уменьшаются уже после первого часа процедуры.
4. **Профилактика.** Следует пробно использовать другой тип мембраны.

IX. ГЕМОЛИЗ. Острый гемолиз во время диализа может стать осложнением, требующим немедленного энергичного вмешательства.

- А. Проявления.** Клинически гемолиз проявляется болью в спине, стеснением в груди и затруднением дыхания. Может резко измениться оттенок кожи. Кровь в венозной магистрали становится цвета портвейна, плазма после центрифугирования приобретает розовый оттенок, а гематокрит резко падает. Если обширный гемолиз не обнаружить своевременно, то из разрушенных эритроцитов высвобождается большое количество калия. Гиперкалиемия приводит к резкой мышечной слабости, значительным изменениям на электрокардиограмме и в итоге к остановке сердца.
- В. Этиология.** Острый гемолиз наблюдается чаще всего при двух обстоятельствах:
 - а) обструкции или сужении просвета магистрали крови, катетера или иглы и
 - б) проблемах с диализирующим раствором. Есть вероятность наступления ге-

молиза на фоне сочетания дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) с применением сульфата хинина до диализа.

1. **Обструкция или сужение кровепроводящей магистрали.** Во время диализа в артериальной магистрали крови могут возникнуть перегибы (Sweet, 1996). Частые случаи гемолиза, носящие характер эпидемии, могут случаться при производственных дефектах отрезка магистрали, соединяющего диализатор с венозной воздушной ловушкой (данные CDC, 1998). Гемолиз (обычно субклинический) может также наступить при несоответствии высокой скорости потока крови и слишком малого диаметра используемых игл (De Wachter, 1997). При рутинном мониторинге давления в кровепроводящих магистралях резкое его изменение может указать на многие, но не все из отмеченных выше проблем.
2. **Проблемы с диализирующим раствором**
 - a. Перегретый диализирующий раствор.
 - b. Гипотонический диализирующий раствор (недостаточная концентрация компонентов в воде).
 - c. Загрязнение диализирующего раствора формальдегидом, хлорной известью, хлорамином (из водопровода), медью (если используются медные трубы), фтором, нитратами (из водопровода), цинком или перекисью водорода (см. главу 5).
- С. **Помощь при гемолизе.** Насос крови должен быть немедленно остановлен, а магистрали крови перекрыты. Гемолизированная кровь содержит очень большое количество калия, и ее не следует возвращать пациенту. Необходимо быть готовым к лечению возникшей в результате гиперкалиемии и падению гематокрита. Пациент должен быть внимательно осмотрен, и возможно, решен вопрос о его госпитализации. В течение какого-то времени после диализа гемолиз поврежденных эритроцитов может продолжаться с развитием тяжелой гиперкалиемии. Это состояние может потребовать проведения дополнительных процедур диализа или других мер (например, перорального или ректального введения Na/K-ионообменной смолы). Далее должен быть выполнен полный клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, измерением уровня гаптоглобина, свободного гемоглобина, лактатдегидрогеназы и метгемоглобина. Необходимо также исследовать диализирующий раствор на наличие в нем загрязнений (хлорамина, нитратов, металлов), а в случае повторного использования диализатора исключить присутствие в нем остатков стерилизующих веществ.
- D. **Профилактика гемолиза.** Если исключены брак магистрали крови и неисправность роликового насоса, приводящие к травматизации элементов крови, можно предположить, что причиной гемолиза является диализирующий раствор, образцы которого необходимо исследовать.
- X. **ВОЗДУШНАЯ ЭМБОЛИЯ.** Воздушная эмболия – это потенциальная катастрофа, которая может привести к смерти пациента, если ее вовремя не обнаружить и не начать быстро лечить.
- A. **Проявления**
 1. **Симптомы.** Симптоматика зависит от положения пациента во время процедуры. В положении сидя воздух из венозной магистрали преимущественно поступает по венозной системе в мозг, минуя сердце, вызывает обструкцию венозного оттока крови из мозга, приводит к потере сознания, конвульсиям и даже смерти. В положении пациента лежа воздух устремляется к сердцу,

приводя к образованию пены в правом желудочке, попадает в легкие, вызывая удушье, кашель, стеснение в груди и аритмию. Дальнейшее продвижение воздуха по системе легочных капилляров в левый желудочек может привести к эмболии артерий сердца и мозга, вызвав острую неврологическую и сердечную недостаточность.

2. **Объективные признаки.** Пену зачастую видно в венозной магистральной диализатора. Если воздух пошел к сердцу, то при аускультации будет слышен специфический булькающий звук.

В. Этиология. Предрасполагающие факторы и возможные пути проникновения воздуха в кровеносное русло описаны в главе 4. Самыми частыми из них являются: место введения артериальной иглы, участок артериальной магистрали между сосудистым доступом и насосом крови, а также непреднамеренно открытый порт центрального венозного катетера.

С. Неотложная помощь. Во-первых, необходимо быстро закрыть зажим венозной магистрали и остановить насос крови. Пациент немедленно должен быть переведен в лежачее положение, на левом боку вниз головой. Далее действия должны быть направлены на кардиореспираторную поддержку, в том числе подачу чистого кислорода через маску или эндотрахеальную трубку. При значительном объеме воздуха возможно проведение аспирации его из предсердия или желудочка путем чрескожной катетеризации.

Д. Профилактика. См. главы 4 и 10.

XI. ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. Аритмия и тампонада сердца обсуждаются в главе 38. Тяжелый дизэквилибриум-синдром, судорожные припадки и внутримозговое кровоизлияние рассматриваются в главе 40.

Рекомендуемая литература

- Ahmad S, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int.* 1990; 38: 912–918.
- Ahsan M, et al. Prevention of hemodialysis-related muscle cramps by intradialytic use of sequential compression devices: a report of four cases. *Hemodial Int.* 2004; 8: 283–286.
- Brewster UC, et al. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology (Carlton)*. 2003; 8: 296–301.
- Brunet P, et al. Tolerance of haemodialysis: a randomized cross-over trial of 5-h versus 4-h treatment time. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11 (suppl 8): 46–51.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of hemolysis in hemodialysis patients. *JAMA.* 1998; 280: 1299.
- Chang TI, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1526–1533.
- Che-yi C, et al. Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi acupoint for refractory uremic pruritus. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1912–1915.
- Cruz DN, et al. Midodrine and cool dialysis solution are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 920–926.
- Curatola G, et al. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *J Nephrol.* 2011; 24: 465–473.
- Davenport A. Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodial Int.* 2011; 15: S37.
- Davenport A, et al. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int.* 2008; 73: 759–764.
- Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991; 39: 233–246.
- Daugirdas JT, Ing TS. First-use reactions during hemodialysis: a definition of subtypes. *Kidney Int.* 1988; 24: S37–S43.
- De Wachter DS, et al. Blood trauma in plastic haemodialysis cannulae. *Int J Artif Organs.* 1997; 20: 366–370.
- Evans EC. Hemodialysis-related cramps and nocturnal leg cramps – what is best practice? *Nephrol Nurs J.* 2013; 40: 549–553.

- Evans RD, Rosner M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and hemodialysis. *Semin Dial.* 2005; 18: 252–257.
- Flythe J, et al. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2014; in press.
- Franssen CFM. Adenosine and dialysis hypotension. *Kidney Int.* 2006; 69: 789–791.
- Geller AB, et al. Increase in post-dialysis hemoglobin can be out of proportion and unrelated to ultrafiltration. *Dial Transplant.* 2010; 39: 57.
- Goksel BK, et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache.* 2006; 46: 40–45.
- Gunal AL, et al. Gabapentin therapy for pruritus in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 3137–3139.
- Gwinner W, et al. Life-threatening complications of extracorporeal treatment in patients with severe eosinophilia. *Int J Artif Organs.* 2005; 28: 1224–1227.
- Herrero JA, et al. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med.* 2002; 96: 487–492.
- Huang CC, et al. Oxygen, arterial blood gases and ventilation are unchanged during dialysis in patients receiving pressure support ventilation. *Respir Med.* 1998; 92: 534.
- Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 857–965.
- Jaber BL, Pereira JBG. Dialysis reactions. *Semin Dial.* 1997; 10: 158–165.
- Jansen PH, et al. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet.* 1997; 349: 528.
- Jefferson HJ, et al. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1326–1332.
- Jhawar N, et al. Effect of oxygen therapy on hemodynamic stability during hemodialysis with continuous blood volume and O₂ saturation monitoring [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 812A.
- Kimata N, et al. Pruritus in hemodialysis patients: results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014; 18: 657–667.
- Kitano Y, et al. Severe coronary stenosis is an important factor for induction and lengthy persistence of ventricular arrhythmias during and after hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 328–336.
- Knoll GA, et al. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 487–492.
- Ko MJ, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatology.* 2011; 165: 633.
- Krieter DH, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *Kidney Int.* 1998; 53: 1026–1035.
- Kumar S, et al. Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 320–324.
- Landry DL, Hosseini SS, Osagie OJ, et al. Aldosterone deficiency as the cause of intradialytic hypotension and its successful management with fludrocortisone [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 94.
- Lemes HP, et al. Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15: 554–559.
- Lemke H-D, et al. Hypersensitivity reactions during haemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5: 264.
- Locatelli F, et al. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.* 1996; 50: 1293–1302.
- Maggiore Q, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 280–290.
- Marshall MR, Dunlop JL. Are dialysate sodium levels too high? *Semin Dial.* 2012; 25: 277.
- McCausland FR, et al. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 82: 204–211.
- McIntyre CW, Odudu A. Hemodialysis-associated cardiomyopathy: a newly defined disease entity. *Semin Dial.* 2014; 27: 87–97.
- Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2014.
- Movva S, Lynch PG, Wadhwa NK. Interaction of potassium, sodium with higher magnesium dialysate on muscle cramps in chronic hemodialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 810A.
- Najafabadi MM, et al. Zinc sulfate for relief of pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012; 16: 142.
- Narita I, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 69: 1626–1632.
- Odudu A, et al. Rationale and design of a multi-centre randomised controlled trial of individualised cooled dialysate to prevent left ventricular systolic dysfunction in haemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 45.
- Oguma S, et al. Biotin ameliorates muscle cramps of hemodialysis patients: a prospective trial. *Tohoku J Exp Med.* 2012; 227: 217–223.

- Parker TF, et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996; 49: 551–556.
- Parnes EL, Shapiro WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int.* 1991; 40: 1148.
- Pegues DA, et al. Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. *Kidney Int.* 1992; 42: 1232.
- Poldermans D, et al. Cardiac evaluation in hypotension-prone and hypotension-resistant dialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 56: 1905–1911.
- Popov D, et al. Pseudopulmonary embolism: acute respiratory distress in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 449–452.
- Raimann JG, et al. Metabolic effects of dialyzer glucose in chronic hemodialysis: results from a prospective, randomized crossover trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1559–1568.
- Reddan DN, et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2162–2169.
- Ritz E, et al. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transpl.* 1990; 5: 93–97.
- Roth VR, Jarvis WR. Outbreaks of infection and/or pyrogenic reactions in dialysis patients. *Semin Dial.* 2000; 13: 92–96.
- Santos SFF, Peixoto AJ. Sodium balance in maintenance hemodialysis. *Semin Dial.* 2010; 23: 549.
- Sav MY, Sav T, Senocak E, et al. Hemodialysis-related headache. *Hemodial Int.* 2014.
- Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1883–1898.
- Seukeran D, et al. Sudden deepening of pigmentation during haemodialysis due to severe haemolysis. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 997–999.
- Shah A, Davenport A. Does a reduction in dialysate sodium improve blood pressure control in haemodialysis patients? *Nephrology (Carlton).* 2012; 17: 358–363.
- Sherman RA, et al. Effect of variations in dialysis solution temperature on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1984; 4: 66–68.
- Sherman RA, et al. The effect of dialysis solution calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1986; 8: 244–227.
- Sherman RA, et al. The effect of red cell transfusion on hemodialysis-related hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: 33–35.
- Sherman RA, et al. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1988; 12: 37–39.
- Shimizu K, et al. Vasopressin secretion by hypertonic saline infusion during hemodialysis: effect of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 796–803.
- Silver SM, et al. Dialysis disequilibrium syndrome (DDS) in the rat: role of the «reverse urea effect». *Kidney Int.* 1992; 42: 161–166.
- Steuer RR, et al. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 525–532.
- Stiller S, et al. A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial.* 2001; 14: 337–347.
- Straumann E, et al. Symmetric and asymmetric left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal failure on long-term hemodialysis. *Clin Cardiol.* 1998; 21: 672–678.
- Sweet SJ. Hemolytic reactions mechanically induced by kinked hemodialysis lines. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 262–266.
- Tomson CRV. Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1538–1542.
- Trivedi H, et al. Effect of variation of blood flow rate on blood pressure during hemodialysis. ASN Annual Meeting, Philadelphia, PA. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 39A.
- Van der Sande FM, et al. Effect of dialysis solution calcium concentration on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 125–131.
- Van der Zee S, et al. Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis. *Kidney Int.* 2007; 71: 318–324.
- Wikström B, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3742–3747.
- Yalcin AU, et al. Effect of sertraline hydrochloride on cardiac autonomic dysfunction in patients with hemodialysis-induced hypotension. *Nephron Physiol.* 2003; 93: P21–P28.

Диализаторы могут быть использованы для одного и того же пациента неоднократно. Повторное их использование (реюз¹) может быть безопасным и эффективным. В связи со снижением стоимости биосовместимых высокопоточных (high-flux) диализаторов в США уменьшилась доля применяющих репроцессинг диализных центров с 78% (в середине 90-х гг.) до 50% в 2013 г. (47% пациентов) (Upadhyay, 2007; Neumann, 2013). Использовать повторно можно только капиллярные диализаторы с маркировкой изготовителя «для многократного использования».

I. ТЕХНОЛОГИЯ ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАЛИЗАТОРОВ (РЕПРОЦЕССИНГ). Для многократного использования диализаторов диализный центр должен строго следовать стандартам, установленным AAMI² – ANSI/AAMI RD47:2002/A1:2003). Эти стандарты включены в Руководство Medicare ESRD Facility Conditions for Coverage (ESRD Interpretive Guidance, V304–V368)³. Частично текст и язык документов Medicare⁴ отличается от таковых в документах AAMI. Однако центры CMS⁵ осуществляют контроль за соблюдением стандартов AAMI.

Хотя безопасный и эффективный репроцессинг может осуществляться вручную, все же преобладает использование автоматизированного оборудования. Производится несколько видов автоматизированных устройств. Некоторые из них могут обрабатывать сразу несколько диализаторов одновременно. При использовании автоматических устройств процессы очищения осуществляются в воспроизводимых условиях с набором тестов контроля качества (измерение общего объема капилляров и концевых элементов диализатора, коэффициента ультрафильтрации, а также тест на способность диализатора выдерживать повышение давления в отсеке крови). Автоматизированное оборудование также обеспечивает печать этикеток для диализаторов и проводит компьютерный анализ данных и результаты тестов.

¹ В настоящее время в РФ не применяется (прим. переводчика)

² AAMI – Association for the Advancement of Medical Instrumentation – независимая профессиональная ассоциация по надзору за разработкой и внедрением медицинской техники и технологий США

³ Свод требований к диализным центрам по условиям оплаты процедур в рамках Medicare

⁴ Medicare – федеральная программа медицинского страхования, которая среди прочего оплачивает оказание диализной помощи в США

⁵ CMS – centers for Medicare and Medicaid Services – Центры медицинского контроля Medicare и Medicaid

Любой медицинский руководитель, планирующий использовать ручной метод репроцессинга диализаторов, должен контролировать каждый этап процесса и каждый шаг контроля качества на предмет их соответствия существующим требованиям. С другой стороны, использование любого автоматизированного оборудования должно быть разрешено FDA⁶, процедурой 510(k). Это представление заявки в FDA с демонстрацией принципа работы оборудования, соответствия его отраслевым требованиям по эффективности и безопасности. В обязанности медицинского руководителя, использующего автоматизированное оборудование, входит четкое выполнение инструкций производителя.

Процесс повторного использования диализатора можно разделить на три этапа: подготовка к первому использованию, процедура диализа и мероприятия после диализа.

- A. **Подготовка к первому использованию.** Диализатор заносится в учетный документ, присваивается конкретному пациенту, маркируется его именем с определенной пометкой в случае наличия в диализном центре его однофамильца. Проводится процедура репроцессинга для измерения его общего объема. В ходе репроцессинга диализатор промывают, проверяют под давлением и заполняют дезинфицирующим средством.
- B. **Использование на диализе.** Перед использованием диализатора ответственный сотрудник должен произвести осмотр диализатора на предмет изменения его цвета, наличия протеканий, а также присутствия признаков значительного тромбирования капиллярных волокон. Руководитель отделения должен довести до сведения персонала критерии «значительного свертывания волокон», которыми необходимо руководствоваться. Надуксусная кислота, применяемая в качестве дезинфицирующего средства, не образует паров, поэтому ее эффективность зависит от прямого контакта с обрабатываемой поверхностью, и персонал должен проверить достаточность объема раствора для обеспечения прямого контакта. Это делается с помощью оценки уровня воздух–жидкость в горизонтальном положении диализатора. Обе крышки диализатора должны быть заполнены раствором по крайней мере на две трети. Ответственный сотрудник должен подтвердить, что в диализаторе именно дезинфектант, что он находился там достаточное количество часов, а также прохождение диализатором всех необходимых тестов. Наличие дезинфицирующего средства проверяется тест-полосками с соответствующей чувствительностью. Далее ответственный сотрудник заполняет диализатор физиологическим раствором и начинает рециркуляционное промывание с минимальной ультрафильтрацией, со скоростью потока по сектору крови не менее 200 мл/мин и скоростью потока диализирующего раствора – 500 мл/мин и более. Продолжительность такой промывки – 15–30 мин. При этом важно избегать попадания пузырьков воздуха в артериальную магистраль, поскольку присутствие их в полых волокнах может снизить эффективность вымывания дезинфектанта из диализатора. Во время промывки следует время от времени переворачивать диализатор для удаления воздуха из сектора диализата. После промывки с помощью чувствительных тест-полосок сотрудник должен убедиться, что диализатор, магистраль и флакон с физиологическим раствором не содержат дезинфектанта. Если

⁶ FDA – U.S. Food and Drug Administration – Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, регулятор контроля качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров, а также контроля за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.

сразу после завершения промывки диализатора по каким-либо причинам начало процедуры было задержано, то перед подключением пациента необходимо снова проверить диализатор на наличие в нем дезинфицирующего средства. Руководитель отделения должен установить возможный срок нахождения диализатора в аппарате после промывки, прежде чем он будет считаться непригодным для диализа без проведения повторного репроцессинга.

Перед началом процедуры отводится время для того, чтобы два сотрудника проверили диализатор по чек-листу и убедились в том, что все важные элементы подготовки к лечению конкретного пациента выполнены. Для повторного использования диализатора важно проверить принадлежность его конкретному пациенту, правильность выбора типа диализатора, длительность его контакта с дезинфицирующим средством, отсутствие в диализаторе дезинфектанта, а также информацию на этикетке, подтверждающую безопасное использование данного диализатора. По возможности на этом этапе должен присутствовать сам пациент. Оба сотрудника должны подписать карту безопасности.

- С. Мероприятия после диализа.** По окончании диализа производится возврат крови пациенту – таким образом, чтобы минимизировать ее остаток в диализаторе. Ответственный сотрудник транспортирует использованный диализатор на участок репроцессинга, убедившись, что его входные и выходные порты закрыты и перекрестного загрязнения других транспортируемых диализаторов не происходит. После этого диализаторы промывают, очищают, проверяют, дезинфицируют, осматривают, маркируют и хранят до следующего использования. Руководитель отделения должен установить правила проведения любых этапов репроцессинга диализаторов, если они не прописаны четко в стандартах AAMI или в инструкциях производителя по эксплуатации.

- 1. Постдиализная промывка диализаторов и обратная ультрафильтрация.** Для поддержания проходимости волокон мембраны и уменьшения тромбообразования кровь после диализа может быть удалена из диализатора с помощью гепаринизированного физиологического раствора. Сразу после отключения пациента от экстракорпорального контура можно повысить давление в секторе диализирующего раствора, чтобы освободить волокна мембраны от имеющихся в них сгустков крови. Если сразу после использования диализатор не может быть подвергнут репроцессингу, в течение двух часов он должен быть помещен в холодильник с контролируемой температурой (во избежание замерзания), согласно требованиям AAMI RD47:2002. Руководством центра должен быть установлен лимит времени, в течение которого диализаторы могут храниться в холодильнике, перед тем как будут повторно использованы или утилизированы. Обычно это период составляет от 36 до 48 часов с момента окончания диализа. Персонал может не охлаждать диализаторы, которые были промыты нестерильной водой, прошедшей очистку обратным осмосом. Несмотря на то что стандарты AAMI не требуют использования для промывки диализаторов стерильной воды, после контакта сектора крови с нестерильной жидкостью диализатор должен быть подвергнут репроцессингу как можно скорее.

- 2. Очищение.** Как правило, очищение производится в два этапа. Первый этап заключается в очистке и промывке диализатора и его крышек водой, прошедшей очистку обратным осмосом. На втором этапе производится ручная или автоматическая очистка и промывка волокон мембраны с использованием моющих средств.

- a. **Вода.** Вода, используемая для промывки и репроцессинга диализаторов, должна как минимум соответствовать стандартам AAMI. Существуют определенные предписания (ESRD Interpretive Guidance, V176–V278, 2008; ANSI/AAMI RD52: 2004), ссылающиеся на стандарты AAMI 2008 года. В 2008 г. был установлен верхний предел содержания бактерий в воде на уровне <200 КОЕ/мл, а уровень эндотоксина <2 Ед/мл. Соответственно, критическими уровнями, требующими вмешательства, были рабочие концентрации <50 КОЕ/мл и <1 Ед/мл. Это стандарты, на которые должны были опираться американские контролирующие органы. Однако в 2011 г. AAMI изменила максимально допустимое содержание бактерий в воде для репроцессинга диализаторов до <100 КОЕ/мл и уровня эндотоксина до <0,25 ед./мл, с критическими уровнями, требующими вмешательства, до <50 КОЕ/мл и <0,125 Ед/мл соответственно. Новые, более строгие ограничения также требуют более жестких методов микробиологического контроля и более длительных сроков инкубации для точного определения КОИ. По сведениям на 2014 г., данные стандарты AAMI все еще не были внедрены в практику контрольных органов США. Поэтому руководитель диализного отделения должен конкретизировать, что именно подразумевается под «стандартами AAMI». Как бы то ни было, вода как минимум должна соответствовать требованиям AAMI 2008 г.
- b. **Промывка и обратная ультрафильтрация.** Хотя данный процесс может быть начат посредством использования физиологического раствора с гепарином и без него, пока еще диализатор находится на аппарате (см. пункт I.C.1), все же чаще диализатор подсоединяется к специальному устройству, подающему воду, соответствующую стандарту AAMI, как в отсек крови, так и в отсек диализирующего раствора, в течение 20–30 минут. Во время промывки создается положительный градиент давления между сектором диализата и сектором крови, чтобы лучше очистить диализатор от стустков крови и остатков плазмы. Чтобы не допустить повреждения волокон мембраны, нельзя превышать порогового значения давления, обозначенного производителем.

На этом этапе персонал вручную проверяет и очищает торцевые крышки диализатора от липидов и стустков крови. Для диализаторов, у которых нет съемных крышек, есть вспомогательные устройства, которые используют воду, прошедшую очистку обратным осмосом для промывки. Если крышки съемные, то они и связанные с ним кольцевые уплотнения могут быть сняты, что позволяет осуществить прямое отмывание открытых концов пучка волокон.

Любая процедура вмешательства в сектор крови – риск перекрестного обсеменения диализаторов. К тому же вода по стандарту AAMI, даже 2011 года, не должна быть стерильной. В случае использования в процессе очистки вспомогательного оборудования работы на нем должны производиться только с одним диализатором с последующим его очищением соответствующим дезинфицирующим раствором. Если практика предусматривает возможность снятия торцевых крышек, то они и их кольцевые уплотнения должны быть продезинфицированы (в хлорсодержащем дезинфектанте или в надуксусной кислоте), прежде чем снова будут установлены на диализатор. Персонал должен позаботиться о том, чтобы не повредить концы открытого пучка волокон. Невыполнение правил на

этом этапе очистки диализатора часто являлось основной причиной развития бактериемии и пирогенных реакций.

Существующее поколение оборудования для репроцессинга диализаторов не может эффективно удалять большие количества кровяных сгустков и детрита из пучков половолоконных фильтров. Необходимо подвергать их предварительным процедурам очистки, как было описано ранее. Существует одна из современных установок (ClearFlux™ корпорации Novaflux, США), которая не требует промывки диализаторов нестерильной водой перед их репроцессингом. На этой установке очистка начинается с подачи через диализатор смеси сжатого воздуха и оригинального очистителя, эффективно удаляющего кровяные сгустки из концевых элементов мембран (Wol, 2005).

- c. **Обработка хлорсодержащими средствами.** Гипохлорит натрия, разбавленный до концентрации менее 0,06%, способен растворять белковые отложения, которые могут закупоривать полые волокна мембран диализатора. Этот раствор не должен содержать красителей и ароматизаторов и должен быть обозначен ЕРА (Американское агентство по защите окружающей среды) как средство, пригодное для очистки и дезинфекции.
 - d. **Надуксусная кислота.** Надуксусная кислота (смесь уксусной кислоты и перекиси водорода) – самое распространенное очищающее средство (по сведениям Американского комитета эпидемиологического надзора за медицинскими учреждениями – НИСРАС – 2008 г.). Оно существует в виде запатентованных форм и их более дешевых эквивалентов. Надуксусная кислота может не полностью удалять белковые отложения на мембране диализаторов.
3. **Проверка пригодности диализатора.** Данные мероприятия направлены на проверку целостности мембраны, оценку общего объема сектора крови и коэффициента ультрафильтрации диализатора. Тесты могут проводиться вручную или с помощью автоматизированных технологий.
 - a. **Тест давлением на герметичность.** Проверка мембраны на утечку крови проводится путем создания градиента трансмембранного давления и наблюдения за падением давления в секторе крови или его повышением в секторе диализирующей жидкости. Градиент давления может быть обеспечен путем подачи сжатого воздуха или азота в отдел крови диализатора или созданием вакуума со стороны диализирующей жидкости. Через неповрежденную увлажненную мембрану может протечь лишь минимальное количество воздуха; поврежденные же волокна мембраны обычно разрываются при создании трансмембранного градиента давления, обуславливая значительную протечку. С помощью таких тестов можно также выявлять дефекты уплотнительных колец, крышек, а также герметизирующего компонента диализатора.
 - b. **Проверка общего объема сектора крови (ОСК).** Данный тест позволяет косвенно оценить изменение клиренса мембраны для небольших молекул, таких как мочевины. Общий объем сектора крови измеряется путем продувки заполненного жидкостью сектора (волокон и полостей торцевых крышек) воздухом и измерения объема полученной жидкости. Каждый диализатор перед повторным использованием должен пройти измерение базового значения объема сектора крови. Изменение ОСК отслеживается также после каждого повторного использования диализатора. Умень-

шение ОСК на 20% соответствует падению клиренса мочевины на 10%, что является максимально допустимым снижением данного значения для дальнейшего его использования. Если при тестировании диализатора конкретного пациента для повторного использования не удается достичь целевых значений общего объема сектора крови, то это говорит о повышенном тромбообразовании в диализаторе и необходимости изменения дозы гепарина на диализе.

- c. **Проницаемость мембраны для воды (K_{UF} *in vitro*).** Коэффициент ультрафильтрации диализатора (K_{UF} см. главу 3) является показателем водопроницаемости мембраны, но косвенно определяет свойство мембраны переносить вещества с большой молекулярной массой. K_{UF} *in vitro* может быть определен путем измерения объема воды, проходящей через мембрану в единицу времени при заданных параметрах давления и температуры. Изменения в значении K_{UF} не влияют на эффективность ультрафильтрации во время диализа, поскольку современные аппараты с автоматизированным контролем ультрафильтрации компенсируют незначительные изменения водопроницаемости мембраны путем соответствующего изменения трансмембранного давления. Однако снижение K_{UF} обычно сопровождается снижением клиренса β_2 -микроглобулина.
- d. **Клиническое подтверждение.** Измерение диализанса натрия (кондуктометрически), который сопоставим с клиренсом мочевины во время проведения процедуры диализа, а также измерение клиренса других веществ – суррогатов мочевины являются допустимыми методами мониторинга производительности диализатора, согласно требованиям AAMI (RD47:2002). Такие измерения клиренса проводятся онлайн, во время процедуры диализа, и требуют обязательного учета и сохранения полученных показателей. При повторном использовании диализатора сравниваются эти данные или показатель общего объема сектора крови.

В рамках программы QAPI⁷ рекомендовано сопоставлять уровни Kt/V или ДСМ, измеренные лабораторным путем, с числом повторных использований диализатора для каждого пациента. Целью таких проверок является выяснение влияния многократного использования диализаторов на эффективность диализа.

- 4. **Дезинфекция и стерилизация диализаторов.** После очистки и промывки диализаторы должны подвергаться химической (дезинфекция) и физической (нагревание) обработке для уничтожения всех живых микроорганизмов. Дезинфекция высокого уровня отличается от стерилизации тем, что после нее могут быть не уничтожены споры. Однако современные стандарты требуют проведения лишь дезинфекции высокой степени. Стерилизацию же в условиях диализного отделения сложно выполнить в соответствии с существующими требованиями.
- a. **Дезинфицирующие средства.** После того, как диализатор был очищен, промыт и проверен, отсек крови и диализата заполняют дезинфектантом и выдерживают положенное время (см. пункт I.C.7). Надуксусная кислота – самое распространенное дезинфицирующее средство для обработки диализаторов. Формальдегид и глутаральдегид уже практически не применяются, поскольку требования OSHA (Американская администрация

⁷ QAPI – Quality Assurance / Performance Improvement – Программа обеспечения и улучшения качества и производительности

по надзору в сфере охраны труда) к процедурам с применением альдегидов предписывают соблюдение определенного комплекса мер по защите персонала.

- b. **Документирование присутствия дезинфектанта.** Наличие дезинфицирующего средства в диализаторе должно быть обеспечено производственным контролем, обязательно проверено по окончании репроцессинга и при подготовке его к повторному использованию (см. раздел I.B). Присутствие надуксусной кислоты проверяется тест-полосками. Если используется формальдегид, его концентрат (37%) подкрашивается одобренным для этой цели синим красителем, чтобы при его разведении получился голубой раствор, хорошо заметный внутри диализатора. В случае ручной системы репроцессинга на наличие дезинфектанта должен быть проверен каждый диализатор. При автоматизации процесса могут проверяться ежедневно только образцы.
- c. **Тепловая стерилизация.** Обработка диализаторов 1,5% раствором лимонной кислоты при 95 °C (Levin, 1995) или оригинальный метод с использованием воды, доведенной до 105 °C (Kaufman, 1992), являются безвредными альтернативными методами дезинфекции. Лабораторные исследования показали, что такие методы уничтожают споры микроорганизмов. Методы дезинфекции с использованием тепловой обработки с лимонной кислотой или без нее достаточно эффективны, однако они недоступны при автоматизации процесса, поэтому обременительны. Кроме того, тепловая стерилизация влияет на срок службы многих типов диализаторов, подвергающихся репроцессингу. Руководитель диализного центра, предпочитающий использование тепловых методов стерилизации, должен продемонстрировать их эффективность в своем центре, а также обеспечить надлежащий контроль качества и проверок процедур.
5. **Заключительный осмотр.** Тщательный осмотр диализатора персоналом должен проводиться по окончании повторного репроцессинга и еще раз перед подготовкой к диализу. Если диализатор не соответствует стандартам визуальной проверки (раздел I.B), он должен снова пройти процедуру репроцессинга или быть утилизирован в случае его повреждения или неэстетичного внешнего вида.
6. **Маркировка.** После того как персонал убедился в успешном прохождении тестирования диализатора, производится наклеивание на него соответствующей этикетки, не закрывающей имя пациента и маркировку изготовителя. На этикетке как минимум должны быть указаны: Ф.И.О. пациента, отметка о наличии в отделении однофамильца, количество повторных использований, базовое и текущее значение ОСК, дата и время последней процедуры репроцессинга и результаты пройденных тестов. Эта же информация и некоторые дополнительные детали должны быть зафиксированы в учетных документах по повторному использованию диализаторов. Там же должно быть зарегистрировано, если какой-нибудь диализатор не прошел проверку или был утилизирован. Такая информация содержит данные, которые используются контролирующими органами (QAPI) для оценки качества и соблюдения последовательности повторного использования диализаторов.
7. **Хранение.** После проверки и маркировки диализаторы должны храниться так, чтобы было легко контролировать порядок использования нескольких диализаторов, предназначенных одному и тому же пациенту. Температура в по-

мещении для хранения диализаторов очень важна, так как от нее зависит рекомендуемое время контакта диализатора с дезинфицирующим веществом. Надуксусная кислота имеет срок годности от 14 до 21 дня, который может сокращаться в присутствии остатков крови из-за снижения концентрации кислоты. Поэтому диализаторы, дезинфицированные надуксусной кислотой, необходимо подвергать повторной дезинфекции после 14 дней хранения. Неизвестно, сколько времени может храниться диализатор (даже при проведении повторных дезинфекций), прежде чем потребуются его утилизировать. Руководитель отделения должен установить сроки для повторной дезинфекции и утилизации хранящихся диализаторов.

II. КЛИНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. Когда повторное использование диализаторов проводится в соответствии с принятыми стандартами и соблюдением технологий, риски, связанные с данной процедурой, можно снизить до минимума и держать под контролем. Но даже в этом случае не обходится без возможных проблем. Персонал отдела репроцессинга диализаторов, возможно, является наименее контролируемым из всего диализного центра. В некоторых центрах обработка диализаторов проводится вне диализных центров. Результаты анализа данной практики контрольными органами США показали, что выявляется множество вопросов и проблем, связанных с невыполнением условий и стандартов репроцессинга (Port, 1995). Руководство центра должно принять решение об использовании технологии с учетом соотношения выгоды и рисков (Upadhyay, 2007).

A. Клиническая выгода, аргументы в ее пользу

1. **Стоимость.** Этот вопрос будет рассмотрен ниже, в разделе III.B.
2. **Реакции на первое использование диализатора и активация системы комплемента.** Реакции на диализатор, проявляющиеся беспокойством, болью в груди, кашлем, одышкой, гипоксемией и гипотензией, при повторном использовании диализаторов встречаются реже, хотя у некоторых пациентов имеется повышенная чувствительность даже к диализаторам, прошедшим многократную повторную обработку. Одной из причин повышенной чувствительности является биологическая несовместимость мембраны с кровью, «запускающая» активацию системы комплемента (по альтернативному пути) и секвестрацию лейкоцитов в системе малого круга кровообращения. В процессе использования диализатора на его мембране появляются белковые отложения. Многие методы репроцессинга, особенно с использованием надуксусной кислоты, не удаляют такого рода отложения в процессе очистки диализатора, что делает мембрану более биосовместимой в дальнейшем. При применении хлорсодержащих дезинфектантов (1% гипохлорит натрия) белковые отложения на мембране удаляются, что делает ее потенциально менее биосовместимой. Другие проявления могут быть вызваны истинной IgE-опосредованной анафилактической реакцией на остаточный этиленоксид, использующийся в процессе стерилизации диализаторов, а также на неспецифические компоненты, попадающие в кровь из магистрали или из диализатора. Во время подготовки диализаторов к использованию и при репроцессинге этиленоксид и другие вещества, применяющиеся при их производстве, должны быть тщательно удалены, что снижает вероятность нежелательных реакций пациента на диализе. Однако отказ от мембран из незамещенной целлюлозы и стерилизации этиленоксидом, а также появление новых синтетических, более биосовместимых мембран уменьшают по-

явление вышеуказанных реакций при одноразовом использовании диализаторов, снижая преимущества их повторного использования.

3. **Работа с биологическими опасными отходами.** Большинство учреждений, проводящих диализ, платят за утилизацию биологических отходов, стоимость которой рассчитывается по их весу. При повторном использовании диализаторов масса отходов и их упаковки значительно меньше. Это не только экономит деньги провайдера, но и снижает нагрузку на окружающую среду. С другой стороны, экологические проблемы есть и при повторном использовании диализаторов: для его проведения необходима вода и энергия, а химические вещества, используемые для очистки и дезинфекции диализаторов, попадают в канализацию. Многие организации по надзору за утилизацией отходов запрещают сливать формальдегид в канализацию, так как это повышает затраты на очистные сооружения для сточных вод. Использованные перчатки, тест-полоски, маски и защитные халаты также увеличивают объем отходов (Hoenich, 2005; Upadhyay 2007).

В. Клинические аргументы против повторного использования диализаторов

1. **Использование формальдегида.** Когда широко использовался формальдегид, поступали сообщения о пациентах с выявленными анти-N антителами в крови (Vanholder, 1988) и острыми «реакциями на формальдегид», проявляющимися жжением в месте нахождения иглы и зудом в области сосудистого доступа во время диализа.
2. **Заболеваемость и смертность.** Это самый спорный аспект повторного использования диализаторов. Большинство исследований многократного использования диализаторов проводилось в эру целлолозных мембран, когда более биосовместимые и более дорогие синтетические мембраны только начинали использоваться. На сегодняшний день все проведенные исследования имели наблюдательный характер с неизбежными рисками предвзятости и влияния сопутствующих факторов. Эти исследования не применимы к современной практике повторного использования диализаторов. До настоящего момента не проводилось больших контролируемых проспективных рандомизированных исследований многократного использования диализаторов по сравнению с их однократным использованием. В систематизированном обзоре имеющейся информации на эту тему (Galvao, 2012) авторы сделали вывод, что нет опубликованных данных, подтверждающих рост числа смертельных случаев при повторном использовании диализаторов по сравнению с их однократным использованием. Недавнее исследование с участием большой когорты диализных пациентов клиники DaVita (Bond, 2011) показало отсутствие негативного влияния многократного использования диализаторов на летальность. Другое небольшое исследование проводилось среди пациентов 23 диализных центров Fresenius, которым заменили диализаторы, проходившие репроцессинг с применением надуксусной кислоты, на одноразовые (Lacson, 2011). Оно показало относительное снижение доли смертельных случаев и уменьшение уровня маркеров воспаления после перехода пациентов на диализаторы одноразового использования. Ни одно из этих двух исследований не было включено в систематизированный обзор Galvao (2012).

В некоторых ранних исследованиях повторное использование диализаторов с применением формальдегида ассоциировалось с лучшими результатами диализа, чем при использовании надуксусной кислоты (Held, 1994).

Формальдегид, образующий пары, можно рассматривать как более надежное дезинфицирующее средство, чем надуксусная кислота, эффект которой зависит от наличия контакта с обрабатываемыми поверхностями. В ответ на предварительные исследования FDA потребовала изменения инструкций и введения более жестких требований при использовании надуксусной кислоты. В более поздних исследованиях, имеющихся в базе Medicare, не удалось выявить разницы между результатами использования формальдегида и надуксусной кислоты в репроцессинге диализаторов (Collins, 2004). Это говорит о том, что применение надуксусной кислоты, возможно, со временем расширится и усовершенствуется.

3. **Риск бактериального/пирогенного загрязнения диализаторов.** Бактериемия и пирогенные реакции могут быть результатом неправильного репроцессинга диализаторов. Вспышки пирогенных реакций чаще встречаются в диализных центрах, использующих репроцессинг. Вспышки случаев бактериемии, вызванных грамотрицательными бактериями, содержащимися в воде (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* или *Ralstonia pickettii*), крайне редко возникали в центрах при однократном использовании диализаторов, в то время как при повторном использовании – чаще. Распространенность подобных случаев неизвестна, потому что, вероятно из-за отсутствия массовости, о них никто не докладывал в федеральные органы здравоохранения. Источником данной проблемы, как правило, является вода, используемая для очистки и промывки диализаторов, а также вода для приготовления дезинфицирующих растворов. Особое внимание необходимо уделить водоподготовке (дезинфекция, состояние петли, скорость потока) (Hoenich, 2003). Любой этап процедуры репроцессинга, в котором посторонние вещества и/или нестерильная вода попадают в контур крови, является потенциальным источником перекрестного загрязнения. Надуксусная кислота менее эффективна для дезинфекции диализаторов со значительными остатками крови и белковыми отложениями. Бактерии, проникшие в тромбированные волокна, могут оказаться недоступными для дезинфекции, но вымыться в кровяное русло в ходе диализа.
4. **Риск возникновения анафилактических реакций при использовании надуксусной кислоты (перекиси водорода/уксусной кислоты) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).** Вспышка анафилактических реакций при повторном использовании диализаторов наблюдалась у пациентов, диализировавшихся на мембранах из купрофана и ацетатцеллюлозы, а также из полисульфона. Большинство этих пациентов принимали ингибиторы АПФ (Pegues, 1992). Повторное использование диализаторов, обработанных окислителями, такими как надуксусная кислота, может привести к появлению устойчивого отрицательного заряда на мембране со слоем белковых отложений, и таким образом, активировать фактор XII, кининоген, калликреин и вслед за этим брадикинин. Замедление разрушения брадикинина, индуцированное иАПФ, может провоцировать появление таких реакций. Аналогичные явления наблюдались при применении полиакрилонитриловых мембран, которые активировали образование брадикинина. В небольшой серии случаев реакции у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, появлялись, когда при репроцессинге диализаторов применялся 1% гипохлорит натрия, и исчезали, когда его использование прекращалось (Schmitter and Sweet, 1998). У пациентов с непонятными реакциями в начале диализа целесообразно проверить список

назначенных медикаментов на наличие ингибиторов АПФ, независимо от используемого дезинфектанта или технологии репроцессинга диализатора.

5. **Использование 1% гипохлорита натрия и реакция на использование обработанного им диализатора.** Во время рутинного диализа мембрана покрывается белковым слоем, что зачастую делает ее более биосовместимой. Повторная обработка диализаторов с применением хлорсодержащего дезинфектанта приводит к удалению белкового слоя, что может привести к ухудшению биосовместимости диализатора.
6. **Риск передачи инфекций.** Главное беспокойство вызывают гепатиты В и С, а также ВИЧ. Текущие условия оплаты Medicare требуют отказа от повторного использования диализаторов у пациентов с гепатитом В (V301) и указывают на необходимость проводить им лечение в отдельном диализном зале (V128). В соответствии с рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний CDC⁸ ВИЧ-инфицированные пациенты могут получать процедуры с повторным использованием диализаторов. Проведение диализа таким пациентам не требует отдельного зала. Руководитель центра все же может исключить их из программы повторного использования диализаторов, чтобы ограничить контакт медперсонала с ВИЧ-инфицированной кровью. В настоящее время центры CDC не требуют изолирования и исключения из программы диализа с повторным использованием диализаторов пациентов с гепатитом С. При лечении ВИЧ-инфицированных и пациентов с гепатитом С CDC предусматривает универсальные меры предосторожности для защиты персонала и других пациентов.
7. **Факторы снижения производительности диализатора**
 - а. **Клиренс мочевины.** При многократном использовании капиллярного диализатора его эффективность снижается из-за закупоривания белковыми отложениями волокон при предшествующем использовании. Однако если действующий объем волокон составляет не менее 80% от исходного значения (см. выше), то такой диализатор может обеспечивать клинически приемлемый клиренс мочевины. Исследование НЕМО подтвердило это и показало, что для большинства пациентов, получающих процедуры с использованием диализаторов, прошедших репроцессинг разными методами, снижение клиренса мочевины было умеренным (Cheung, 1999) – до 1,4–2,9% за 20 сеансов.
 1. **Дозирование гепарина.** Возможность повторного использования диализатора будет быстро уменьшаться, если производится неадекватная антикоагуляция гепарином. В одном исследовании отмечено увеличение возможной кратности повторного использования диализаторов при применении индивидуально подобранных доз гепарина (Ouseph, 2000). Адекватная гепаринизация не менее важна и при однократном использовании диализаторов.
 2. **Бикарбонатный диализирующий раствор с лимонной кислотой.** Бикарбонатный диализирующий раствор, содержащий небольшое количество цитрата вместо ацетата, способствует увеличению клиренса мочевины при повторном использовании диализаторов (Ahmad, 2005; Sands, 2012). Данное наблюдение может быть обусловлено связыванием (хелацией) кальция цитратом из диализирующего раствора, с последующим сни-

⁸ CDC – Centers for Disease Control and Prevention

жением активации факторов свертывания и тромбоцитов. Такой антикоагулянтный эффект имеет потенциальную эффективность и при однократном использовании диализаторов.

- б. **Клиренс β_2 -микроглобулина.** Белковые отложения на поверхности мембраны, не удаленные при репроцессинге, могут снизить ее способность к ультрафильтрации и к клиренсу молекул с большой молекулярной массой. Производительность высокопроницаемых диализаторов в отношении клиренса β_2 -микроглобулина может быть кардинально изменена, в зависимости от способа репроцессинга и вида мембраны (Cheung, 1999). Больше всего беспокоит факт падения клиренса β_2 -микроглобулина у высокопроницаемых целлюлозных мембран, прошедших репроцессинг с применением смеси надуксусной кислоты, перекиси водорода и уксусной кислоты, без цикла обработки хлорсодержащими дезинфектантами. Потеря в клиренсе не наблюдается при использовании в репроцессинге оборудования Novaflux, в котором применяется двухфазная, водно-воздушная смесь для промывки диализаторов, что сохраняет на высоком уровне проницаемость мембран для воды и клиренс молекул с большой молекулярной массой.
8. **Потери альбумина.** У некоторых диализаторов, прошедших обработку хлорсодержащими дезинфектантами, может наблюдаться повышенная проницаемость мембраны для альбумина, что коррелирует с числом пройденных процедур репроцессинга. Это характерно больше для высокопоточных мембран.

III. ДРУГИЕ ВОПРОСЫ

А. Нормативные аспекты

1. **Федеральное нормативное регулирование в США.** Существуют рекомендации Национального почечного фонда США (2007), которые полезно изучить медицинскому руководителю центра при создании программы повторного использования диализаторов. Условия оплаты Medicare (включая стандарты AAMI V304–V368, RD47:2002) содержат правила контроля за программой. Медицинский руководитель диализного центра несет ответственность за принятие решения о программе повторного использования диализаторов (V311). Данное решение должно быть отражено в протоколе администрации. Руководитель отвечает за обучение и компетентность персонала, проводящего репроцессинг (V308 ff). Врач-нефролог должен дать согласие на диализ своего пациента по программе повторного использования диализаторов (V311). Руководитель центра обязан приостановить программу (V382) при вспыхе побочных эффектов, которые можно связать с повторным использованием диализаторов (V382). Программа повторного использования диализаторов должна быть предметом постоянного анализа и мониторинга выделенным персоналом (QAPI) центра (V594, V626).
2. **Рекомендации производителей диализаторов однократного использования.** По причине широко распространенной в прошлом практики многократного использования диализаторов, обозначенных производителем «только для однократного использования», FDA разработала руководство, позволяющее производителям маркировать свои диализаторы как пригодные для повторного использования, а также рекомендовать для них наиболее подходящие методы репроцессинга и предоставлять информацию об их производительности

после 15 использований (FDA, 1995). Производители могли оставить пометку «только для одноразового использования».

3. **Повторное использование других одноразовых расходных материалов для диализа.** Контролирующими органами запрещено повторное использование переходников датчиков давления. Инструкции по повторному использованию магистралей были опубликованы AAMI в 2002 г. Однако данные мероприятия разрешаются только после разработки производителем специального протокола, одобренного FDA. В настоящее время такой продукции на рынке нет.
4. **Информированное согласие.** Не существует правил, требующих письменного согласия пациента на диализ с повторным использованием диализатора. Контролирующие органы обязуют медицинские учреждения предоставлять полную информацию пациентам и их родственникам (опекунам) об оказываемой помощи. Для лечения по программе повторного использования диализаторов пациенту необходимо предоставить письменно, в доступной для понимания форме, информацию, разъясняющую пользу и риски, а также содержащую обоснование этого метода. Пациент должен быть приглашен для участия в проверке в той мере, в которой он заинтересован, чтобы убедиться, что диализатор правильно идентифицирован и безопасен для реюза.
- B. **Стоимость.** Наиболее значимым аргументом в пользу многократного использования диализаторов является экономия, позволяющая приобретать диализаторы с большим коэффициентом массопереноса и с более биосовместимой мембраной. Данный аргумент стал менее актуальным, так как стоимость высокоэффективных, высокопроницаемых диализаторов уменьшилась. Кроме того, учитывая, что США являются основным рынком для диализаторов с маркировкой «для многократного использования», производители могут решить не идти на расходы по сертификации этих диализаторов только ради удовлетворения потребности рынка США. Это приводит к парадоксальному эффекту снижения номенклатуры диализаторов, доступных пациентам. Если диализный центр рассчитает всю стоимость репроцессинга диализатора, разница может оказаться небольшой. В то время как изначально диализаторы для многократного использования дороже одноразовых, средняя стоимость многократового диализатора снижается после каждого повторного использования, но не может быть ниже стоимости его репроцессинга, независимо от кратности использования. Стоимость репроцессинга включает в себя заработную плату и льготы для персонала, стоимость обучения процессу и ведению документации, повышение квалификации. Организаторы помощи также должны учитывать капитальные затраты на оборудование для репроцессинга и его амортизацию. Кроме того, на каждый цикл репроцессинга расходуется электроэнергия, вода, химические реагенты. Необходимо учитывать также стоимость расходных материалов для рутинных лабораторных тестов (например, тест-полоски, LAL-тест) и процедур для оценки качества и соблюдения последовательности репроцессинга диализаторов (QAPI).
- C. **Гарантии качества и улучшение производительности.** Программа повторного использования должна быть частью программы качества (QAPI), за которую несет ответственность медицинский директор центра (V594, V626). Полный контроль включает обязательную регистрацию обучения и повышения квалификации персонала, текущих проверок, аттестации, отчетов микробиологических исследований, анализа средних показателей кратности повторного использования,

причин исключения диализаторов из повторного использования, побочных эффектов, жалоб пациентов и событий, требовавших приостановки процесса. Требования подробно прописаны в стандартах ААМІ. Диализное отделение должно вести историю диализатора, от начала его использования до утилизации.

- D. **Обучение.** Для всего персонала, занимающегося репроцессингом, должен быть обеспечен полный курс обучения. Квалификация работника проверяется по каждому пункту учебной программы. Медицинский директор отвечает за процесс обучения и компетенции персонала (V308 ff).
- E. **Безопасность персонала и условия труда.** Следует подчеркнуть необходимость использования защитных очков и одежды, особенно там, где производится приготовление дезинфицирующих растворов. Эти рабочие зоны должны быть обеспечены адекватной приточно-вытяжной вентиляцией с дополнительными потолочными и специальными воздухозаборниками для формальдегида, расположенными ближе к полу. Время работы персонала с дезинфицирующими веществами регулируется агентством OSHA⁹. Стандарты 1990 г. предусматривают средневзвешенную по времени (TWA¹⁰) экспозицию для формальдегида в 1 ppm¹¹ (часть на миллион) и кратковременную экспозицию в 3 ppm. Максимальная концентрация для перекиси водорода установлена на уровне 1 ppm и 0,2 ppm для глютаральдегида. Пределы экспозиции для надуксусной кислоты OSHA не установлены.

Ссылки и рекомендованная литература

- Ahmad S, et al. Increased dialyzer reuse with citrate dialysate. *Hemodial Int.* 2005; 9: 264–267.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Reuse of Hemodialyzers*. Washington, DC: American National Standards Institute; 2002. ANSI/AAMI RD47.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Dialysis for Hemodialysis*. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2004. ANSI/AAMI RD52.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *AAMI Standards – Dialysis*. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2011.
- Bond TC, et al. Dialyzer reuse with peracetic acid does not impact patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1368–1374.
- Charoenpanich R, et al. Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient wellbeing. *Artif Organs.* 1987; 11: 123.
- Cheung A, et al. Effects of hemodialyzer use on clearances of urea and beta-2 microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 117–127.
- Collins AJ, et al. Dialyzer reuse-associated mortality and hospitalization risk in incident Medicare haemodialysis patients, 1998–1999. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1245–1251.
- ESRD interpretive guidance. 2008. <http://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/GuidanceforLawsAndRegulations/Downloads/esrdpgmguidance.pdf>.
- Fan Q, et al. Reuse-associated mortality in incident hemodialysis patients in the United States, 2000–2001. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 661–668.
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for hemodialyzer reuse labeling. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD. October 6, 1995. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM078470.pdf>. Last accessed 08/04/2014.
- Galvao F, et al. Dialyzer reuse and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2012; 35: 249–258.
- Gotch FA, et al. Effects of reuse with peracetic acid, heat and bleach on polysulfone dialyzers [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5: 415.
- Hakim RM, Friedrich RA, Lowrie EG. Formaldehyde kinetics in reused dialyzers. *Kidney Int.* 1985; 28: 936.

⁹ OSHA – Occupational Safety and Health Administration

¹⁰ TWA – time-weighted average

¹¹ 1 particles per million (ppm) = 1,2 мг/м³ для формальдегида

- Held PJ, et al. Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 692–708.
- HICPAC. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. 2008. http://www.cdc.gov/hicpac/disinfection_sterilization/13_06peraceticacidsterilization.html. Accessed March 3, 2014.
- Hoenich NA, Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial.* 2003; 16: 492–497.
- Hoenich NA, Levin R, Pearce C. Clinical waste generation from renal units: implications and solutions. *Semin Dial.* 2005; 18: 396–400.
- Kaplan AA, et al. Dialysate protein losses with bleach processed polysulfone dialyzers. *Kidney Int.* 1995; 47: 573–578.
- Kaufman AM, et al. Clinical experience with heat sterilization for reprocessing dialyzers. *ASAIO J.* 1992; 38: M338–M340.
- Kliger AS. Patient safety in the dialysis facility. *Blood Purif.* 2006; 24: 19–21.
- Lacson E, et al. Abandoning peracetic acid-based dialyzer reuse is associated with improved survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 297–302.
- Levin NW, et al. The use of heated citric acid for dialyzer reprocessing. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 1578–1585.
- Lowrie EG, et al. Reprocessing dialyzers for multiple uses; recent analysis of death risks for patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2823–2830.
- National Kidney Foundation task force on the reuse of dialyzers. *Am J Kidney Dis.* 2007; 30: 859–871.
- Neumann ME. Moderate growth for dialysis providers. *Nephrol News and Issues.* 2013; 27: 18.
- Ouseph R, et al. Improved dialyzer reuse after use of a population pharmacodynamics model to determine heparin doses. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 89–94.
- Pegues DA, et al. Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. *Kidney Int.* 1992; 42: 1232–1237.
- Pizziconi VB. Performance and integrity testing in reprocessed dialyzers: a QC update. In: AAMI, ed. *AAMI Standards and Recommended Practices*. Vol 3. Dialysis. Arlington, VA: AAMI; 1990: 176.
- Port FK. Clinical outcomes in patients with reprocessed dialyzers. Paper presented at: National Kidney Foundation Symposium on Dialyzer Reprocessing; November 3, 1995; San Diego, CA.
- Rahmati MA, et al. On-line clearance: a useful tool for monitoring the effectiveness of the reuse procedure. *ASAIO J.* 2003; 49: 543–546.
- Rancourt M, Senger K, DeOreo P. Cellulosic membrane induced leucopenia after reprocessing with sodium hypochlorite. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1984; 30: 49–51.
- Sands JJ, et al. Effects of citrate acid concentrate (Citrasate®) on heparin requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif.* 2012; 33: 199–204.
- Schmitter L, Sweet S. Anaphylactic reactions with the additions of hypochlorite to reuse in patients maintained on reprocessed polysulfone hemodialyzers and ACE inhibitors. Paper presented at: Annual Meeting of the American Society for Artificial Internal Organs; April 1998; New Orleans.
- Vanholder R, et al. Development of anti-N-like antibodies during formaldehyde reuse in spite of adequate predialysis rinsing. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: 477–480.
- Twardowski ZJ. Dialyzer reuse – part I: historical perspective. *Semin Dial.* 2006; 19: 41–53.
- Twardowski ZJ. Dialyzer reuse – part II: advantages and disadvantages. *Semin Dial.* 2006; 19: 217–226.
- Upadhyay A, Sosa MA, Javer BL. Single-use versus reusable dialyzers: the known and unknowns. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 1079–1086.
- US Renal Data System. *USRDS Annual Report*. Bethesda, MD: USRDS; 2004.
- Verresen L, et al. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int.* 1994; 45: 1497–1503.
- Wolff, SW. *Effects of Reprocessing on Hemodialysis Membranes* [doctoral thesis in chemical engineering]. Department of Chemical Engineering, Pennsylvania State University College of Engineering; 2005.
- Zaoui P, Green W, Hakim M. Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 receptor expression. *Kidney Int.* 1991; 39: 1020.

I. ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ КОНТУРЕ. Во время процедуры диализа кровь пациента контактирует с фистульными иглами, магистральями, воздушными ловушками, торцевыми крышками диализатора, с герметизирующим составом и мембраной. Эти поверхности в различной степени тромбогенны и могут инициировать образование тромбов, особенно в случае контакта крови с воздухом в воздушных ловушках. В результате формирование тромбов может вызвать окклюзию и нарушение функции экстракорпорального контура. Процесс образования тромба в экстракорпоральном контуре начинается с активации лейкоцитов и тромбоцитов, приводящей к блебингу и высвобождению богатых липидами микрочастиц на поверхности мембран, инициирующих образование тромбина и запускающих коагуляционный каскад, что ведет к дальнейшему образованию тромбина и отложению фибрина. Факторы, вызывающие тромбообразование в экстракорпоральном контуре, приведены в табл. 14.1.

A. Оценка коагуляции в процессе диализа

1. **Визуальный осмотр.** Признаки тромбообразования в экстракорпоральном контуре перечислены в табл. 14.2. Визуально оценить состояния контура лучше всего путем промывки системы физиологическим раствором с временным перекрытием притока крови.
2. **Давление в экстракорпоральном контуре.** Изменения показаний датчиков артериального и венозного давления в результате тромбирования в экстракорпоральном контуре зависят от локализации тромба. Преимущество исполь-

ТАБЛИЦА

14.1

Факторы, вызывающие тромбообразование в экстракорпоральном контуре

Низкая скорость кровотока

Высокий уровень гематокрита

Высокая скорость ультрафильтрации

Рециркуляция в сосудистом доступе

Трансфузия крови и ее компонентов в ходе процедуры

Инфузия липидов в процессе диализа

Наличие воздушных ловушек (экспозиция с воздухом, пенообразование, турбулентное течение крови)

14.2

Признаки тромбообразования в экстракорпоральном контуре

Чрезмерно темная кровь

Темные пятна и черные полосы в диализаторе

Наличие пены с последующим образованием тромбов в венозной ловушке

Быстрое заполнение кровью линий датчиков давления

Маятниковое движение крови (когда из-за тромба кровь после диализатора не может пройти в венозную ловушку и возвращается обратно)

Наличие сгустков крови под торцевой крышкой с артериального конца диализатора

зования магистралей с дополнительным отводом к датчику давления после насоса крови заключается в том, что разница между давлениями после насоса и венозной магистралей может служить индикатором места тромбоза. Увеличение разницы в давлении наблюдается, когда тромбирование ограничивается самим диализатором (повышенное давление после насоса, сниженное венозное давление). В случае наличия тромба в венозной ловушке или дистальнее ее одновременно повышается давление как после насоса крови, так и в венозной части магистралей. Если тромбообразование обширное, рост давления будет стремительным. Тромбирование или неправильное положение венозной иглы также приведет к повышению показателя венозного давления.

3. **Внешний вид диализатора после диализа.** Нередко после диализа в диализаторе имеется несколько тромбированных волокон и под торцевыми крышками находятся небольшие сгустки крови и белесые отложения (особенно у пациентов с гиперлипидемией). Более значительное тромбообразование в диализаторе должно быть документировано медицинским персоналом и послужить клиническим признаком для коррекции дозы антикоагулянта. Для стандартизации записей целесообразно классифицировать уровень тромбообразования на основе визуального определения процента тромбированных волокон в диализаторе. Так, если таких волокон <10% – это уровень 1; <50% – уровень 2; >50% – уровень 3.
4. **Измерение остаточного объема диализатора.** Если в диализном центре практикуется многократное использование диализаторов, то после каждой процедуры диализа используются автоматизированные или ручные методы определения потери части волокон вследствие их тромбоза. Для этого сравниваются объемы диализатора до и после процедуры. Диализаторы, предназначенные для многократного использования, обычно теряют менее 1% объема диализатора после каждого из первых 5–10 использований.

II. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ВО ВРЕМЯ СЕАНСА. Если при проведении 3–4-часовой процедуры гемодиализа антикоагулянты не применяются, частота тромбирования диализатора оказывается значимой (5–10%), и в этих случаях теряются диализатор и магистралей, а также 100–180 мл крови (совокупный объем заполнения диализатора и магистралей в экстракорпоральном контуре). Такой подход признается приемлемым у пациентов с высоким и средним риском антикоагулянт-индуциро-

ванного кровотечения, поскольку кровотечение у таких пациентов может привести к катастрофическим последствиям, таким пациентам диализ проводится без антикоагулянтов (см. далее). Однако для абсолютного большинства пациентов с небольшим риском развития кровотечений какой-либо вид антикоагуляции следует применять обязательно. При наличии программы повторного использования диализаторов адекватное применение антикоагулянтов – ключевой фактор для достижения планируемой кратности повторного использования.

В разных регионах мира, странах и даже отдельных диализных центрах существуют различные взгляды на то, какие антикоагулянты следует использовать на гемодиализе. Несмотря на целый ряд перспективных альтернатив, наиболее распространенным антикоагулянтом остается гепарин. В США в основном используется нефракционированный гепарин (НФГ), тогда как в Евросоюзе низкомолекулярный (фракционированный) гепарин (НМГ) является препаратом выбора в соответствии с Европейскими рекомендациями по наилучшей практике по гемодиализу (2002)¹. В незначительном числе диализных центров используют цитрат натрия и в особых случаях в качестве альтернативы – прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, гепариноиды (данапароид, фондапаринукс), простаноиды и нафамостат малеат (синтетический ингибитор протеолитических ферментов).

- III. ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ДИАЛИЗА.** Хотя важно понимать общие принципы, каким образом коагуляционные тесты можно использовать для мониторинга антикоагулянтной терапии, в США из экономических соображений, с учетом сравнительно низкого риска геморрагических осложнений в ходе диализа и регуляторных требований (необходимость сертификации локальной лаборатории), гепарин назначается эмпирически, без контроля коагуляции. У пациентов с повышенным риском кровотечения необходимость контроля антикоагуляции часто обходится проведением безгепаринового диализа.

Если же мониторинг проводится, то кровь для анализа берется из артериальной магистрали проксимальнее точки инфузии гепарина – для оценки коагуляционного статуса пациента, а не экстракорпорального контура. Трудно получить достоверные данные по пробам из венозного катетера, в котором может содержаться остаток гепариновой заглушки, поэтому этот подход используется очень редко (Hemmelder, 2003).

A. Тесты для мониторинга гепаринотерапии

- 1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).** Измеряется только при применении НФГ. Это наиболее часто используемый стационарный тест. Абсолютные значения результатов данного теста могут варьировать в широких пределах, поэтому во многих центрах результаты мониторинга выражают в виде отношения к контролю (APPT_r). Состояние резистентности к гепарину может быть ложным из-за повышенного уровня фактора свертываемости VIII. Удлинение исходного показателя АЧТВ может также наблюдаться из-за наличия в крови волчаночного антикоагулянта (Olson, 1998).
- 2. Частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) цельной крови.** Анализ похож на предыдущий, но он проводится непосредственно рядом с пациентом. Процесс коагуляции ускоряется добавлением 0,2 мл препарата Тромбофакс к 0,4 мл крови. Смесь помещается в нагреватель с температурой 37 °C на 30 с, после чего

¹ EBPG – European Best Practice Guidelines for Haemodialysis

пробирка с пробой наклоняется из стороны в сторону каждые 5 с – до образования кровяного сгустка. Увеличение ЧТВ имеет линейную зависимость от концентрации гепарина в крови (в диапазоне, применяемом для диализа). Данный метод не следует использовать при терапии НМГ.

3. **Активированное время свертывания (АВС).** Тесты ЧТВ и АВС похожи, но для ускорения процесса свертывания используется кремниевый песок. АВС-тест менее воспроизводим, чем ЧТВ-тест, особенно при низких концентрациях гепарина в крови. Устройства, которые автоматически покачивают пробирку и определяют момент образования кровяного сгустка, упрощают стандартизацию и повышают воспроизводимость обоих тестов – ЧТВ и АВС. Тест АВС используется только при терапии НФГ.
4. **Время свертывания крови по Ли–Уайту (ВСЛУ/LWСТ).** Тест Ли–Уайта производится путем добавления в пробирку 0,4 мл крови с последующим ее переворачиванием на 180° каждые 30 с, до образования кровяного сгустка. Важно, чтобы кровь была комнатной температуры. Недостатками теста Ли–Уайта являются длительное время до получения результата, затраты времени персоналом, низкая воспроизводимость метода. Тест Ли–Уайта – наименее предпочтительный из всех, применяемых во время диализа, и в настоящее время используется крайне редко.
5. **Активированный Ха фактор свертывания.** Активность Ха фактора свертывания может измеряться хромогенными либо функциональными методами. Результаты разных лабораторных тестов на анти-Ха активность отличаются, так как некоторые из них содержат экзогенно очищенный антитромбин (АТ), поэтому анти-Ха активность, измеренная лабораторно, не обязательно коррелирует с реальным биологическим эффектом (Greeves, 2002). Хотя эффективность НФГ можно контролировать по активности Ха фактора, обычно такие тесты проводятся в случаях терапии НМГ и гепариноидами, как правило, нацелены на пик анти-Ха активности 0,4–0,6 МЕ/мл во время процедуры диализа и <0,2 МЕ/мл в конце процедуры и сразу после нее.
6. **Ха-активированное время свертывания (Ха-АВС) цельной крови.** Данный тест был предложен для мониторинга антикоагуляции в ходе применения НМГ (Frank, 2004) как более чувствительный, чем традиционный тест АВС, но не получил широкого распространения в клинической практике.

IV. МЕТОДЫ АНТИКОАГУЛЯЦИИ

A. Нефракционированный гепарин (НФГ)

1. **Механизм действия.** Гепарин изменяет конформацию антитромбина, что приводит к быстрой инактивации факторов свертывающей системы крови, в особенности IIa. К сожалению, гепарин стимулирует агрегацию и активацию тромбоцитов, но этот нежелательный эффект компенсируется влиянием на связывание и активацию коагуляционных факторов на мембране тромбоцитов. Нежелательными побочными эффектами гепарина являются: зуд, анафилактикоидные реакции, алоpecia, остеопороз, гиперлипидемия, тромбоцитопения, а также повышенный риск кровотечений.
2. **Целевые значения времени свертывания крови.** Для больных, не склонных к повышенной кровоточивости, гепарин можно использовать свободно во время процедуры диализа, не опасаясь спровоцировать кровотечение. Эффект двух стандартных схем гепаринизации на время свертывания крови представлен на рис. 14.1. Целью является поддержание значений ЧТВ или АВС на 80% выше их исходных величин на протяжении большей части диализа.

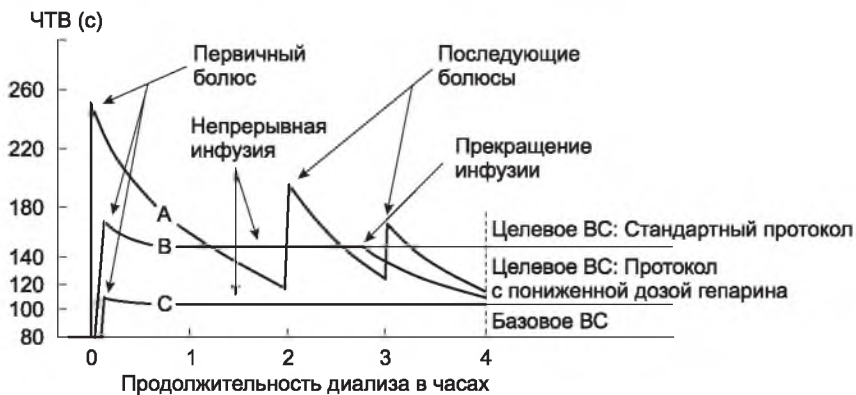


РИСУНОК 14.1. Влияние различных режимов гепаринизации на время свертывания: А – обычный режим: несколько болюсных введений гепарина; В – обычный режим: метод постоянной инфузии гепарина; С – осторожный режим: метод постоянной инфузии гепарина в пониженных дозах

за (табл. 14.3). Однако к концу процедуры время свертывания крови должно уменьшаться (только на 40% выше исходных значений ЧТВ или АВС) с целью снижения риска кровотечения из сосудистого доступа после удаления игл.

ТАБЛИЦА 14.3 Целевое время свертывания крови при диализе

Тест	Реагент	Базовое значение	Станд. протокол гепаринизации		Протокол с пониженной дозой гепарина	
			Требуемый диапазон		Требуемый диапазон	
			Во время диализа	В конце диализа	Во время диализа	В конце диализа
APPT ^r		1,0	2,0–2,5	1,5–2,0	1,5–2,0	1,5–2,0
ЧТВ	Actin FS	60–85 с	+80% (120–140)	+40% (85–105)	+40% (85–105)	+40% (85–105)
ABC ^a	Диатомит (кремнезем)	120–150 с	+80% (200–250)	+40% (170–190)	+40% (170–190)	+40% (170–190)
LWCT ^b	Не требуется	4–8 мин	20–30	9–16	9–16	9–16

^a Существуют различные методы определения АВС, и для некоторых из них базовые значения АВС значительно ниже (например, 90–120 с).

^b Базовые значения LWCT варьируют в широких пределах в зависимости от условий проведения теста.

Целевые значения времени свертывания крови по Ли–Уайту (LWCT) также приведены в табл. 14.3. В отличие от ЧТВ цельной крови или ABC целевое значение свертывания крови по Ли–Уайту во время диализа значительно выше, чем на 80% от его исходной величины, а в конце процедуры – выше, чем на 40% от исходных значений.

3. **Стандартные методы гепаринизации на диализе.** Для стандартного введения гепарина на диализе существуют два метода: первый подразумевает начальное болюсное введение гепарина в систему, после чего он подается постоянно путем инфузии; второй заключается в том, что после первого болюсного введения гепарин вводится повторными болюсами по мере необходимости. В качестве демонстрации приводим примеры назначения каждого из этих режимов.

Стандартная гепаринизация методом постоянной инфузии

Производится первичное болюсное введение гепарина в систему (например, 2000 ЕД). Его лучше производить через венозную линию, после чего промывать физраствором (а не в артериальную магистраль). При введении гепарина в артериальную магистраль поступающая из фистулы негепаринизированная кровь будет прокачиваться через экстракорпоральный контур, пока порция крови с введенным гепарином не пройдет через весь контур и антикоагулянтный эффект не развернется в системном кровотоке. Перед началом диализа необходимо подождать 3–5 минут для распределения гепарина, после чего можно начинать инфузию гепарина в артериальную часть контура (со скоростью, например, 1200 Ед/ч).

Стандартная гепаринизация единичной дозой или методом повторных болюсных введений

В данном случае вводится первичный болюс (например, 4000 ЕД). Затем по мере необходимости дополнительно подается по 1000–2000 ЕД.

В США, однако, методы гепаринизации значительно варьируют. В тех центрах, где предусмотрено многократное использование диализаторов, применяют большие дозы гепарина для максимального увеличения кратности их использования. В одних центрах ограничиваются одной дозой гепарина в начале процедуры (например, 2000 ЕД) без дальнейшего постоянного или болюсного введения, в других используют большой первичный болюс гепарина (75–100 Ед/кг), за которым следуют 500–750 Ед/ч путем инфузии. В настоящее время не проведено достаточного количества исследований, чтобы убедительно продемонстрировать оптимальный метод гепаринизации (Brunet, 2008).

- а. **Влияние массы тела на выбор дозы гепарина.** Хотя исследования фармакокинетики среди населения показали, что объем распределения гепарина растет с увеличением массы тела (Smith, 1998), многие диализные центры, как правило, не проводят коррекции доз гепарина для пациентов с массой тела в диапазоне от 50 до 90 кг. Другие центры корректируют как нагрузочную, так и поддерживающую дозы гепарина в соответствии с массой тела.
- б. **Эффект назначения пероральных антикоагулянтов на выбор дозы гепарина.** В настоящее время пожилые пациенты в соответствии с современными рекомендациями все чаще принимают варфарин и новые ингибиторы фактора свертывания крови Ха (апиксабан, ривароксабан), а также прямые ингибиторы тромбина (дабигатран). Эти новые вещества выводятся в основ-

ном почками, а значит, высока вероятность их накопления в организме диализных пациентов, что увеличивает риск кровотечений. Большинство пациентов, принимающих варфарин, с МНО $<2,5$ нуждаются, тем не менее, в применении антикоагулянтов на диализе. Однако для тех, кто имеет металлические протезы сердечных клапанов и МНО $>3,0$, гепаринизации на диализе, как правило, не требуется. Аналогично пациентам, принимающим аспирин и другие антиагреганты, требуются стандартные дозы гепарина, а для пациентов с тромбоцитопенией ($<50\,000 \times 10^9/\text{л}$) введение гепарина необходимо исключить или снизить. В настоящее время мало клинических данных об антикоагулянтах нового поколения, поэтому их рекомендуется принимать с осторожностью, особенно прямые ингибиторы тромбина и Ха фактора.

- c. **Когда прекращать инфузию гепарина.** Время полувыведения гепарина у диализных пациентов в среднем около 50 минут, хотя может колебаться от 30 минут до 2 часов. Если у пациента (со средним временем полувыведения гепарина 1 час) гепаринизация на диализе увеличивает ЧТВ или АВС на 80% от исходных значений, прекращение подачи гепарина в систему за 1 час до окончания процедуры приводит к требуемому уровню ЧТВ или АВС – на 40% выше исходных значений. При использовании венозных катетеров инфузию гепарина обычно продолжают до окончания процедуры диализа.
 - d. **Постдиализное кровотечение из мест пункции сосудистого доступа.** Если такое кровотечение происходит, помимо пересмотра дозы гепарина необходимо оценить сосудистый доступ (протез или фистулу) на наличие стеноза, так как повышенное давление в сосудистом доступе может быть причиной такого кровотечения. Следует также провести оценку правильности положения игл. Неправильная пункция протеза в одном и том же месте может привести к повреждению его стенки и кровотечению после удаления иглы независимо от того, как хорошо контролируется антикоагуляция.
 4. **Контроль тромбообразования при стандартной гепаринизации.** Редкое непреднамеренное тромбирование экстракорпорального контура, вполне возможно, и не требует изменения дозы гепарина на процедуре. Однако это является поводом для выяснения причины данного события. Чаще всего причина является устранимой (например, коррекция сосудистого доступа). Технические ошибки, перечисленные в табл. 14.4, следует регулярно обсуждать и не допускать их посредством соответствующего обучения персонала. Повторяющееся же тромбообразование в экстракорпоральном контуре требует пересмотра метода или дозы гепаринизации для данного пациента.
 5. **Кровотечение при стандартной гепаринизации.** Повышенный риск кровотечений при обычной гепаринизации составляет 25–50% у пациентов с высоким риском ЖКК (при наличии гастрита, язвы желудка и ангиодисплазии), после недавних оперативных вмешательств, при перикардите и тромбоцитопении. Кровотечения могут затрагивать центральную нервную систему, забрюшинное пространство и средостение. Склонность к кровотечениям усиливается дефектами функций тромбоцитов и эндотелия, связанными с уремией.
- В. Режим гепаринизации малой дозой**
1. **Общие комментарии.** Режим легкой гепаринизации рекомендуется пациентам с незначительным риском развития кровотечений, но несущим хронический и затяжной характер, когда безгепариновый диализ оказался неэффективен

14.4

Технические факторы, приводящие к тромбообразованию в экстракорпоральном контуре

Подготовка диализатора

Наличие воздуха в диализаторе в результате нарушения техники его заполнения при подготовке к процедуре
 Недостаточное заполнение сегмента магистрали для инфузии гепарина

Назначение гепарина

Неправильная установка параметров гепаринового насоса и скорости инфузии гепарина
 Неправильная загрузочная доза
 Задержка включения гепаринового насоса
 Закрытый зажим на магистрали инфузии гепарина
 Недостаточный промежуток времени между введением загрузочной дозы гепарина и началом системной гепаринизации

Диализный контур

Перегиб выходной (венозной) магистрали

Сосудистый доступ

Неадекватная скорость кровотока из-за неправильного расположения катетера/иглы или тромбоза
 Чрезмерная рециркуляция в доступе из-за неправильно расположенной иглы или жгута
 Частая остановка кровотока из-за сигналов тревоги аппарата

из-за частого тромбирования. При мониторинге гепаринизации путем контроля ЧТВ или АВС целевое время свертывания крови (см. табл. 14.3 и кривую С на рис. 14.1) определяется как повышенное на 40% от исходного значения. Целевое время свертывания крови по Ли–Уайту приведено в табл. 14.3. Если основное время ЧТВ или АВС пациента оказывается больше 140% от средних исходных значений в диализном центре, лучше все же использовать безгепариновый диализ или метод регионарной цитратной антикоагуляции.

2. **Техника легкой гепаринизации с пониженными дозами.** Введение болюса гепарина с последующей постоянной инфузией – лучший метод гепаринизации, так как позволяет избежать подъемов и падения времени свертывания крови, неизбежных при повторном болюсном введении. Алгоритм таков:
 - определить исходные значения времени свертывания крови (ЧТВ или АВС);
 - ввести болюс с дозой гепарина 750 ЕД;
 - через 3 минуты проверить значение ЧТВ или АВС;
 - если необходимо, ввести болюс повторно для достижения ЧТВ или АВС более 40% от их исходных значений;
 - начать диализ с инфузии гепарина со скоростью 600 ЕД в час;
 - контролировать время свертывания крови каждые 30 минут;
 - установить дозу гепарина для поддержания ЧТВ или АВС на уровне более 40% от их исходных значений;
 - продолжать инфузию гепарина до конца диализа.
- С. **Осложнения, связанные с применением гепарина.** Помимо кровотечений это повышение липидов в крови, тромбоцитопения, а также повышение риска развития гипеоальдостеронизма и нарастание гиперкалиемии, особенно у пациентов со

значительной остаточной функцией почек. Некоторые пациенты могут жаловаться на выпадение волос.

1. **Уровень липидов крови.** Гепарин активирует липопротеинлипазу и тем самым может стать причиной повышения уровня триглицеридов в крови. Низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) связан с высокими дозами гепарина.
2. **Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ).** Существует два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При I типе ГИТ уменьшение числа тромбоцитов зависит от времени экспозиции и дозы гепарина и отвечает на снижение дозы. При II типе ГИТ наблюдаются агглютинация тромбоцитов и парадоксальные артериальные и/или венозные тромбозы, что происходит в результате выработки антител – иммуноглобулинов G (IgG) или M (IgM) – к комплексу «гепарин – тромбоцитарный фактор 4», и чаще встречается при применении бычьего, а не свиного гепарина, и реже при использовании НМГ. Учитывая частоту распространения ГИТ в недиализной популяции, остается загадкой, почему данный вид тромбоцитопении не встречается чаще у пациентов на диализе. Диагностика ГИТ второго типа осуществляется методом иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA) на выявление антител к комплексу «гепарин – тромбоцитарный фактор 4» (АТ-ПФ4-гепарин) в сочетании с тестом на нарушение агрегации тромбоцитов.

НМГ не следует применять на диализе при наличии ГИТ, потому что часто наблюдается перекрестная реакция этих препаратов с АТ-ПФ4-гепарин. В качестве альтернативных антикоагулянтов можно использовать прямой ингибитор тромбина – аргатробан (Tang, 2005) и гепариноиды – данапарин и фондaparинукс (Naase, 2005). Варфарин не следует применять, пока число тромбоцитов не восстановится до $150\,000 \times 10^6/\text{л}$, имеется риск возникновения некроза кожи и гангрены конечностей, если препарат используется в острой стадии ГИТ (Srinivasan, 2004).

3. **Зуд.** Гепарин может вызывать локальный кожный зуд при подкожном введении, поэтому высказывались предположения, что он может быть также причиной зуда и других аллергических реакций во время диализа. С другой стороны, НМГ используются для лечения зуда при наличии красного плоского лишая в связи с подавлением активности гепариназы Т-лимфоцитов (Hodak, 1998). Нет доказательств, что удаление гепарина из экстракорпорального контура существенно улучшает течение уремического зуда.
 4. **Анафилактические реакции** – см. главу 12.
 5. **Гиперкалиемия.** Гепарин-индуцированная гиперкалиемия как результат подавления гепарином синтеза альдостерона хорошо описана в литературе. Считается, что у диализных больных с олигурией альдостерон обеспечивает желудочно-кишечный механизм выведения калия (Hottelart, 1998).
 6. **Остеопороз.** Длительное применение гепарина может привести к остеопорозу.
- Д. Безгепариновый диализ**
1. **Общие комментарии.** Безгепариновый диализ – это метод выбора для пациентов с активным кровотечением или высоким риском его развития, а также для тех, у кого есть противопоказания к применению гепарина (например, аллергия на гепарин). Показания к безгепариновому диализу приведены в табл. 14.5. Из-за простоты и безопасности метода в настоящее время многие центры используют его у всех пациентов при проведении процедур в отделениях интенсивной терапии. Важно тщательное заполнение системы для

14.5

Стратегия антикоагуляции: показания к диализу без гепарина

Перикардит

Недавнее хирургическое вмешательство, особенно с риском развития кровотечения:

- операции на сосудах и сердце
- офтальмологические операции (на сетчатке или по поводу катаракты)
- пересадка почки
- нейрохирургия
- операции на паращитовидной железе

Коагулопатия

Тромбоцитопения

Кровоизлияния в мозг

Активное кровотечение

Рутинное применение диализа у пациентов с острой патологией многими центрами

минимального контакта крови с воздухом, что предотвращает тромбообразование в экстракорпоральном контуре. Необходимо также использовать наименее длинные магистрали, устранить возможные участки застоя крови или ее турбулентности, которые обычно возникают при резком изменении внутреннего диаметра просвета магистрали, а также в трехходовых коннекторах. Кроме того, охлаждение диализирующего раствора помогает снизить активацию тромбоцитов.

2. **Процедура проведения безгепаринового диализа.** Существует множество разных методик, но все они похожи на приведенную ниже.
 - а. **Промывка экстракорпорального контура раствором гепарина** (не проводится в случае имеющейся у пациента гепарин-индуцированной тромбоцитопении). Для промывки системы используется физраствор, содержащий 3000 ЕД/л гепарина, чтобы он мог покрыть внутренние поверхности магистралей и мембраны диализатора и смягчить тромбогенный ответ. Чтобы гепарин не попал в системный кровоток, необходимо вытеснить гепарин-содержащий раствор из системы либо кровью пациента, либо чистым физраствором в начале диализа.
 - б. **Относительно высокая скорость кровотока.** Скорость кровотока следует установить достаточно высокой – на уровне 300–400 мл/мин при хорошей переносимости. Если же высокая скорость противопоказана из-за риска развития дисбаланса-синдрома (маленький пациент, очень высокий преддиализный уровень мочевины), можно применить серию ультракоротких (например, часовых) процедур диализа с перерывами на изолированную ультрафильтрацию. Кроме того, следует попробовать использовать диализаторы с небольшой площадью мембраны и/или уменьшить скорость потока диализирующего раствора. Как правило, двухпросветные диализные катетеры способны обеспечить достаточную скорость кровотока для эффективного безгепаринового диализа.
 - с. **Периодическая промывка физраствором.** Мнения по поводу этой методики противоречивы: одно из исследований показало, что периодическая промывка системы может способствовать свертыванию крови (возможно,

из-за попадания пузырьков воздуха) (Sagedal, 2006). Основной целью такой промывки является возможность осмотра диализатора на наличие сгустков крови с целью своевременного прекращения диализа или замены диализатора. Также кое-кто полагает, что периодическая промывка физраствором снижает тромбообразование и уменьшает риск тромбоза.

Методика: быстро промывать диализатор 250 мл физраствора, переключив входную магистраль, каждые 15 минут. Частота промываний может быть снижена или увеличена по необходимости. Рекомендуется контролировать объем физраствора, используемого для промывки диализатора (и поступающего в пациента), и соответственно, корректировать объем ультрафильтрации.

- d. **Материал мембраны диализатора.** Молекула гепарина имеет высокий отрицательный электрический заряд и может адсорбироваться на поверхности мембраны диализатора; этот эффект был использован для производства мембран с гепариновым покрытием. Сообщалось, что такие диализаторы позволяют проводить безгепариновый диализ или диализ со сниженными дозами гепарина (Evenepoel, 2007).
 - e. **Площадь поверхности мембраны.** Теоретически большая площадь поверхности мембраны ассоциируется с повышенным риском тромбообразования, особенно при низкой скорости потока крови по наружным волокнам диализатора. Дизайн диализаторов с меньшей площадью поверхности мембраны обеспечивает более высокий поток по наружным волокнам диализатора, поэтому их использование предпочтительнее.
 - f. **Ультрафильтрация и гемодиализация.** Слишком высокий объем ультрафильтрации способствует гемоконцентрации и повышает риск тромбоцитарно-мембранных реакций, что приводит к тромбообразованию в диализаторе.
 - g. **Трансфузия компонентов крови или введение липидов.** Считается, что проведение трансфузий через входную магистраль экстракорпорального контура повышает риск тромбообразования во время диализа.
- Е. Бикарбонатный диализирующий раствор с небольшим содержанием цитрата (Citrasate™).** Небольшое количество лимонной кислоты используется вместо уксусной в качестве агента, повышающего pH. После смешивания кислотного и основного концентратов с водой полученный раствор содержит 0,8 ммоль/л (2,4 мЭкв/л) цитрата. Это небольшое количество цитрата образует с кальцием комплексное соединение, что подавляет коагуляцию крови и активацию тромбоцитов на поверхности мембраны диализатора. Это приводит к улучшению его клиренса и увеличивает кратность его повторного использования (Ahmad, 2005). Такой тип диализирующего раствора может применяться вместе с пониженной дозой гепарина или для безгепаринового диализа. Концентрация цитрата в нем достаточно низкая, так что мониторинг уровня ионизированного кальция не требуется.

V. ДРУГИЕ МЕТОДЫ АНТИКОАГУЛЯЦИИ

- A. **Применение низкомолекулярного гепарина (НМГ).** Фракции НМГ (молекулярная массой 4000–6000 Да) получают химическим разложением, ферментацией или просеиванием исходного гепаринового сырья с молекулярной массой 2000–25 000 дальтон. НМГ подавляет фактор Ха, фактор XIIa и калликреин и лишь в незначительной степени тромбин и факторы IX и XI, поэтому частичное тромбопластиновое и тромбиновое время увеличиваются на 35% только в течение

первого часа, а далее повышаются незначительно, что снижает риск кровотечений.

Гемодиализ с использованием НМГ в качестве единственного антикоагулянта был изучен в длительных исследованиях и показал свою безопасность и эффективность. Пролонгированный период полувыведения НМГ позволяет достичь антикоагуляционного эффекта введением одной дозы в начале диализа, хотя дробное дозирование может быть предпочтительным при продолжительных сеансах диализа. НМГ по сравнению с НФГ имеет большую биодоступность и меньшую неспецифическую способность к связыванию с эндотелием, белками плазмы и тромбоцитами. Таким образом, НМГ начинает действовать быстрее НФГ и в меньшей степени активизирует тромбоциты и лейкоциты (Aggarwal, 2004), а также не способствует формированию фибринового осадка на внутренней поверхности диализатора. Учитывая, что НМГ имеет меньшую молекулярную массу, некоторая часть дозы может быть потеряна при его введении в систему до диализатора, особенно при проведении гемодиализации (Sombolos, 2009).

Препараты НМГ доступны в США, но на диализе широко не используются из-за большей стоимости и регуляторных аспектов. Доза НМГ обычно выражается в единицах аХаICU (анти-Ха фактора, единицах института Шой). Имеется несколько различных НМГ, отличающихся молекулярной массой, периодом полувыведения и относительной активностью по отношению к факторам Ха и XIIa. Характеристики доступных НМГ и их средние начальные дозы приведены в табл. 14.6. Меньшие дозы следует использовать для пациентов с умеренным риском развития кровотечений. Антикоагуляционные тесты при применении НМГ рутинно не проводятся, поскольку анализ на анти-Ха активность труднодоступен. В одном предварительном исследовании набор для оценки анти-Ха активности у постели пациента показал многообещающие результаты для препарата тинзапарин (Pauwels, 2014). Потенциальные преимущества НМГ, как отмечалось ранее, включают простоту его применения и более предсказуемые результаты; НМГ могут снижать риск развития остеопороза, вызываемого длительным использованием НФГ (Lai, 2001). Европейские рекомендации по лучшей клинической практике склонны отдавать предпочтение НМГ над НФГ.

1. **Анафилактические реакции на болюсное введение НМГ.** Так называемый синдром первого использования (см. главу 12) наблюдается при применении не толь-

14.6

Наиболее распространенные препараты НМГ

Название	Молекулярная масса (Да)	Степень анти-Ха/IIa активности	Типичная болюсная доза при диализе
Далтепарин	6000	2,7	5000 ME
Надропарин	4200	3,6	70 ME/кг
Ревипарин	4000	3,5	85 ME/кг
Тинзапарин	4500	1,9	1500–3500 ME
Эноксапарин	4200	3,8	0,5–0,8 мг/кг

ко НФГ, но и НМГ. Если у пациента имеет место подобная реакция, то она будет проявляться на любой гепарин. Из-за выраженного отрицательного заряда молекулы гепарина при прохождении гепаринизированной крови через диализатор могут образовываться брадикинин и анафилатоксины (С3а и С5а), приводящие к гипотензии (Kishimoto, 2008). Это объясняет клинические ситуации, когда пациент с вероятной аллергией на гепарин не переносит процедуру с болюсным введением, но успешно диализируется методом постоянной инфузии гепарина (De Vos, 2000).

2. **Кровотечения.** У пациентов с ХБП, получающих НМГ, одновременный прием клопидогреля и аспирина часто осложняется кровотечениями (Fagoog, 2004).
- В. **Гепариноиды (данапароид и фондапаринукс).** Данапароид – это смесь из 84% гепарина, 12% дерматана и 4% хондроитина сульфата. Препарат действует преимущественно на фактор Ха, следовательно, проконтролировать его эффективность можно с помощью анализов на анти-Ха активность. Период полувыведения данапароида при почечной недостаточности увеличивается, так что иногда приходится проводить мониторинг его анти-Ха активности до следующей процедуры диализа. Для пациентов с массой тела более 55 кг рекомендуется нагрузочная доза данапароида 750 МЕ, а для пациентов с меньшей массой доза может быть уменьшена до 500 МЕ. Последующие дозы титрируются до достижения анти-Ха активности от 0,4 до 0,6 после болюсного введения. В 10% случаев данапароид может вступать в перекрестные реакции с ГИТ-антителами. Совсем недавно были разработаны синтетические пентасахариды, такие как фондапаринукс, которые не вступают в перекрестные реакции с ГИТ-антителами. Обычная преддиализная доза фондапаринукса – 2,5–5,0 мг. Поскольку препарат также имеет продолжительное время полувыведения, во избежание накопления гепариноидов в организме проводится мониторинг их анти-Ха активности для поддержания целевой преддиализной концентрации на уровне $\leq 0,2$ МЕ/мл. При гемодиализации увеличиваются потери как данапароида, так и фондапаринукса, поэтому может потребоваться увеличение дозы.
- С. **Регионарная (в высокой концентрации) цитратная антикоагуляция.** Альтернативой безгепариновому диализу может являться антикоагуляция крови в экстракорпоральном контуре путем снижения в нем концентрации ионизированного кальция (кальций необходим для процесса коагуляции). Снижение концентрации ионизирующего кальция в крови экстракорпорального контура осуществляется путем инфузии в артериальную магистраль раствора тринатриевого цитрата (который связывает кальций) и применением диализирующего раствора, не содержащего кальций. Для предупреждения возврата пациенту крови с очень низким содержанием ионизированного кальция производится обратный процесс методом инфузии хлорида кальция в венозную магистраль. Около одной трети поступившего в систему цитрата диализируется и выводится, а остальные две трети быстро метаболизируются в организме. Преимущество регионарной цитратной антикоагуляции над безгепариновым диализом состоит в следующем: а) тромбообразование наблюдается крайне редко; б) не требуется высокой скорости потока крови. Основные недостатки данного метода – необходимость обеспечения двух инфузионных систем (для цитрата и кальция) и мониторинга уровня ионизированного кальция в плазме. Из-за того что при метаболизме цитрата натрия образуется бикарбонат, уровень последнего в плазме крови значительно повышается. Поэтому регионарную цитратную ан-

тикоагуляцию следует применять с осторожностью у пациентов, склонных к алкалозу. При постоянной антикоагуляции таким методом во избежание метаболического алкалоза следует снизить уровень бикарбоната в диализирующем растворе, например, до 25 ммоль (van der Meulen, 1992). Регионарная цитратная антикоагуляция не получила широкого применения для интермиттирующего хронического гемодиализа, но достаточно популярна при продленных процедурах. Теоретически одним из преимуществ такого метода является предотвращение активации и дегрануляции тромбоцитов (Gritters, 2006).

- D. Ингибиторы тромбина.** Аргатробан – синтетический пептид, производный аргинина, действует как прямой ингибитор тромбина, метаболизируется в печени. Препарат лицензирован для лечения пациентов с ГИТ. Во время гемодиализа проводится его болюсное введение в количестве 250 мкг/кг с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин или 6–15 мг/ч (Murray 2004), с титрованием дозы до достижения АЧТВ 2,0–2,5. Его инфузия, как и гепарина, должна быть прекращена за 20–30 минут до окончания диализа с целью предотвращения чрезмерного кровотечения из мест пункции фистулы. Аргатробан незначительно выводится при высокопоточном диализе или гемодиализации, так как способен связываться с белками, но для пациентов с болезнями печени требуется снижение дозы (Greinachre 2008). Похожий препарат, мелагатран, использовался как антикоагулянт посредством добавления к диализирующему раствору, но эта терапия остается на стадии эксперимента (Flanigan, 2005).

Лепирудин – рекомбинантный препарат гирудина, необратимо ингибирует тромбин. Выводится из организма почками, поэтому у диализных пациентов наблюдается увеличение периода его полувыведения. Загрузочная доза лепирудина при хроническом гемодиализе – 0,2–0,5 мг/кг (5–30 мг). Препарат выводится при гемодиализации и при использовании высокопроницаемых диализаторов на ГД (Benz, 2007). Считается, что у одной трети пациентов вырабатываются гирудиновые антитела, что усиливает антикоагуляционный эффект. Подбор болюсной дозы лепирудина производится путем оценки уровня АРРТг перед последующей процедурой диализа, в стремлении к показателю менее 1,5 для предотвращения его накопления. Поскольку АРРТг не коррелирует с концентрацией лепирудина в плазме, разработаны тесты для контроля терапевтической концентрации препарата на уровне 0,5–0,8 мкг/мл. Риск развития кровотечений – основной при применении лепирудина. Препарат не имеет антитота, поэтому в случае развития осложнений может потребоваться свежезамороженная плазма или концентрат фактора VIIa. Лепирудин иногда может вызывать анафилактические реакции. Бивалирудин – прямой ингибитор тромбина, период полувыведения которого гораздо меньше, чем у лепирудина. Обычная скорость его инфузии – 1,0–2,5 мг/ч (0,009–0,023 мг/кг/ч); целевое значение АРРТг – около 1,5–2,0.

- E. Простаноиды.** Простагландин (PGI₂) и его аналог эпопростенол – мощные антикоагулянты, блокирующие цАМФ. Препараты могут применяться для регионарной антикоагуляции на диализе у пациентов с риском кровотечений. Хотя PGI₂ является сильным вазодилататором, риск гипотензии можно снизить, начав инфузию с дозы препарата 0,5 нг/кг/мин, затем постепенно увеличивая ее до 5 нг/кг/мин, переключившись после начала диализа на системную инфузию, поскольку 40% дозы теряется с диализатом.
- F. Нафамостата малеат.** Нафамостата малеат – ингибитор протеаз с коротким периодом полувыведения, который может применяться в качестве регионарного ан-

тикоагулянта. Наибольший опыт накоплен в Японии, сначала рекомендуется болюсное введение дозы 20 мг, а затем – инфузия, начиная со скорости 40 мг/ч с последующей корректировкой дозы для поддержания целевого значения АРРТ_г на уровне 1,5–2,0 или АВС в пределах 140–180 секунд.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Aggarwal A. Attenuation of platelet reactivity by enoxaparin compared with unfractionated heparin in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1559–1563.
- Ahmad S, et al. Increased dialyzer reuse with citrate dialysate. *Hemodial Int*. 2005; 9: 264.
- Apsner R, et al. Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 557.
- Benz K, et al. Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes, implications for clinical use. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 470–476.
- Brunet P, et al. Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a haemodialysis session. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 789–795.
- Caruana RJ, et al. Heparin-free dialysis: comparative data and results in high-risk patients. *Kidney Int*. 1987; 31: 1351.
- De Vos JY, Marzoughi H, Hombrouckx R. Heparinisation in chronic haemodialysis treatment: bolus injection or continuous homogeneous infusion? *EDTNA ERCA J*. 2000; 26 (1): 20–21.
- European Best Practice Guidelines. V.1–V.5 Hemodialysis and prevention of system clotting (V.1 and V.2); prevention of clotting in the HD patient with elevated bleeding risk (V.3); heparin-induced thrombocytopenia (V.4); and side effects of heparin (V.5). *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (suppl 7): 63.
- Evenepoel P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 642–649.
- Farooq V, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 531.
- Flanigan MJ. Melagatran anticoagulation during haemodialysis – 'Primum non nocere'. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1789.
- Frank RD, et al. Factor Xa-activated whole blood clotting time (Xa-ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1552.
- Gotch FA, et al. Care of the patient on hemodialysis. In: Cogan MG, Garovoy MR, (eds). *Introduction to Dialysis*, 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1991.
- Gouin-Thibault I, et al. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf*. 2005; 28: 333.
- Greaves M. Control of anticoagulation subcommittee of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis: limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and standardization committee communications on behalf of the control of anticoagulation subcommittee of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 163–164.
- Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 819–829.
- Gritters M, et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 153.
- Haase M, et al. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 444.
- Handschin AE, et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts *in vitro*. *Br J Surg*. 2005; 92: 177.
- Hemmelder MH, et al. Heparin lock in hemodialysis catheters adversely affects clotting times: a comparison of three catheter sampling methods [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 729A.
- Ho G, et al. Use of fondaparinux for circuit patency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 525–526.
- Hodak E, et al. Low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 564.
- Hottelart C. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs*. 1998; 22: 614–617.
- Kishimoto TK, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2457–2467.
- Krummel T, et al. Haemodialysis in patients treated with oral anticoagulant: should we heparinize? *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 906–913.

- Lai KN, et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2001; 24: 447.
- Lim W, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3192.
- McGill RL, et al. Clinical consequences of heparin-free hemodialysis. *Hemodial Int*. 2005; 9: 393.
- Molino D, et al. In uremia, plasma levels of anti-protein C and anti-protein S antibodies are associated with thrombosis. *Kidney Int*. 2005; 68: 1223.
- Murray PT, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004; 66: 2446.
- Olson JD, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 782–798.
- Ouseph R, et al. Improved dialyzer reuse after use of a population pharmacodynamics model to determine heparin doses. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 89.
- Pauwels R, et al. Bedside monitoring of anticoagulation in chronic haemodialysis patients treated with tinzaparin. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1092–1096.
- Sagedal S, et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 444.
- Schwab SJ, et al. Hemodialysis without anticoagulation: one year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding. *Am J Med*. 1987; 83: 405.
- Smith BP, et al. Prediction of anticoagulation during hemodialysis by population kinetics in an artificial neural network. *Artif Organs*. 1998; 22: 731.
- Sombolos KI, et al. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional haemodialysis. *Haemodial Int*. 2009; 13: 43–47.
- Srinivasan AF, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Int Med*. 2004; 164: 66.
- Tang IY, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 231.
- Van Der Meulen J, et al. Citrate anticoagulation and dialysate with reduced buffer content in chronic hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1992; 37: 36–41.
- Wright S, et al. Citrate anticoagulation during long term haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 6: 396–402.
- Zhang W, et al. Clinical experience with nadroparin in patients undergoing dialysis for renal impairment. *Hemodial Int*. 2011; 15: 379–394.

Продленная заместительная почечная терапия

Бун Ви Тео, Дженифер С. Мессер, Хорнг Рюэй Чуа,
Присцилла Хау и Севаг Демиржан

Чаще всего из продленных¹ процедур ЗПТ (CRRT²) у пациентов в критических состояниях применяются продленный гемодиализ и продленная гемодиализация. Кроме них популярны еще два метода пролонгированной интермиттирующей ЗПТ (PIRRT³): длительный низкоэффективный гемодиализ и длительная низкоэффективная гемодиализация. Продленная гемодиализация и медленная продленная ультрафильтрация также применяются, но гораздо реже.

I. НОМЕНКЛАТУРА И ТЕРМИНОЛОГИЯ. В данной книге для продленного гемодиализа применяется сокращение C-HD, какой бы тип сосудистого доступа (артериовенозный – AV или вено-венозный – VV) ни использовался; продленная гемодиализация обозначается C-HF; а комбинация этих двух процедур – продленная гемодиализация – обозначается C-HDF. Раньше после этих аббревиатур ставились еще буквы AV или VV, обозначающие тип сосудистого доступа, так что для гемодиализа они выглядели как CAVHD или CVVHD, для гемодиализации – как CAVH или CVVH, и для гемодиализации – как CAVHDF или CVVHDF. Но сегодня в большинстве процедур используется доступ на основе центральных венозных катетеров, поэтому добавление букв VV в аббревиатуры стало излишним. Медленная продленная ультрафильтрация обозначается как SCUF⁴, а длительный низкоэффективный гемодиализ и длительная низкоэффективная гемодиализация – SLED⁵ и SLED-F соответственно. SLED и SLED-F относятся к пролонгированной интермиттирующей ЗПТ (PIRRT). Стандартный интермиттирующий гемодиализ обозначается аббревиатурой IHD или более общим понятием – IRRТ⁶ (интермиттирующая заместительная почечная терапия), поскольку такая терапия не всегда является только гемодиализом.

A. Различия между C-HD, C-HF и C-HDF. В каждой из этих процедур используется медленная постоянная перфузия крови из артериального или венозного доступа через фильтр. В табл. 15.1 приводится сравнение данных техник.

¹ Синонимы в русскоязычной медицинской литературе – непрерывных, продолженных, постоянных (*Прим. переводчика*)

² CRRT – continuous renal replacement therapy

³ PIRRT – prolonged intermittent renal replacement therapies

⁴ SCUF – slow continuous ultrafiltration

⁵ SLED – sustained low-efficiency hemodialysis

⁶ IRRТ – intermittent renal replacement therapies

ТАБЛИЦА
15.1

Сравнение техник CRRT

	IHd	SLED	SCUF	C-HF	C-HD	C-HDF
Проницаемость мембраны	Варирует	Варирует	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая
Антикоагуляция	Короткая	Продолжительная	Постоянная	Постоянная	Постоянная	Постоянная
Скорость потока крови (мл/мин)	250–400	100–200	100–200	200–300	100–300	200–300
Скорость потока раствора (мл/мин)	500–800	100	0	0	16–35	16–35
Фильтрат (л/день)	0–4	0–4	0–5	24–96	0–4	24–48
Заместительный раствор (л/день)	0	0	0	22–90	0	23–44
Насыщение эффлюента (%)	15–40	60–70	100	100	85–100	85–100
Механизм клиренса	Диффузия	Диффузия	Конвекция (минимальная)	Конвекция	Диффузия	Диффузия + конвекция
Клиренс мочевины (мл/мин)	180–240	75–90	1,7	17–67	22	30–60
Продолжительность процедуры (ч)	3–5	8–12	Варирует	>24	>24	>24

C-HD — пролонный гемодиализ; C-HF — пролонная гемофильтрация; C-HFD — пролонная гемодиофильтрация; IHd — интермиттирующий гемодиализ; SCUF — медленная пролонная ультрафильтрация; SLED — длительный низкоэффективный гемодиализ.

Источник: Metha RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int.* 2005; 67: 781–795.

1. **Продленный (непрерывный) гемодиализ (С-НД).** При использовании данного метода (рис. 15.1) диализирующий раствор непрерывно, с малой скоростью проходит через соответствующий отсек диализатора. При С-НД растворенные в плазме вещества выводятся из нее преимущественно за счет диффузии. Объем ультрафильтрации, как правило, небольшой (3–6 л в день) и обычно ограничивается излишком жидкости в организме, подлежащим выведению.
2. **Продленная гемофильтрация (С-НФ).** В данной технике (рис. 15.2) диализирующий раствор не используется. Вместо этого на входе или выходе гемофильтра производится инфузия большого объема (25–50 л в день) замещающего раствора (режимы преддилюции и постдилюции соответствен-

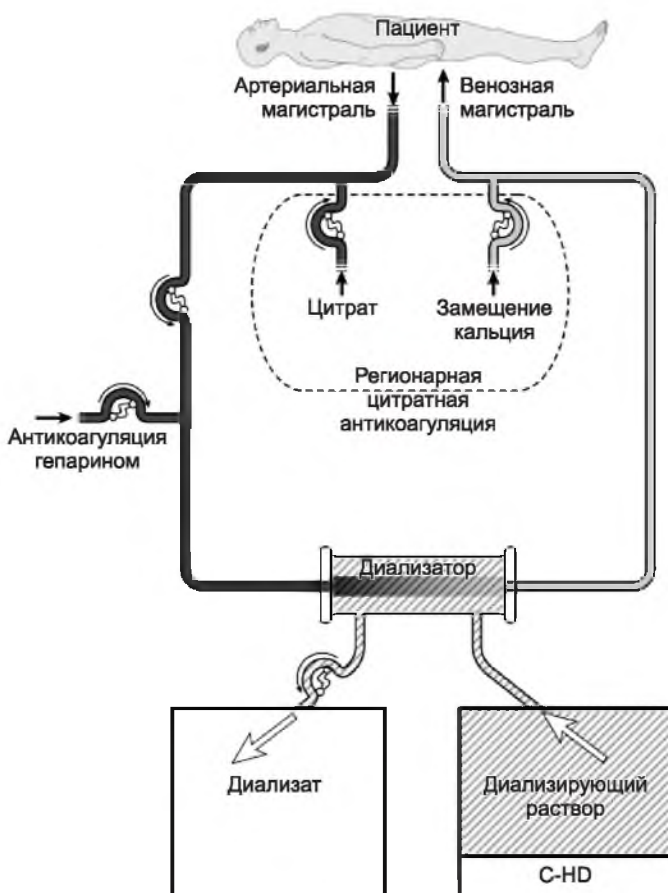


РИСУНОК 15.1. Типичный контур для проведения продленного гемодиализа. Проиллюстрировано применение гепаринизации либо регионарной цитратной антикоагуляции. При медленной продленной ультрафильтрации контур тот же, но диализирующий раствор не используется

но). При С-HF объем ультрафильтрации равен сумме объемов замещающего раствора и излишков удаляемой из организма жидкости, поэтому он гораздо больше, чем при С-HD.

3. **Продленная гемодиализация (С-HDF).** По сути, это комбинация С-HD и С-HF (рис. 15.2). Диализирующий раствор используется, но замещающий раствор также подается либо в артериальную, либо в венозную часть экстракорпорального контура. Дневной объем ультрафильтрации равен сумме использованного замещающего раствора и удаленной из организма жидкости. Обычно объем замещающего раствора при С-HDF примерно равен половине объема, используемого при С-HF, однако совокупный объем диализа-

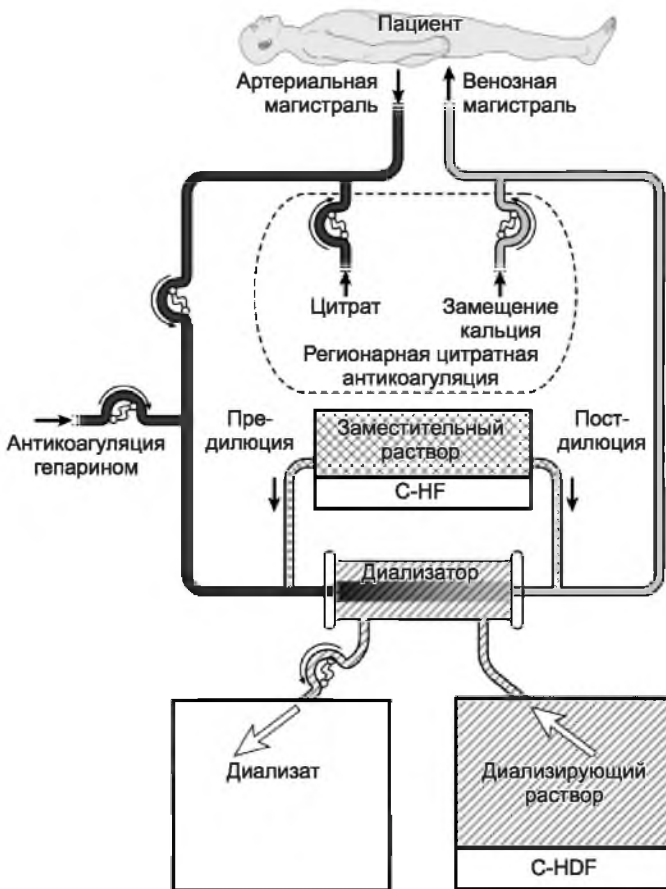


РИСУНОК 15.2. Типичный контур для проведения продленной гемофильтрации (CHF) и продленной гемодиализации (С-HDF), где заместительный раствор может подаваться в режиме предилюции или постдилюции, либо с использованием обоих режимов одновременно. При С-HDF гемодиализ применяется одновременно с С-HF. Проиллюстрировано применение гепаринизации либо регионарной цитратной антикоагуляции

та («отработанной» жидкости) при C-HDF, то есть суммы замещающего и диализирующего растворов плюс удаленной из организма жидкости, близок к объему ультрафильтрата при C-HF, который складывается только из замещающего раствора и удаленной из организма жидкости.

4. **Медленная продленная ультрафильтрация (SCUF).** Контур для SCUF похож на те, что применяются при C-HD и C-HF, однако не используется ни замещающий, ни диализирующий раствор. Дневной объем ультрафильтрации небольшой – примерно, как при C-HD, то есть 3–6 л.

8. **Длительный низкоэффективный гемодиализ и длительная низкоэффективная гемодиалитрация (SLED и SLED-F).** SLED – это разновидность IHD с длительной (6–10 часов) процедурой и малыми скоростями потоков крови и диализирующего раствора. Обычно скорость потока крови (BFR) около 200 мл/мин, а диализирующего раствора – 100–300 мл/мин. Для данной техники могут применяться стандартные аппараты для гемодиализа, если они способны обеспечивать малые скорости потоков крови и диализирующего раствора, для этого в некоторых машинах потребуется обновление программного обеспечения. Один и тот же диализный аппарат, используемый днем для стандартного гемодиализа, ночью можно использовать для SLED, и диализных медсестер несложно обучить методике SLED, что дает экономию на тренингах. SLED позволяет предоставлять диализ с преимуществами CRRT в тех учреждениях, где есть хронический гемодиализ, но при этом нет оборудования и персонала для проведения CRRT. При SLED-F потребуется дополнительная инфузия замещающего раствора, если в диализном аппарате не предусмотрена функция ГДФ-онлайн (Marshall, 2004).

II. **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ CRRT В СРАВНЕНИИ С IRRТ.** Потенциальные преимущества различных методов CRRT, а также SLED приведены в табл. 15.2. Среди них более низкая скорость удаления жидкости, а также лучший контроль азотемии по сравнению со стандартным IHD. Несмотря на, казалось бы, очевидные преимущества продленных процедур, несколько рандомизированных исследований не предоставили никаких доказательств, что применение CRRT при острой почечной недостаточности улучшает выживаемость по сравнению с IHD (Rabindranath, 2007). Однако в большинстве исследований пациенты в критическом состоянии не подвергались обычному IHD. Рекомендации KDIGO 2012 г., касающиеся лечения острого по-

15.2 Потенциальные преимущества продленных процедур

1. Лучшая гемодинамическая переносимость; меньшие изменения осмоляльности плазмы.
2. Лучший контроль азотемии, электролитов и также кислотно-основного состояния; коррекция отклонений при их появлении; стабильность химического состава.
3. Высокая эффективность выведения излишков жидкости из организма (после операций, при отеке легких или ОРДС).
4. Облегчает возможность введения парентерального питания и обязательных внутривенных препаратов (вазопрессоров и инотропов) благодаря неограниченному объему инфузии за счет продленной ультрафильтрации.
5. Меньшее влияние на внутричерепное давление.
6. Появление новых, более удобных аппаратов для пользователей.

вреждения почек (AKI⁷), предлагают (с уровнем доказательности 2B) использовать CRRT вместо стандартной IRRТ для гемодинамически не стабильных пациентов, а также предлагают применять CRRT для лечения AKI у пациентов с острым повреждением мозга или других причин повышения внутричерепного давления или генерализованного отека мозга (KDIGO AKI, 2012). Впрочем, в данных рекомендациях оговаривается, что использование пролонгированных IRRТ процедур, таких как SLED или SLED-F, может быть не менее эффективным при лечении гемодинамически не стабильных пациентов, чем CRRT, однако указывается на недостаточное количество исследований, сравнивающих CRRT с продолжительными IRRТ процедурами. В некоторых из ранних сравнительных исследований (Van Berendoncks, 2010; Marshall 2011) авторы полагают, что результаты пролонгированных IRRТ процедур схожи с результатами CRRT, и при этом достигается существенная экономия затрат.

III. ЗАТРАТЫ НА ОБОРУДОВАНИЕ И ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА. Применение пролонгированных процедур требует от медицинских сестер в отделениях интенсивной терапии знания техники их проведения. В отделениях, где высока текучесть кадров и где пролонгированные процедуры проводятся нечасто, более подходящим может быть применение интермиттирующих методов, таких как SLED. Однако в тех медучреждениях, где помощь оказывается в больших объемах и пролонгированная терапия входит в стандартный перечень диализных процедур, их проведение может помочь в решении задач по контролю жидкости, удалению токсинов и обеспечению питания у наиболее тяжелых пациентов.

IV. РАЗЛИЧИЯ В КЛИРЕНСЕ МОЛЕКУЛ С МАЛОЙ И БОЛЬШОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ МЕЖДУ С-HD, С-HF И С-HDF

A. Клиренс растворенных в крови веществ при С-HD. При С-HD, когда скорость кровотока (QB) 50–200 мл/мин или больше, а скорость потока диализирующего раствора (QD) обычно 25–30 мл/мин, клиренс мочевины и других молекул с малой молекулярной массой определяется главным образом QD. Как правило, QB при С-HD должна быть, как минимум, в три раза больше QD. При такой малой QB и таком высоком соотношении QB к QD диализат на выходе из диализатора оказывается почти на 100% насыщенным мочевиной и другими веществами с малой молекулярной массой. Клиренс мочевины, таким образом, определяется объемом ультрафильтрата, складывающимся из объема диализирующего раствора и объема выводимой из организма жидкости.

Стандартный QD на входе в диализатор равен 20–25 мл/кг в час, что соответствует 23–29 мл/мин для человека весом 70 кг. Если для примера взять QD в 26 мл/мин, то при его стопроцентном насыщении это будет соответствовать клиренсу мочевины в 26 мл/мин и расходу раствора около 37 л в день. Если прибавить к этому объему 3 л выводимых за день излишков жидкости, мы получим дневной объем УФ и клиренс мочевины $37 + 3 = 40$ л. В терминах кинетики мочевины эти 40 л соответствуют уже знакомому нам параметру $K \times t$. Для пациента с объемом распределения мочевины 40 л приведенное выше назначение будет соответствовать $Kt/V = 40/40 = 1,0$, или около 7,0 в неделю. Это значительно больше эквивалентного недельного Kt/V по мочеvine, равного примерно 2,7

⁷ AKI – acute kidney injury

при стандартном трехразовом интермиттирующем гемодиализе – ИНД (расчет эквивалентного недельного Kt/V по мочеvine приведен в главе 3).

- В. Клиренс растворенных веществ при С-НФ.** Принцип очищения крови при С-НФ базируется исключительно на конвекции. При прохождении крови через гемофильтр градиент трансмембранного давления между пространством крови и ультрафильтратом заставляет воду из плазмы крови фильтроваться через высокопроницаемую мембрану. Проходя через мембрану, вода вымывает и увлекает с собой малые (не связанные с белками) и большие (если позволяет размер пор мембраны) молекулы, тем самым обеспечивая их удаление из крови. Удаленный ультрафильтрат замещается сбалансированным раствором электролитов, который подается либо во входящую магистраль гемофильтра (преддилюция), либо в отводящую (постдилюция). Обычно инфузия замещающего раствора производится со скоростью примерно 20–25 мл/кг в час. Если используется постдилюция, «дренирующая жидкость» из гемофильтра почти на 100% насыщена мочевиной.

- 1. Фильтруемая фракция плазмы.** Это часть удаленной плазмы, прошедшей через гемофильтр. Она может быть вычислена делением скорости ультрафильтрации на скорость потока плазмы, которая равна скорости кровотока (QB) $\times$ $(1 - Hct)$, где Hct – гематокрит. Например, если $QB = 150$ мл/мин, а $Hct = 33\%$, то скорость потока плазмы будет $0,67 \times 150 = 100$ мл/мин. Если скорость ультрафильтрации 25 мл/мин, то фильтруемая фракция равна $25/97$, то есть 25%. По эмпирическим правилам, фильтруемую фракцию плазмы следует поддерживать на уровне 25% или ниже, во избежание гемоконцентрации, скопления эритроцитов и белков плазмы в гемофильтре. Из-за такой чрезмерной концентрации засоряются поры мембраны, что, в свою очередь, может повлиять на эффективность УФ, снизить коэффициент просеивания, а также спровоцировать тромбообразование. Если в режиме постдилюции требуется высокая скорость подачи замещающего раствора, во избежание гемоконцентрации и поддержания фильтруемой фракции на уровне ниже 25%, необходимо увеличить скорость кровотока (QB) выше обычных 150 мл/мин.
- 2. Режим преддилюции.** Другой способ поддержания низкого уровня фильтруемой фракции плазмы – использование режима преддилюции. В этом режиме концентрация мочевины в ультрафильтрате несколько меньше (обычно 80–90% от ее уровня в плазме), однако он позволяет повысить скорость потока замещающего раствора, увеличивая общий клиренс молекул со средней молекулярной массой. Рекомендуется использовать преддилюцию в случаях, когда запланированный объем УФ составляет более 25 л в день. Преддилюция также проводится, если исходная вязкость крови несколько повышена (например, при гематокрите $>35\%$). Некоторые специалисты рекомендуют комбинацию пре- и постдилюции.
- 3. Расчет дилюционного эффекта в режиме преддилюции.** В качестве примера предположим, что скорость потока замещающего раствора 25 мл/мин, а $QB = 150$ мл/мин. Доля растворенных в крови веществ, подлежащих удалению, на входе в гемофильтр будет равна $25/(150 + 25) = 14\%$. Если предположить также, что в день расходуется 35 л замещающего раствора и выводится 5 л излишков жидкости, то дневной объем УФ будет около 40 л. В режиме постдилюции ($K \times t$) будет 40 л. А в режиме преддилюции ($K \times t$) будет примерно на 15% меньше, то есть 34 л, и поэтому, предположив, что $V = 40$ л, ежедневный

индекс Kt/V при С-НФ будет примерно $40/40 = 1,0$ (при постдилюции) или $34/40 = 0,85$ (при преддилюции).

- C. **Клиренс мочевины при С-HDF.** При С-HDF сумма скорости потока диализирующего раствора, скорости инфузии замещающего раствора, а также скорости удаления излишков жидкости, как правило, устанавливается на уровне скорости потока диализата на выходе из фильтра при С-HD или при С-HDF в режиме постдилюции. Расчеты клиренса аналогичны приведенным выше. Клиренс малых молекул при С-HDF примерно тот же, что и при С-HD и С-НФ, если дневные объемы УФ имеют сравнимые значения.
- D. **Сравнение клиренса молекул с малой и средней молекулярной массой при С-НФ и С-HD.** При С-HD оттекающий диализат не сильно насыщен веществами с большей молекулярной массой, поскольку они имеют меньшую скорость диффузии в растворе и меньшую скорость переноса через диализную мембрану. При С-НФ, напротив, ультрафильтрат плазмы почти полностью насыщен веществами как с низкой, так и со средней молекулярной массой, поскольку скорость выведения данных веществ конвекцией из плазмы примерно одинаковая. Таким образом, С-НФ более эффективна, чем С-HD, в плане выведения токсинов с большей молекулярной массой, включая пептиды, некоторые антибиотики и витамин B_{12} . Использование теоретических преимуществ С-НФ является довольно сложно технически реализовать на практике, поскольку требует объема ультрафильтрации >25 л у пациентов, которым невозможно обеспечить высокий QV для предотвращения гемоконцентрации. Также при высоких скоростях потока замещающего раствора очень сложно поддерживать водный баланс. При больших объемах С-НФ любое уменьшение QV приводит к временному повышению гемоконцентрации в фильтре, увеличивающей риск тромбообразования. С другой стороны, С-HD легко осуществим при расходе диализирующего раствора 50 л в день. По этой причине С-HD становится более популярной терапией в рутинной практике, ну а если требуется увеличить выведение средних молекул, дополнительно используется замещающий раствор (С-HDF).
1. **Площадь поверхности мембраны и клиренс веществ с молекулярной массой выше средней:** В одном исследовании *in vitro* клиренса таких молекул при С-НФ по сравнению с С-HD на двух мембранах разной площади (0,4 и 2 м²) были получены парадоксальные результаты: при большей площади мембраны данный клиренс был схожим для С-HD и С-НФ, а при меньшей площади мембраны он был хуже для С-НФ, чем для С-HD (Messer, 2009). Было высказано предположение, что в режиме С-НФ загрязнение компонентами белка сильнее повлияло на производительность мембраны меньшей площади. Данные результаты демонстрируют, что высокие скорости подачи замещающего раствора при небольшом размере гемофильтра могут быть малоэффективны для увеличения клиренса молекул с массой выше средних.

V. СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП

- A. **Вено-венозный сосудистый доступ.** Доступ получают установкой двухпросветного катетера в крупную (внутреннюю яремную или бедренную) центральную вену. Подключичная вена также может быть использована, но в качестве запасного варианта – см. главу 7. Клинические рекомендации KDIGO AKI 2012 г. рекомендуют для CRRT применение венозных катетеров без манжеты (5.4.1), при очень слабом уровне доказательности (2D). Рекомендации основаны на относительной простоте установки временного катетера без манжеты и на том, что технически более сложная установка манжеточного катетера может задержать

начало лечения, а средняя продолжительность терапии CRRT составляет всего 12–13 дней (KDIGO, 2012). В одном из исследований (Morgan, 2012) сравнивалось применение при CRRT длинных (20–24 см) временных мягких силиконовых катетеров, кончик которых располагался вблизи правого предсердия, и коротких (15–20 см) катетеров с расположением кончика в верхней полой вене. Использование длинных катетеров приводило к увеличению срока функционирования гемофильтра и достижению большей дозы лечения. В другом исследовании оценивали успешность проведения CRRT с использованием бедренного сосудистого доступа, при этом средний срок службы фильтра составил 15 часов, если катетер устанавливался справа, и 10 часов при установке в левую бедренную вену (Kim, 2011). Механизм более успешной правосторонней установки катетера остается неясным.

- В. Артериовенозный сосудистый доступ.** При установке катетера в крупную артерию, обычно в бедренную, появляется возможность перфузии крови через экстракорпоральный контур за счет собственного артериального давления пациента вместо насоса. Возврат крови производится через любую крупную вену. Использование AV-доступа для CRRT больше широко не практикуется. Существует риск повреждения бедренной артерии с возможной дистальной ишемией конечности; к тому же AV-доступ зачастую не может обеспечить достаточный кровоток, необходимый для проведения практикуемых сегодня интенсивных CRRT-процедур. Однако CRRT с использованием AV-доступа может быть жизненноспасающим методом при массовых стихийных бедствиях (например, при землетрясениях, с развитием повреждения почек вследствие травматического рабдомиолиза), когда источники электроснабжения не надежны, поскольку кровоток обеспечивается за счет артериального давления пациента, а ультрафильтрация происходит благодаря гравитации (либо с помощью зажимов) и регулируется высотой расположения емкости для сбора фильтрата. Детальное описание CRRT с использованием AV-доступа можно найти в третьем издании нашего руководства.
- С. Замена катетеров: плановая или диктуемая клиническими показаниями.** CRRT-катетеры следует заменять только при наличии клинических показаний; не следует менять катетеры в соответствии с неким заранее предопределенным графиком в надежде минимизировать частоту катетерного сепсиса. Практика рутинной, плановой замены катетеров, бывшая когда-то популярной, теперь не рекомендуется центрами по контролю за распространением и профилактикой заболеваний (CDC), и ее целесообразность не подтверждается исследованиями.

- VI. ВЫБОР ФИЛЬТРОВ ДЛЯ CRRT.** В данной главе термины «гемофильтр» и «диализатор» используются взаимозаменяемо. Гемофильтры имеют только один вход на корпусе, что делает невозможным использование диализирующего раствора. У диализаторов есть второй порт. Диализаторы, применяемые для CRRT, должны иметь хорошую гидравлическую проницаемость для воды, поэтому они, скорее всего, будут из категории high-flux. Некоторые из ранних фильтров, разработанных главным образом для С-НФ, имели отличную гидравлическую проницаемость и конвекционный клиренс, но плохой диффузионный клиренс при С-НД, к тому же в этих фильтрах был плохо оптимизирован контакт диализирующего раствора и всех волокон мембраны. В настоящее время фильтры для CRRT обеспечивают быстрое выравнивание концентраций мочевины между пространствами крови и диализирующего раствора, что делает их подходящими как для С-НФ, так и для С-НД.

- А. Размер фильтра и площадь поверхности.** Размер гемофильтра должен учитывать используемую скорость кровотока (QB). Когда большой фильтр применяется при малой QB, повышается риск тромбообразования, поскольку такие фильтры рассчитаны на гораздо больший кровоток. Скорость потока крови через единственный капилляр (полное волокно) фильтра будет медленной. Кроме того, для больших диализаторов, рассчитанных на высокие скорости потока диализата, диализирующий раствор может неоптимально распределяться внутри пучка полых волокон. С другой стороны, большие диализаторы могут использоваться с большими QB, как, например, в протоколах высокоэффективного SLED – с целью достижения максимального клиренса средних молекул. Исследование Messeri и соавт. (2009), упомянутое ранее, также предлагает использование больших диализаторов, если требуется выведение токсинов, крупнее, чем средние молекулы, и применяется высокая скорость подачи замещающего раствора.

VII. ВЫБОР ДИАЛИЗИРУЮЩИХ И ЗАМЕЩАЮЩИХ РАСТВОРОВ. Растворы для CRRT поставляются приготовленными в заводских условиях и стерильными. Обычно они разлиты в пластиковые мешки объемом 2,5 или 5 л. В ряде случаев емкости имеют два отделения, содержимое которых необходимо смешать непосредственно перед применением раствора.

А. Состав растворов (табл. 15.3).

- 1. Буферные растворы.** Готовятся на основе лактата или бикарбоната.
 - а. Лактатные растворы.** Замещающие лактатные растворы обычно содержат 40–46 ммоль лактата. Лактатные растворы эффективно корректируют метаболический ацидоз у большинства пациентов. В молярном выражении метаболизм лактата в бикарбонат составляет 1:1, но на практике для коррекции одной и той же степени ацидоза концентрация лактата в диализирующем растворе должна быть выше, чем бикарбоната.
 - б. Бикарбонатные растворы.** Данные растворы поставляются в емкостях, разделенных на два отсека, наподобие тех, в которых продается бикарбонатный диализирующий раствор для перитонеального диализа. Бикарбонатные буферные растворы более предпочтительны, и общая концентрация оснований в них – 25–35 ммоль. Некоторые растворы содержат небольшое количество лактата (3 ммоль), остающегося после подкисления готового раствора молочной кислотой. Данных, что это небольшое количество лактата вносит вклад в гиперлактатемию, нет.
 Если назначаются высокие скорости потока диализирующего или замещающего раствора (например, >30 мл/кг/ч), применение растворов с пониженным содержанием бикарбоната может предотвратить метаболический алкалоз. Растворы с низкой концентрацией бикарбоната или совсем без него также назначаются при регионарной цитратной антикоагуляции, поскольку цитрат метаболизируется в бикарбонат в печени.
 - в. Условия, при которых растворы с большой концентрацией лактата должны применяться с осторожностью.** Применение лактатных растворов, генерирующих бикарбонат, как выяснилось, усугубляет гиперлактатемию у пациентов с тяжелой нестабильностью кровообращения, сопровождающейся гипоперфузией тканей, а также у пациентов с тяжелым поражением печени. В KDIGO AKI 2012 г. использование бикарбонатных растворов рекомендуется для всех пациентов с острым почечным повреждением с низким уровнем доказательности (2C), но более аргументировано – для пациентов с печеночной недостаточностью и/или с лактатным ацидозом (уро-

Компонент (ммоль)	Р-р, произведенный диализ. установкой ^a	Раствор для перитонеального диализа ^b	Раствор Рингера с лактатом	B. Braun Duosol (емкость 5 л)	Baxter Accusol ^б (емкость 2,5 л)	Gambro PrismaSol [®] (емкость 5 л)	Nxstage Pureflow [®] (емкость 5 л)
Натрий	140	132	130	136 или 140	140	140	140
Калий	Варьирует	–	4	0 или 2	0 или 2 или 4	0 или 2 или 4	0 или 2 или 4
Хлорид	Варьирует	96	109	107–111	109,5–116,3	106–113	111–120
Бикарбонат	Варьирует	–	–	25 или 35	30 или 35	32	25 или 35
Кальций	Варьирует	1,75 (3,5 моль-экв/л)	1,35 (2,7 моль-экв/л)	0 или 1,5 (0 или 3,0 моль-экв/л)	1,4 или 1,75 (2,8 или 3,5 моль-экв/л)	0 или 1,25 или 1,75 (0 или 2,5 или 3,5 моль-экв/л)	0 или 1,25 или 1,5 (0 или 2,5 или 3,0 моль-экв/л)
Магний	0,75 (1,5 моль-экв/л)	0,25 (0,5 моль-экв/л)	–	0,5 или 0,75 (1,0 или 1,5 моль-экв/л)	0,5 или 0,75 (1,0 или 1,5 моль-экв/л)	0,5 или 0,75 (1,0 или 1,5 моль-экв/л)	0,5 или 0,75 (1,0 или 1,5 моль-экв/л)
Лактат	2	40	28	0	0	3	0
Глюкоза (мг/дл)	100	1,360	–	0 или 100	0 или 100	0 или 100	100
Глюкоза (ммоль)	5,5	75,5	–	0 или 5,5	0 или 5,5	0 или 5,5	5,5
Метод приготовления	Фильтрация через мембрану в 6-л емкость	Премикс	Премикс	Емкость с двумя отсеками	Емкость с двумя отсеками	Емкость с двумя отсеками	Емкость с двумя отсеками
Стерильность	Не требуется	Требуется	Требуется	Стерильный	Стерильный	Стерильный	Стерильный

вень доказательности 2B) и для пациентов с циркуляторным шоком (уровень доказательности 1B).

- d. **Цитратные растворы.** Цитратные растворы появились в результате попыток совмещения буферных и антикоагулирующих свойств цитрата, а также для упрощения сложных протоколов регионарной цитратной антикоагуляции (РЦА⁸). Основным объемом цитратных растворов должен подаваться в контур до гемофильтра – для обеспечения адекватной антикоагуляции. От 40 до 60% цитрата, подаваемого в контур в режиме преддилюции, удаляется с диализатом, а остальное преимущественно метаболизируется печенью в бикарбонат (из 1 ммоль цитрата получается 3 ммоль бикарбоната). Поэтому такие растворы не подходят для С-HD, где поток диализирующего раствора и кровотока направлены в противоположные стороны, или для С-HF/HDF с преимущественным замещением после фильтра. Растворы с концентрацией цитрата 11–12 ммоль могут не обладать достаточной буферной емкостью (Naka, 2005). Растворы с повышенной концентрацией цитрата (14 ммоль) обеспечивают лучшую коррекцию ацидоза, а также продлевают время жизни фильтра (Egi, 2005, 2008). Растворы с концентрацией цитрата 18 ммоль также доступны, однако их влияние на кислотно-щелочной баланс пока мало изучено. Инфузию заместительных цитратных растворов лучше производить в режиме преддилюции – для обеспечения оптимального соотношения концентраций цитрата и крови на входе в гемофильтр, а дополнительное выведение токсинов может достигаться применением бикарбонатных растворов либо в составе диализата, либо в замещающей жидкости в режиме постдилюции. Дополнительные методы цитратной антикоагуляции, а также потенциальные преимущества данного подхода рассматриваются далее в этой главе.
2. **Натрий.** Имеющиеся в продаже готовые растворы для CRRT, как правило, содержат физиологические концентрации натрия, около 140 ммоль. При лечении пациентов с тяжелой, и в особенности продолжительной гипонатриемией, когда стоит задача медленного повышения уровня натрия в плазме не более чем на 6–8 ммоль/л в день, замещающий или диализирующий раствор должен быть разбавлен водой до концентрации, лишь ненамного большей, чем преддиализный уровень натрия. Подробности можно найти в работе Yessayan et al. (2014). В некоторых методах антикоагуляции, требующих инфузии тринатрия цитрата в магистраль, применяются специально приготовленные диализирующие/замещающие растворы с пониженным содержанием натрия (100 ммоль) для предотвращения гипернатриемии.
3. **Калий.** Растворы для CRRT, не содержащие калия, доступны для стартовой терапии пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) и тяжелой гиперкалиемией. После того как уровень калия в плазме снижен до безопасных значений, применяются растворы с концентрацией калия 4 ммоль – для минимизации риска развития аритмии и истощения запасов калия в организме. Доступные потребителям готовые растворы содержат 0, 2 или 4 ммоль калия. Для пациентов с высоким уровнем катаболизма и устойчивой гиперкалиемией также могут потребоваться растворы с пониженным содержанием калия.

⁸ RCA – regional citrate anticoagulation

4. **Фосфор.** Гипофосфатемия при продолжительной CRRT – нередкое явление, и может вызвать слабость дыхательных мышц и длительную дыхательную недостаточность у пациентов в критическом состоянии (Demirjian, 2011). Применение фосфатных замещающих растворов при гипофосфатемии – обычная практика, требующая, однако, частого мониторинга уровня фосфата в крови. Хорошая клиническая эффективность была получена путем непредусмотренного инструкцией добавления фосфата к раствору для CRRT с целью получения его концентрации в 1,2 ммоль (Trojanov, 2004). В продаже имеется замещающий раствор с содержанием фосфата 1,2 ммоль и бикарбоната 30 ммоль, и его применение ассоциируется с развитием легкого метаболического ацидоза и гиперфосфатемии по сравнению с обычными растворами для CRRT (Chua, 2012). Идеальная концентрация фосфора, вероятно, должна быть более низкой, но нужны дальнейшие исследования.

Сообщается о развитии ОПП после фосфатных клизм или внутривенного введения фосфатов. В одном из отчетов сообщается, что внутривенная инфузия 20 ммоль раствора фосфата натрия/калия в среднем около 5 часов не приводила к повышению уровня креатинина у пациентов с остаточной функцией почек, но ассоциировалась с некоторым снижением концентрации ионизированного кальция (Agarwal, 2014).

5. **Кальций и магний.** Большинство замещающих и диализирующих растворов содержат 1,5–1,75 ммоль кальция и 0,5–0,6 ммоль магния, и их применение обычно позволяет поддерживать целевые уровни в системной циркуляции. При регионарной цитратной антикоагуляции (РЦА) цитрат связывается с кальцием и магнием, из-за чего их концентрация в плазме понижается. Растворы для CRRT, применяемые при РЦА, зачастую не содержат кальция – для более эффективного снижения цитратом концентрации ионизированного кальция в фильтре и обеспечения адекватной антикоагуляции в экстракорпоральном контуре. Поэтому при РЦА необходимы дополнительные системные инфузии кальция и иногда магния – со строгим протоколом мониторинга их концентраций.
6. **Глюкоза.** В современных растворах для CRRT глюкоза либо не используется вообще, либо применяется в физиологических концентрациях, обычно 5,5 ммоль (100 мг/дл). Применение безглюкозных растворов при CRRT ассоциируется с гипогликемией, поэтому растворы, содержащие глюкозу, предпочтительнее; для предотвращения гипергликемии и достижения целевого уровня глюкозы в плазме в 6–8 ммоль (ассоциируемого с лучшими результатами терапии) требуется его регулярный мониторинг и при необходимости применение инсулина. Другим аргументом против безглюкозных растворов для CRRT является повышенное выведение глюкозы из организма на процедуре, что может привести к нарушению нутриционного баланса (Stevenson, 2013).
8. **Способы приготовления бикарбонатных растворов для CRRT, если готовые растворы недоступны.** Индивидуальные ультрачистые растворы с требуемой концентрацией бикарбоната могут быть приготовлены в аптеке либо в самом диализном аппарате. Второй способ применим только в странах, где онлайн-гемофильтрация официально разрешена. Можно приготовить стерильный диализирующий или замещающий раствор с концентрацией бикарбоната 30–35 ммоль. Ионы бикарбоната присутствуют в растворе только при наличии уравнивающей их свободной углекислоты, которая неустойчива и распадается на углекислый газ

и воду, поэтому бикарбонатные растворы нестабильны. Бикарбонат-ионы также образуют нерастворимые соли с кальцием и магнием. Поэтому замещающие и диализирующие бикарбонатные растворы следует готовить непосредственно перед их использованием.

1. **Метод с одним контейнером.** Замещающий или диализирующий бикарбонатный безлактатный раствор готовят следующим образом (обычно в условиях больничной аптеки): NaHCO_3 и некоторое количество NaCl добавляют к 0,45% раствору NaCl , имеющемуся в продаже. Также добавляется небольшое количество $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, а магний вводится парентерально, по необходимости.

Состав раствора: 1,0 л раствора 0,45% NaCl + 35 мл раствора 8,4% NaHCO_3 (32 ммоль) + 10 мл раствора 23% NaCl (40 ммоль) + 2,1 мл раствора 10% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,45 ммоль или 2,9 мЭкв/л). Общий объем готового раствора – 1,047 л.

Итоговые концентрации в растворе, в ммоль: Na – 145; Cl – 114; HCO_3^- – 33; Ca – 1,35 (2,7 мЭкв/л).

2. **Метод с двумя контейнерами.** Емкости 0,9% физраствора с добавлением кальция чередуются с емкостями 0,45% физраствора с добавлением бикарбоната.

Состав раствора А: 1,0 л 0,9% физраствора + 4,1 мл раствора 10% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,8 ммоль или 5,6 мЭкв/л).

Состав раствора В: 1,0 л 0,45% физраствора + 75 мл раствора 8,4% NaHCO_3 (75 ммоль). Общий объем готового раствора – 2,079 л.

Итоговые общие концентрации в обоих растворах, в ммоль: Na – 147; Cl – 114; HCO_3^- – 36; Ca – 1,35 (2,7 мЭкв/л).

3. **Аппаратный метод (только для С-НД).** Можно приготовить бикарбонатный диализирующий раствор для С-НД путем ультрафильтрации стандартного диализирующего раствора, приготовленного диализным аппаратом, через диализатор (для удаления бактерий), с последующим хранением полученного раствора в стерильной 15-литровой дренажной емкости от циклера для перитонеального диализа. Такие растворы должны быть использованы сразу же после приготовления. В настоящее время растворы хранят в более удобных 6-литровых стерильных пластиковых мешках (пакетах). В приготовленных таким образом растворах не наблюдается роста бактерий, по крайней мере, в течение 72 часов и даже при хранении до одного месяца (как показывали наблюдения). Однако на практике такие растворы не используются, если они хранились более 72 часов. За 10 лет применения данного метода не сообщалось о каких-либо негативных последствиях его использования, и при проведении LAL-теста таких растворов эндотоксин не обнаруживается (Тео, 2006).

- С. **Стерильность.** Для С-НД и С-НДФ применяются стерильные диализирующие растворы. Медленный поток диализата, а также длительное время использования одного и того же набора магистралей и фильтра способствуют росту бактерий. Все замещающие растворы, подаваемые непосредственно в магистралу крови, должны быть стерильными.

- Д. **Температура диализирующего/замещающего раствора.** Процедура CRRT может устанавливать введение растворов при комнатной температуре. Это отличается от традиционного протокола диализа, когда диализирующий раствор подогревается. Применение растворов с комнатной температурой приводит к потере тепла организмом, и не исключено, что гемодинамические преимущества CRRT во многом могут быть следствием такого охлаждения крови. Однако когда терапия

проводится в течение продолжительного времени, индуцируемая CRRT потеря тепла может маскировать наличие лихорадки, уменьшая, таким образом, роль показателя температуры тела как признака наличия инфекции и воспаления. Насколько такая потеря тепла влияет на способность организма противостоять инфекциям, пока не изучено. В одном исследовании на овечьей модели септического шока продемонстрировано повышение выживаемости при подогреве крови в экстракорпоральном контуре (Rogiers, 2006). Современные установки для CRRT имеют системы подогрева растворов. Подогрев иногда приводит к появлению пузырьков в замещающем или диализирующем растворах, особенно бикарбонатных, однако клиническая значимость такого эффекта пока не ясна.

VIII. НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ CRRT

- A. Доза и ее связь с исходами.** При остром почечном повреждении рекомендуется доза CRRT, соответствующая объему ультрафильтрата 20–25 мл/кг в час (KDIGO AKI, 2012). Эта рекомендация, однако, приведена без градации по степени доказательности, и нет данных, что меньшие дозы дают худший результат лечения. Есть единичные рандомизированные, контролируемые исследования, указывающие, что заметное повышение объема замещения приводит к лучшим исходам, однако эти результаты пока не подтверждены. В одном механистическом анализе было показано, что увеличение фильтрационного объема приводит к небольшому улучшению клиренса средних молекул (Hofmann, 2010) и что лучший способ повышения эффективности выведения таких молекул заключается в увеличении скорости кровотока и площади поверхности мембраны. Не существует доказательств, что конвекционные методы терапии (С-Н или С-HDF) приводят к лучшим результатам, чем методы, основанные на диффузии (С-HD). Выбор адекватной дозы CRRT остается областью, в которой необходимо больше исследований.

Для обеспечения объема УФ на уровне 20–25 мл/кг в час следует назначить пониженную скорость замещения, поскольку общий объем фильтрата будет включать от 2 до 5 л удаляемых из организма излишков жидкости в день. Однако это зачастую сопряжено с техническими сложностями, приводящими к прерыванию процедуры, или снижению ее эффективности из-за частичного тромбирования диализатора, поэтому следует назначать несколько большую скорость замещения, чем ее целевое значение. Как уже указано ранее, в режиме преддилюции скорость инфузии замещающего раствора должна быть увеличена на 15–20%, в зависимости от соотношения скорости инфузии в режиме преддилюции и кровотока. Эффект разведения будет более выраженным для соединений, выводимых исключительно из плазмы, поскольку в этом случае он будет пропорционален отношению скорости инфузии замещающей жидкости к скорости плазмотока, чем к соотношению скорости инфузии раствора и кровотока.

- B. Эмпирическое определение дозы CRRT.** Интенсивность лечения должна подбираться на основании клинических признаков. Интенсивность CRRT может быть увеличена у пациентов с высоким уровнем катаболизма, с целью нутритивной поддержки, при синдроме лизиса опухоли или при интоксикации лекарственными препаратами, если пациент не переносит интермиттирующие методы заместительной терапии. Для определения адекватных доз CRRT может быть полезным ежедневное измерение сывороточного уровня азота мочевины в период проведения терапии. Основываясь на данных исследований RENAL и ATN,

следует придерживаться целевого уровня азота мочевины плазмы в 45 мг/дл (16 ммоль/л). Способы дозировки CRRT исходя из целевого уровня азота мочевины крови, приведены в табл. 15.4. Упрощенная номограмма достижения целевого уровня азота мочевины крови показана на рис. 15.3.

15.4

Выбор дозы CRRT исходя из целевого значения уровня азота мочевины крови

Равновесие концентраций метаболитов в ультрафильтрате и в плазме нарушается в ходе процедуры из-за засорения мембраны (Claire-DeL Granado, 2011). Кроме того, модели кинетики мочевины не учитывают клиренс молекул со средней и большой молекулярной массой, и роль их удаления остается неясной.

1. Шесть шагов по оценке назначенной дозы.

- Оцените или измерьте скорость **генерации мочевины**.
- Определите желаемый уровень **азота мочевины сыворотки (SUN⁹)**.
- Вычислите **общий клиренс мочевины**, необходимый для поддержания SUN на выбранном уровне, при скорости образования мочевины, определенном на шаге 1.
- Измерьте **остаточный почечный клиренс** мочевины. Если нужно, вычтите его из общего клиренса мочевины с целью получения требуемого значения экстракорпорального клиренса на процедуре.
- Рассчитайте **необходимый объем дренажной жидкости**. Установите это значение равным требуемому экстракорпоральному клиренсу мочевины при условии 100% насыщения эффлюента. Исключение: при C-HF с предилуцией или при C-HD, когда скорость диализирующего раствора на входе фильтра > 2 л/ч, насыщение дренажной жидкости мочевиной будет $< 100\%$. В таких случаях необходимый «дренажный объем» должен быть увеличен соответственно (обычно на 15–20%) – на основе измерения процента его насыщения мочевиной.
- Рассчитайте требуемую скорость подачи диализирующего/замещающего раствора. Она определяется необходимым дренажным объемом за минусом ожидаемого суточного объема выводимых из организма излишков жидкости.

2. Пример. У пациента с массой тела 60 кг SUN равен 40 мг/дл (14 ммоль/л) в 1-й день и 65 ммоль/дл (23 ммоль/л) во 2-й день. В суточном сборе мочи между 1-м и 2-м днем содержится 5 г азота мочевины (178 ммоль). На 2-й день масса тела составляет 64 кг. Объем излишков жидкости оценивается на уровне 8 л в первый день и 12 л – во второй. Требуется рассчитать клиренс мочевины, необходимый для поддержания SUN на уровне 40 мг/дл (14 ммоль/л).

Решение

а. Определяем скорость образования мочевины в организме.

1. Оцениваем начальную и конечную общую воду тела.

Начальный объем: в первый день масса тела равна 60 кг, из них 8 кг – это отечная жидкость.

Соответственно, нормальная масса тела должна быть 52 кг. Общее содержание воды в организме оценивается как 55% от нормальной массы тела.

Поэтому объем общей воды тела в данном примере: $8 \text{ л} + (0,55 \times 52) = 8 \text{ л} + 28,6 \text{ л} = \mathbf{36,6 \text{ л}}$.

Конечный объем общей воды тела. Поскольку во второй день масса пациента 64 кг, то есть на 4 кг больше, чем в первый день, и это, главным образом, вода, то конечный объем общей воды тела составит: $36,6 + 4 = \mathbf{40,6 \text{ л}}$.

⁹ BUN/SUN – blood/serum urea nitrogen, азот мочевины крови/сыворотки. В РФ обычно вместо BUN/SUN используют показатель мочевины в ммоль/л, коэффициент конверсии для перевода равен 0,357. Таким образом, BUN (SUN) мг/дл $\times 0,357 =$ мочевина в ммоль/л – Прим. переводчика

ТАБЛИЦА

15.4

Выбор дозы CRRT исходя из целевого значения уровня азота мочевины крови (окончание)

2. Оцениваем начальный и конечный общий азот мочевины в организме.

- i. Исходный и конечный уровень SUN – 40 и 65 мг/дл соответственно (около 14 и 23 ммоль/л).
- ii. Общее содержание азота мочевины в организме в 1-й день: $36,6 \text{ л} \times 0,40 \text{ г/л} = 14,6 \text{ г}$.
В единицах СИ: $36,6 \text{ л} \times 14,3 \text{ ммоль/л} = 523 \text{ ммоль}$.
- iii. Общее содержание азота мочевины в организме во 2-й день: $40,6 \text{ л} \times 0,65 \text{ г/л} = 26,4 \text{ г}$.
В единицах СИ: $40,6 \text{ л} \times 23,2 \text{ ммоль/л} = 942 \text{ ммоль}$.

3. Вычисляем изменение общего азота мочевины тела.

- i. Разница общего содержания азота мочевины между 1-м и 2-м днем: $26,4 \text{ г} - 14,6 \text{ г} = 11,75 \text{ г}$ (или, в единицах СИ: $942 \text{ ммоль} - 523 \text{ ммоль} = 421 \text{ ммоль}$).
- ii. Таким образом, нам нужно скорректировать суточное повышение уровня общего содержания азота мочевины тела на 11,75 г.

4. Учитываем выведение мочевины естественным путем.

Содержание мочевины в суточном объеме мочи оказалось 5 г (178 ммоль).

5. Вычисляем скорость образования азота мочевины:

$11,75 + 5 = 16,75 \text{ г в день}$ (или в единицах СИ: $420 + 178 = 598 \text{ ммоль в день}$).

б. Устанавливаем целевой уровень SUN.

Как указано раньше, допустим эмпирически, что это уровень должен быть не выше 40 мг/дл (14,3 ммоль/л).

с. Рассчитываем требуемый общий клиренс.

Допустим, что целевой уровень SUN = 40 мг/дл = 0,40 г/л.

Выведение азота мочевины $N = \text{клиренс } (K_D) \times \text{уровень SUN в плазме} = K_D \times 0,40 \text{ г/л}$.

В стабильном состоянии генерация мочевины = выведению, $16,8 = K_D \times 0,40$.

$K_D = (16,75 \text{ г в день}) / (0,40 \text{ г/л}) = 42 \text{ л в день}$.

В единицах СИ: целевое значение уровня мочевины в крови – 14,3 ммоль/л.

Выведение мочевины $N = \text{клиренс } (K_D) \times \text{SUN} = K_D \times 14,3 \text{ ммоль/л}$.

В стабильном состоянии образование мочевины = выведению, $599 = K_D \times 14,3$.

$K_D = (598 \text{ ммоль в день}) / (14,3 \text{ ммоль/л}) = 42 \text{ л в день}$.

д. Поправка на остаточную функцию почек.

Собственный клиренс мочевины данного пациента около 10 л в день (около 7 мл/мин), поэтому можно вычесть данное значение из требуемого общего клиренса. Получаем, что требуемый клиренс в экстракорпоральном контуре равен 32 л в день.

е. Определение необходимой скорости диализирующего раствора.

При 100% насыщении раствора его объем равен 32 л минус объем выводимой из организма излишней жидкости. Например, если нужно вывести 3 л жидкости в день, включая питание и растворы, вводимые с лекарственными препаратами, вычитаем 3 л из 32 л и получаем необходимый объем диализирующего раствора – 29 л в день. Обычно мы не учитываем остаточную функцию почек, поскольку она может быть непостоянной, поэтому мы снова добавляем вычтенные ранее 10 л и получаем объем раствора 39 л в день.

с. Определение дозы SLED и SLED-F.

Учитывая почти полное отсутствие исследований, посвященных выбору дозы при SLED и SLED-F, не существует каких-либо специальных рекомендаций на этот счет. При применении интермиттирующей терапии IRRT рекомендации KDIGO AKI предписывают достижение минимального недельного Kt/V , равного 3,9, рассчитываемого как сумма значений всех

Стабильный уровень SUN как функция скорости образования азота мочевины плазмы (g) и клиренса мочевины K

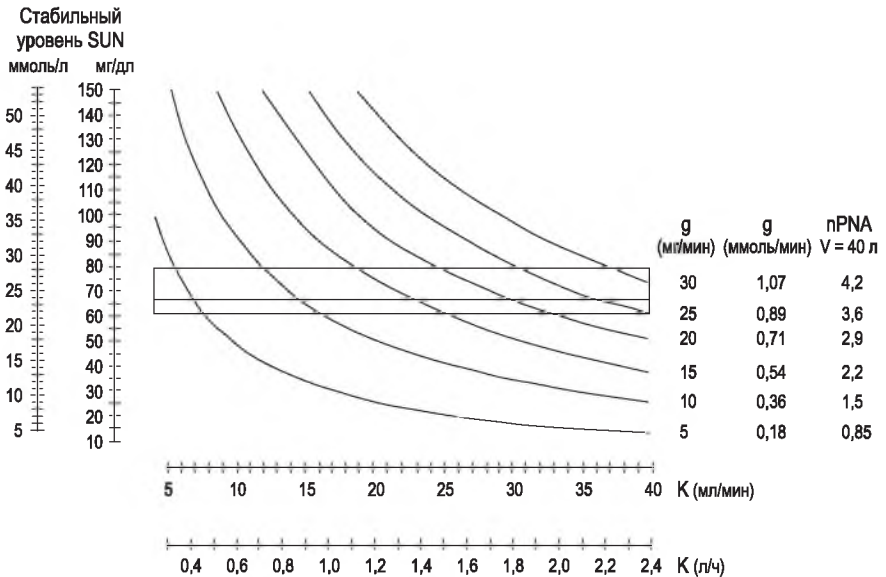


РИСУНОК 15.3. Оценка общего экстракорпорального клиренса мочевины, необходимого, чтобы поддержать различные стабильные уровни азота мочевины в сыворотке. Клиренс – по горизонтальной шкале – считается по точке пересечения скорости генерации азота мочевины (g) и избранного целевого стабильного уровня азота мочевины сыворотки. (Из Garred LJ. Syllabus of the Second International Conference on CRRT, San Diego, CA, Feb 9, 1997, p. 7). [При использовании единицы мг/дл традиционно говорят об уровне азота мочевины, при использовании единицы системы СИ ммоль/л чаще говорят об уровне мочевины, хотя имеется в виду одно соединение; для пересчета уровня азота мочевины в мг/дл в уровень мочевины в ммоль/л требуется разделить первую величину на 2,8 (Прим. переводчика)]

процедур, проведенных за неделю. Обычно процедура SLED длится 6–12 часов, с кратностью от 4 до 7 раз в неделю, с $QB = 200\text{--}300$ мл/мин и при скорости потока диализирующего раствора (QD) 300–400 мл/мин (Kumar, 2000). При таком режиме недельный Kt/V намного превышает рекомендованное KDIGO значение 3,9.

IX. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ CRRT. Для проведения различных форм CRRT существует немало специально разработанных аппаратов. На некоторых из них можно проводить процедуры плазмафереза, что остается вне рамок данной главы. Очень сложно сделать обзор всех устройств, а выбор некоторых машин, описанных ниже, не следует рассматривать как их преимущество над конкурентами.

A. Система Prismaflex® компании Гамбро (США)¹⁰. Данная система имеет в своем составе пять насосов – крови, диализирующего раствора, эффлюента (ультрафильтра), насос замещающего раствора для пре- и постдилюции, насос перед насосом

¹⁰ Gambro (Lakewood, CO), USA – в настоящее время принадлежит компании Бакстер (США) – прим. переводчика

крови (НПНК) и четыре выдвигаемых взвешивающих устройства со съемными ручками для емкостей с ультрафильтратом, диализирующим и замещающим растворами, а также для НПНК, что позволяет контролировать объемы жидкостей при разных вариантах CRRT. Наличие НПНК делает возможной инфузию замещающего раствора в режиме преддилюции или непрерывную подачу антикоагулянта в контур перед насосом крови. Возможна также одновременная пре- и постдилюция, благодаря наличию интегрированных в контур пережимных клапанов, контролирующих подачу замещающего раствора. Могут использоваться различные источники для подачи диализирующего и замещающего растворов. Контроль ультрафильтрации и точного объема выводимой из организма жидкости осуществляется с помощью встроенной контрольной панели с сенсорным экраном, которая регулирует скорость помпы диализирующего раствора, насоса эффлюента, пренасоса крови и скорость насоса замещающего раствора. Другие особенности включают заранее собранные сетки-картриджи, содержащие магистрали, гемофильтр и программируемый блок-шприц для подачи антикоагулянта, а также опционально подогреватель крови.

- В. Использование модифицированных диализных аппаратов 2008K и 2008T компании Фрезениус (США)¹¹.** Для C-HD можно использовать стандартные диализные аппараты, но некоторые из них должны быть модифицированы для обеспечения скорости подачи диализирующего раствора 100 мл/мин. Магистрали крови и диализаторы заменяются каждые 24 часа.
- С. Использование усовершенствованных аппаратов 2008 H/K компании Фрезениус (США).** Дальнейшее усовершенствование оборудования для диализа позволило добавить штатную функцию проведения C-HD, без необходимости какого-либо дополнительного апгрейда аппарата. Скорость потока диализирующего раствора может быть установлена на уровне 100–200 мл/мин, однако данная опция должна быть выбрана в сервисном режиме, плюс потребуются дополнительная калибровка. Профилирование ультрафильтрации или содержания натрия в растворе не предусмотрено; также нельзя установить продолжительность ультрафильтрации или ее целевое значение. Экстракорпоральный контур, включая диализатор, необходимо заменять каждые 48 часов, согласно рекомендациям производителя. Эти установки также популярны для проведения процедур SLED, когда скорости потоков крови и раствора близки к обычным.
- Д. Система NxStage System One (США)¹².** Это модульная система, имеющая сенсорный дисплей, циклер с цифровым управлением, стенд со стойкой для инфузии растворов, а также опциональный нагреватель раствора. Данная система может применяться как портативный диализный аппарат или машина для процедур CRRT. Поскольку используются одноразовые картриджи, как с фильтром, так и без него, система позволяет проводить разные типы процедур, при этом необходимость обслуживания циклера и требования к дезинфекции минимальные. В картридже имеются волюметрические балансировочные камеры, что позволяет обойтись без встроенных весов; ультрафильтрат направляется напрямую в дренаж. Особенностью картриджа является отсутствие контакта крови с воздухом – для оптимизации потока крови и снижения тромбообразования.
- Е. Система «Диапакт» компании Б. Браун (США)¹³.** Простая и компактная система для CRRT, первоначально предназначенная для чрезвычайных ситуаций, когда

¹¹ Fresenius USA (Walnut Creek, CA)

¹² NxStage Medical Inc. (Lawrence, MA)

¹³ B. Braun Medical Inc. (Bethlehem, PA)

очищенная вода недоступна. Имеет в своем составе три насоса – крови, диализирующего и замещающего растворов, ультрафильтрации, а также электронные весы. Снабжена упрощенным пользовательским интерфейсом, интегрированным нагревателем раствора, а также дает возможность выбора диализатора. Помимо CRRT позволяет производить IHD и гемофильтрацию.

Х. АНТИКОАГУЛЯЦИЯ. Для большинства пациентов с низким риском кровотечений обычно системно применяется гепарин, так как он недорог и прост в использовании. Пациентам, уже получающим системные антикоагулянты по другим показаниям (например, при внутриаортальной баллонной контрпульсации), не требуется дополнительная антикоагуляция. Для пациентов с тяжелой тромбоцитопенией или нарушениями свертываемости крови следует применить пробную процедуру CRRT без антикоагуляции. Для пациентов после операций или с высоким риском кровотечений можно использовать безгепариновую CRRT либо регионарную цитратную антикоагуляцию (РЦА). Для пациентов с неиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ, тип I) может быть применена РЦА. Системная антикоагуляция часто необходима пациентам с иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ, тип II), обычно сопровождающейся венозным или артериальным тромбозом. Для таких пациентов, которым требуется CRRT, предлагается системная антикоагуляция лепидурином и аргатробаном.

А. Гепарин. Если базовые значения тромбинового времени не повышены, то после подключения и заполнения гемофильтра или диализатора пациенту вводится 2000–2500 ед. гепарина предпочтительно через венозную магистраль. После этого нужно подождать 2–3 минуты, чтобы гепарин перемешался в системном кровотоке. Затем с помощью гепариновой помпы начинают непрерывную инфузию гепарина со скоростью 500–1000 ед/ч в артериальную магистраль, после чего начинают циркуляцию в экстракорпоральном контуре. Проведение и мониторинг гепаринизации описаны в табл. 15.5.

В. Безгепариновый метод. У пациентов с болезнями печени, после операций, с активным или недавним кровотечением, а также у пациентов с ГИТ CRRT может проводиться без гепарина. Фильтр будет периодически тромбироваться, что потребует более частой его замены. Если острое кровотечение произошло при проведении CRRT с гепарином, процедура может быть продолжена даже пос-

15.5

Протокол гепаринизации для продленных процедур

- Начальная доза:** концентрация гепарина в растворе для заполнения и промывания описана в тексте. В начале процедуры пациенту вводится 2000–2500 ед. гепарина через венозную магистраль либо другим доступом. Следует подождать 2–3 мин для смешивания гепарина с кровью в циркуляции. Далее начинают постоянную инфузию гепарина в артериальную магистраль со скоростью 500–1000 ед./ч.
- Контроль:** ЧТВ проб крови из артериальной и венозной магистралей измеряется каждые 6 часов.
Артериальное ЧТВ поддерживают 40–45 с,
Венозное ЧТВ поддерживают >65 с.
Если артериальное ЧТВ >45 с, дозу гепарина уменьшают на 100 МЕ в час.
Если венозное ЧТВ <65 с, дозу гепарина увеличивают на 100 МЕ в час, но только если артериальное ЧТВ <45 с.
Если артериальное ЧТВ <40 с, дозу гепарина увеличивают на 200 МЕ в час.

ле прекращения введения гепарина. Если гепарин не используется, требуется предпринять ряд мер для уменьшения вероятности тромбоза.

1. При С-HD скорость потока диализирующего раствора увеличивается на 20–40%. Повышенная скорость потока диализирующего раствора компенсирует ожидаемые потери клиренса по мере медленного тромбообразования диализатора без гепарина. При применении безгепаринового С-HD мы обычно не проводим периодические промывки системы физраствором через артериальную магистраль, в противоположность тому, как это обычно практикуется при безгепариновом HD из-за опасений появления микропузырьков воздуха в фильтре, повышающих вероятность тромбоза.
2. Если С-HF производится без гепарина, предпочтительнее использовать режим преддилюции, поскольку подача замещающего раствора в контур перед фильтром уменьшает гемоконцентрацию в процессе удаления воды из плазмы. Поддержание скорости кровотока на уровне 200 мл/мин или выше также помогает предотвратить раннее или чрезмерное тромбообразование.

Если гепарин не используется у пациентов без коагуляционных устройств, тромбоз диализатора обычно наступает через 8 часов. Ранним признаком начала тромбообразования является снижение соотношения уровней азота мочевины в диализате и в плазме до $<0,8$. Когда это соотношение опускается $<0,6$, тромбоз становится неизбежен.

- С. **Регионарная цитратная антикоагуляция (РЦА).** Цитрат образует хелатные комплексы с кальцием (и магнием), что останавливает коагуляционный каскад. Комплексы кальция с цитратом удаляются с фильтратом, а те из них, которые попадают в организм, подвергаются метаболизму в печени и скелетных мышцах. РЦА может уменьшать риск кровотечений по сравнению с гепаринизацией при CRRT (Wu, 2012), со сравнимой или лучшей эффективностью сохранения работоспособности контура, в зависимости от используемой дозы цитрата (Monchi, 2004). Цитратная антикоагуляция, уменьшающая локальную концентрацию ионизированного кальция, способна также снижать активацию нейтрофилов и системы комплемента в экстракорпоральном контуре (Schilder, 2014). Для пациентов с отсутствием противопоказаний к введению цитрата рекомендации KDIGO 2012 AKI предписывают применение РЦА при CRRT.

Как правило, для уменьшения концентрации ионизированного кальция на выходе из фильтра до уровня 0,3–0,4 ммоль/л требуется содержание цитрата в крови 3 ммоль/л. Потери организмом кальция и магния восполняются системными инфузиями по точным протоколам. Токсичность определяется общей цитратной нагрузкой и усугубляется у пациентов с печеночной и полиорганной недостаточностью – у таких пациентов количество вводимого цитрата может превзойти способность пациента его метаболизировать, вызывая аккумуляцию кальцийцитратных комплексов и неадекватную регенерацию свободного кальция. В свою очередь, это может привести к метаболическому ацидозу (цитратному) с высокой анионной разницей и к повышению ($>2,5$) соотношения между общим и ионизированным кальцием (Meier-Kriesche, 2001) – состояния, требующего прекращения РЦА и коррекции гипокальциемии.

Для рутинной РЦА вместо цитрата натрия предпочтительнее использование раствора ACD-A¹⁴ – цитратно-глюкозного раствора А для антикоагуляции производства компании Бакстер¹⁵, США, содержащего 3% цитрата натрия (2,2 г

¹⁴ ACD-A – anticoagulant citrate dextrose form A

¹⁵ Baxter-Fenwal Healthcare Corp., Deerfield, IL

на 100 мл), лимонную кислоту (0,73 г на 100 мл) и глюкозу (2,45 г на 100 мл), так как данный раствор менее гипертонический, изготовлен в заводских условиях, поэтому помогает избежать ошибок, связанных с приготовлением растворов для антикоагуляции, а также опасности для организма в результате передозировки. На сегодняшний день для CRRT было предложено множество протоколов РЦА. Главными осложнениями РЦА являются симптоматическое уменьшение концентрации ионизированного кальция и метаболический алкалоз, вызванный цитратом.

Мы предпочитаем такие протоколы РЦА, при которых инфузия цитрата минимальная – при них обычно применяются бескальциевые диализирующие или замещающие растворы, поскольку в таком случае инфузия цитрата нужна лишь для связывания кальция в крови пациента. Однако сообщается о протоколах РЦА, при которых используются кальцийсодержащие растворы (Mitchell, 2003). Такой метод имеет преимущество, так как позволяет избежать возврата пациенту крови с низким уровнем ионизированного кальция вблизи области сердца в случае отказа насоса, осуществляющего инфузию замещающего раствора кальция.

1. **Протокол Шварца** (рис. 15.4). В качестве примера приводим протокол РЦА при C-HD, предложенный Шварцем (2004).
 - а. К инфузионному насосу артериальной магистрали подсоединяется емкость с 1000 мл ACD-A, как можно ближе к сосудистому доступу пациента. В данной магистрали имеется клапан отрицательного давления, поэтому в случае остановки насоса крови инфузия продолжается в сторону

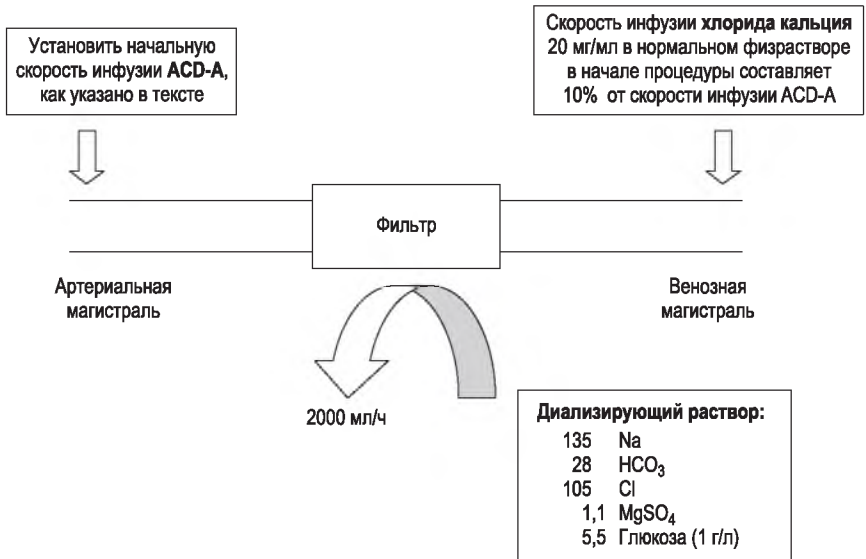


РИСУНОК 15.4. Схема контура для продленного цитратного гемодиализа. Уровень MgSO_4 был модифицирован до значения 1,1 ммоль (по сравнению с 1,3 ммоль в оригинальном протоколе Шварца). (Источник: Swartz R, et al. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol.* 2004; 61: 134–143.)

насоса, а не прямо в больного. Скорость инфузии цитрата в мл/ч обычно в 1,5 раза больше, чем скорость потока крови в мл/мин. Например, при $BFR = 200$ мл/мин скорость инфузии цитрата будет 300 мл/ч.

- b. Инфузия хлорида кальция (20 мг/мл в изотоническом 0,9% растворе NaCl) производится через порт-тройник на венозном конце диализного катетера. Одновременно можно производить инфузию глюконата кальция через периферический венозный катетер, однако это будет приводить к дополнительной нагрузке жидкостью. Первоначальная скорость инфузии кальция должна быть на уровне 10% от скорости инфузии цитрата. Например, если скорость инфузии ACD-A 300 мл/ч, то скорость инфузии кальция – 30 мл/ч.
- c. Пробы содержания ионизированного кальция в крови берутся каждые 2 часа $\times$ 4, затем каждые 4 часа $\times$ 4 первые сутки, после этого каждые 6–8 часов. Данный уровень должен быть проверен в течение 1–2 часов после смены сета или места инфузии, если что-либо производилось. Пробы должны браться из двух точек и маркироваться соответствующим образом: одна – «после фильтра» через порт из венозной магистрали; другая – взятая у пациента из артериальной или венозной магистрали. Базовые биохимические показатели и общий кальций должны проверяться каждые 6–8 часов. Титрование цитрата и хлорида кальция в растворе ACD-A производится в соответствии с табл. 15.6.
- d. В данном методе используется диализирующий раствор без кальция и с содержанием 135 ммоль натрия, 1,1 ммоль (2,2 мЭкв/л) магния (в форме сульфата магния), 28 ммоль бикарбоната, 105 ммоль хлорида, 1,1 ммоль

ТАБЛИЦА 15.6

Титрование доз цитрата, поступающего с раствором ACD-A, и инфузий кальция при протоколе RCA по Шварцу

Уровень ионизированного Са после фильтра (ммоль)	Корректировка скорости инфузии ACD-A
<0,20	Уменьшить скорость на 5 мл/ч
0,20–0,40	Корректировка не требуется
0,40–0,50	Увеличить скорость на 5 мл/ч
>0,50	Увеличить скорость на 10 мл/ч
Инфузия хлорида кальция титруется в соответствии с системным уровнем ионизированного кальция	
Системный ионизированный Са (ммоль/л)	Корректировка скорости инфузии Са
>1,45	Уменьшить скорость на 10 мл/ч
1,21–1,45	Уменьшить скорость на 5 мл/ч
1,01–1,20	Корректировка не требуется
0,90–1,00	Увеличить скорость на 5 мл/ч
<0,90	Болюс хлорида кальция 10 мг/кг; Увеличить скорость на 10 мл/ч

ACD-A – цитратно-глюкозный раствор А для антикоагуляции.

сульфата и 5,5 ммоль (1 г/л) глюкозы. Пониженные концентрации натрия и бикарбоната помогают скомпенсировать тоничность раствора и поступление бикарбоната с ACD-A. Скорость диализирующего раствора – 2,0 л/ч. Примечание: концентрация магния в растворе (1,1 ммоль) при данном методе выше, чем в большинстве доступных диализирующих растворов (0,5–0,75 ммоль, табл. 15.3).

- D. Протоколы регионарной цитратной антикоагуляции для SLED.** Существует целый ряд таких протоколов, например протокол Fiaccadori (2013) или автоматизированная система Szamosfalvi (2010) – группа протоколов, которая, кроме прочего, работает с сенсорами измерения уровней цитрата и ионизированного кальция (Yang, 2011).
- E. Антикоагуляция лепирудином и аргатробаном.** Параметры доз приведены в табл. 15.7. Лепирудин (рекомбинантный гирудин) и аргатробан – прямые ингибиторы тромбина. Лепирудин выводится в основном почками. Поэтому его доза должна учитывать остаточную функцию почек и его клиренс при диализе. Препарат может вводиться методом постоянной инфузии либо болюсно. Типичная доза – 0,005–0,025 мг/кг массы тела в час. Эффект антикоагуляции контролируется измерением АЧТВ, поддерживаемого на уровне в 1,5–2 раза большем нормального, чтобы избежать возможного кровотечения. После 5 дней использования лепирудина в организме могут появиться антитела к нему. Эти антитела улучшают эффект антикоагуляции лепирудина, поэтому может потребоваться уменьшение его дозы для минимизации риска кровотечений. При длительном применении лепирудина АЧТВ должно измеряться ежедневно. Метаболизм аргатробана происходит главным образом в печени, препарат выводится с желчью, по этой причине он более предпочтителен для пациентов с почечной недостаточностью. Инфузии аргатробана начинают с 0,5–1,0 мг/кг/мин, для пациентов с печеночной недостаточностью применяют меньшие дозы. Эффект антикоагуляции также контролируется измерением АЧТВ. При возникновении кровотечения из-за передозировки лепирудина или аргатробана необходимо введение свежезамороженной плазмы. Гемофильтрация с использованием высокопоточных диализаторов может снижать концентрацию гирудина в плазме.
- F. Другие антикоагулянты**
1. **Низкомолекулярные гепарины (НМГ).** Sagedal и Hartmann (2004) сделали обзор применения НМГ при CRRT. Мониторинг антикоагуляции требует определения активности анти-Ха-фактора, однако применимость таких измерений для дозирования НМГ при CRRT еще не доказана. НМГ нельзя инактивировать протамином. При C-HDF можно применять далтепарин в виде болю-

15.7

Дозировка лепирудина и аргатробана при CRRT

	Лепирудин	Аргатробан
Скорость инфузии	Начинать с 0,005–0,01 мг/кг/ч	Начинать с 0,5–1,0 мг/кг/мин; для пациентов с печеночной недостаточностью доза должна быть ниже
Тест для мониторинга	АЧТВ	АЧТВ
Целевое значение	в 1,5–2,0 раза выше нормы	в 1,5–2,0 раза выше нормы

са с дозой 20 ед./кг с последующей инфузией дозы 10 ед./кг в час для адекватной антикоагуляции без риска развития кровотечений. В исследовании C-HD доза далтепарина в 35 ед./кг болюсно с последующей инфузией 13 ед./кг в час приводила к увеличению времени работы фильтра, однако наблюдались эпизоды кровотечений. При более низкой дозе далтепарина, 8 ед./ч болюсно с последующей инфузией 5 ед./кг в час, срок работы контура был неудовлетворительным, так что оптимальная доза препарата должна быть, видимо, чем-то средним. Можно использовать эноксапарин и надропарин, однако данных об их применении недостаточно. Надропарин сравнивался с РЦА при C-HF: пациентам с массой тела >100 кг надропарин вводился в виде болюса 3800 МЕ с последующей продолжительной инфузией со скоростью 456 МЕ/ч; пациентам с массой тела ≤100 кг надропарин давался в дозе 2850 МЕ болюсно с последующей инфузией со скоростью 380 МЕ/ч. Мониторинг анти-Ха-активности не проводился. У пациентов в группе надропарина кровотечения наблюдались чаще, чем в группе РЦА (Oudemansvan Straaten, 2009).

2. **Нафамостат мезилат.** Синтетический ингибитор сериновых протеаз и аналог протасицилина с минимальной гипотензивной активностью. Его применение при CRRT связывают с лучшими показателями срока жизни контура и относительно низким риском кровотечений. Начальная доза раствора (200 мг нафамостата, смешанного с 20 мл 5% раствора глюкозы) вводится методом постоянной инфузии со скоростью 10 мг/ч. Для мониторинга антикоагуляции в контуре используется АВС-тест (активное время свертывания крови) на месте, после чего скорость инфузии антикоагулянта может быть скорректирована (Baek, 2012).

Г. **Микропузырьки воздуха.** Микропузырьки воздуха могут оказаться в экстракорпоральном контуре на этапе его подготовки или в любой момент, когда производятся манипуляции с магистральями, ведущими к гемофильтру. Микропузырьки могут попасть в полые волокна мембраны, что приводит к тромбообразованию в них. Следует соблюдать осторожность при подготовке контура и при проведении инфузий.

Н. **Признаки тромбоза фильтра.** Признаки заметного снижения скорости потока крови включают ее потемнение в экстракорпоральном контуре, понижение температуры крови в венозной магистральной, а также сепарацию плазмы и эритроцитов в контуре. Инфузия физраствора помогает определить момент начала тромбообразования в системе: физраствор позволяет визуализировать сгустки крови в прозрачных элементах гемофильтра.

При C-HD можно проверить отношение уровней азота мочевины в фильтрате (FUN : SUN). Если оно <0,6, тромбоз неизбежен. Для измерения общего объема пучка волокон мембраны (FBV¹⁶) во время использования диализатора можно использовать ультразвуковые приборы, однако онлайн измерение FBV не позволяет предсказать срок его адекватного функционирования. Одной из проблем является то, что тромбообразование в основном происходит в венозной воздушной ловушке, а не в самом диализаторе (Liangos, 2002).

XI. БАЛАНС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ. Общее количество аминокислот, выводимых из организма за сутки, при скорости УФ 1,0 л/ч и при инфузии стандартных растворов

¹⁶ FBV – filter fiber bundle volume

парентерального питания со скоростью 60–100 мл/ч составляет 12 г. При CRRT водорастворимые витамины и микроэлементы легко вымываются. Если ожидается длительная терапия, рекомендуется назначение витаминов и минералов: активных витаминов D, E и C, цинка, селена, меди, магния, хрома и тиамин.

- XII. ПРИНЦИПЫ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ CRRT.** Выведение лекарственных препаратов из организма при CRRT зависит: а) от свойств препарата, таких как молекулярная масса, способность связываться с белками крови, объем распределения в организме и доля, выводимая почками; б) особенностей пациента, таких как остаточная функция почек, избыточный объем жидкости, концентрация альбумина в крови, а также степень поражения других органов и систем, участвующих в метаболизме и экскреции лекарственного препарата (например, печени); в) параметров CRRT, таких как скорость крови, диализирующего раствора, ультрафильтрации и диализата, а также объем гемофильтра. Как C-HD, так и C-HF эффективно выводят вещества с малой молекулярной массой, однако при C-HF лучше выводятся препараты со средними и большими молекулами – из-за конвекции. В целом считается, что при C-HF клиренс препаратов выше, чем при C-HD, при одной и той же скорости оттока эффлюента, то есть $CVVH > CVVHD > CVVHD$ (Churchwell, 2009).

Различная интенсивность CRRT и уровень остаточной функции почек у пациента могут приводить к заметной вариабельности в способности к удалению лекарственных средств. Доступную литературу по дозированию лекарств у пациентов, получающих CRRT, следует использовать только как общее руководство, понимая, что они могут быть неприменимы к конкретным особенностям назначения и применения CRRT у данного пациента. Один из способов определения доз препаратов при проведении CRRT – оценка общего клиренса креатинина (CrCl) исходя из остаточной функции почек пациента и ожидаемого клиренса при CRRT (Matzke, 2011). Процедуру CRRT следует рассматривать как работу виртуальной почки со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), зависящей от общего объема ультрафильтрата. Каждые 10 л суточного объема диализата эквивалентны примерно 7 мл/мин СКФ ($7,0 \text{ мл/мин} \times 1440 \text{ мин в день} = 10,08 \text{ л в день}$). Таким образом, при назначении препаратов пациентам с анурией, получающим CRRT, следует ориентироваться на назначения, обычно даваемые пациентам с остаточной GFR в 7 мл/мин, в расчете на каждые 10 л удаляемого фильтрата (эффлюента).

В табл. 15.8 приведена примерная дозировка антибиотиков для пациентов с почечной недостаточностью, получающих C-HD и C-HDF. В тех случаях, когда это возможно, следует проводить терапевтический лекарственный мониторинг (TDM¹⁷) для таких антибиотиков, как ванкомицин, аминогликозиды, а также для других препаратов с узким терапевтическим индексом. Любые изменения в назначении CRRT или в клиническом статусе (например, ухудшение или улучшение функции почек) могут потребовать дополнительного мониторинга и пересмотра дозы.

Объем препаратов для повышения АД, выводимых при CRRT, обычно не особенно критичен, поскольку может корректироваться титрованием доз таких препаратов для обеспечения требуемого гемодинамического ответа. В табл. 15.9 приведена дозировка дополнительных препаратов, обычно назначаемых пациентам в отделениях интенсивной терапии, с указаниями относительно корректировки доз при CRRT.

¹⁷ TDM – therapeutic drug monitoring

ХIII. ИЗОЛИРОВАННАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ И МЕДЛЕННАЯ ПРОДЛЕННАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ (SCUF).

Изолированная ультрафильтрация (ИУФ) производится посредством стандартного диализного оборудования путем байпаса диализирующего раствора (без диализа / использования диализирующего раствора) и может проводиться перед диализом, после него или независимо от диализа. У пациентов с почечной недостаточностью ИУФ в большинстве случаев проводится до процедуры гемодиализа. SCUF производится с помощью того же контура, что и для C-HD (рис. 15.1), но без диализирующего раствора.

А. Изолированная ультрафильтрация. ИУФ обычно проводится при ИHD. Она полезна для выведения излишков жидкости с минимизацией риска развития дисэквилибриум-синдрома при проведении первых одной-двух процедур диализа у пациентов с острой уремией. Также она используется амбулаторно – для пациентов с излишками жидкости, трудно поддающимися выведению. Принципиальное преимущество ИУФ в том, что она лучше переносится по сравнению с обычным гемодиализом. В настоящее время изолированная ультрафильтрация уже не рассматривается в качестве лучшего метода выведения жидкости из организма. Исторически плохая переносимость выведения излишков жидкости при ИHD была следствием применения ацетат-содержащего или перегретого диализирующего раствора, а также раствора со слишком низким содержанием

ТАБЛИЦА
15.8 Дозировка антимикробных препаратов при CRRT

Препарат	Нагрузочная доза	CVVH	CVVHD или CVVHDF
Ацикловир ^{a, b, c} (в/в)	Нет	5–10 мг/кг к. 24 ч	HSV: 5–7,5 мг/кг к. 24 ч HSV энцефалит/зостер: 7,5–10 мг/кг к. 12 ч
Амикацин ^{a, d}	10 мг/кг	7,5 мг/кг к. 24–48 ч	То же
Ампициллин (в/в)	2 г	1–2 г к. 8–12 ч	1–2 г к. 6–8 ч Менингит/эндокардит: 2 г к. 6 ч
Ампициллин-сульбактам	3 г	1,5–3 г к. 8–12 ч	1,5–3 г к. 6–8 ч
Азитромицин (в/в или перорально)	Нет	250–500 мг к. 24 ч	250–500 мг к. 24 ч
Азтреонам	2 г	1–2 г к. 12 ч	1 г к. 8 ч или 2 г к. 12 ч
Цефазолин	2 г	1–2 г к. 12 ч	1 г к. 8 ч или 2 г к. 12 ч
Цефепим	2 г	1–2 г к. 12 ч	Обыч.: 1 г к. 8 ч Тяж.: 2 г к. 12 ч
Цефотаксим	Нет	1–2 г к. 8–12 ч	1–2 г к. 8 ч
Цефтазидим	2 г	1–2 г к. 12 ч	1 г к. 8 ч или 2 г к. 12 ч
Цефтриаксон	2 г	1–2 г к. 24 ч Менингит, <i>Enterococcus faecalis</i> эндокардит: 2 г к. 12 ч	То же

15.8

Дозировка антимикробных препаратов при CRRT (продолжение)

Препарат	Нагрузочная доза	CVVH	CVVHD или CVVHDF
Ципрофлоксацин (в/в)	Нет	200–400 мг к. 12–24 ч	400 мг к. 12–24 ч
Ципрофлоксацин (п/о)	Нет	500 мг к. 12–24 ч	
Клиндамицин (в/в)	Нет	600–900 мг к. 8 ч	То же
Клиндамицин (п/о)	Нет	150–450 мг к. 6 ч	То же
Колистин ^{b, c} (в/в)	Нет	2,5 мг/кг к. 24–48 ч	2,5 мг/кг к. 12–24 ч
Даптомицин ^e	Нет	4–6 мг/кг к. 48 ч	4–8 мг/кг к. 48 ч
Флуконазол (в/в, п/о)	400–800 мг	200–400 мг к. 24 ч	400–800 мг к. 24 ч
Ганцикловир (в/в) ^a	2,5 мг/кг	1,25 мг/кг к. 24 ч	Нагр. доза для всех, затем 2,5 мг/кг к. 12–24 ч (индукция) 2,5 мг/кг к. 24 ч (поддерж. доза)
Гентамицин	2–3 мг/кг		
• Неосл. урогенитальные инфекции или синерг. • Урогенитальные инфекции от умеренных до сильных • Грамотрицательная инфекция		• 1 мг/кг к. 24–36 ч, затем от уровня • 1–1,5 мг/кг к. 24–36 ч, затем от уровня • 1,5–2,5 мг/кг к. 24–48 ч, затем от уровня	• То же • То же • То же
Имипинем-циластатин	1 г	250 мг к. 6 ч или 500 мг к. 8 ч	500 мг к. 8 ч Тяж.: 500 мг к. 6 ч
Левифлоксацин (в/в, п/о)	500–750 мг	250 мг к. 24 ч	Нагр. доза, затем 250–750 мг к. 24 ч
Линезолид (в/в, п/о)	Нет	600 мг каждые 12 ч	То же
Меропенем	1 г	500 мг к. 8 ч или 1 г к. 12 ч	500 мг к. 6–8 ч или 1 г к. 8–12 ч Тяж./CF/ЦНС: 2 г к. 12 ч
Метронидазол (в/в, п/о)	Нет	500 мг к. 6–12 ч	500 мг к. 6–8 ч
Моксифлоксацин (в/в, п/о)	Нет	400 мг к. 24 ч	То же
Нафциллин	Нет	2 г к. 4–6 ч	2 г к. 4 ч Умерен. инфекции: 1 г к. 4 ч
Пенициллин G (в/в)	4 МЕд	2 МЕд к. 4–6 ч	Нагр. доза, затем 2–4 МЕд к. 4–6 ч
Пиперциллин-тазобактам	Нет	2,25–3,375 г к. 6–8 ч	3,375 г к. 6 ч или продолжит. инфузия: 3,375 г к. 8 ч (инфузия более 4 ч)
Рифампин (в/в, п/о)	Нет	300–600 мг к. 12–24 ч	То же

ТАБЛИЦА
15.8

Дозировка антимикробных препаратов при CRRT (окончание)

Препарат	Нагрузочная доза	CVVH	CVVHD или CVVHDF
Тикарциллин-клавуланат	3,1 г	2 г к. 6–8 ч	3,1 г к. 6 ч
Тигециклин	100 мг	50 мг к. 12 ч	То же
Тобрамицин ^{a, e}	2–3 мг/кг		
• Неосл. урогенитальные инфекции или синерг.		• 1 мг/кг к. 24–36 ч, затем по уровню	• То же
• Урогенитальные инфекции от умеренных до сильных		• 1–1,5 мг/кг к. 24–36 ч, затем по уровню	• То же
• Грамотрицательная инфекция		• 1, 5–2, 5 мг/кг к. 24–48 ч, затем по уровню	• То же
TMP-SMX ^{a, e} (в/в, п/о)	Нет	2,5–7,5 мг/кг (TMP) к. 12 ч	2,5–5 мг/кг (TMP) к. 12 ч PCP/ <i>Stenotrophomonas</i> : 5–7,5 мг/кг (TMP) к. 12 ч
Ванкомицин ^f (в/в)	15–25 мг/кг или 1 г к. 48 ч	10–15 мг/кг к. 24–48 ч или 1 г к. 24 ч	Нагр. доза, затем 10–15 мг/кг к. 24 ч
Вориконазол ^e (п/о)	400 мг к. 12 ч × 2	200 мг к. 12 ч	То же

CAP — внебольничная пневмония; CF — муковисцидоз; ЦНС — центральная нервная система; CVVH — постоянная вено-венозная гемофильтрация; CVVHD/CVVHDF — постоянный вено-венозный гемодиализ / постоянная вено-венозная гемодиализация; HSV — вирус простого герпеса; ICU — отделение интенсивной терапии; MD — поддерживающая доза; МЕд — миллионы единиц; PCP — *Pneumocystis carinii*, пневмоцистная пневмония; TMP — триметоприм; SMX — сульфаметоксазол.

^a При скорости потока диализирующего раствора/ультрафильтрации 1–2 л/ч и минимальной остаточной функции почек.

^b Для расчета используется идеальная масса тела IBW (кг); IBW (мужчины) = 50 кг + (2,3 × рост в дюймах > 60 дюймов), IBW (женщины) = 45 кг + (2,3 × рост в дюймах > 60 дюймов).

^c При ожирении для расчета используется идеальная масса тела IBW (кг).

^d При патологическом ожирении для расчета используется скорректированная масса тела ABW (кг); ABW (кг) = IBW + 0,4 (TBW – IBW), где TBW — общая масса тела.

^e При ожирении для расчета используется скорректированная масса тела ABW (кг).

^f Используется фактическая масса тела (кг).

Источник: Aoki FY, Allen UD, Stiver HG et al. AMMI Canada Guidelines, «The Use of Antiviral Drugs for Influenza: Guidance for Practitioners 2012/2013.» *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2012; 23 (4): e79–92;

Факты и сравнения доступны на <http://online.factsandcomparisons.com>. По состоянию на 23 апр. 2013;

Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 562–77;

Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1159–1166.

Платная база данных для врачей Up to date. Доступна на <http://www.uptodate.com/contents/search>. По состоянию на 23 апр. 2013.

Stanford Hospital & Clinics Antimicrobial Dosing Reference Guide 2013. Доступно на <http://bugsanddrugs.stanford.edu/documents/2013SHCABXDosingGuide.pdf>. По состоянию на 10 апр. 2014.

Lexi-Drug, Lexi-Comp [интернет-база данных]. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc. Доступна на <http://www.crlonline.com>. По состоянию на 10 апр. 2014.

Препарат	Назначение	Нормальная доза	Доза CRRT в зависимости от CrCl (мл/мин)	
			10–30	30–50
Амиодарон	Мерцание/трепетание предсердий	5–7 мг/кг в течение 30–60 мин, затем 1,2–1,8 г в день непрерывной инфузией или пероральными дозами до достижения суточной дозы 10 г	То же	То же
Дигоксин	Мерцание/трепетание предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью	Нагрузочная доза: 0,25 мг к. 2 ч, до 1,5 мг в течение 24 ч Поддерживающая доза: 0,125–0,375 мг один раз в день	Нагрузочная доза: уменьшить на 50% Поддерживающая доза: 25–75% от дозы или к. 36 ч	Поддерживающая доза: 25–75% от дозы или к. 36 ч
Галоперидол	Делирий в отделении интенсивной терапии	Начальная доза: 2–10 мг в зависимости от степени возбуждения; при недостаточности дозы возможно введение повторных болюсов (с удвоением дозы первого болюса) каждые 15–30 мин до достижения успокоения; затем дозы в 25% от последнего болюса каждые 6 ч	То же (с мониторингом ЭКГ и интервала QTc)	То же (с мониторингом ЭКГ и интервала QTc)
Лоразепам	Эпилептический статус Возбужденное состояние в отделении интенсивной терапии	4 мг на дозу (медленное в/в введение с макс. скоростью 2 мг/мин; через 10–15 мин можно повторить; обычная макс. доза – 8 мг; 0,02–0,06 мг/кг к. 2–6 ч или 0,01–0,1 мг/кг/ч; при совместном применении с пробенецидом или вальпроевой кислотой уменьшить дозу на 50%)	То же (риск отравления пропиленгликолем; требуется тщательный мониторинг при длительном применении или при высоких дозах)	То же (риск отравления пропиленгликолем; требуется тщательный мониторинг при длительном применении или при высоких дозах)

Препарат	Назначение	Нормальная доза	Доза CRRT в зависимости от CrCl (мл/мин)	
			10–30	30–50
Фенитоин	Эпилептический статус	Нагрузочная доза: 10–20 мг/кг с макс. скоростью 50 мг/мин. Поддерживающая доза: 100 мг к. 6–8 ч	То же. Титрование дозы в зависимости от эффекта, и TDM для поддержания концентрации фенитоина на уровне 1–2,5 мкг/мл	То же. Титрование дозы в зависимости от эффекта и TDM для поддержания концентрации фенитоина на уровне 1–2,5 мкг/мл
Фенобарбитал	Антиконвульсант/ эпилептический статус	Нагрузочная доза: 10–20 мг/кг (макс. скорость: ≤60 мг/мин для пациентов ≥60 кг); возможны повторные дозы с интервалами 20 мин, по необходимости (макс. общая доза: 30 мг/кг). Поддерживающая доза: 1–3 мг/кг в день отдельными дозами либо 50–100 мг 2–3 раза в сутки	То же	То же
Теofilлин	Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение)	Нагрузочная доза: 4,6 мг/кг (при отсутствии терапии теофиллином за посл. сутки); при наличии терапии теофиллином за посл. сутки нагр. доза не вводится до проверки концентрации препарата в крови. Поддерживающая доза: взрослые 16–60 лет: 0,4 мг/кг/ч (макс. 900 мг в сутки); взрослые >60 лет: 0,3 мг/кг/ч (макс. 400 мг в сутки)	TDM для поддержания концентрации теофиллина на уровне 5–15 мкг/мл	TDM для поддержания концентрации теофиллина на уровне 5–15 мкг/мл

Все указанные дозировки предназначены для в/в введения при клиренсе CRRT 25 мл/кг/ч эффлюента (фильтрата), в котором каждые 10 л объема ультрафильтрата в день эквивалентны скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 7 мл/мин (например, для пациента 50–70 кг эквивалент СКФ примерно равен 20–30 мл/мин. Диапазоны доз указаны с целью их подбора под различные скорости УФ и поток диализирующего раствора, а также с учетом остаточной функции почек. TDM – терапевтический лекарственный мониторинг. CrCl – общий клиренс креатинина. Источник: Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs™). Lexi-Comp, Inc.; по состоянию на 22 мая 2013.

натрия (например, с концентрацией на 5–10 ммоль ниже, чем в плазме). После исключения этих факторов (например, при использовании бикарбонатных растворов, с достаточным содержанием натрия и несколько охлажденных) превосходство ИУФ в плане обеспечения гемодинамической стабильности перестает наблюдаться. При ИУФ выведение уремических токсинов минимальное. Поэтому продолжительность следующей за ИУФ процедуры гемодиализа не должна сокращаться, и это влияет на общую длительность терапии.

Несмотря на относительно хорошую переносимость пациентами выведения излишков жидкости методом ИУФ, при превышении некоторого порога скорости ультрафильтрации может возникать гипотензия. Если наблюдается явная отчетливость пациента, гипотензия при скорости ультрафильтрации 1,5 л/ч проявляется редко, однако не следует превышать этот порог, если не используется мониторинг объема крови на основе датчика гематокрита. Сообщается о рикошете гиперкалиемии до опасных значений после интенсивной ИУФ – возможно, из-за перехода внутриклеточного калия во внеклеточное пространство. Хотя данное осложнение наблюдается далеко не всегда, любое возможное развитие гиперкалиемии при ИУФ должно купироваться путем обязательного проведения гемодиализа.

- В. Медленная длительная ультрафильтрация (SCUF).** SCUF применяется прежде всего в отделениях интенсивной терапии – для выведения излишков жидкости у пациентов со значительной остаточной функцией почек и у тех, для кого дисбаланс электролитов и нарушение кислотно-щелочного состояния не являются серьезной проблемой. SCUF также используется для стационарного лечения пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции почек, как описано ниже. Недостатком SCUF является необходимость коррекции имеющихся у пациентов нарушений баланса электролитов и КОС недиализными методами.

- 1. SCUF при рефрактерной сердечной недостаточности.** У пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью может развиваться сопутствующая почечная недостаточность, приводящая к появлению гипергидратации. У таких пациентов может наблюдаться анурия, олигурия либо недостаточное выделение мочи (<1 л в сутки), несмотря на оптимальную терапию и максимально возможные дозы внутривенных диуретиков, инотропов и натрийуретических пептидов. В таких случаях может помочь проведение ультрафильтрации. Несмотря на то что существуют протоколы интермиттирующей изолированной ультрафильтрации при застойной сердечной недостаточности для стационарных и амбулаторных пациентов, ряд преимуществ SCUF должны приниматься во внимание. Медленное выведение жидкости минимизирует гемодинамические проблемы, такие как симптоматическая гипотензия. Вместе с тем немало таких пациентов сильно перегружены жидкостью, иногда на 10–15 кг выше массы тела, при которой пациент чувствует себя «в норме»; протоколы длительной CRRT позволяют выводить значительные объемы жидкости, избегая гемодинамических проблем. Техника ультрафильтрации может быть улучшена путем использования катетера Свана-Ганца для мониторинга центральной гемодинамики, и таким образом, точного определения конечной точки лечения, а также онлайн монитора объема крови – для предотвращения избыточной ультрафильтрации. Стали доступны компактные установки, специально разработанные для проведения SCUF. Однако большое рандомизированное исследование сравнения

пошаговой фармакотерапии с ультрафильтрацией у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и ухудшением функции почек показало, что фармакологический подход приводит к лучшему сохранению функции почек в течение 96 часов с момента начала терапии (Bart, 2012).

XIV. ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ГЕМОДИАФИЛТРАЦИЯ описана в главе 17.

XV. ОСОБЕННОСТИ CRRT ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

- A. Отек мозга.** У пациентов с острой почечной недостаточностью в критическом состоянии CRRT мало влияет на уменьшение отека мозга по сравнению с IHD. Однако рекомендации KDIGO 2012 AKI особо предписывают применение CRRT вместо обычного IHD для пациентов с признаками отека мозга либо с повышенным внутричерепным давлением. CRRT минимизирует резкие расстройства сердечно-сосудистой системы, особенно в плане объема и давления крови, тем самым уменьшая амплитуду колебаний мозгового перфузионного и внутричерепного давления. Пациенты с печеночной недостаточностью – одна из групп риска развития отека мозга из-за трудностей в поддержании саморегуляции мозгового кровотока. Davenport (1999) использовал C-HF и C-HD, чтобы справиться с повышенным внутричерепным давлением и отеком мозга. Совсем немного данных сравнения эффективности SLED и CRRT. В одном из исследований SLED и CRRT оказывали одинаковый эффект на внутричерепное давление у пациентов, получавших диализ после геморрагического инсульта (Wu, 2013).

Для пациентов с риском развития отека мозга следует использовать современную аппаратуру для C-HF и C-HD – со строгим волюметрическим контролем, применяя бисовместимые мембраны. Если возможно, следует избегать проведения антикоагуляции, поскольку это может повысить риск кровоизлияний в мозг либо в месте травмы, либо вокруг датчика внутричерепного давления.

Диализирующий или замещающий раствор должен иметь относительно высокую концентрацию натрия (>140 ммоль) и низкое содержание бикарбоната (30 ммоль). Повышенная концентрация натрия уменьшает осмотический градиент между кровью и тканями мозга и минимизирует поступление воды в мозг. Быстрое повышение уровня бикарбоната в плазме увеличивает перемещение CO_2 в клетки мозга. Поскольку ионы бикарбоната имеют заряд, они хуже проникают в клетки, чем CO_2 , вызывая, таким образом, парадоксальное понижение pH в тканях мозга. Внезапное уменьшение уровня pH приводит к образованию идиогенных осмолей, повышающих осмотический градиент, что вызывает увеличение поступления жидкости в мозг.

В тяжелых случаях неконтролируемого повышения внутричерепного давления может быть полезным охлаждение диализирующего или замещающего раствора в дополнение к другим мерам, применяемым для понижения температуры тела до 32–33 °C, при которой потребности мозга в кислороде снижаются (Davenport, 2001).

- B. Сепсис и полиорганная недостаточность.** Синдром полиорганной недостаточности является следствием выброса провоспалительных (в частности, ФНО α , тромбосан B_2 , фактор активации тромбоцитов) и противовоспалительных (в частности, интерлейкин 10) медиаторов. Такая реакция организма провоцируется, в частности, эндотоксинами грамотрицательных бактерий, грамположитель-

ными бактериями, вирусами, мезентериальной ишемией или травмой. При С-НФ многие из этих медиаторов обнаруживаются в фильтрате септических пациентов или адсорбируются на мембране гемофильтра, что позволяет предположить, что С-НФ обладает возможностью выведения септических медиаторов из циркуляции. Для таких пациентов предлагается использование высокообъемной С-НФ. Однако несмотря на то, что указанные процедуры снижают концентрации септических медиаторов, клинический эффект от такой терапии не особенно заметен, поэтому решение о применении высокообъемной (2 л/ч) С-НФ для таких пациентов остается неоднозначным. Тем не менее многие медицинские учреждения предпочитают С-HDF вместо С-HD для пациентов с сепсисом с целью лучшего выведения медиаторов воспаления при сохранении эффективности диализной терапии. Обычной стратегией является выбор клиренса 35 мл/кг в час, распределенный поровну между диализом и гемофильтрацией. Подробности данного метода можно найти у Joannidis (2009).

- C. **Острое легочное повреждение и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).** Раннее применение CRRT для выведения излишков жидкости может оказаться полезным для улучшения показателей оксигенации и вентиляции (соотношения PaO_2/FiO_2 и индекса оксигенации) у пациентов с ARDS и сопутствующей острой почечной недостаточностью. Улучшение функционирования респираторной системы связано больше с выведением излишков жидкости, чем с удалением медиаторов воспаления (Hoste, 2002).
- D. **Профилактика контраст-индуцированной нефропатии.** Хотя ряд исследований выявил пользу CRRT для пациентов с хронической почечной недостаточностью, проходящих исследования с применением внутривенного введения рентгеноконтрастных веществ (Marenzi, 2003), рабочая группа KDIGO 2012 AKI сделала вывод, что пока убедительных данных для проведения CRRT в таких случаях недостаточно, необходимы дополнительные исследования.
- E. **Отравление диализуемыми или проходящими через мембрану токсинами и лекарственными препаратами.** Использование различных режимов CRRT может быть эффективным при лечении разного рода отравлений, особенно если концентрации токсинов в плазме невелики (см. главу 20).
- F. **Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO).** SCUF или С-HD может проводиться для пациентов, получающих ECMO, одновременно с CRRT. Магистраль крови для ECMO могут быть приспособлены для подсоединения параллельно диализатору. Это делает возможным одновременное проведение С-HD или SCUF. Поскольку у таких пациентов наблюдается ARDS или избыток жидкости в организме, требующие, в первую очередь, применения ECMO, может оказаться полезным дальнейшее выведение жидкости, особенно для пациентов с хронической почечной недостаточностью. Если для лечения сопутствующей острой почечной недостаточности у таких пациентов требуется применение С-HD, предпочтительно использование стерильных диализирующих растворов, поскольку может наблюдаться значительная обратная фильтрация из-за высокого давления в контуре ECMO. В качестве метода антикоагуляции применялась РЦА (Shum, 2014).

XVI. ПРИМЕНЕНИЕ CRRT ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ. Данная тема находится за пределами рассмотрения нашего руководства. За подробностями можно обратиться к работе Sutherland (2012).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Augustine JJ, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 1000–1007.
- Baek NN, et al. The role of nafamostat mesylate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding. *Ren Fail.* 2012; 34: 279–285.
- Bart BA, et al. The Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2296–2304.
- Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric convective hemofiltration: normocarb replacement fluid and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1248–1252.
- Chua HR, et al. Biochemical effects of phosphate-containing replacement fluid for continuous venovenous hemofiltration. *Blood Purif.* 2012; 34: 306–312.
- Churchwell MD, et al. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009; 22: 185–188.
- Claure-Del Granado R, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 467–475.
- Cole L, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 978–986.
- Dager WE, White RH. Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in hepatorenal failure and CVVHD. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 1232–1236.
- Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl.* 1999; 72: S62–S66.
- Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 457–466.
- Egi M, et al. A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs.* 2005; 28: 1211–1218.
- Egi M, et al. The acid-base effect of changing citrate solution for regional anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs.* 2008; 31: 228–236.
- Eichler P, et al. Antithirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood.* 2000; 96: 2373–2378.
- Fiaccadori E, et al. Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained lowefficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1670–1678.
- Fischer KG, van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 1999; 72: S46–S50.
- Golper TA. Update on drug sieving coefficients and dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Contrib Nephrol.* 2001; 132: 349–353.
- Heintz BH, et al. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 562–577.
- Hofmann CL, Fissell WH. Middle-molecule clearance at 20 and 35 ml/kg/h in continuous venovenous hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2010; 29: 259–263.
- Hoste EA, et al. No early respiratory benefit with CVVHDF in patients with acute renal failure and acute lung injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 2153–2158.
- Jacobi J, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002; 30: 119–141.
- James M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 673–685.
- Jaski BE, et al. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail.* 2003; 9: 227–231.
- Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial.* 2009; 22: 160–164.
- Jörres A, et al. The ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2940–2945.
- KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 2 (suppl 1): 1–141.
- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C, (eds). *Continuous Renal Replacement Therapy*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- Kim IB, et al. Insertion side, body position and circuit life during continuous renal replacement therapy with femoral vein access. *Blood Purif.* 2011; 31: 42–46.
- Kumar VA, et al. Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 294–300.
- Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs™). Lexi-Comp, Inc. May 22, 2013.
- Liangos O, et al. Dialyzer fiber bundle volume and kinetics of solute removal in continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1047–1053.

- Lins RL, et al. For the SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 26: 512–518.
- Lowenstein DH. Treatment options for status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5: 334–339.
- Mäkeläinen R. Status epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia*. 2007; 48: 99–102.
- Marenzi G, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med*. 1993; 94: 49–56.
- Marenzi G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1333–1340.
- Marshall MR, et al. Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDd-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 877–884.
- Marshall MR, et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2169–2175.
- Matzke GR et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011; 80: 1122–1137.
- McLean AG, et al. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. *Kidney Int*. 2000; 58: 1765–1772.
- Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif*. 2001; 19: 227–232.
- Meier-Kriesche HU, et al. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: e8.
- Meier-Kriesche HU, et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med*. 2001; 29: 748–752.
- Messer J, et al. Middle-molecule clearance in CRRT: *in vitro* convection, diffusion and dialyzer area. *ASAIO J*. 2009; 55: 224–226.
- Mitchell A, et al. A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clin Nephrol*. 2003; 59: 106–114.
- Monchi M, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 260–265.
- Morgan D, et al. A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 272–279.
- Morgera S, et al. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 275–279.
- Naka T, et al. Low-dose citrate continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and acid-base balance. *Int J Artif Organs*. 2005; 28: 222–228.
- Oudemans-van Straaten HM, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 2009; 37: 545–552.
- Palevsky PM, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 649–672.
- RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1627–1638.
- Rogiers P, et al. Blood warming during hemofiltration can improve hemodynamics and outcome in ovine septic shock. *Anesthesiology*. 2006; 104: 1216–1222.
- Rokyta R Jr, et al. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 623–630.
- Sagedal S, Hartmann A. Low molecular weight heparins as thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis/hemofiltration or continuous renal replacement therapies. *Eur J Med Res*. 2004; 9: 125–130.
- Salvatori G, et al. First clinical trial for a new CRRT machine: the Prismaflex. *Int J Artif Organs*. 2004; 27: 404–409.
- Schilder L, et al. Citrate confers less filter-induced complement activation and neutrophil degranulation than heparin when used for anticoagulation during CVVH in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 19.
- Schindler R, et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1471–1474.
- Shum HP, et al. The use of regional citrate anticoagulation continuous venovenous haemofiltration in extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2014.
- Splendiani G, et al. Continuous renal replacement therapy and charcoal plasmapheresis in treatment of amanita mushroom poisoning. *Artif Organs*. 2000; 24: 305–308.
- Stevenson JM, et al. *In vitro* glucose kinetics during continuous renal replacement therapy: implications for caloric balance in critically ill patients. *Int J Artif Organs*. 2013; 36: 861–868.

- Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 2007–2016.
- Swartz R, et al. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol.* 2004; 61: 134–143.
- Szamosfalvi B, Frinak S, Yee J. Automated regional citrate anticoagulation: technological barriers and possible solutions. *Blood Purif.* 2010; 29: 204–209.
- Teo BW, et al. Machine generated bicarbonate dialysate for continuous therapy: a 10-year experience. *Blood Purif.* 2006; 24: 247–273.
- Troyanov S, et al. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1662–1665.
- Van Berendoncks AM, et al.; SHARF Study Group. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1755–1762.
- van der Sande FM, et al. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1916–1920.
- Wester JB, et al. Catheter replacement in continuous arteriovenous hemodiafiltration: the balance between infectious and mechanical complications. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1261–1266.
- Wu MY, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 810–818.
- Wu VC, et al.; the NSARF Group. The hemodynamic effects during sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for uremic patients with brain hemorrhage: a crossover study. *J Neurosurg.* 2013; 119: 1288–1295.
- Yagi N, et al. Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 1023–1030.
- Yang Y, et al. Development of an online citrate/Ca²⁺ sensing system for dialysis. *Analyst.* 2011; 136: 317–320.
- Yessayan L, et al. Treatment of severe hyponatremia in patients with kidney failure: Role of continuous venovenous hemofiltration with low sodium replacement fluid. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 305–310.

Интернет-ссылки

ADQI Initiative: <http://www.adqi.org>.

HDCN CRRT Channel: <http://www.hdcn.com/ch/cavh/>.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php.

Домашний и интенсивный гемодиализ

Гихад Е. Несраллах, Рита С. Сури, Роберт М. Линдсей
и Андреас Пьерратос

Интерес к домашнему гемодиализу (ГД) неуклонно растет. Этому способствуют предпочтения пациентов и провайдеров диализной помощи, снижение стоимости оборудования и расходных материалов, появление новых схем финансирования, а также технологий, более удобных для пользователей. Кроме того, домашняя обстановка располагает к более длительному и частому (то есть к интенсивному) гемодиализу, чем это обычно бывает в диализных центрах, хотя интенсивные режимы ЗПТ могут применяться и там. Полезно различать: а) стандартный ГД (3–5 часов, 3 раза в неделю); б) частый ГД (5–7 раз в неделю), который, в свою очередь, может быть коротким (1,5–3 ч), стандартным (3–5 ч) или длительным (>5 ч); в) длительный и частый ГД (>5 ч 3 раза в неделю или через день). Короткий и стандартный гемодиализ обычно называются дневным ГД (ДГД), в то время как длительные и частые гемодиализы, как правило, делаются ночью и называются частым ночным ГД (НГД).

1. ВЫБОР МЕТОДА. По причине отсутствия рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, мы предлагаем несколько основных критериев выбора метода ЗПТ. 1. Пациенты, готовые получать заместительную почечную терапию, должны быть проинформированы относительно всех ее возможных вариантов, включая консервативное лечение без диализа, трансплантацию почки до начала лечения диализом, ГД на дому, перитонеальный диализ (ПД) и гемодиализ в специализированном центре или отделении. 2. Если трансплантация не является экстренной необходимостью, а состояние пациента и условия позволяют, домашний диализ (включая ПД) должен рассматриваться в качестве предпочтительно. 3. Выбор между ПД и домашним ГД должен основываться на предпочтениях пациента, доступности, технической осуществимости метода, а также с учетом медицинских показаний (например, для пациенток, планирующих беременность, следует предпочесть частый НГД, а пациенты, при диализе которых возможно получение субоптимального клиренса при ПД, должны рассмотреть возможность домашнего ГД). 4. Домашний ГД должен рассматриваться в случае несостоятельности метода ПД или неудачи трансплантации почки, при этом он требует тщательного обучения пациента и планирования лечения, но при этом может увеличить число пациентов, не зависящих от посещения ГД центра. 5. Для уменьшения объема внеклеточной жидкости (особенно у тех пациентов, у которых наблюдается большой набор жидкости между процедурами), улучшения показателей артериального давления (АД) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), для снижения уровня фосфора и улучшения качества жизни могут применяться интенсифицированные протоколы домашнего или амбулаторного ГД.

А. Сравнение обычного и частого гемодиализа. Варианты назначений отличаются от региона к региону, а также зависят от программы лечения и практики провайдеру диализной помощи. Не существует прямых рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, позволяющих сделать выбор в пользу обычного или частого (длительного или короткого) ГД. В большинстве случаев график лечения будет зависеть от предпочтений пациента (таких как удобство или минимальное влияние на график работы, сон и общественную деятельность), а также от требуемых целевых значений клиренса уремических токсинов и объема ультрафильтрации. Выбор какого-либо одного графика не мешает переключиться на другой режим в будущем, и многие пациенты используют комбинации длительных и коротких процедур, подстраивая их под свой график работы или иные нужды. Когда это возможно, мы рекомендуем избегать двухдневного междиализного интервала и проводить процедуры через день, что вполне осуществимо дома, но не в диализных центрах.

В. Гемодиализ в домашних условиях

- 1. Отбор пациентов.** Как сообщается, доля домашнего ГД в среднем составляет менее 5%, но в некоторых странах может достигать до 15%. Основной предпосылкой для проведения диализа в домашних условиях является готовность самого пациента или кого-то из его близких изучить технику безопасного проведения диализных процедур. Неконтролируемые припадки, гипогликемия, нежелание следовать медицинским указаниям, а также существенная интрадиализная гемодинамическая нестабильность пациента, требующие частого вмешательства медперсонала, являются относительными противопоказаниями для проведения диализа на дому. Невозможность применения гепарина исключает проведение длительных процедур с низкой скоростью потока крови (например, 150 мл/мин), но не препятствует назначению диализа с высокими скоростями (например, >300 мл/мин). Наличие множественных или тяжелых сопутствующих заболеваний не является противопоказанием для домашнего ГД, однако «хрупкость» пациента и невозможность самостоятельного проведения диализа могут стать серьезными препятствиями при недоступности ассистируемого медперсоналом ГД на дому. Программы домашнего ГД требуют разработки стандартных процедур и критериев отбора пациентов, учитывающих состояние их моторных функций, физическую силу, зрение, слух, способность читать и понимать инструкции, мотивацию и комплаентность. При наличии существенных функциональных проблем следует рассмотреть возможность привлечения приходящего медицинского работника на платной основе, если такая опция доступна.
- 2. Условия для проведения гемодиализа на дому.** В доме должен осуществляться контроль с участием диализного технического специалиста, который проверяет: а) качество, количество и доступность воды; б) электроснабжение; в) место для размещения оборудования; г) чистоту помещения. Данные факторы редко создают непреодолимые препятствия для проведения домашнего диализа, хотя пациент должен заранее представлять вид и объем работ, предстоящих для установки необходимого оборудования. Перед размещением оборудования и внесением изменений в системах электро- и водоснабжения, требуется получить все необходимые разрешения от коммунальных служб и домовладельцев, а также убедиться, что это не противоречит правилам проживания.

- С. ГД в специализированном центре.** Причины выбора в пользу диализного центра могут быть следующие: а) сомнения пациента в возможности соблюдения всех мер безопасности при проведении диализа на дому; б) трудности в обращении с сосудистым доступом и иглами; в) нежелание пациента или его близких проводить диализ на дому; г) отсутствие необходимых технических условий в доме (недостаток места, перебои с электричеством, невозможность соблюдения гигиенических норм, а также проблемы с водой и канализацией); д) выбор пациентом амбулаторного диализа.

В то время как стандартное диализное расписание преобладает при проведении диализа в специализированных диализных центрах, программы интенсивного ГД все чаще становятся доступны в различных странах. В Канаде, Австралии и Европе ДГД применяется для широкого спектра показаний (хотя доказательных данных для них пока не много): а) при излишках жидкости в организме, плохо поддающихся выведению; б) рефрактерной гиперфосфатемии и/или кальцифилаксии; в) безуспешных попытках набора веса; г) беременности. Во Франции длительные, трехразовые, дневные амбулаторные процедуры – типичное явление, а в США набирают популярность длительные трехразовые ночные диализы. Долгие и частые ночные процедуры не обязательно проводить в диализном центре. Однако транспортировка пациента, близость места его проживания к клинике, образ жизни и мнение его близких – важные факторы в выборе в пользу интенсивного диализа в центре гемодиализа. Интенсивные режимы амбулаторного диализа повышают нагрузку на клинику, оборудование, медицинский и технический персонал. В первую очередь, в таких программах необходимо наличие «критической массы» пациентов, которым требуется интенсивный гемодиализ, чтобы учреждение могло позволить себе содержать штат квалифицированных сотрудников с сохранением экономической эффективности. Нехватка сотрудников, готовых работать по ночам, и невозможность быстро перевести на ДГД большее число больных может потребовать пересмотра штатного расписания.

II. ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА НА ДОМУ

- A. Обучение.** Длительность обучения зависит от предыдущего ГД-опыта пациента. При отсутствии предыдущего опыта для уверенного овладения безопасными приемами проведения процедуры пациентам обычно требуется очное обучение специально выделенной опытной диализной медсестрой в течение как минимум шести недель. Пациентам с предшествующим опытом самостоятельного проведения ГД требуется значительно меньшее время. Некоторые программы с большим временем ожидания в очереди на обучение диализу в домашних условиях предлагают обучение в диализных центрах в специальных залах самопомощи. Могут быть также полезны учебные материалы с терминологией, понятной пациентам. Многие программы требуют повторной ежегодной «перезаменовки» пациентов путем проверки знаний и практических навыков проведения процедуры диализа и обращения с сосудистым доступом, а также умением эффективно устранять неполадки.
- B. Сосудистый доступ.** Канадское нефрологическое общество (CSN) рекомендует при лечении пациентов с ХБП5 Д (конечной стадией ХБП, получающих гемодиализ) (Nesrallah, 2013), использовать АВ-фистулы и АВ-протезы, а не диализные катетеры – для снижения риска инфицирования (условная/слабая рекомендация с очень низким уровнем доказательности), однако признает, что технические сложности пункции сосудистого доступа могут быть препятствием для выполнения некоторыми пациентами самостоятельного диализа на дому.

Среди пациентов с АВ-фистулами получила популярность техника пуговичной петли, при которой повторное введение производится тупой иглой в то же место, под тем же углом и на ту же глубину. Этот метод легче освоить, чем стандартную ротацию мест пункций фистулы – раскалывание фистулы по методу «веревочной лестницы» (см. главу 6). Следует заметить, что применение техники пуговичной петли может повысить вероятность бактериемии из-за заражения золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) (Muir, 2014), поэтому CSN рекомендует проводить профилактику обработкой сосудистого доступа наружными антисептиками, такими как мупироцин (очень низкий уровень доказательности) (Nesrallah, 2010, 2013). При применении АВ-протезов из синтетических материалов для мест пункций игл используется традиционная ротация. Для ночного гемодиализа достаточно небольших скоростей потока крови 200–250 мл/мин и подходит одноигольный диализ, если не требуется высокая эффективность процедуры.

- C. **Диализные мембраны.** В настоящее время не имеется данных, позволяющих сделать однозначный выбор в пользу того или иного вида мембран для домашнего диализа. В последнее время большинство диализных центров использует высокопроницаемые диализаторы. Для длительных процедур могут подойти диализаторы с небольшой площадью (Pierratos, 1999). В случаях домашнего ГД описан реюз (Pierratos, 2000), однако от него почти полностью отказались после падения цен на диализаторы.
- D. **Безопасность пациента и меры предосторожности.** Тщательный отбор и обучение пациентов, а также постоянный контроль имеют первостепенное значение в обеспечении безопасности пациентов на дому. Монитор диализного аппарата должен всегда находиться в поле зрения, а панель управления быть легко доступной в каком бы положении пациент ни находился во время диализа. Предусмотрены и некоторые дополнительные меры предосторожности:
 1. **Тревожная сигнализация и связь.** Пациент или ассистент, проводящий диализ, должны всегда иметь возможность слышать сигналы тревоги диализной машины или посторонние шумы, исходящие от нее, а также знать, как реагировать на них. Пациент должен иметь под рукой телефон, чтобы вызвать «скорую помощь» в случае необходимости. Многие программы обязывают использование проводного телефона, а не мобильного – для гарантированного соединения в случае перебоев электросети, способной нарушить прием сигнала сотовой связи. Сигнал звонка должен быть включен и слышен – на случай, если с пациентом будут связываться дистанционно для удаленного мониторинга.
 2. **Предотвращение случайного отсоединения экстракорпорального контура от сосудистого доступа**
 - a. **Надлежащая техника канюляции.** Обязательным требованием для проведения гемодиализа на дому является знание пациентом или помощником правильной техники канюляции и фиксации игл.
 - b. **Фиксация магистралей.** Тщательная фиксация магистралей экстракорпорального контура с помощью пластырей после их присоединения к катетеру – чрезвычайно важный момент для предотвращения кровопотери вследствие случайного отсоединения от катетера. В качестве дополнительной страховки от такого отсоединения могут применяться специальные пластиковые замки на защелках (Pierratos, 1999). Также широко доступ-

ны небольшие страховочные клипсы для магистралей крови (HemaSafe, Fresenius NA, США).

3. **Предотвращение осложнений при случайном отсоединении экстракорпорального контура**
 - а. **Применение закрытых коннекторов¹.** Закрытые коннекторы рекомендуется использовать, если пациент проводит диализ во сне (очень низкий уровень доказательности) (Nesrallah, 2013) – для предотвращения воздушной эмболии или кровотечений при случайном отсоединении контура от катетера. Устройство представляет из себя колпачок со щелевой диафрагмой, устанавливаемый на бранши катетера, через который кровь проходит свободно, если подсоединены магистрали или шприц. Колпачки заменяются периодически – еженедельно или ежемесячно – в зависимости от рекомендаций производителя или принятой практики. Система InterLink (Becton Dickinson, США) может применяться только для длительных процедур, при низком кровотоке, так как вызывает повышение давления в артериальной и венозной магистралях при увеличении скорости насоса крови. Коннектор системы TEGO (ICU Medical, США) имеет меньшее гидравлическое сопротивление и может использоваться при высоких скоростях кровотока. Также применяется коннектор Swan–Lock (Codan, Германия).
 - б. **Применение детекторов влаги.** Для контроля утечек крови на катетере может быть установлен детектор влаги, например, Drisleeper (Alpha Consultants Ltd., Н. Зеландия). Доступны также одноразовые детекторы утечки (RedSense Medical AB, Швеция). Недавно появился беспроводной детектор влаги, который останавливает роликовый насос крови (Fresenius Medical Care, США). Кроме того, детекторы влаги могут быть размещены на полу вокруг диализной машины и в месте подключения к подаче воды – для определения утечек крови, диализирующего раствора или воды (Pierratos, 2000).
 - в. **Одноигольный гемодиализ с двумя насосами.** За случайным отсоединением венозной магистрали может последовать серьезная кровопотеря, иногда с угрозой для жизни. Как уже говорилось в главе 4, нельзя полностью полагаться на то, что падение давления в венозной магистрали после ее отсоединения остановит насос крови – следует использовать технологии, описанные выше. Одноигольный диализ снижает риск кровотечений из-за рассоединения магистрали, поскольку кровопотеря ограничена только самотеком из фистулы или катетера, без участия роликового насоса крови. По этой причине одноигольный метод может быть безопаснее для выполнения частого ночного ДГД. Учитывая продолжительность и частоту процедур длительного диализа, небольшое снижение клиренса при применении одноигольного метода не является большой проблемой.
4. **Контроль.** Как правило, мониторинг предусматривается только для ночного диализа. Модерное или высокоскоростное сетевое интернет-соединение диализного аппарата со специализированным оборудованием при помощи компьютерной программы позволяет осуществлять контроль в режиме реального времени для выявления технических проблем и анализа сигналов тревоги (например, при попадании в систему воздуха или утечке воды). Мониторинг полезен также для контроля за соблюдением программы лечения.

¹ Специальные проходимые колпачки-заглушки

Иногда дополнительно контролируется артериальное давление пациента во время ночного диализа, таким образом, в то время как мониторинг повышает уверенность и безопасность пациента, пока не ясно, способен ли он предотвратить угрожающие жизни осложнения. В некоторых регионах мониторинг в режиме реального времени предписывается законом (например, в Нью-Йорке), но большинство программ применяют его для домашнего ночного гемодиализа в первые три месяца (Heidenheim, 2003), а некоторые программы не используют его вообще (Humber River Hospital, Торонто, Канада). iCare (Fresenius Medical Care, США) – одна из коммерчески доступных систем для мониторинга диализа в режиме реального времени. С переменным успехом применялись также автоматизированные системы контроля посредством телефонии.

III. ТРЕБОВАНИЯ К ИНФРАСТРУКТУРЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗА НА ДОМУ

- A. **Медицинский и вспомогательный персонал.** Для подготовки пациента к самостоятельному проведению диализа необходимы специально обученные медсестры, техники по медоборудованию и врачи. Медсестры требуются для обучения и оценки, для телефонных консультаций и поддержки в случае неполадок, заказа расходных материалов, посещений пациента на дому, а техники поддерживают исправность оборудования и контролируют качество воды. Медицинский и инженерный персонал должен быть вовлечен в разработку местных правил и процедур, регулирующих практику, стандарты и протоколы по установке и обслуживанию оборудования. Платежный оператор программы диализа должен быть в курсе любых изменений предоставляемых услуг.
- B. **Помещение.** В диализной клинике должно быть отведено просторное помещение с подводкой воды для обучения пациентов, оценки их знаний и практических навыков, а также последующих консультаций пациентов с врачами и другим персоналом.
- C. **Водоснабжение.** Качество воды должно проверяться вне зависимости от ее источника. Следует выяснить содержание в ней эндотоксина и хлораминов, а также ее минерализацию. Источники воды в сельской местности должны быть дополнительно проверены на присутствие кишечной палочки. Необходимо руководствоваться международными стандартами качества воды для диализа (см. главу 5). Кроме того, системы водоподготовки и диализные аппараты, как правило, имеют свои требования к давлению подаваемой воды.
 1. **Очистка воды.** Очистка воды для диализа на дому успешно производится с помощью деионизации и обратного осмоса. Такие системы выпускаются в компактном исполнении, работают достаточно тихо и могут быть расположены в спальне пациента, хотя, если в этом есть необходимость, могут размещаться в удаленно. Пациенты должны пройти инструктаж по обслуживанию таких систем, включая замену фильтров, дезинфекцию магистралей и аппаратов. В большинстве программ используется ультрачистый диализирующий раствор (получаемый при применении ультрафильтра), который предпочтителен для длительного домашнего НГД, так как при низком качестве воды воздействие раствора усилится большим объемом используемой воды (~108–144 л для одной процедуры). Дезинфекция и частота взятия проб (обычно ежемесячно) зависят от используемой системы и должны проводиться в соответствии с национальными стандартами качества воды для диализа.
- D. **Диализные аппараты.** Не существует данных, позволяющих сделать уверенный выбор в пользу какого-либо одного типа диализной аппаратуры, поэтому любая

установка, которая может использоваться в диализном центре, применяется и для домашнего диализа. Некоторые аппараты довольно громоздкие и сложные, однако сейчас наметился интерес изготовителей к производству оборудования, более подходящего для диализа на дому. Для установок, применяемых для ночного гемодиализа, важен низкий уровень шума. Другими требованиями к оборудованию для домашнего диализа являются его простота, качество дисплея, доступное управление, быстрая настройка, а также несложное обслуживание и дезинфекция.

Среди прочих систем с невысокой скоростью диализирующего раствора, подающегося в систему из наполненных на заводе емкостей, и с диализаторами и контурами картриджного типа, хочется выделить систему Некст Стейдж Система Один² (Clark and Turk, 2004). Раствор на основе лактата поставляется в пятилитровых емкостях либо может производиться из порошкового концентрата системой PureFlow™. Также доступны объемы 15 и 60 л – для длительных процедур. Количество воды, необходимое для процедуры, примерно равно объему диализирующего раствора – так же, например, когда используются деионизаторы. Установка мобильна и пригодна для путешествий. Она требует минимум изменений в том помещении, где она будет использоваться. На сегодняшний день у нее есть лишь одно ограничение – скорость раствора в ней может быть не более 200 мл/мин. Хотя установка не имеет встроенного гепаринового насоса, можно использовать НМГ или внешний насос. Клиническое значение низкой скорости потока диализирующего раствора обсуждается в разделе, посвященном адекватности и выбору дозы диализа.

1. **Программы технического обслуживания оборудования.** От этих программ во многом зависит безопасность пациента. Большинство производителей предлагают графики обслуживания своей аппаратуры, и они должны служить в качестве необходимого минимума мер для предотвращения осложнений и отказов в работе оборудования. Помимо строгого соблюдения графиков обслуживания водоподготовки крайне необходимо исследовать отработанную воду и диализат на содержание микроорганизмов и эндотоксина, особенно при применении высокопроницаемых диализных мембран. Существуют рекомендации по проведению такого скрининга ежемесячно.

Е. **Удаленный ночной мониторинг.** Примеры коммерчески доступных устройств и программного обеспечения для удаленного мониторинга приведены выше. Программы проведения диализа на дому могут иметь свои собственные пульта контроля с квалифицированным ночным персоналом. Кроме того, может быть организована единая станция централизованного мониторинга сразу за несколькими программами домашнего диализа с целью снижения расходов.

IV. РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ИНТЕНСИВНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

А. Физиологическое обоснование назначения

1. **Повышение клиренса растворенных веществ при увеличении совокупного недельного времени диализа.** Концентрация растворенных в плазме среднемолекулярных веществ, плохо поддающихся элиминации, меняется в процессе диализа незначительно, поэтому единственным параметром, который может существенно повлиять на их клиренс, является общее недельное время диализа. Дробление одного и того же совокупного недельного времени диализа на

² NxStage System One (NxStage Medical Inc., USA)

более короткие процедуры не приносит заметной пользы. Это же справедливо и для удаления фосфора. Концентрация фосфора резко падает в первые 4 часа процедуры, а после этого выравнивается – как результат, недельный клиренс фосфора зависит главным образом от общего недельного времени диализа.

2. **Повышение клиренса растворенных в плазме веществ при увеличении кратности процедур.** Для таких веществ, как мочевины, и для теоретически «секвестрированных» веществ, клиренс которых моделируется с использованием стандартного $stdKt/V$ (описание $stdKt/V$ можно найти в главе 3), хотя концентрация мочевины в плазме продолжает снижаться в течение всей процедуры, увеличение времени процедуры более 4 часов малоэффективно, и лучше разбивать совокупное недельное время диализа на большее количество процедур. Наиболее эффективный клиренс таких веществ происходит в начале процедуры диализа, когда их концентрация в плазме наибольшая. Оценка $stdKt/V$ лучше отражает влияние более частых процедур на клиренс сильно секвестрированных, но легко диализируемых веществ.

Увеличение количества процедур положительно сказывается на клиренсе фосфора, поскольку его удаление выше в первый час диализа, а не в «фазе плато» концентрации в крови. Когда общее недельное время диализа достаточно велико (>20 часов), оно является основным фактором, определяющим клиренс фосфора. Когда же общее недельное время менее 12 часов в неделю, его разделение на 6 процедур вместо трех зачастую снижает преддиализный уровень фосфора в плазме, хотя и совсем немного.

3. **Влияние увеличения общего недельного времени диализа на объем ультрафильтрации.** Количество выведения, подлежащее выведению в течение недели, зависит от ее объема, поступившего в организм за этот период, минус недельный остаточный объем выделяемой мочи. Если увеличить совокупное недельное время диализа вдвое, а потребление жидкости оставить на прежнем уровне, объем ультрафильтрации по итогам каждой процедуры упадет вдвое, значительно уменьшая гемодинамический стресс, связанный с удалением жидкости.
4. **Влияние увеличения частоты процедур на объем ультрафильтрации.** Даже если не увеличивать общее недельное время диализа, увеличение частоты процедур может иметь положительный эффект, так как в начале процедуры больше избыточной жидкости ассоциируется с центральным компартментом объема крови. В исследовании FHN³ «Daily» Trial (Chertow, 2010), когда общее недельное время диализа и недельное потребление жидкости увеличивались незначительно, наблюдалось уменьшение числа случаев интрадиализной гипотензии в пересчете на одну процедуру, а при увеличении недельного количества процедур повышалось и недельное число эпизодов гипотензии.
5. **Преимущество сокращения интервалов между процедурами диализа.** Наблюдательные исследования показывают, что среди пациентов, получающих диализ три раза в неделю, пик смертности приходится на понедельник, если график диализа пн–ср–пт, и на вторник, если график вт–чт–сб. Не ясно, связано ли это увеличение смертности с необходимостью большего удаления жидкости или с ростом концентрации уремических токсинов, включая калий, в длительный междиализный интервал на уикенд. Эти наблюдения являются ар-

³ Frequent Hemodialysis Network

гументом против трехразового ГД в домашних условиях, когда легко можно перейти на программу гемодиализа строго через день.

6. **Потенциальные побочные эффекты частого и длительного ночного гемодиализа на остаточную функцию почек.** В результатах исследования FHN Nocturnal Trial отмечалось, что ускоренная потеря остаточной функции почек наблюдалась у тех пациентов, которые получали более 4,5 процедуры диализа в неделю, с применением длительных процедур (недельное время диализа – более 28 часов) (Daugirdas, 2013), чего не наблюдалось у пациентов, общее недельное диализное время которых было меньше. Данное наблюдение все еще требует подтверждения, но для пациентов с существенной остаточной функцией почек очень интенсивный (частый и долгий) диализ может оказаться неоптимальным, если только не приходится бороться с рефрактерной перегрузкой жидкости или гиперфосфатемией.

В. Адекватность диализа и клиренс мочевины

1. **Стандартный Kt/V.** Концепция стандартного индекса Kt/V ($stdKt/V$), описанная в главах 3 и 11, обычно используется для определения клиренса мочевины при ДГД и НГД. $stdKt/V$ – мера диализной дозы, не зависящая от частоты процедур. Она выражает недельный модифицированный эквивалент клиренса мочевины, нормализованный по объему, и определяется как отношение скорости образования мочевины к среднему преддиализному уровню азота мочевины в сыворотке. Влияние частоты процедур на $stdKt/V$ проще проследить на графике, показанном на рис. 16.1. Можно видеть, что при

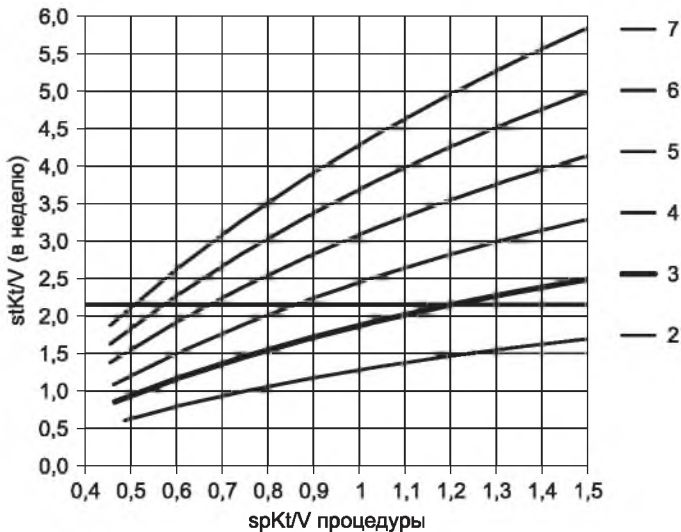


РИСУНОК 16.1. Соотношение между недельным $stdKt/V$ и $spKt/V$ каждой процедуры. Предполагается, что: объем УФ равен 40 л, клиренс диализатора – 200 мл/мин, а продолжительность процедуры лежит в пределах от 30 до 270 мин. Горизонтальная линия на уровне 2,15 отображает $stdKt/V$ (рассчитанный с применением FHN метода или кинетической модели мочевины), соответствующий графику трехразового диализа в неделю с минимальным $spKt/V = 1,2$, согласно рекомендациям KDOQI

трехразовых процедурах по 3,5 часа каждая и при достижении $spKt/V = 1,2$ итоговое значение $stdKt/V$ будет на уровне 2,15 (при расчете с применением моделирования на основе уравнения группы FHN). Увеличение $spKt/V$ при диализе три раза в неделю не сильно влияет на увеличение $stdKt/V$. Можно видеть, что для достижения того же значения $stdKt/V = 2,15$ при использовании шестиразового графика КЕГД (короткий ежедневный гемодиализ), в результате каждой процедуры должно достигаться значение $spKt/V = 0,5$. Упрощенные методы расчета $stdKt/V$ представлены в Приложении С.

2. Рекомендации по достижению требуемого клиренса мочевины

- а. **ДГД.** Пациенты на шестиразовом ДГД получали процедуры длительностью 1,5–3 ч (табл. 16.1) 6 раз в неделю, что соответствует общему недельному времени диализа 9–18 ч. Скорости потока крови и диализирующего раствора, а также диализаторы, используемые для ДГД, обычно те же самые, что и при обычном диализе. В исследовании FHN Daily Trial для пациентов, получающих ДГД, было достигнуто среднее недельное значение $stdKt/V = 3,6$, соответствующее среднему уравновешенному Kt/V одной процедуры, равному 1,06 при среднем графике 5 раз в неделю. Имеет смысл начинать с двухчасовых процедур, с общим временем 12 часов в неделю. Этот график может быть скорректирован в зависимости от умеренной дозы проведенного диализа и от удовлетворенности пациента. Следует помнить, что все процедуры должны быть одинаковыми по времени. Для некоторых пациентов необходимо предусмотреть дальнейшее увеличение времени процедуры (свыше 2 часов), так как это может способствовать выведению большего количества фосфатов, а также натрия и воды, как указывается ниже. Процедуры ДГД длительностью около 1,5 ч могут быть достаточными для тех пациентов, у которых остаточная функция почек сохранилась в существенном объеме, однако необходим мониторинг недельного $stdKt/V$.
- б. **НГД.** При длительности процедуры 6–10 часов, три или более раз в неделю, значения $stdKt/V$ будут, как правило, значительно выше 2,0, если при

ТАБЛИЦА
16.1 Типичные назначения короткого ежедневного гемодиализа (КЕГД) и частого длительного НГД

	КЕГД	Частый длительный НГД
Кратность процедур в неделю	6–7	5–7
Продолжительность в часах	1,5–3,0	6–10
Диализатор (предпочтительно high-flux-мембрана)	любой	любой (возможно небольшой)
Q_b (мл/мин)	400–500	200–300
Q_d (мл/мин)	500–800	100–300
Сосудистый доступ	любой	любой
Удаленный мониторинг	нет	опционально
Режуж диализаторов	опционально	опционально

каждой процедуре достигается значение $spKt/V$ как минимум в 1,2. Длительность процедуры в некоторой степени влияет на величину $stdKt/V$, и переход с 3,5-часовых на 6- и 10-часовые сеансы приводит к незначительному увеличению $stdKt/V$ для трехразового диализа, даже если $spKt/V$ остается неизменным. Из-за заметного увеличения клиренса при НГД для большей безопасности может применяться одноигольный диализ с субмаксимальной скоростью кровотока. Поток диализирующего раствора может быть снижен, чтобы уменьшить расход воды. Мы рекомендуем $Q_B = 200\text{--}250$ мл/мин и $Q_D = 300$ мл/мин для одноигольного диализа. В исследовании FHN Nocturnal Trial типичным режимом диализной терапии были шестичасовые ночные процедуры, в среднем 5 раз в неделю, с достижением $stdKt/V = 5,0$.

- С. Состав диализирующего раствора.** Данных для оптимального выбора состава диализирующей жидкости при частом и продолжительном диализе не много. При переходе с обычного диализа на частый или длительный диализ можно применять тот же состав раствора, уменьшив содержание в нем бикарбоната и добавив фосфаты, если это необходимо. Состав раствора должен быть индивидуализирован для достижения пред- и постдиализных значений концентраций, соответствующих «нормальным» уровням, принятым в местной лаборатории (см. ниже). Типичный раствор для диализа содержит Na^+ 135–140 мМ, K^+ 2,0–3,5 мМ, HCO_3^- 28–34 мМ, Ca^{++} 1,25–1,75 мМ (2,5–3,5 мЭкв/л) и Mg^{++} 0,5 мМ (1 мЭкв/л).

- 1. Бикарбонат.** Концентрация HCO_3^- должна обеспечивать его преддиализный уровень в 22–24 мМ/л. Мы обычно начинаем с уровня 28–33 ммоль/л для пациентов, получающих частый ГД (ДГД или НГД). Следует помнить, что показания концентрации бикарбоната на дисплеях большинства диализных машин не учитывают щелочной эффект ацетата или цитрата натрия, присутствующих в бикарбонатных растворах. Для частых и продолжительных НГД важно установить содержание бикарбоната в растворе ближе к его нижнему пределу – для снижения вероятности постдиализного алкалоза.
- 2. Фосфор.** В целях контроля за уровнем фосфора в плазме при стандартном потреблении белка суммарное недельное время диализа должно составлять 24–28 часов, если не применяются фосфат-биндеры. Увеличенная частота процедур при КЕГД без увеличения совокупного недельного времени диализа будет оказывать незначительный эффект на снижение концентрации фосфора, особенно потому, что большинство пациентов будут больше потреблять белка и фосфора. У пациентов, получающих три ночных диализа в неделю или ночной диализ через день, будет наблюдаться более заметное уменьшение фосфатов в плазме, так что, возможно, им уже не понадобятся принимать фосфат-связывающие препараты, хотя значительному числу пациентов они все же будут необходимы. У пациентов, получающих длительные ГД 5–6 раз в неделю, наблюдается отрицательный баланс фосфора, если только фосфат не добавляется в диализирующий раствор. В то время как гипофосфатемия к концу диализа – типичное явление, преддиализная гипофосфатемия нежелательна и ассоциируется с повышением уровня смертности. Гипофосфатемия может усугубляться в периоды снижения потребления пищи – например, при болезни. По этой причине для большинства пациентов, совокупное недельное время диализа которых составляет более 30 часов, требуется добавление фосфатов в диализирующий раствор.

Для обогащения растворов фосфором и, как следствие, для предотвращения и коррекции гипофосфатемии у пациентов, получающих высокоинтенсивный диализ, применяются препараты фосфата натрия. Содержание фосфора в диализирующем растворе обычно на уровне 0,32–0,65 ммоль (1–2 мг/дл), хотя для некоторых пациентов могут потребоваться большие концентрации. Фосфаты могут быть добавлены либо к кислотному, либо к бикарбонатному жидкому концентрату. Для этой цели широко используются готовые растворы для клизм (C. B. Fleet Company, США), представляющие собой смесь $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Однако вне ректальное применение фосфатных клизм не одобрено регулятором FDA, и чистота таких смесей неизвестна. Как правило, они содержат небольшое количество бензалкония хлорида (биоцида и консерванта), а также динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), которые оказываются очень сильно разведенными в приготовленном диализирующем растворе. Альтернативным методом обогащения раствора фосфатами является добавление в него необходимого количества солей фосфата натрия фармакопейной чистоты – стандарта USP⁴ (Sam, 2013). Препараты фосфора для внутривенного введения добавляются к растворам для гемодиализации (Trojanov, 2004; Hussain, 2005), однако их рутинное применение для длительных ночных процедур может оказаться довольно дорогим по причине большого объема используемого раствора.

3. **Кальций.** Для пациентов, получающих частый и длительный ночной гемодиализ, существует риск снижения общего содержания кальция в организме, если не используется диализирующий раствор со слегка повышенным уровнем кальция (Al Hejaili, 2003). Применение растворов с концентрацией кальция 2,5 моль-экв/л (1,25 ммоль) для таких пациентов приводило к вторичному гиперпаратиреозу, не поддающемуся лечению аналогами витамина D, особенно тогда, когда они переставали принимать фосфат-биндеры на основе кальция. Идеальная концентрация кальция в диализирующем растворе для конкретного пациента зависит от поступления кальция с пищей и препаратами (включая кальций-связывающие препараты), приема аналогов витамина D, объема ультрафильтрации, а также от уровня активности паратгормонных желез. Измерение пред- и постдиализного уровня кальция поможет подобрать его идеальную концентрацию для конкретного пациента. Директивы CSN, касающиеся интенсивного гемодиализа (Nesrallah, 2013), рекомендуют растворы с содержанием кальция в растворе 1,5 ммоль (3,0 мЭкв/л) или выше – для длительных и частых процедур. Если концентраты с требуемым содержанием кальция недоступны, можно добавить необходимое количество порошка хлорида кальция к кислотному компоненту концентрата (диализная программа Number, например, использует препарат $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Необходимость в повышенном содержании кальция в растворе актуальна только при длительных и частых ночных процедурах; при КЕГД не наблюдается заметных изменений в уровнях кальция, и для такой терапии обычно используется стандартная концентрация кальция в 1,25 ммоль (2,5 мЭкв/л).

- D. **Антикоагуляция.** Длительные процедуры гемодиализа при низких скоростях кровотока обычно не могут проводиться без антикоагуляции. Стандартные про-

⁴ United States Pharmacopeia

токолы гепаринизации могут применяться для всех графиков частого ГД. В некоторых программах используется болюсное введение низкомолекулярного гепарина с повторной дозой в середине длительного сеанса диализа или без нее, однако данных по эффективности и безопасности пока недостаточно.

- Е. Ультрафильтрация, коррективка целевого веса и антигипертензивные препараты.** Улучшение контроля артериального давления может отмечаться уже через неделю после перехода на интенсивный гемодиализ, что особенно заметно в первые несколько месяцев, но может наблюдаться и в последующем. Нередки случаи, когда длительный и частый гемодиализ улучшает уровень АД настолько, что пациент перестает нуждаться в гипотензивной терапии. Кардиопротективные лекарственные средства, такие как ингибиторы АПФ или бета-блокаторы, могут все еще назначаться, если пациент в них нуждается, но в меньших переносимых дозах.

Целевой («сухой») вес при интенсивном гемодиализе устанавливается так же, как и в обычной практике, с прицелом на достижение клинически оцениваемой эуволемии и нормальных уровней АД перед диализом и после, в то же время избегая интрадиализной гипотензии и нежелательных симптомов. Увеличение междиализной прибавки жидкости у пациентов вполне ожидаемо, так как отношение к большему поступлению в организм натрия и жидкости с пищей становится более либеральным, из-за того что они начали получать более частый и длительный диализ. Пациенты могут быть обучены самоконтролю целевого объема ультрафильтрации на основе веса, прибавки жидкости и параметров АД, путем внесения небольших изменений в целевую УФ для уточнения сухого веса (например, по 0,3–0,5 кг за сеанс), пока не будут достигнуты желаемые значения.

Ф. Активное наблюдение

- 1. Визиты в клинику.** Большинство пациентов должно посещать клинику через 2–4 недели после начала терапии на дому, затем раз в месяц в течение трех месяцев и далее каждые 2–3 месяца на постоянной основе. Предполагается, что пациентам доступна круглосуточная телефонная медсестринская поддержка. Ведение диализных карт позволяет фиксировать массу тела, АД и интрадиализные осложнения. Эти карты пациенты должны приносить во время своих визитов в клинику.
- 2. Лабораторная диагностика.** Пациенты, проводящие диализ на дому, могут снабжаться центрифугами крови и обучаться правильному взятию проб для анализов.

V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДОМАШНЕГО И ИНТЕНСИВНОГО ДИАЛИЗА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ЗПТ

- А. Стандартный домашний гемодиализ.** К настоящему моменту не было проведено ни одного контролируемого исследования, сравнивающего домашний и амбулаторный ГД в центрах. Наблюдательные исследования указывают на лучшую выживаемость в условиях домашнего ГД, однако плохо поддающиеся оценке клинические характеристики пациентов, такие как хорошая осведомленность в вопросах медицины и здоровья, мотивация, психологическое состояние, функциональные способности, социальная поддержка, а также социально-экономические факторы могут искажать результаты в пользу домашнего лечения. Нежелание пациента участвовать в случайной рандомизации в группы домашнего лечения или ГД в центре является основным препятствием для проведения рандомизированных исследований. Хотя и не поддающиеся измерению такие

факторы, как свобода в выборе программы лечения, самопомощь и менее строгая диета, вероятно, улучшают качество жизни пациентов на домашнем ГД.

В. Частый гемодиализ

1. **Короткий частый и стандартный ГД.** Клинических исследований, сравнивающих домашний ДГД с любым другим методом, не проводилось. Обзорное исследование, проведенное в Австралии, не выявило разницы между смертностью пациентов, получающих интенсивный ГД и обычный ГД на дому (Marshall, 2011). В исследовании FHN Daily Trial пациенты, получавшие КЕГД амбулаторно в центрах ГД, имели значительно лучший индекс физического состояния SF-36, статистически и клинически, и демонстрировали регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами, которые получали стандартный 3-разовый диализ в тех же центрах (Chertow, 2010). Следует отметить, что средняя продолжительность процедуры КЕГД составляла 2,5 часа, а их средняя частота – 5,2 раза в неделю. Имеются предварительные данные, что выживаемость пациентов, переводимых в случайном порядке на частые процедуры, была выше (Chertow, 2013). Недавнее многонациональное исследование по выживаемости выявило повышение риска смерти при КЕГД, однако данное исследование содержит ряд нестыковок, и вероятно, группа КЕГД имела исходный повышенный риск, который не был учтен в статистической модели (Suri, 2013). Хотя имеется несколько наблюдательных исследований, оценивающих исходы применения ДГД, в исследовании FHN Daily Trial можно найти наименее предвзятые оценки таких исходов. В этом исследовании у пациентов, получавших КЕГД, получен лучший контроль уровня фосфатов и АД, в то время как различий в нутриционных параметрах, лечении анемии, психическом здоровье или когнитивных способностях не обнаружено.

Важным сигналом, касающимся безопасности в данном исследовании, является необходимость более частых интервенций для поддержания функционирования сосудистого доступа. Не ясно, происходило ли это из-за увеличения числа визитов пациентов в клинику, либо было следствием более частых пункций доступа. При канюляции методом пуговичной петли для ДГД наблюдалось меньшее количество осложнений (Suri, 2013 [JASN]).

2. **Длительный и частый НГД.** К настоящему времени проведены два рандомизированных исследования, сравнивающие частый ночной и стандартный гемодиализ. Канадское исследование выявило регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) среди пациентов, рандомизированных в группу еженощного гемодиализа (Culleton, 2007), в то время как большее по выборке исследование ночного диализа FHN такой тенденции не выявило (Rocco, 2011). Выявить влияние НГД на индекс массы миокарда левого желудочка в исследовании FHN могла помешать сохранная остаточная функция почек в обеих группах. Оба исследования продемонстрировали, что при НГД уровень фосфатов и АД лучше поддаются контролю. Исследования, оценивающие эффект НГД на выживаемость, имели наблюдательный характер. Что касается исследований стандартного домашнего ГД, то НГД ассоциируется с лучшей выживаемостью по сравнению со стандартным ГД, однако при интерпретации результатов обязательно следует учитывать возможные сопутствующие факторы.

В исследовании FHN Nocturnal Trial сосудистый доступ требовал существенно большего числа вмешательств при длительных и частых домаш-

них процедурах и имелась тенденция к повышению нагрузки на персонал провайдера услуги. К тому же у пациентов, получавших частый ночной ГД, повышался риск полной потери остаточной функции почек в течение 12 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими диализ три раза в неделю. Следует обсудить с пациентом эти потенциальные риски, прежде чем переводить его на частый НГД. Влияние на уровень смертности остается неясным. У пациентов, рандомизированных на длительный шестиразовый ночной ГД, повышался отдаленный риск смерти по сравнению с теми, кто получал стандартный ГД (Россо, 2013), однако значительное пересечение между группами, а также малая величина выборки не позволяют однозначно интерпретировать полученные результаты.

- C. **Длительный диализ три раза в неделю или через день.** Опыт диализного центра в Тассене (Франция) выявил существенное улучшение выживаемости, а также хороший контроль за АД и уровнем фосфатов среди пациентов на амбулаторном ГД с сеансами продолжительностью по 8 часов 3 раза в неделю (Charra, 2004). Совсем недавно большие диализные сети США приняли на вооружение трехразовый амбулаторный НГД и информируют о лучшей выживаемости и улучшении физиологических параметров по сравнению с обычным диализом в центре. Опубликованные отчеты о домашнем диализе через день в Австралии и Новой Зеландии содержат схожие результаты; однако все эти данные получены в обсервационных исследованиях, и на их результаты могли повлиять отбор пациентов и неучтенные факторы.

VI. ВЫВОДЫ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ. Популярность домашнего диализа, также как и интенсивного диализа, растет, особенно в странах с высоким уровнем жизни. Попытки выяснить преимущества и риски перечисленных режимов гемодиализа пока еще основываются на обсервационных исследованиях, так как очень трудно провести рандомизированные исследования в данной области медицины. Пока более качественные научные доказательства не доступны для принятия решений, провайдеры будут оказывать пациентам наилучшую доступную помощь, учитывая ожидания и предпочтения самих пациентов, а также специфические физиологические аспекты, приведенные в данной главе, при совместном обсуждении выбора модальности лечения.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Al-Hejaili F, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2322–2328.
- Ayus JC, et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2778–2788.
- Blagg CR. A brief history of home hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther.* 1996; 3: 99–105.
- Chan CT, et al. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension.* 2003; 42: 925–931.
- Charra B, et al. Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs.* 2004; 27: 265–283.
- Chertow GM, et al. (for the FHN Trial group). In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2287–2300.
- Chertow GM, et al.; the FHN Group. Effects of randomization to frequent in-center hemodialysis on long-term mortality: frequent hemodialysis daily trial [abstract FR-PO342]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 442A.
- Clark WR, Turk JE. The NxStage system one. *Semin Dial.* 2004; 17: 167–170.
- Culleton BF, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298: 1291–1299.
- Daugirdas JT, et al.; the FHN Trial Group. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013; 83: 949–958.
- Depner TA. Daily hemodialysis efficiency: an analysis of solute kinetics. *Adv Ren Replace Ther.* 2001; 8: 227–235.

- Diaz-Buxo JA, Schlaeper C, VanValkenburgh D. Evolution of home hemodialysis monitoring systems. *Hemodial Int.* 2003; 7: 353–355.
- Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (suppl 6): 10–14.
- Heidenheim AP, et al. Patient monitoring in the London daily/nocturnal hemodialysis study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1 suppl): 61–65.
- Hussain SA, et al. Phosphate enriched hemodialysis during pregnancy: two case series. *Hemodial Int.* 2005; 9: 147–152.
- Ing TS, et al. Phosphorus-enriched hemodialysates: formulations and clinical use. *Hemodial Int.* 2003; 7: 148–155.
- Muir CA, et al. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 110–119.
- Leitch R, et al. Nursing issues related to patient selection, vascular access, and education in quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1 suppl): 56–60.
- Marshall MR, et al. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58 (5): 782–793.
- McFarlane PA. Reducing hemodialysis costs: conventional and quotidian home hemodialysis in Canada. *Semin Dial.* 2004; 17: 118–124.
- Mucsi I, et al. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 1998; 53: 1399–1404.
- Muir CA, et al. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 110–119.
- Mustafa RA, et al. Vascular access for intensive maintenance hemodialysis: a systematic review for a Canadian Society of Nephrology clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 112–131.
- Nesrallah GE, et al. Staphylococcus aureus bacteremia and buttonhole cannulation: long-term safety and efficacy of mupirocin prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1047–1053.
- Nesrallah GE, et al. Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with end stage renal disease treated with intensive hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 187–198.
- Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2835–2840.
- Pierratos A. Delayed dialyzer reprocessing for home hemodialysis. *Home Hemodial Int.* 2000; 4: 51–54.
- Rocco MV et al. (for the FHN Trial Group). The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the frequent hemodialysis network nocturnal trial. *Kidney Int.* 2011; 80: 1080–1091.
- Rocco MV, et al., the FHN Group. Effects of randomization to frequent nocturnal hemodialysis on long-term mortality: Frequent Hemodialysis Nocturnal Trial [abstract FR-PO345]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 443A.
- Sam R, et al. Using disodium monohydrogen phosphate to prepare a phosphate-enriched hemodialysate. *Hemodial Int.* 2013; 17: 667–668.
- Suri RS, et al. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 33–42.
- Suri RS, et al. Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 498–505.
- Suri RS, et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival. *Kidney Int.* 2013; 83: 300–307.
- Troyanov S, et al. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1662–1665.
- Walsh M, et al. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality-of-life. *Kidney Int.* 2005; 67: 1501–1508.

Интернет-ссылки

Home dialysis central: <http://www.homedialysis.org>.
 ISHD home dialysis handbook: <http://www.ishdn.net>.

Стандартные модальности гемодиализа, основанные на диффузии, включая применение высокопоточных диализаторов, имеют ограниченную возможность выведения уремических токсинов с большей молекулярной массой. Гемодиафильтрация (ГДФ) является модальностью, способной повысить конвективный транспорт широкого спектра токсинов, образующихся при уремии (Vanholder, 2003), и имеет ряд преимуществ для пациентов, включая улучшение прогноза терапии в целом.

- I. **ДИФфуЗИОННЫЙ И КОНВЕКЦИОННЫЙ КЛИРЕНСЫ.** Гемодиализ основан на диффузионном транспорте веществ через диализатор. Скорость диффузии молекул обратно пропорциональна квадратному корню их молекулярной массы. Молекулы большего размера обладают относительно низкой скоростью диффузии и поэтому медленно выводятся из крови при диализе. Конвективный транспорт зависит от общего потока жидкости через мембрану и перемещает растворенные вещества независимо от их молекулярного веса. Степень проницаемости мембраны для конкретного вещества определяется так называемым коэффициентом просеивания, диапазон значений которого составляет от 0 до 1. Коэффициент просеивания различен для разных молекул и зависит от свойств мембраны. Конвективный транспорт заметно увеличивает выведение средних и больших молекул, которые плохо удаляются диффузионными методами.
- II. **ОСНОВЫ ГЕМОДИАФИЛТРАЦИИ.** Гемодиафильтрация – это «гибридная» технология, сочетающая в одном диализаторе два основных принципа молекулярного транспорта через диализную мембрану: диффузии и конвекции.
 - A. **Клиренс в зависимости от диффузии и конвекции при гемодиафильтрации.** Общий клиренс при ГДФ складывается из диффузионного и конвективного клиренсов. Детальные формулы приведены в табл. 17.1. Конвективный клиренс какого-либо растворенного вещества зависит от общего объема ультрафильтрации и коэффициента просеивания использованной мембраны для данного вещества. Общий объем ультрафильтрации равен сумме объема удаляемой за процедуру жидкости для коррекции внеклеточной гипергидратации и объема замещающего раствора, вводимого в ходе процедуры для улучшения конвекции.
 - B. **Способ введения в систему замещающего раствора: преддилюция, постдилюция и смешанная дилюция.** Постдилюция (рис. 17.1) означает, что замещающий раствор добавляется к потоку крови на выходе из гемодиализатора. Это наиболее эффективный метод клиренса, поскольку кровь в диализаторе, где происходит конвекция, не разбавлена. Однако если скорость потока крови ограничена или у пациента на-

ТАБЛИЦА 17.2

Преимущества и недостатки различных режимов HDF

Постдилюция	Предилюция	Комбинация пре- и постдилюции
Преимущества		
• Высокий клиренс и хорошее выведение молекул с малой, средней и большой молекулярной массой • Меньший требуемый объем замещающего раствора по сравнению с другими режимами	• Гемодилюция – Уменьшение протеинокрита и гематокрита – Снижение вязкости и онкотического давления – Уменьшение загрязнения волокон мембраны – Позволяет проведение HDF при субоптимальной скорости потока крови или при гемореологических нарушениях • Упрощает выведение веществ, связанных с белками крови • Сохраняет проницаемость мембраны для воды и растворенных веществ (уменьшает нагрузку на мембрану)	• Позволяет избежать недостатков пре- и постдилюции • Позволяет проведение HDF при субоптимальной скорости потока крови или при гемореологических нарушениях
Недостатки		
• Гемоконцентрация – Увеличение протеинокрита и гематокрита – Увеличение вязкости и онкотического давления – Потенциальное загрязнение мембраны • Ухудшение проницаемости мембраны для воды и растворенных веществ – Увеличение трансмембранного давления – Уменьшение коэффициента просеивания – Загрязнение волокон мембраны – Потенциальные тревоги – Повышенная нагрузка на мембрану – Потенциальные потери альбумина	• Пониженный клиренс и худшее выведение молекул с малой, средней и большой молекулярной массой • Требуется больший (в 2 раза) объем замещающего раствора по сравнению с другими режимами	• Необходимость специального оборудования – Два насоса для инфузии – Специальный набор магистралей крови • Необходимость специального ПО и алгоритмов – Необходимость учета изменений в протеинокрите и гематокрите – Необходимость регулирования соотношения инфузии пре- и постдилюции, а также поддержания трансмембранного давления – Требуется больший (в 1,3 раза) объем замещающего раствора по сравнению с другими режимами

С. Технические особенности гемодиализации

1. **Сосудистый доступ.** Пациенты, получающие ГДФ, нуждаются в сосудистом доступе, способном постоянно и надежно обеспечивать скорость кровотока в экстракорпоральном контуре не ниже 350–400 мл/мин.
2. **Высокопроницаемый гемодиализатор.** Полупроницаемые мембраны, используемые для ГДФ, должны иметь высокую гидравлическую проницаемость ($K_{UF}^1 > 50$ мл/ч на мм рт. ст.), высокую проницаемость для растворенных веществ (коэффициент просеивания для β_2 -микроглобулина $> 0,6$) и оптимальную площадь поверхности мембраны (1,60–1,80 м²). Кроме того, диализатор должен иметь низкое внутреннее сопротивление потоку крови (внутренний диаметр полого волокна более 200 мкм; общее количество волокон должно быть достаточным; длина пучка волокон менее 30 см) – это снижает вероятность гемоконцентрации и упрощает ультрафильтрацию.
3. **Производство замещающего раствора в режиме онлайн.** За пределами США большинство производителей диализных аппаратов предлагают опцию приготовления замещающего раствора из диализирующей жидкости, пригодного для внутривенной инфузии (Blankestijn, 2010). Такие технологии способны производить онлайн практически неограниченные количества стерильного апиrogenного замещающего раствора с относительно низкой стоимостью. Все исследования показывают, что онлайн производство замещающего раствора является безопасным, надежным и экономически выгодным решением для рутинного клинического применения (Canaud, 2000). Данный подход получил одобрение регуляторных органов во всех странах Европейского Союза.

Получение стерильного апиrogenного диализирующего раствора (ультрачистого диализата) производится методом «холодной стерилизации» свежеприготовленного диализирующего раствора с использованием соответствующих стерилизующих ультрафильтров. Инфузионный модуль состоит из насоса с регулируемой производительностью от 0 до 250 мл/мин. Ультрачистый диализирующий раствор, произведенный указанным способом, направляется в инфузионный насос и проходит через второй ультрафильтр. Полученный дважды отфильтрованный замещающий раствор далее вводится в кровь пациента. Стерилизующие ультрафильтры интегрированы в контур диализата и могут подвергаться дезинфекции прямо в аппарате. Необходима их периодическая замена (которая определяется либо количеством пройденных процедур, либо общим временем использования ультрафильтра) с целью предотвращения потери сорбционной емкости для эндотоксина.

4. **Качество воды.** Чистота воды, используемая в процедурах, базирующихся на конвекции, должна соответствовать очень строгим требованиям, что привело к появлению концепции «ультрачистой» воды – фактически стерильной и апиrogenной. Общей целью данной концепции была гарантия химической и микробиологической чистоты всех используемых жидкостей. Технические аспекты системы водоподготовки и распределительного трубопровода циркуляции воды подробно описаны выше. Для производства ультрачистой воды необходим базовый набор компонентов предочистки воды (микрофильтры, колонны с песком и активированным углем, умягчитель, микрофильтр на выходе), две последовательные установки обратного осмоса.

¹ K_{UF} – коэффициент ультрафильтрации

Ультрочищенная вода подается в диализный аппарат посредством петли трубопровода, обеспечивающей непрерывную рециркуляцию воды. Как уже было описано, качество микробиологической очистки диализирующего раствора обеспечивается холодной стерилизацией химически очищенной воды при помощи ультрафильтров, интегрированных в диализный аппарат.

5. **Контроль качества воды и гигиенические требования.** Необходим постоянный контроль чистоты воды, как приготовленной, так и подведенной к аппаратам с опцией ГДФ. Для этого системы очистки воды должны подвергаться регулярной дезинфекции (химической и/или термической), а производимая вода – микробиологическому мониторингу (бакпосевам с применением соответствующих методов и оценки содержания эндотоксина, основанных на ЛАЛ²-тесте). Кроме того, следует проводить регулярную дезинфекцию аппаратов для ГДФ, вовремя менять стерилизующие ультрафильтры, а также осуществлять микробиологический мониторинг аппаратуры в соответствии с рекомендациями производителя и местными требованиями.

III. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ. Для пациентов с хронической почечной недостаточностью стандартная программа лечения ГДФ базируется на 3 процедурах в неделю длительностью по 4 часа каждая (12 часов в неделю). Обсуждение более частых или продолжительных процедур выходит за рамки данной главы.

- A. **Объем ультрафильтрации.** Для достижения всех преимуществ ГДФ целевой общий объем ультрафильтрации в режиме постдилюции в качестве суррогата конвективной дозы должен быть на уровне 20–24 л за одну процедуру (85–90 мл/кг в час) (Canaud, 2006; Bowry, 2013). Для достижения эквивалентной конвективной дозы в режиме преддилюции целевой общий объем ультрафильтрации должен быть умножен на 2, а в режиме комбинации пре- и постдилюции умножен на 1,3.
- B. **Состав электролитов.** Содержание электролитов является критическим параметром, особенно если используются большие объемы замещающего раствора. Состав электролитов в диализирующем растворе должен подбираться индивидуально, исходя из клинической ситуации. Натрий в диализате может быть соотношен с его преддиализной концентрацией в плазме пациента для уменьшения сдвига осмотического градиента и для облегчения удаления избытка натрия. Оптимальная концентрация калия в растворе должна быть в диапазоне от 2 до 4 мМ. Содержание кальция в зависимости от его целевого масс-баланса должно быть 1,25–1,50 мМ (2,5–3,0 мЭкв/л) для обеспечения его нейтрального или минимально положительного баланса. Более высокие концентрации кальция (1,75 мМ или 3,5 мЭкв/л) следует применять только при тяжелой гипокальциемии или в особых случаях (например, при гипопаратиреозе или при приеме кальцимиметиков). Типичная концентрация магния в диализирующем растворе – 0,50 мМ (1,0 мЭкв/л). Уровень бикарбоната в диализате (измеренный после реакции с кислотным компонентом концентрата) должен быть в пределах 28–30 мМ с учетом дополнительного ощелачивающего эффекта ацетата (4–8 мМ) или цитрата (0,8–1,0 мМ, 2,4–3,0 мЭкв/л), обычно присутствующих в готовом диализирующем или замещающем растворе.
- C. **Антикоагуляция.** ГДФ в отличие от стандартного гемодиализа может стать причиной повышения прокагулянтной активности крови – из-за принудительной

² Лизата амебоцитов *Limulus*

ультрафильтрации и потенциальных потерь антикоагулянта. Введение низкомолекулярного гепарина и в меньшей степени нефракционированного гепарина в артериальную магистраль приводит к значительным его потерям, поскольку ГДФ может выводить такой спектр молекул. Гепарин не должен вводиться болюсно в артериальную магистраль перед гемодиализом, поскольку до 50% НФГ и до 80% НМГ может теряться при первом их прохождении через высокоэффективный контур ГДФ (данное явление наблюдается именно при первом прохождении гепарина через систему, пока он не связан с антитромбином или белками крови. Эти цифры нельзя истинными в дальнейшем, после перемешивания гепарина с кровью и его связывания с антитромбином). Вместо этого загрузочная доза гепарина должна вводиться болюсно через венозную иглу или порт венозной магистрали и последующей экспозицией 3–5 минут до начала циркуляции крови в экстракорпоральном контуре. Доза гепарина может отличаться от пациента к пациенту и требовать поэтапного титрования в сторону увеличения. При невозможности обеспечения адекватной ультрафильтрации или тромбообразования в контуре обычно помогает увеличение дозы гепарина. Протоколы гепаринизации должны соотноситься с риском развития кровотечений, проходимость экстракорпорального контура и типом используемого гепарина.

IV. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КОНВЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

A. Выведение уремических токсинов

1. **Клиренс средних молекул.** Ряд проспективных, контролируемых исследований подтвердил улучшение клиренса и общей массы удаленного β_2 -микроглобулина при гемодиализации (на 30–40% по сравнению с гемодиализом на высокопроницаемых мембранах), сопровождающееся 10–20% снижением концентрации β_2 -микроглобулина в крови (Ward, 2000; Maduell, 2002; Lornoy, 2006; Pedrini, 2011). Помня о влиянии данного уремического токсина на заболеваемость и смертность у диализных пациентов, снижение его концентрации можно рассматривать в качестве одного из целевых факторов адекватности диализа (Cheung, 2006).
2. **Клиренс фосфора.** При ГДФ массоперенос фосфора увеличивается на 15–20% (Lornoy, 2000). В одном из больших исследований преддиализный уровень фосфата в плазме уменьшался при проведении гемодиализации на 6%, и доля пациентов, для которых был достигнут целевой уровень фосфора в плазме, возросла с 64 до 74% (Penne, 2010).
3. **Клиренс других веществ.** При гемодиализации был зарегистрирован высокий клиренс ряда веществ, относящихся к уремическим токсинам, включая фактор комплемента D (провоспалительный медиатор), лептин (молекулярная масса – 16 кДа; эффективное удаление лептина может улучшить нутритивный статус пациента), фактор роста фибробластов FGF23 (30 кДа, медиатор, связанный с минерально-костными нарушениями и повреждением сердца и сосудов), разнообразные цитокины, ингибиторы эритропоэза, такие как 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота (она же фуранпропионовая кислота, CMPF), легкие цепи иммуноглобулинов (κ , λ), а также циркулирующие конечные продукты гликозилирования (AGEs) и их прекурсоры (Chun-Liang, 2003; Stein, 2001).

B. Клинические параллели гемодиализации и гемодиализа

1. **Интрадиализные симптомы.** Некоторые исследования отмечают значительно меньшее количество эпизодов интрадиализной гипотензии при ГДФ по

сравнению с традиционным гемодиализом. Этот благоприятный эффект приписывают отрицательному температурному балансу (из-за инфузии относительно холодного замещающего раствора), высокой концентрации натрия в замещающем растворе и/или выведению вазодилатирующих медиаторов (Van der Sande, 2001). Снижая количество повторных эпизодов ишемического повреждения миокарда, ГДФ может оказывать кардиопротективное действие (Ohtake, 2012). В одном из исследований, в котором ГДФ сравнивалась с гемодиализом, при сравнимом уровне теплообмена в экстракорпоральном контуре не выявлено преимуществ того или иного метода в гемодинамике, что продемонстрировало потенциальную значимость температурного фактора (Kumar, 2013).

2. **Остаточная функция почек.** В нескольких небольших обзорных исследованиях (с участием в общей сложности менее 60 пациентов) было высказано предположение, что ГДФ позволяет лучше и дольше сохранять остаточную функцию почек, чем традиционный гемодиализ (Schiff, 2013). В больших рандомизированных исследованиях при сравнении ГДФ с гемодиализом об этом не сообщалось. Если это утверждение верно, то положительный эффект может быть связан с уменьшением микровоспаления и предотвращением повторяющихся эпизодов ишемического повреждения почек вследствие интрадиализной гипотензии.
3. **Снижение активности медиаторов воспаления.** В нескольких проспективных исследованиях отмечено снижение активности медиаторов острого воспаления (С-реактивного белка, различных интерлейкинов) при ГДФ по сравнению с традиционным гемодиализом (Susantitaphong, 2013).
4. **Коррекция анемии и дозы эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС).** В ряде метаанализов высказывается предположение, что применение ГДФ не оказывает особого влияния на необходимую дозу ЭСС (Susantitaphong, 2013), хотя по логике положительный эффект должен присутствовать вследствие лучшего выведения ингибиторов эритропоэза и/или из-за уменьшения воспаления. В некоторых исследованиях, где доза ESA при ГДФ уменьшалась, эффект мог быть следствием применения более совершенных диализных технологий, а также воды, и соответственно, диализирующего раствора лучшего качества.
5. **Недостаток питания.** Большинство исследований не выявило достоверных различий в антропометрических параметрах или в уровне белковых маркеров нутриционного статуса (альбумина, преальбумина) у пациентов, получающих лечение с конвекционным компонентом. В некоторых исследованиях было отмечено улучшение аппетита.
6. **Дислипидемия и оксидативный стресс.** Отмечено, что регулярное применение конвекционной терапии улучшает липидный профиль, уменьшает маркеры оксидативного стресса в плазме, а также снижает концентрации конечных продуктов гликозилирования (AGE³). Данные благоприятные эффекты могут частично быть следствием общего улучшения биосовместимости компонентов диализных систем, что предотвращает воспаление и карбонильный стресс, а также гипотетически из-за выведения уремических токсинов, участвующих в оксидативном стрессе.
7. **β_2 -микроглобулиновый амилоидоз.** Результаты нескольких больших когортных исследований указывают на то, что длительное использование высокопроницаемых мембран и конвективной терапии положительно сказывается на

³ AGE – advanced end glycation (products)

течении β_2 -микроглобулинового амилоидоза, уменьшая вероятность развития карпального туннельного синдрома. Данный благоприятный эффект, возможно обусловлен регулярным использованием ультрачистой воды и биосовместимых материалов, предотвращающих воспаление, а также лучшим выведением β_2 -микроглобулина при использовании конвективных методов (Schiffl, 2014).

- C. **Преимущества по влиянию на заболеваемость и смертность.** Было проведено три рандомизированных исследования, сравнивающих выживаемость и госпитализации при применении ГДФ по сравнению с гемодиализом либо на высокопроницаемых, либо на низкопроницаемых диализаторах, в каждом из которых участвовало по 700–900 пациентов. Первое исследование (Ok, 2013) не обнаружило различий в выживаемости, числе госпитализаций или проявлении интрадиализной гипотензии. Средний объем ультрафильтрации (объем замещающего раствора плюс объем выводимых из организма излишков жидкости) в данном исследовании был 19,5 л, и *post hoc* анализ показал лучшую выживаемость пациентов, для которых использовался больший объем замещающего раствора. Авторы двух последующих исследований (CONTRAST и ESHOL), в которых объемы ультрафильтрации были несколько выше, пришли к разным выводам. В исследовании CONTRAST (Grooteman, 2012) в группе, получавшей ГДФ со средним объемом ультрафильтрации 21 л, было достигнуто значительное снижение концентрации β_2 -микроглобулина в плазме по отношению к контрольной группе, которая получала стандартный низкопоточный гемодиализ. Однако между этими двумя группами не было обнаружено разницы в выживаемости или частоте госпитализаций. В исследовании ESHOL (Maduell, 2013) средний объем ультрафильтрации был 23–24 л, а контрольная группа получала высокопроницаемый гемодиализ. В данном случае результаты заметно отличались: в группе, получавшей ГДФ, было отмечено 30% снижение смертности от любых причин. Так что на текущий момент вопрос о влиянии ГДФ на выживаемость остается неясным. Существует вероятность того, что улучшение выживаемости будет проявляться только при значительном увеличении дозы гемодиализации. Во всех трех исследованиях наблюдалась тенденция уменьшения смертности по сердечно-сосудистым причинам у пациентов, получающих ГДФ (Мостовая, 2014).

V. ВОЗМОЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, НА КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ ПРИ ВЫБОРЕ КОНВЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

- A. **Качество используемой воды и диализирующего раствора.** Основным потенциальным побочным эффектом отказа системы холодной стерилизации замещающего раствора или неадекватной дезинфекции аппаратов для гемодиализации является введение продуктов бактериального происхождения (эндотоксина, пептидогликанов, ДНК) в систему кровообращения. Риск развития таких нежелательных явлений может быть минимизирован строгим соблюдением гигиенических норм при дезинфекции аппаратуры для ГДФ, тщательным микробиологическим мониторингом, а также регулярной заменой стерилизующих ультрафильтров. Хорошей клинической практикой является мониторинг симптоматики пациентов, получающих ГДФ, а также регулярное измерение уровня С-реактивного белка высокочувствительными методами.
- B. **Потери белка.** Использование высокопроницаемых мембран в сочетании с высоким трансмембранным давлением может привести к повышенным потерям альбумина. Улучшение мембранных технологий позволило уменьшить коэф-

фициент просеивания для альбумина – в современных мембранах для ГДФ он $<0,001$. Мембраны с высокой отсечкой молекул, пропускающие альбумин, не рассматриваются в качестве подходящей опции для ГДФ, поскольку могут стать причиной значительных потерь альбумина. Есть мнение единственной школы исследователей, что потери некоторого количества альбумина при диализе могут быть полезными, поскольку способствуют удалению связанных с ним уремических токсинов (Niwa, 2013), однако наличие преимуществ у протеин-проницаемых мембран все еще остается весьма спорным.

- C. **Синдромы дефицита полезных нутриентов.** Риск увеличенной потери нутриентов теоретически может сопровождать все процедуры, в которых используются высокопроницаемые диализаторы. По этой причине могут происходить потери водорастворимых витаминов, микроэлементов, аминокислот, небольших пептидов и протеинов. Потери данных веществ за одну процедуру небольшие и могут быть компенсированы их адекватным пероральным приемом (Morena, 2002; Cross и Davenport, 2011). Роль назначения витаминов при высокопоточных процедурах обсуждается в главах 31 и 34.

VI. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КОНВЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ. Другие варианты конвективной терапии включают гемофильтрацию; ГДФ с мидилюцией, ГДФ с чередованием прямой и обратной фильтрации (push/pull ГДФ); гемодиализ с одновременным использованием двух высокопроницаемых диализаторов, а также ГДФ с использованием двух диализаторов, соединенных последовательно (парная ГДФ). Описание данных методов в настоящем руководстве не приводится.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Altieri P, et al. Predilution hemofiltration, the Second Sardinian Multicenter Study: comparisons between hemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1207–1213.
- Blankestijn PJ, Ledebor I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int*. 2010; 77: 581–587.
- Bowry SK, Canaud B. Achieving high convective volumes in on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2013; 35 (suppl 1): 23–28.
- Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif*. 2013; 35: 55–62.
- Canaud B, et al. On-line haemodiafiltration: safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (suppl 1): 60–67.
- Canaud B, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006; 69: 2087–2093.
- Cheung AK, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 546–555.
- Chun-Liang L, et al. Reduction of advanced glycation end products levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 524.
- Cross J, Davenport A. Does online hemodiafiltration lead to reduction in trace elements and vitamins? *Hemodial Int*. 2011; 15: 509–514.
- European Best Practice Guidelines (EBPG) Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association: Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (suppl 7): 16.
- Grooteman MP, et al. CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1087–1096.
- Jirka T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int*. 2006; 70: 1524.
- Kumar S, et al. Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis. *Am J Nephrol*. 2013; 37: 320–324.
- Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3043–3048.
- Locatelli F, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1798–1807.

- Lornoy W, et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin: long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (suppl 1): 49.
- Lornoy W, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006; 16: 47–53.
- Maduell F, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 582–589.
- Maduell F, et al. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 487–497.
- Morena M, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 422.
- Mostovaya IM, et al on behalf of EUDIAL. An official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial*. 2014; 27: 119–127.
- Nistor I, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 954–967.
- Niwa T. Removal of protein-bound uraemic toxins by haemodialysis. *Blood Purif*. 2013; 35 Suppl 2: 20–25.
- Ohtake T, et al. Cardiovascular protective effects of on-line hemodiafiltration: comparison with conventional hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012; 16: 181–188.
- Ok E, et al. Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 192–202.
- Panichi V, et al. RISCVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2337–2343.
- Pedrin LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int*. 2003; 64: 1505.
- Pedrin LA, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity: a multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2617–2624.
- Penne EL, et al. CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 77.
- Schiff H. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. *Hemodial Int*. 2014; 18: 136–141.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R. Effects of high efficiency post-dilution on-line hemodiafiltration or conventional hemodialysis on residual renal function and left ventricular hypertrophy. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45: 1389–1396.
- Stein G, et al. Influence of dialysis modalities on serum AGE levels in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 999.
- Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2859–2874.
- Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 542–550.
- Van der Sande FM, et al. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1916.
- Van der Weerd NC, et al. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 438–443.
- Vanholder R, et al. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int*. 2003; 7: 52.
- Vilar E, et al. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1944–1953.
- Wang AY, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 968–978.
- Ward RA, et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 2344.

Терапевтическим аферезом (ТА) называется группа методов экстракорпорального очищения крови, при которых из русла выводятся аномально измененные клетки крови и/или компоненты плазмы. Термины «плазмаферез», «лейкаферез», «эритроцитаферез» и «тромбоцитаферез» образованы от названий компонентов крови, которые выводятся при этих процедурах. При плазмаферезе (ПА), или терапевтическом плазмообмене (ТПО), из системного кровообращения удаляются большие объемы плазмы и замещаются свежезамороженной плазмой (СЗП) или альбумином и физраствором.

- I. **ЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА.** Существует несколько механизмов, благодаря которым плазмаферез оказывает терапевтический эффект (табл. 18.1). Основ-

ПА ТА 18.1

Возможные механизмы действия терапевтического плазмообмена

Удаление аномальных факторов из циркуляции

Антитела (анти-БМК гломерулонефрит, миастения; синдром Гийена–Барре)

Моноклональные протеины (макроглобулины при макроглобулинемии Вальденстрема; парапротеины при миеломе)

Циркулирующие иммунные комплексы (криоглобулинемия; системная красная волчанка)

Аллоантитела (Rh-аллоиммунизация при беременности)

Токсические факторы

Восполнение специфических факторов плазмы

ТПП¹

Другие эффекты ПА на иммунную систему

Улучшение функционирования ретикулоэндотелиальной системы

Выведение медиаторов воспаления (цитокинов, компонентов системы комплемента)

Сдвиг соотношения концентраций антител и антигенов, приводящий к образованию более растворимых форм иммунных комплексов

Влияние на клеточный иммунитет

¹ ТПП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ным механизмом его действия является быстрое снижение концентрации в крови специфичных, связанных с болезнью факторов. Другим эффектом является возможность выведения ряда высокомолекулярных белков, которые могут вносить свой вклад в процесс воспаления (интактные компоненты системы комплемента С3, С4, активированные компоненты системы комплемента, фибриноген и цитокины). Предположительно существуют другие механизмы влияния ПА на иммунитет, включая иммуномодулирующее действие, например, изменение баланса идиотипических и антиидиотипических антител или сдвиг соотношения концентраций антител и антигенов, приводящий к образованию более растворимых форм иммунных комплексов (что упрощает их удаление), а также стимуляция клонов лимфоцитов, повышающая эффективность цитотоксической терапии. ПА позволяет использовать нормальную плазму для восполнения тех ее составляющих, которые находятся в дефиците в организме пациента – это, возможно, принципиальный механизм действия ПА при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

А. Принципы лечения

1. **Использование сопутствующей иммуносупрессии.** Из-за иммунологической природы большинства заболеваний, для лечения которых используется плазмаферез, практически всегда требуется сопутствующее применение иммуносупрессоров. Протоколы иммуносупрессии обычно включают введение повышенных доз кортикостероидов, цитотоксических средств, а также биологических агентов. Назначения этих препаратов предназначены для снижения уровня ресинтеза патогенных антител и для дальнейшего модулирования клеточного иммунитета, оказывая влияние на большинство иммунных нарушений.
2. **Раннее начало лечения.** Если болезнь отвечает на лечение ПА, терапию лучше начинать на ранних стадиях, чтобы минимизировать воспалительную реакцию, которая зачастую вносит свой вклад в течение заболевания. Например, плазмаферез при гломерулонефрите, вызванном наличием антител к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), наиболее эффективен, если терапию начинают при концентрации креатинина <5 мг/дл (440 мкмоль/л).

II. ФАРМАКОКИНЕТИКА ВЫВЕДЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (Ig)

- А. **Периоды полувыведения веществ из плазмы.** Иммуноглобулины имеют относительно большие периоды полувыведения – примерно 21 сутки для IgG и 5 суток для IgM, поэтому от иммуносупрессоров, подавляющих их образование, не следует ожидать снижения концентрации патогенных аутоантител в плазме, по крайней мере, в течение первых нескольких недель, даже если образование иммуноглобулинов полностью блокировано. Это является основной предпосылкой для выведения таких антител экстракорпоральными методами.
- В. **Внесосудистое распределение и скорость выравнивания концентраций Ig.** Иммуноглобулины имеют значительное экстраваскулярное распределение (табл. 18.2). Соотношение внутрисосудистого и внесосудистого распределения иммуноглобулинов определяет эффективность их выведения в рамках одного сеанса ПА. Скорость уравнивания интраваскулярного распределения в сторону экстраваскулярного – примерно 1–2% в час; в обратном направлении – несколько быстрее, поскольку тогда оно управляется скоростью тока лимфы, но все-таки недостаточно быстрое, поэтому кинетика выведения иммуноглобулинов при плазмообмене может рассчитываться с применением уравнений, описывающих кинетику первого порядка при выведении веществ из одного компартмента (в данном случае – внутрисосудистого пространства).

ТАБЛИЦА
18.2 Объемы распределения иммуноглобулинов

Вещество	Молекулярная масса	% в интраваскулярном пространстве	Период полувыведения (сут)	Нормальная концентрация (мг/дл)
Альбумин	69 000	40	19	3500–4500
IgG	180 000	45	21	640–1430
IgA	150 000	50	6	30–300
IgM	900 000	80	5	60–350
ЛПНП-холестерин (β-липопротеин)	1 300 000	100	3–5	140–200

- С. **Процент снижения макромолекул и V_e/V_p .** В главе 3 описывается взаимоотношение процента снижения концентрации мочевины (URR) и Kt/V . Похожее взаимоотношение имеет место при выведении иммуноглобулинов при ТПО.

Кинетика их выведения подчиняется следующей экспоненциальной зависимости:

$$C_t = C_0 e^{-V_e/V_p t}$$

где C_0 – начальная концентрация макромолекул вещества в плазме, C_t – концентрация в момент времени t , V_e – объем плазмы, подвергнутый обмену к этому моменту, и V_p – виртуальный объем плазмы, который хоть и меньше объема распределения макромолекул большинства из этих веществ, но выступает в роли объема, из которого они выводятся, и может использоваться благодаря низкой скорости эквilibрации концентраций между экстраваскулярным и интраваскулярным пространствами.

Процент снижения макромолекул (MRR^2) равен $100 \times (1 - C_t/C_0)$, поэтому $MRR = 100 \times (1 - e^{-V_e/V_p t})$. Если подставить сюда значения для V_e от 1400 до 8400 мл (табл. 18.3) и предположить, что V_p пациента равен 2800 мл, то соотношение V_e/V_p будет в пределах от 0,5 до 3,0. ТПО с использованием этих величин будет выражаться в значениях MRR (табл. 18.3) в диапазоне от 39% (при $V_e/V_p = 0,5$) до 95% (при $V_e/V_p = 3,0$). Стоит отметить, что при $V_e/V_p = 1,0$, $MRR = 63\%$. Наибольшее снижение концентрации макромолекул происходит при выведении первой порции плазмы; выведение последующих порций во время той же процедуры становится все менее эффективным в плане уменьшения концентраций выводимого вещества. Эффективность процедуры после первой порции плазмы уменьшается из-за дилуции выводимого вещества замещающей жидкостью. По этой причине за одну процедуру плазмафереза обычно производится обмен 1,0–1,5 эквивалентных объема плазмы (V_e/V_p).

- D. **Реаккумуляция.** Вслед за выведением макромолекул какого-либо вещества происходит их реаккумуляция в сосудистом русле вследствие двух процессов – пере-

² MRR – macromolecule reduction ratio

18.3

Соотношение между выводимым объемом плазмы и концентрациями содержащихся в ней веществ

Доля общей плазмы, подвергнутая обмену* (V_e/V_p)	Объем плазмы, подвергнутой обмену (V_e , мл)	Снижение концентрации иммуноглобулина или другого вещества в плазме (MRR, %)
0,5	1400	39
1,0	2800	63
1,5	4200	78
2,0	5600	86
2,5	7000	92
3,0	8400	95

V_e – объем плазмы, подвергнутый обмену; V_p – оценочное значение общего объема плазмы; MRR – доля снижения концентрации макромолекул.

* Общий объем плазмы = 2,800 мл для пациента весом 70 кг при гематокрите 45%.

распределения и продолжающегося синтеза. Перераспределение из экстраваскулярного пространства происходит посредством дренажа лимфы, а также путем диффузии макромолекул через капилляры из межклеточного пространства в интраваскулярное. Эндогенный синтез встречается при синдроме Гудпасчера, при котором концентрацию антител к ГБМ удастся гарантированно снизить путем применения ПА, однако увеличение их концентрации в плазме в промежутках между процедурами происходит слишком быстро, чтобы его можно было объяснить простым уравниванием концентраций с внесосудистым пространством.

- Е. Фармакокинетические основы назначения ТПО.** С учетом на перечисленных концепций, рациональный подход к ПА заключается в плазмообмене одного объема плазмы ежедневно или через день, в зависимости от течения болезни, чтобы дать макромолекулам время для адекватного перераспределения посредством дренажа лимфы в пространство крови. Скорость аккумуляции и частота ТПО специфичны для макромолекул конкретного патогена, подлежащего выведению, поэтому следует изучить данные о нем (если они имеются). Например, если нужно вывести IgM, то может быть целесообразным более продолжительный ПА, так как ожидаемая скорость эндогенного синтеза IgM выше, чем у IgG. Кроме того, распределение IgM преимущественно интраваскулярное, в то время как IgG распределяется главным образом в экстраваскулярном пространстве. Поэтому при выведении IgM антител или парапротеинов предписывается ежедневный ПА. А пациенты, у которых предполагается наличие аутоантител к IgG, должны получать процедуры через день, чтобы дать антителам время для перераспределения из внесосудистого пространства во внутрисосудистое. Если концентрации веществ, подлежащих выведению (например, уровень специфических аутоантител в плазме), могут быть измерены надежными количественными методами, то лечение следует выстроить так, чтобы обеспечить значительное уменьшение концентраций данных веществ, основываясь на кинетических принципах. Если терапия проводится без идентификации патоген-

ного агента, то врачу остается использовать эмпирический подход при составлении плана лечения.

- Е. Оценка объема циркулирующей плазмы.** Для назначения адекватного плазмафереза требуется оценить объем циркулирующей плазмы. Для этой цели существует ряд номограмм и уравнений, использующих рост, вес и гематокрит (Hct) пациента. Данные методы расчета применяются и в современных аппаратах для плазмафереза. Принято считать, что объем плазмы составляет 35–40 мл на 1 кг тощей массы тела, и значение 35 мл/кг берется для пациентов с нормальным гематокритом, а 40 мл/кг – для пациентов с субнормальным гематокритом.

Например, для пациента 70 кг с нормальным гематокритом (45%) объем плазмы (V_p) будет $70 \times 40 = 2800$ мл. Уравнения для расчета объема крови были выведены из графиков взаимосвязи действительных объемов крови, измеренных с помощью альбумина, помеченного радиоактивным изотопом (йод-131), и параметров тела – роста (в см) и массы (в кг): $V_p = (1 - \text{Hct}) (b + cW)$, где W – тощая (безжировая) масса тела; константа $b = 1530$ для мужчин и 864 для женщин; и константа $c = 41$ для мужчин и 47,2 для женщин. Следует помнить, что данные расчеты основываются на тощей массе тела, и для пациентов с ожирением должна браться именно она – во избежание ненужного и опасного повышения объема плазмообмена.

III. ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА. ТПО может производиться с применением центрифуг для сепарирования клеток крови либо с помощью мембранной плазмо-сепарации (MPS³). Центрифужные аппараты обычно используются для заготовки донорской крови в банках крови, поскольку помимо плазмафереза могут производить селективное сепарирование клеток крови – цитаферез. При MPS используются высокопроницаемые половолоконные мембраны – наподобие тех, которые применяются в диализаторах, но с большим размером пор, а также диализное оборудование, модифицированное соответствующим образом. Преимущества и недостатки каждой из техник перечислены в табл. 18.4.

- А. Аферез с центрифужной плазмосепарацией.** В центрифуге кровяные клетки сепарируются под действием гравитации благодаря различной плотности компонентов крови. Применяется два типа центрифугирования для сепарации клеток крови: непрерывно-поточное и прерывисто-поточное. При вращении центрифуги эритроциты перемещаются к внешней стенке емкости, содержащей кровь, в то время как плазма, более легкий компонент, располагается ближе к внутренней стенке емкости. Тромбоциты и лейкоциты располагаются между слоями плазмы и эритроцитов. Любые из этих компонентов могут быть отделены, собраны, удалены или возвращены в систему кровообращения (рис. 18.1).

В установках с прерывисто-поточным центрифугированием промежуточные порции крови (аликвоты) отбираются из устройства, обрабатываются и возвращаются пациенту. При непрерывно-поточном центрифугировании кровь забирается из организма, сепарируется в центрифуге, и необходимый компонент крови отделяется и возвращается пациенту в непрерывном режиме, с использованием кольцевидного разделительного ротора с особым образом расположенными портами для сбора плазмы, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (рис. 18.1). Аферез прерывисто-поточным методом производится через одноигольный сосудистый доступ, в то время как при непрерывно-по-

³ MPS – membrane plasma separation

18.4

Сравнение мембранной плазмосепарации и центрифужного афереза

	Преимущества	Недостатки
Мембранная плазмосепарация	Небольшое оборудование с высокой производительностью. Нет необходимости в цитрате. Может быть адаптирована для каскадной фильтрации.	Выведение веществ ограничено коэффициентом просеивания мембраны. Меньшая эффективность при синдроме гипервязкости и криоглобулинемии. Невозможность проведения цитафереза. Необходимость в больших потоках крови, центральном венозном доступе и гепариновой антикоагуляции, что ограничивает применение в состояниях, осложненных кровотечениями.
Центрифужный аферез	Возможность проведения цитафереза. Нет необходимости в гепарине. Более эффективное выведение любых составляющих плазмы.	Большое и тяжелое оборудование. Требуется цитратная антикоагуляция. Присутствуют потери тромбоцитов.

точном методе требуется применение двухпросветных катетеров, похожих на диализные. В настоящее время установки для прерывисто-поточного центрифугирования крови (производства «Гемонетикс»⁴, США) редко применяются для терапевтического афереза. Для терапевтических процедур предпочтительнее использование непрерывно-поточного центрифугирования – из-за небольшого объема экстракорпорального контура, значительно меньшей продолжительности процедур и сниженной потребности в антикоагуляции. Наиболее широко применяемые сепараторы на основе центрифуг для терапевтического афереза производятся компаниями «Терумо»⁵ (США) и «Фрезениус Каби»⁶ (Германия).

- В. Аферез с мембранной плазмосепарацией (MPS). Плазмофильтрация.** Действие мембранных сепараторов плазмы основано на тех же принципах, которые используются в диализе. Полволоконные фильтры таких сепараторов очень похожи на фильтры диализаторов. Направляется простая смена диализатора в диализной установке на фильтр-сепаратор для MPS с последующей процедурой гемофильтрации без диализирующего раствора. Однако сепарирование плазмы физиологически отличается от ультрафильтрации: когда вода выводится из интраваскулярного пространства, жидкость из экстраваскулярного пространства стремится компенсировать данное выведение посредством диффузии; когда плазма выводится из интраваскулярного пространства, скорость ее восполнения значительно ниже, поэтому возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений в ходе плазмообмена. Для обеспечения безопасности пациента следует использо-

⁴ Haemonetics Corporation

⁵ Terumo BCT (Lakewood, CO, USA)

⁶ Fresenius Kabi (Bad Homburg, Germany)

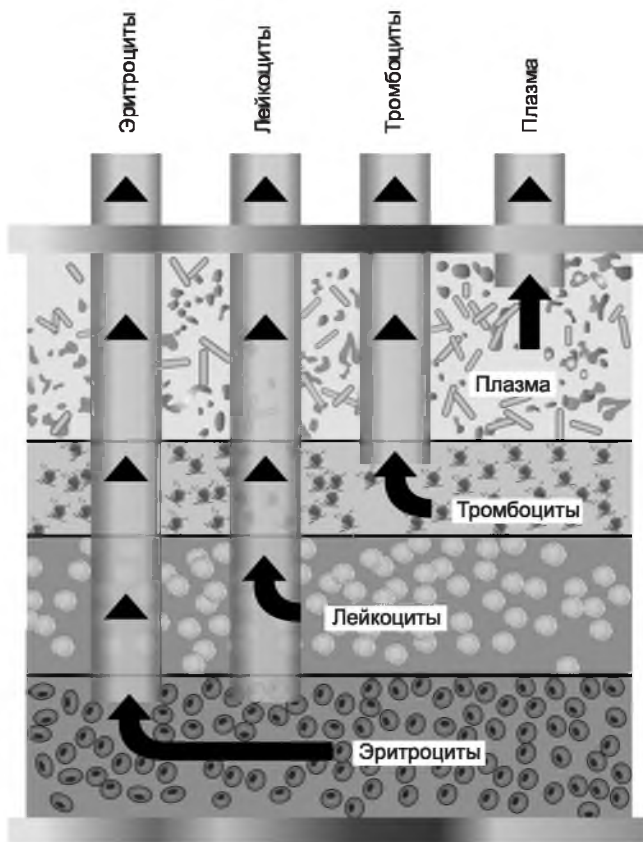


РИСУНОК 18.1. При центрифужном аферезе плазма и клетки крови специфически сепарируются под действием гравитации, в зависимости от их плотности. Каждый из полученных слоев может быть выведен отдельно, в зависимости от проводимой процедуры, типа замещающей жидкости и/или необходимости одновременного обмена клеток (Courtesy of Dobri Kiprof, MD. Reprinted from Linz W, et al. *Principles of Apheresis Technology*. 5th ed. American Society for Apheresis; 2014. www.apheresis.org.)

вать только специальное оборудование для мембранной плазмосепарации. Для MPS применяются мембраны с отсечкой молекул с молекулярной массой выше 3 млн Да, что достаточно для прохождения через них иммунных комплексов (молекулярная масса которых около 1 млн Да). Фильтры для MPS могут производиться на основе полволоконных мембран либо в плоскопараллельной конфигурации. Примером полволоконного сепаратора может служить плазмофильтр «Плазма-Фло»⁷ производства «Асахи»⁸. Мембрана пропускает только

⁷ Plasma-Flo

⁸ Asahi (Apheresis Technologies, USA)

плазму, поскольку ее поры достаточно малы, чтобы через них проникали компоненты крови. Мембрана имеет коэффициент просеивания 0,8–0,9 для альбумина, IgG, IgA, IgM, C3, C4, фибриногена, холестерина и триглицеридов (при скорости потока крови 100 мл/мин и трансмембранном давлении 40 мм рт. ст.) (рис. 18.2). Ряд производителей предлагает либо модифицированное оборудование для CRRT, либо специальные аппараты для мембранного плазмафереза.

Мембранная плазмосепарация должна производиться при низком трансмембранном давлении (<500 мм рт. ст.) – во избежание гемолиза. При использовании полволоконных фильтров скорость потока крови должна быть

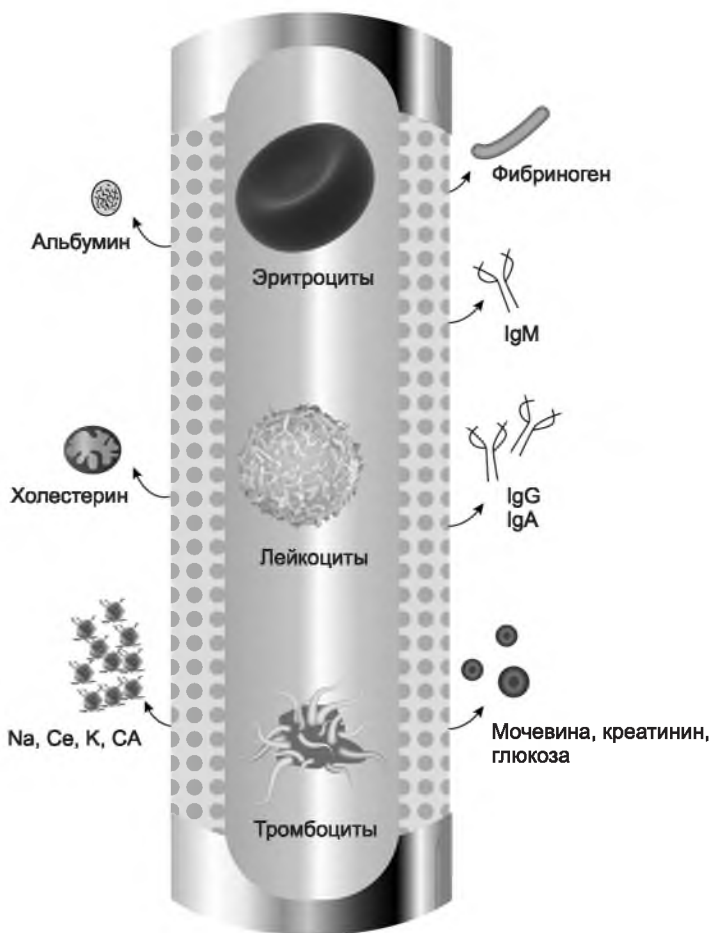


РИСУНОК 18.2. При мембранной плазмосепарации через фильтр не проникают клетки крови, а только вещества, содержащиеся в плазме (Courtesy of Dobri Kiprof, MD. Reprinted from Linz W, et al. *Principles of Apheresis Technology*. 5th ed. American Society for Apheresis; 2014. www.apheresis.org.)

больше 50 мл/мин – для предотвращения тромбообразования. Идеальная скорость потока крови (Q_b), как правило, равна 100–150 мл/мин. Если $Q_b = 100$ мл/мин, можно ожидать скорости плазмифiltrации на уровне 30–50 мл/мин. Таким образом, среднее время, необходимое для проведения стандартного мембранного плазмафереза (при $V_e = 2800$ мл) – менее 2 часов ($40 \text{ мл/мин} \times 60 \text{ мин} = 2400 \text{ мл/час}$).

- C. **Сравнение устройств для мембранной и центрифужной плазмосепарации (табл. 18.4).** В США для терапевтического афереза предпочитают использовать сепараторы компонентов крови на основе центрифуг. Помимо плазмафереза они способны производить цитаферез (лейкаферез, эритроцитаферез и тромбоцитаферез). К тому же такие устройства используют более низкие потоки цельной крови и плазмы (Q_b в диапазоне 40–50 мл/мин). MPS позволяет производить плазмаферез быстрее. Однако он не подходит для лечения пациентов с синдромом повышенной вязкости крови вследствие парапротеинемии (как правило, макроглобулинемии Вальденстрема) или пациентов с криоглобулинемией, так как доступные устройства не предназначены для выведения очень больших макромолекул. Обычно MPS производится с использованием гепарина в качестве антикоагулянта, а при лечении заболеваний, сопровождающихся кровотечениями, таких как ТТП, вместо гепарина применяется цитратная антикоагуляция.

- IV. **СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП.** Как уже было отмечено ранее, при центрифужном аферезе достаточно потока крови в 40–50 мл/мин. Иногда такие потоки могут обеспечиваться сосудистым доступом через крупные периферические вены (например, локтевую вену). При MPS, напротив, необходим центральный венозный доступ, так как для успешной фльтрации требуется поток крови в 100–150 мл/мин. Для MPS лучше использовать двухпросветный катетер с большим диаметром – похожий на те, что применяются при диализе и которые специально спроектированы для плазмафереза. Большинство устройств для сосудистого доступа, предназначенных для целей, не связанных с диализом, таких как катетеры Свана–Ганса и трехпросветные катетеры, почти никогда не могут обеспечить адекватный поток крови для проведения плазмафереза, хотя они могут подойти для возврата крови.

Инфузии цитрата (см. далее) приводят к резкому снижению концентрации ионизированного кальция в плазме (даже при нормальном общем уровне кальция), что может вызвать локальное нарушение сердечной проводимости с последующей аритмией и угрозой для жизни – особенно если кровь возвращается через центральный венозный доступ, когда кончик катетера располагается в непосредственной близости от атриовентрикулярного узла. Следует контролировать сердечный ритм, а также использовать устройства для подогрева крови, особенно если возврат крови производится посредством центрального доступа.

Когда терапия заболевания требует применения хронического ТПО (например, при гиперхолестеринемии или криоглобулинемии), предпочтительна организация постоянного сосудистого доступа. Пациентам могут устанавливаться центральные катетеры на длительный срок, либо формируется артериовенозная фистула или фторопластовые сосудистые протезы (сосудистые протезы из PTFE⁹).

- V. **АНТИКОАГУЛЯЦИЯ.** Для процедур терапевтического афереза антикоагуляция обязательна, как при мембранной, так и при центрифужной плазмосепарации. Как правило, в первом случае используют гепарин, а во втором – цитрат.

⁹ PTFE – polytetrafluoroethylene

- А. Гепарин.** Чувствительность к гепарину и период его полувыведения у разных пациентов могут сильно отличаться, поэтому необходим индивидуальный подбор дозы. Доза гепарина может быть увеличена для пациентов с низким гематокритом (повышенным объемом распределения) и при высокой скорости сепарации плазмы (которая приводит к повышенному выведению гепарина, коэффициент просеивания для которого – 1,0).
- В. Цитрат.** В большинстве процедур ТПО используется цитратно-глюкозный раствор для антикоагуляции (ACD¹⁰). Цитрат образует хелатные комплексы с кальцием, являющимся необходимым кофактором в каскаде реакций коагуляции и вносящим, таким образом, существенный вклад в процессы тромбообразования и агрегации тромбоцитов. ACD поставляется в двух стандартных составах: формула А (ACD-A) содержит 2,2 г/дл цитрата натрия и 0,73 г/дл лимонной кислоты; формула В (ACD-B) содержит 1,32 г/дл цитрата натрия и 0,44 г/дл лимонной кислоты. ACD-A применяется для всех устройств с непрерывно-поточным центрифугированием. Хотя кровотечения при цитратной антикоагуляции происходят не часто, снижение уровня ионизированного кальция – типичное явление. Поэтому следует тщательно следить за появлением у пациентов симптомов и признаков гипокальциемии (парестезия вокруг рта и/или кончиков пальцев; у некоторых пациентов может наблюдаться дрожь, головокружение, судороги, тремор и редко продолжительные мышечные сокращения, переходящие в непроизвольный спазм запястья).

Если уровень ионизированного кальция падает значительно, симптомы могут перерасти в выраженную тетанию, со спазмами других групп мышц, включая угрожающий жизни ларингоспазм. Также сообщается о случаях тонико-клонических судорог (*grand mal*). Данные симптомы и признаки могут усугубляться наличием алкалоза вследствие гипервентиляции. Снижение уровня ионизированного кальция в плазме также удлиняет фазу плато деполяризации миокарда, что проявляется на ЭКГ в виде удлинения интервала QT. Очень высокие концентрации цитрата в сочетании с пониженным уровнем ионизированного кальция приводят к подавлению сократительной функции миокарда, что, хотя и очень редко, может провоцировать фатальные аритмии у пациентов, получающих лечебный ПА.

1. Предотвращение снижения уровня ионизированного кальция при цитратной антикоагуляции. В качестве профилактики следует рассматривать следующие меры.

- а. Снижение скорости инфузии цитрата пациенту** – объем поступающего цитрата не должен перекрывать возможности его метаболизма в организме в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Поскольку скорость инфузии цитрата пропорциональна скорости потока крови, следует избегать больших скоростей. В большинстве установок для плазмафереза на основе центрифуг объем крови пациента оценивается по номограмме, после чего скорость потока крови устанавливается автоматически, задавая предел скорости инфузии цитрата.

У пациентов с печеночной и почечной недостаточностью метаболизм цитрата может быть ухудшен, и цитратная антикоагуляция для них должна производиться с большой осторожностью. Свежезамороженная плазма содержит до 14% цитрата от объема. В случаях, когда такая плазма вместо альбумина используется в качестве возмещения, общий объем

¹⁰ ACD – Anticoagulant citrate dextrose

инфузии цитрата в организм должен рассчитываться с учетом этого содержания.

- б. **Дополнительное назначение кальция при ПА.** Кальций назначается перорально либо внутривенно. Можно, например, давать пациенту таблетки 500 мг (5 ммоль) карбоната кальция каждые 30 минут. Другим способом является постоянное внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция (10 мл на 1 литр замещающей жидкости) (Weinstein, 1996). В дополнение к этим мерам могут вводиться внутривенные болюсы препаратов кальция при появлении симптомов гипокальциемии.
2. **Алкалоз при введении цитрата.** Существует опасность развития метаболического алкалоза (хотя и крайне редкая) – из-за того, что цитрат натрия превращается в организме в бикарбонат. Для пациентов с поражением печени и возможными нарушениями метаболизма цитрата необходим тщательный мониторинг кислотно-основного состояния крови во время проведения плазмафереза с цитратной антикоагуляцией.

VI. ТИПЫ ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ. Выбор типа и количества замещающей жидкости – важный момент при назначении ПА и ТПО. Разнообразие заболеваний и состояний пациентов усложняет разработку стандартных рекомендаций по выбору замещающей жидкости. Тем не менее будет полезно привести здесь некоторые советы, касающиеся такого выбора, а приведенные рекомендации могут быть модифицированы в соответствии с конкретными условиями.

При большинстве процедур ПА для поддержания гемодинамической стабильности требуется обмен плазмы коллоидными растворами. На практике выбор ограничен изонатриевым 5% раствором альбумина и свежесамороженной плазмой. Преимущества и недостатки каждого из субституатов приведены в табл. 18.5.

А. Свежесамороженная плазма (СЗП). СЗП схожа по составу с фильтратом, выводимым в процессе плазмафереза, но ассоциируется с появлением побочных эффектов, таких как аллергические реакции. Часто наблюдается кожная сыпь по типу крапивницы, которая может быть выраженной. В редких случаях анафилактиче-

ПА ТПО А 18.5	Выбор замещающей жидкости	
Тип жидкости	Преимущества	Недостатки
Растворы альбумина	Отсутствие риска заражения гепатитом. Хранятся при комнатной температуре. Аллергические реакции редки. Не требуется соответствие группе крови. Понижают концентрацию медиаторов воспаления.	Дорогие. Не содержат факторов коагуляции и иммуноглобулинов.
Свежесамороженная плазма	Содержит факторы коагуляции, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента и другие ценные факторы.	Риск заражения гепатитом и ВИЧ. Возможны аллергические реакции. Требуется опавать. Требуется соответствие группе крови. Содержит цитрат.

ские реакции проявляются в форме некардиогенного отека легких, вызванного пассивной трансфузией лейкоагглютининов. Еще одной причиной анафилактических реакций может стать инфузия СЗП, содержащей иммуноглобулин А (IgA), пациентам с селективным дефицитом IgA. Поскольку СЗП может содержать существенные количества анти-А и анти-В изоагглютининов, необходима АВ0-совместимость крови донора и реципиента. Как уже было сказано ранее, такая плазма содержит цитрат, и ее использование повышает риск реакций организма на снижение уровня ионизированного кальция в ответ на поступление цитрата. К тому же существует небольшая, но имеющая статистику вероятность передачи через СЗП гепатита В (0,0005% на учреждение), гепатита С (0,03% на учреждение) и ВИЧ (0,0004% на учреждение). Хотя риск такого инфицирования сильно снижен благодаря внедрению тестирования до и после сдачи крови, тем не менее, следует помнить, что при каждой процедуре плазмафереза при обмене 3 л плазмы на СЗП 3 л СЗП готовятся из 10–15 единиц плазмы, взятой у такого же количества доноров. Ряд производителей предлагает СЗП, обработанную детергентом.

Использование СЗП в качестве замещающей жидкости усложняет оценку эффективности плазмафереза для некоторых пациентов (например, при такой оценке нельзя просто опираться на итоговый уровень IgG и других иммуноглобулинов). Также СЗП может привнести с собой ряд факторов, удаляемых в процессе плазмафереза и способных вносить свой вклад в процесс воспаления.

В настоящее время частичное или полное замещение плазмы СЗП при плазмообмене специфически назначается: а) при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме (ТТП/ГУС); б) при имеющемся дефекте гемостаза и/или при низком уровне фибриногена в плазме до начала лечения (<125 мг/дл); в) пациентам с риском кровотечений – например, тем, кому предстоит хирургическое вмешательство, или тем, кто недавно его перенес.

Что касается ТТП/ГУС, то имеются предпосылки для использования СЗП в качестве единственной замещающей жидкости, поскольку сама инфузия СЗП может иметь терапевтический эффект и поскольку при тромбоцитопении риск кровотечений может быть велик даже при небольших изменениях баланса факторов коагуляции. В связи с тем, что при ПА среди прочего удаляются и факторы коагуляции, как правило, замещение только альбумином в сочетании с кристаллоидными растворами не позволяет восполнить запасы этих факторов и ведет к риску появления кровотечений. Однако такое развитие событий маловероятно после одной-двух процедур плазмообмена – особенно если он производится через день, поскольку период полувыведения большинства факторов коагуляции лежит в диапазоне 24–36 ч.

- В. **Альбумин.** Из-за особенностей применения СЗП, перечисленных выше, мы рекомендуем использовать альбумин в качестве субституата выбора. Выводимая из организма плазма может замещаться эквивалентным объемом кристаллоидного раствора, содержащим 5% альбумина (5 г/дл [50 г/л]) и 130–160 ммоль/л хлорида натрия. Однако поскольку значительная часть альбумина, вводимая в начале процедуры плазмафереза, выводится в результате плазмообмена, более экономичным подходом (при котором объем обмена альбумина эквивалентен объему плазмы, при отсутствии гипоальбуминемии) является замещение первых 20–30% объема выводимой плазмы кристаллоидным раствором, например 0,9% физраствором, с последующим выравниванием баланса упомянутым

выше 5% раствором альбумина. В итоге применения данного метода будет получена концентрация альбумина в сосудистом русле на уровне 3,5 г/дл (35 г/л) – достаточная для поддержания онкотического давления крови и для предупреждения гипотензии. Данный подход не должен применяться для пациентов с гипервязкостью крови, с неврологическими заболеваниями, а также для пациентов с эпизодами гипотензии, не связанными с терапией плазмаферезом.

Очищенные растворы для инфузий альбумина сыворотки человека не могут быть источниками вирусных инфекций, поскольку при обработке подвергаются длительному воздействию повышенных температур, поэтому при ТПО предпочитают использовать в качестве замещающей жидкости именно их. Побочные реакции любого рода наблюдаются примерно в одном случае на 6600 инфузий. Тяжелые и потенциально опасные для жизни реакции встречаются примерно в одном случае на 30 000 инфузий. При приготовлении 5% раствора альбумина из более концентрированных растворов в качестве разбавителя следует использовать 0,9% физраствор; применение в качестве разбавителя воды привело к тяжелой гипонатриемии и гемолизу (Steinmuller, 1998).

Требуемое количество замещающей жидкости зависит от объема избыточной жидкости в организме. Количество замещающей жидкости может корректироваться вручную либо автоматически и составлять от 100 до 85% от объема замещаемой плазмы. Использование меньших количеств замещающей жидкости обычно не рекомендуется, поскольку это может уменьшить интраваскулярный объем плазмы и стать причиной гемодинамической нестабильности.

VII. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПЛАЗМООБМЕНЕ. Побочные эффекты при плазмообмене обычно не тяжелые и при выявлении могут быть легко купированы. Основные из них перечислены в табл. 18.6.

Частота проявления осложнений колеблется от 4 до 25%, а средняя частота – 10%. Незначительные реакции встречаются примерно при 5% ПА и характеризуются крапивницей, парестезиями, тошнотой, головокружением, а также судорогами ног. Реакции умеренной тяжести (5–10% случаев) включают гипотензию, боль в груди и желудочковую эктопию. Все реакции обычно быстропроходящие и без последствий. Тяжелые побочные эффекты наблюдались менее чем в 3% случаев, и главным образом это были анафилактические реакции, связанные с применением СЗП. Ориентировочный уровень смертности, ассоциирующейся с плазмаферезом, – 3–6 случаев на 10 000 процедур. Основными причинами смерти являются: анафилаксия, связанная с применением СЗП, легочная эмболия, а также перфорация сосудов. Наиболее значимые осложнения перечислены в табл. 18.6. Стратегии предотвращения и коррекции осложнений ПА приведены в табл. 18.7.

- A. **Цитрат.** Наиболее частым осложнением терапевтического афереза с применением центрифужной плазмосепарации является интоксикация цитратом, описанная выше, в разделе «Антикоагуляция».
- B. **Гемодинамические осложнения.** Гипотензия (при 2% всех процедур) в основном происходит по причине уменьшения объема плазмы, находящейся в интраваскулярном пространстве, за счет значительного (250–375 мл) перераспределения крови из сосудистого русла в экстракорпоральный контур. В качестве других причин могут выступать вазовагальные реакции, использование гипоонкотической замещающей жидкости, замедленный или неадекватный плазмообмен, анафилаксия, аритмия и острая сердечно-сосудистая недостаточность.
- C. **Гематологические осложнения.** Геморрагические эпизоды редки. Упоминаются кровотечения после установки бедренного катетера, кровотечения в месте пред-

18.6

Осложнения при плазмаферезе

Со стороны сосудистого доступа

Гематомы

Пневмоторакс

Забрюшинное кровотечение

Местные или системные инфекции

Вследствие особенностей процедуры

Гипотензия из-за нахождения крови в экстракорпоральном контуре

Гипотензия из-за понижения интраваскулярного онкотического давления

Кровотечения из-за снижения концентрации факторов коагуляции в плазме

Отек из-за понижения интраваскулярного онкотического давления

Потери клеточной составляющей (тромбоцитов)

Реакции гиперчувствительности (на этиленоксид)

Вследствие антикоагуляции

Кровотечения, в особенности при использовании гепарина

Симптомы гипокальциемии (при использовании цитрата)

Аритмии

Гипотензия

Онемение и покалывание конечностей

Метаболический алкалоз (при использовании цитрата)

Вследствие выбора замещающей жидкости

Гипотензия (при использовании гипоонкотических растворов)

Анафилаксия (при использовании СЗП)

дущей установки катетера, гематемезис (кровавая рвота) и эпитаксис (носовое кровотечение).

После единичной процедуры плазмообмена уровень фибриногена в плазме обычно падает на 80%, а уровни протромбина и многих других факторов свертывания также уменьшаются на 50–70%. Частичное тромбопластиновое время при этом обычно увеличивается на 100%. Восстановление уровней этих факторов в плазме происходит в два этапа: в первые 4 часа после процедуры плазмафереза оно происходит быстро, а затем медленнее – в течение 4–24 часов. Через сутки после плазмообмена уровень фибриногена достигает значения 50%, а уровень антитромбина III – 85% от их первоначальных значений; для полного восстановления данных уровней требуется от 48 до 72 ч. Через сутки после процедуры содержание протромбина – 75%, а фактора X – 30% от начального уровня; к этому времени уровни всех остальных факторов свертывания возвращаются к нормальным значениям. Когда за короткий период производится несколько процедур плазмафереза подряд, снижение уровней данных факторов еще более выражено и может потребовать нескольких суток спонтанного восстановления. Как уже было сказано, при проведении нескольких процедур с небольшими временными промежутками между ними рекомендуется обмен двух единиц СЗП в конце каждой процедуры. Сообщается также о тромбо-

Осложнение	Меры профилактики
Низкий уровень ионизированного кальция	Профилактические инфузии 10% раствора глюконата кальция во время процедуры
Кровоизлияния	Обмен 2–4 ед. СЗП в конце процедуры
Тромбоцитопения	Рассмотреть возможность применения мембранной плазмосепарации
Гипотензия, связанная с объемным балансом плазмы	Откорректировать баланс
Появление инфекций по итогам процедуры	В/в инфузии иммуноглобулинов (100–400 мг/кг)
Гипокалиемия	Концентрация калия в замещающей жидкости должна быть 4 ммоль
Проблемы с биосовместимостью мембраны	Заменить мембрану и рассмотреть возможность применения центрифужной плазмосепарации
Гипотермия	Подогреть замещающую жидкость
Со стороны ингибиторов АСЕ	Прекратить прием ингибиторов АСЕ за 74–48 ч до процедуры
Повышенная чувствительность к альбумину или СЗП	Рассмотреть возможность анализа на уровень титров антител к IgA Режим премедикации для лиц с повышенной чувствительностью: а) гидрокортизон в/в или преднизолон; б) дифенгидрамин в/в или п/о; в) H ₂ -антагонисты (циметидин) в/в

цитопении, индуцированной использованием конкретного оборудования для ТПО, что особенно сбивает с толку, когда ТПО применяется для лечения ТТП (Perdue, 2001).

- D. **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ).** Сообщается об анафилактических или атипичных анафилактоидных реакциях у пациентов, принимающих иАПФ во время терапии гемодиализом, при ПА ЛПНП и других видах афереза с применением колонок для селективной плазмофильтрации. Данные реакции связывают с отрицательным зарядом мембран плазмофильтров. Существует экспериментальное подтверждение того, что причиной таких реакций является не только экстракорпоральный контур. Есть мнение, что присутствующий в человеческом альбумине фактор – активатор прекалликреина вызывает эндогенный выброс брадикинина. Тяжесть реакций зависит от различных факторов, включая тип иАПФ и самого альбумина (в котором может быть различное содержание активатора прекалликреина). Поэтому в идеале следует прекратить прием ингибиторов АСЕ с коротким периодом действия за сутки, а пролонгированных иАПФ – за двое суток до плазмообмена с использованием мембран.

Е. Инфекции. Истинная частота инфекций при ТПО неизвестна. В исследованиях не выявлено явного повышения числа случаев заражения оппортунистическими инфекциями среди пациентов, получавших иммуносупрессоры вместе с ТПО, по сравнению с теми, кто подвергался только иммуносупрессивной терапии. Однако если в период, непосредственно следующий за плазмообменом, у пациента развивается серьезная инфекция, разумным подходом в данном случае будет разовая инфузия иммуноглобулинов (100–400 мг/кг внутривенно).

Ф. Выведение электролитов, витаминов и лекарственных препаратов

- 1. Гипокалиемия.** Если в качестве замещающей жидкости используется раствор альбумина, сразу после процедуры плазмафереза будет наблюдаться 25% снижение уровня калия в плазме. Риск гипокалиемии может быть уменьшен добавлением 4 ммоль калия к каждому литру замещающей жидкости.
- 2. Метаболический алкалоз.** Может быть следствием инфузии больших количеств цитрата натрия.
- 3. Лекарственные препараты.** Как правило, при плазмообмене наиболее активно выводятся препараты, имеющие небольшой объем распределения и хорошо связывающиеся с белками крови. Данные клинической практики показывают, что после плазмообмена не требуется дополнительных доз преднизолона, дигоксина, циклоспорина, цефтриаксона, цефтазидима, вальпроевой кислоты и фенобарбитала. Но необходимы дополнительные дозы салицилатов, азатиоприна и тобрамицина. Во многих отчетах, касающихся клиренса фенитоина, содержатся противоречивые данные, поэтому необходим тщательный мониторинг концентраций не связанного с белками препарата. Мы обычно рекомендуем давать все назначенные пациенту препараты сразу после ПА.

VIII. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА. Наиболее подробные рекомендации по использованию терапевтического афереза содержатся в материалах, опубликованных Американским обществом афереза (ASFA). ASFA присваивает заболеваниям категории на основании доказательного подхода и после систематического изучения специализированных публикаций по теме афереза. Более того, классифицируется и качество приводимых доказательств. Категория I включает нарушения, для которых аферез рассматривается в качестве терапии выбора. Категория II обозначает заболевания, для которых аферез применяется в качестве дополнительной терапии (обычно после неудачного применения других методов). К категории III относятся состояния, для которых оптимальная роль терапии аферезом не установлена и требуется принятие индивидуального решения в каждом клиническом случае. Категория IV включает заболевания, при которых применение афереза, согласно имеющимся данным, является неэффективным или вредным. В табл. 18.8 приведен список заболеваний, при которых аферез применяется в качестве терапии первой линии, как изолированно, так и в сочетании с другими терапевтическими модальностями. При этих заболеваниях аферез должен применяться как можно скорее – для достижения оптимальных результатов. Ниже приведены примеры и итоги использования афереза при лечении заболеваний почек.

А. Гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Существуют подтверждения патогенетической роли антител к ГБМ в развитии данного заболевания, которое, как показывает история, может быстро привести к летальному исходу при отсутствии лечения. Настоятельно рекомендуется раннее начало лечения плазмаферезом, поскольку прогноз улучшается при относительно малых концентрациях креатинина в плазме (<500 мкмоль/л, или

ТАБЛИЦА

18.8

Показания для проведения срочного плазмафереза и цитафереза

Синдром Гудпасчера (гломерулонефрит, обусловленный антителами к ГБМ)

ТТП (ТМА)/ГУС

Тяжелая криоглобулинемия

Легочно-почечный синдром с диффузным альвеолярным повреждением

Реакция отторжения трансплантата, вызванная антителами пациента

Синдром сгущения крови

Серповидноклеточный криз (обмен эритроцитов)

Острая демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена–Барре)

Гиперлейкоцитоз (лейкемия) (необходим лейкоцитаферез)

Миастенический криз

Тромбоцитоз (необходим тромбоцитаферез)

5,7 мг/дл). В самом большом длительном исследовании плазмафереза в сочетании с иммуносупрессорами почти у всех пациентов с уровнем креатинина <500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) функция почек была восстановлена – по сравнению с 8% тех пациентов, кто уже был на диализе.

У диализных пациентов с олигурией, особенно имеющих большое количество гломерулярных полулуний в биоптате почек, плазмаферез, возможно, целесообразно применять только при легочном кровотечении, поскольку функцию почек вряд ли удастся восстановить. Частота плазмафереза должна быть достаточно высокой для быстрого уменьшения содержания циркулирующих антител к ГБМ. В исследовании, упомянутом выше, пациенты подвергались плазмообмену на уровне 50 мл/кг (примерно 1,5 единицы плазмы) в течение 14 дней подряд или до достижения неопределяемого уровня антител к ГБМ. Другие авторы рекомендуют обмен двух объемов плазмы ежедневно, в течение 7 дней, с плазмаферезом через день в течение следующей недели. Хотя для подтверждения диагноза рекомендуется проведение биопсии почек, при наличии серьезных клинических подозрений и при положительных результатах соответствующих анализов на антитела к ГБМ лечение должно быть начато незамедлительно. Если биопсия все же необходима, она может быть произведена после первых двух-трех процедур плазмообмена, а последующей отсрочкой плазмафереза на 24 часа. Там, где это возможно, после биопсии почек и при легочном кровотечении предпочтительнее цитратная антикоагуляция. Возможно, потребуются продление терапии плазмаферезом на вторую неделю – в зависимости от клинического ответа на терапию и уровня антител к ГБМ.

Как правило, плазма замещается 5% раствором альбумина, однако рекомендуется использование СЗП в качестве завершающего литра субституата для пациентов после биопсии почек либо легочного кровотечения. Если у пациента наблюдается большой избышек жидкости, количество раствора альбумина может быть снижено до 85% (но не ниже) от удаляемого объема плазмы.

- В. ТТП и ГУС.** И ТТП, и ГУС приводят к тромботической микроангиопатии (ТМА), которая при ГУС поражает главным образом почки, а при ТТП зачастую по-

ражает ЦНС. ГУС подразделяется на ассоциированный с диареей – (D+) и не связанный с диареей (спорадический или атипичный) – (D–). ГУС-(D–) может ассоциироваться с генетическими дефектами регуляторов активности системы комплемента или с аутоантителами к этим белкам (атипичный ГУС – аГУС). При ТТП может наблюдаться генетически обусловленная недостаточность протеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор фон Виллебранда, или присутствие антител к ней. При плазмаферезе замещаются нормальные компоненты плазмы, независимо от их этиологии, включая аутоантитела.

При тяжелой ТТП терапия плазмаферезом должна начинаться как можно скорее. Требуются ежедневные процедуры с обменом, как минимум одного объема плазмы, обычно в течение 7–10 дней. Некоторые специалисты предлагают использование 1,5 объема плазмы в первые три процедуры – для достижения быстрого терапевтического эффекта. Процедуры продолжают, пока число тромбоцитов не нормализуется, а гемолиз в основном не прекратится (и уровень лактатдегидрогеназы не станет ниже 400 МЕ/л). Поскольку за прекращением терапии плазмаферезом сразу может последовать рецидив проявлений болезни, функциональное состояние сосудистого доступа должно поддерживаться до стабилизации числа тромбоцитов. Для пациентов, у которых число тромбоцитов падает до значений $<100\ 000/\text{мм}^3$, рекомендуется проведение плазмафереза по графику через день – до тех пор, пока число тромбоцитов не стабилизируется. На настоящий момент проведено два контролируемых исследования, демонстрирующих эффективность плазмафереза с применением СЗП по сравнению с простыми инфузиями СЗП, плюс недавний метаанализ контролируемых исследований показал, что плазмаферез с применением СЗП является наиболее эффективным методом лечения ТТП.

ГУС, ассоциированный с диареей (ГУС-(D+)) у детей – зачастую саморегулирующееся состояние, улучшающееся при применении поддерживающей терапии. Рандомизированные исследования плазмафереза не проводились, однако имеются недавние отчеты об успехе применения плазмафереза для взрослых пациентов с тяжелой ГУС-(D+) в острой форме. Также не проводились контролируемые исследования атипичного, (D–), ГУС, однако имеются единичные клинические случаи успешного применения плазмообмена с использованием СЗП при лечении тяжелобольных пациентов. Несмотря на недостаточность данных, пробное назначение плазмафереза при тяжелой ТТП (ТМА) во время беременности может оказаться небезосновательным. Плазмаферез также может быть полезным при других, вторичных причинах ТТП, хотя перфузия плазмы через колонки со стафилококковым протеином А (SPA) оказалась более эффективной для лечения митоминин-индуцированной ТТП. При лечении ГУС-(D–) применяется экулизумаб (моноклональное антитело, связывающееся с белком C5 комплемента человека и подавляющее активацию комплементопосредованного лизиса клеток) с обнадеживающими результатами. При недавней эпидемии в Европе, ГУС-(D+) хорошо поддавался лечению как экулизумабом (Delmas, 2014), так и плазмаферезом.

- C. **Криоглобулинемия.** Плазмаферез используется для лечения криоглобулинемии вот уже 20 лет – благодаря положительному эффекту от выведения больших иммунных комплексов, ответственных за клинические проявления болезни. Хотя контролируемые исследования такого лечения не проводились, существует большое количество отчетов, демонстрирующих эффективность плазмообмена при терапии васкулитов и криоглобулинемии с вовлечением почек.

Следует также рассматривать плазмаферез в качестве средства при лечении синдрома гипервязкости крови или если пациенту предстоит операция в условиях гипотермии. В тяжелых случаях применяются также иммуносупрессоры в сочетании с противовирусной терапией для пациентов с гепатитом С.

Как правило, рекомендуется обмен одной единицы плазмы в течение 7 дней и как альтернатива плазмаферез через день в течение 2–3 недель. В качестве замещающей жидкости следует использовать 5% раствор альбумина подогретого – во избежание осаждения циркулирующих криоглобулинов. Для лучшего контроля симптоматики у ряда пациентов требуется проведение процедур один раз в неделю на протяжении продолжительного периода. Часто предпочтительнее использовать установки с центрифугами – из-за вероятности засорения мембран криоглобулинами при их остывании и осаждении. Альтернативные техники, такие как двойная каскадная фильтрация и криофильтрация, являются довольно дорогими и технически сложными, поэтому широко не применяются.

- D. Разновидность васкулитов, при которых в крови определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). АНЦА-ассоциированный васкулит.** У пациентов с данным заболеванием наблюдается васкулит мелких сосудов, зачастую поражающий почки, с быстро прогрессирующим малоиммунным гломерулонефритом. Данная группа заболеваний включает гранулематоз с полиангиитом (ранее – гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее – синдром Чарга–Стросса). Объем данных, подтверждающих патогенетическую роль АНЦА при указанных заболеваниях, растет. Хотя в предыдущих исследованиях не было получено однозначных результатов, Pusey (1991) продемонстрировал успех применения плазмообмена в сочетании с иммуносупрессорами для пациентов, которым уже требовался диализ. Большое многоцентровое европейское исследование (MEREX) подтвердило эти данные и показало, что для пациентов с уровнем креатинина >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) применение плазмафереза привело к лучшему восстановлению функции почек по сравнению с пациентами, получавшими пульс-терапию метилпреднизолоном. Еще одно небольшое недавнее исследование продемонстрировало успех терапии плазмаферезом пациентов с уровнем креатинина >250 мкмоль/л (2,8 мг/дл). Недавний метаанализ подтвердил пользу от дополнительного лечения плазмаферезом по сравнению со стандартной терапией в предотвращении развития терминальной почечной недостаточности.

На базе исследования MEREX мы рекомендуем ежедневный обмен 1,5 объема плазмы в течение 7 дней. Однако большое международное контролируемое исследование плазмафереза при АНЦА-ассоциированном васкулите у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин PEXIVAS не показало никаких преимуществ применения ПА в лечении АНЦА-васкулита, и теперь его рекомендуют только при тяжелом поражении легких. Для пациентов после биопсии почек или легочного кровотечения в качестве последнего литра замещающей жидкости следует использовать СЗП. Некоторым пациентам могут потребоваться более длительные периоды лечения, в зависимости от клинического ответа на него.

- E. Множественная миелома.** Множественная миелома (ММ) может приводить к повреждению почек посредством целого ряда механизмов, самым типичным из которых является сочетание *cast*¹¹-нефропатии и болезни легких цепей у боль-

¹¹ Цилиндры (в мочевом осадке)

ных с множественной миеломой. Хотя с помощью плазмафереза можно легко удалить парапротеины, ответственные за развитие ММ, ранние исследования в данной области продемонстрировали противоречивые результаты. Более позднему, недавнему большому исследованию не удалось показать преимуществ плазмафереза при лечении пациентов с выявленной *cast*-нефропатией, подтвержденной биопсией почек. В ретроспективном исследовании клиники Мейо показана польза плазмафереза для пациентов с выявленной *cast*-нефропатией с высоким уровнем легких цепей и тяжелым повреждением почек.

Как правило, мы рекомендуем режим из пяти последовательных процедур плазмообмена с 5% раствором альбумина для пациентов с острым почечным повреждением, вследствие болезни легких цепей. В зависимости от клинического ответа на терапию и уровня парапротеинов некоторым пациентам может потребоваться более длительное лечение.

Альтернативой плазмаферезу может быть получивший популярность в последние пять лет подход, который основан на эффективном выведении легких цепей в процессе гемодиализа при помощи специальных диализаторов с мембраной, изготовленной по технологии высокой отсечки. В добавление к стандартной химиотерапии, с бортезомибом или без него, проводился интенсивный диализ. В первоначальном исследовании у пациентов с острой почечной недостаточностью вследствие множественной миеломы производился диализ с использованием двух последовательно соединенных диализаторов («Тералайт»¹² компании «Гамбро»¹³) путем ежедневных восьмичасовых процедур в течение первых 5 дней, а затем восьмичасовых процедур через день в течение последующих 12 дней, после чего процедуры производились по 6 часов три раза в неделю. В конце каждой продленной процедуры пациенту давалось по 4 г бессолевого альбумина, магний внутривенно и кальций перорально, если их преддиализные уровни были низкими (Hutchison, 2009). Уровень свободных легких цепей оценивался путем иммуноанализа. Клинический ответ был обнадеживающим – в виде заметного снижения уровня свободных легких цепей в плазме и большого числа пациентов с восстановлением функции почек. Сейчас в Европе готовятся два контролируемых исследования на базе ряда медицинских учреждений (EULITE и MYRE) для изучения данного метода.

- F. **Системная красная волчанка (СКВ).** Плазмаферез широко применяется при лечении СКВ для выведения циркулирующих аутоантител и иммунных комплексов. Несмотря на бытующее мнение о положительном эффекте плазмафереза, одно из рандомизированных исследований не выявило преимуществ добавления плазмафереза к иммуносупрессивной терапии для пациентов с волчаночным нефритом, применявшейся на протяжении 3 лет. Правда, в исследовании не участвовали пациенты с серповидным нефритом и те, которым требовался диализ, но вряд ли кратковременная терапия, такая как плазмаферез, смогла бы повлиять на успех лечения таких больных. Международное исследование с применением больших доз циклофосфида совместно с плазмаферезом было приостановлено из-за большого числа побочных эффектов, поэтому данный подход не может быть рекомендован. Наш опыт и непроверенная информация говорят о том, что плазмаферез должен применяться у пациентов с проявлениями системного волчаночного эритематоза, угрожающими жизни – например,

¹² Theralite

¹³ Gambro Renal Products

для людей с серповидным нефритом, легочным кровотечением, волчанкой мозга или катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Сообщается также о применении иммуносорбции с использованием колонок с протеином А для пациентов с тяжелым течением заболевания, не поддающимся лечению другими методами.

Мы бы рекомендовали первичный курс из семи процедур обмена 1–1,5 объема плазмы с использованием 5% раствора альбумина для пациентов с угрожающим жизни течением заболевания. В качестве завершающего литра замещающей жидкости для пациентов после биопсии почек или легочного кровотечения необходимо использовать СЗП.

- G. **Рецидивирующий фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).** Рецидивирующий ФСГС в трансплантированной почке в ряде случаев, похоже, вызывается циркулирующими факторами проницаемости, повышающими проницаемость клубочков. Применение плазмафереза при ФСГС в собственной почке пациента приводит к различным результатам, возможно, потому, что у кого-то из этих пациентов имеются врожденные генетические дефекты протеинов, участвующих в почечном фильтрационном барьере. ФСГС может рецидивировать вскоре после пересадки почки (в 15–55% случаев), и сообщается об успешном применении плазмафереза для таких пациентов.

В отсутствие адекватной информации на данный счет для пациентов с быстрым рецидивом протеинурии после трансплантации почки мы бы рекомендовали обмен 1 объема плазмы 5% раствором альбумина в течение как минимум 5 дней подряд, и возможно, дольше – в зависимости от клинического ответа на терапию.

- H. **Пурпура Шенлейна–Геноха и IgA-нефропатия (болезнь Берже).** У пациентов с HSP и первичной IgA-нефропатией может быстро прогрессировать гломерулонефрит вследствие серповидного нефрита. Гистологическая картина может быть схожей с таковой при АНЦА-ассоциированном васкулите. Сообщается об успешном применении плазмафереза, обычно в сочетании с иммуносупрессорами, для ряда небольших групп пациентов. Мы также наблюдали улучшение функции почек у некоторых пациентов при применении данного подхода.

Целесообразно проведение семи обменов 1–1,5 объема плазмы на 5% раствор альбумина для пациентов с активным серповидным нефритом и ухудшающейся функцией почек, основываясь на практике лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

- I. **Синдром гипервязкости крови.** Наиболее часто проявляется при макроглобулинемии Вальденстрема (50% случаев), иногда при миеломе и криоглобулинемии. Гипервязкость ведет к агрегации эритроцитов и ухудшению системного кровотока, приводящего к ишемии ряда органов и систем, включая ЦНС, сетчатку и почки. Хотя контролируемых исследований не проводилось, имеется ряд сообщений об успешном применении плазмафереза в улучшении клинических симптомов и ожидании эффекта в терапии основного заболевания в целом.

В отсутствие адекватной информации по данному вопросу мы бы рекомендовали обмен 1 объема плазмы 5% раствором альбумина в течение 3–5 дней или до нормализации вязкости крови и стабилизации состояния пациента.

- J. **Трансплантация почки.** Вот уже 20 лет плазмаферез применяется для предотвращения отторжения трансплантированной почки, опосредованного антителами, а с недавнего времени – в качестве составной части протокола десенсибилизации для АВ0-несовместимых пациентов или пациентов с повышенной чувст-

вительностью. Показания к плазмаферезу для предотвращения отторжения трансплантата все еще окончательно не сформированы, и в ряде исследований сообщается о положительном эффекте его применения для пациентов с кризом отторжения, вызванном антителами, зачастую с сопутствующей внутривенной терапией иммуноглобулинами (IVIg). Однако плазмаферез не дает выраженного эффекта при хроническом отторжении трансплантата. Для удаления из организма предрешествующих антител к HLA применяется как плазмаферез, так и иммуносорбция протеином А у пациентов с повышенной сенсибилизацией, с 70% выживаемостью трансплантата в течение одного года после пересадки.

Также сообщается об эффективности применения плазмафереза при пересадке почки АВО-несовместимым пациентам, часто с использованием дополнительного иммуносупрессора – например, ритуксимаба. При остром отторжении, опосредованном антителами, мы бы рекомендовали обмен 1 объема плазмы 5% раствором альбумина, совместно с терапией IVIg. Плазмаферез в качестве составной части протоколов десенсибилизации для пациентов с высоким риском отторжения трансплантата следует проводить только в специализированных центрах.

- К. **Отравление и передозировка лекарств.** Для таких случаев ASFA не предусматривает назначения плазмафереза в качестве терапии первой линии. Однако сообщается о его применении при отравлении бледной поганкой (*Amanita phalloides*); для улучшения выведения комплексов дигоксин-Fab-фрагментов у пациентов с почечной недостаточностью; при укусах змей; при передозировке дисплатина и для выведения введенных моноклональных антител, когда это требуется (Schutt, 2012).

IX. ПРОЦЕДУРЫ СЕЛЕКТИВНОГО АФЕРЕЗА

- А. **Обоснование.** Несмотря на то что с помощью обычного плазмафереза можно выводить целевые элементы плазмы, такие как содержащиеся в ней иммуноглобулины, криопротеины или липиды, такое выведение неспецифично и требует использования донорской плазмы или альбумина, что требует высоких затрат и может стать причиной побочных реакций. Процедуры селективного афереза разработаны для специфического выведения из плазмы конкретных веществ с возвратом всех остальных ее протеинов, при этом позволяют обходиться без замещающих жидкостей и избегать потери ценных компонентов плазмы.
- В. **Аферез ЛПНП.** В США аферез ЛПНП назначается пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, а также пациентам с уровнем ЛПНП в крови ≥ 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) или с уровнем ЛПНП ≥ 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) и подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, несмотря на применение максимальных мер медикаментозной терапии. Как правило, данные процедуры проводятся один раз в неделю или в две недели, в зависимости от уровня ЛПНП, хотя интервалы между процедурами могут быть увеличены, если пациент нормально переносит гиполипидемическую терапию. Аферез ЛПНП должен рассматриваться в качестве пожизненной терапии, поэтому в качестве сосудистого доступа предпочтительно применение периферических внутривенных доступов или артериовенозных фистул, а не туннельных диализных катетеров. Существует множество техник для селективного выведения ЛПНП, применяемых по всему миру. В США FDA одобрила лишь две системы для этой

цели: «Липосорбер»¹⁴ (Kaneka Corporation, Япония) и Н.Е.Л.Р. (гепарин-индуцированная экстракорпоральная преципитация производства Б. Браун, США). В системе «Липосорбер» кровь проходит через мембранный сепаратор плазмы перед тем, как попасть в две иммуносорбционные колонки LA-15 на основе декстран сульфата в установке МА-03. Декстран сульфат – вещество с отрицательно заряженными молекулами с низкой токсичностью, селективно связывающими положительно заряженные Аро-В-содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП и Lp[a]), с высокой степенью аффинности, выводя их, таким образом, из циркуляции. Для антикоагуляции используется гепарин. Целевой объем обрабатываемой плазмы – 1,5 объема, с уменьшением содержания ЛПНП на 73–83% по итогам одной процедуры.

Отрицательно заряженная поверхность адсорберов провоцирует выброс брадикинина, поэтому пациентам, получающим данную терапию, противопоказаны ингибиторы АПФ, но вместо них можно использовать блокаторы рецепторов ангиотензина. В системе Н.Е.Л.Р. цельная кровь проходит через сепаратор плазмы, липопротеины и фибриноген селективно осаждаются буферным раствором гепарина с рН 5,12. Полученный осадок удаляется из плазмы с помощью поликарбонатной мембраны, а гепарин – посредством соответствующего адсорбера, после чего плазме возвращается естественный уровень рН путем бикарбонатного диализа. Данный метод позволяет снижать уровень ЛПНП на 45–67% по итогам одной процедуры. При его применении происходит повышенное выведение компонентов системы комплемента С3 и С4, плазминогена, фактора VIII и фибриногена. Выведение фибриногена положительно сказывается на гемореологии и используется при лечении внезапной потери слуха – нарушения, характеризующегося заметным повышением уровня фибриногена, агрегацией эритроцитов и повышением вязкости плазмы (хотя данный метод пока не был одобрен FDA). При этих методах, применяемых в США, для антикоагуляции используют гепарин. При применении системы Н.Е.Л.Р. прием ингибиторов АПФ не противопоказан.

Существует ряд других техник для селективного выведения ЛПНП. В Европе для лечения гиперлипидемии доступны иммуносорбционные колонки на основе анти-апопротеина В100-антител «Терасорб»¹⁵. Из-за их высокой стоимости эти колонки обычно регенерируются и хранятся, что не слишком удобно. Существуют две системы обработки цельной крови, не требующие сепарации плазмы: ДАЛИ¹⁶ и версия системы «Липосорбер Д» для цельной крови¹⁷. В России есть аппарат для иммуносорбции (колонка «Липоак», НПФ «Покард») для выведения липопротеина(а) как независимого фактора риска атеросклероза коронарных артерий.

- C. **Иммуносорбционные колонки.** В мире производится множество моделей колонок, предназначенных для селективного связывания целевых молекул и их выведения из циркулирующей плазмы (рис. 18.3). Колонки, доступные на настоящий момент, содержат либо SPA – специфический пептид или синтетический антиген, либо иммобилизованные антитела, ковалентно связанные с инертной и нерастворимой матрицей (например, с целлюлозой), заполненные гелевыми

¹⁴ Liposorber

¹⁵ Therasorb-LDL, Miltenyi Biotec, Germany

¹⁶ DALI (Direct Adsorption of Lipoprotein, Fresenius, Germany)

¹⁷ Liposorber D, Kaneka Pharma Europe N.V.

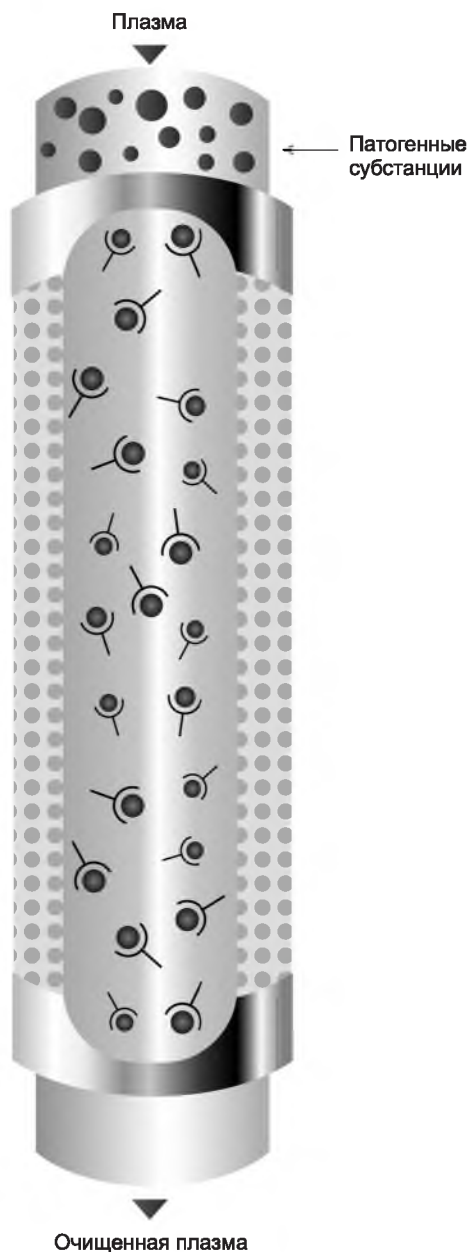


РИСУНОК 18.3. Иммуноадсорбционная колонка задерживает патогены, связывая их с элементами фильтра (Courtesy of Dobri Kiprof, MD. Reprinted from Linz W, et al. *Principles of Apheresis Technology*. 5th ed. American Society for Apheresis; 2014. <http://www.apheresis.org>.)

гранулами. SPA имеют высокую аффинность к Fc-фрагментам IgG1, IgG2 и IgG4 и выводят из плазмы аутоантитела к IgG или циркулирующие иммунные комплексы, содержащие IgG. Существуют SPA-колонки «Иммуносорба»¹⁸ для терапии отторжения почечного трансплантата, опосредованного антителами, дилатационной кардиомиопатии, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки и антител к фактору VIII. Иммуносорбционные колонки, использующие иммобилизованные антитела, включают колонки на основе анти-апо-протеина В («Терасорб»), применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ, миастения, дилатационная кардиомиопатия, и при АВ0-несовместимой трансплантации почки. Кроме того, разработан ряд иммуносорбционных колонок, содержащих иммобилизованные антигены или пептиды, предназначенные для связывания специфических циркулирующих антител или молекул. Пример такой колонки – «Гликосорб»¹⁹ АВ0, которая содержит терминальные фрагменты трисахаридов антигенов групп крови А или В, иммобилизованных на сефарозе, связывающие циркулирующие анти-А и анти-В антитела, и предназначена такая колонка, в частности, для вспомогательной терапии при трансплантации АВ0-несовместимых органов.

- D. **Каскадный, или двойной, плазмаферез (DFPP²⁰)**. DFPP, или «каскадной плазмофильтрацией», называется процесс, при котором используется мембранный сепаратор плазмы, за которым следует фильтр для выведения целевых растворенных веществ, в зависимости от их размера и молекулярной массы. Данные системы применяются для лечения гиперхолестеринемии, криоглобулинемии, макроглобулинемии Вальденстрема и нарушений микроциркуляции. Существует целый ряд фильтров с разными размерами пор – для разных молекул. Данный метод гораздо более селективен по отношению к выводимым веществам, чем обычный плазмаферез, однако ценные протеины, такие как IgM, могут задерживаться фильтром, и возможности системы ограничены емкостью фильтра по отношению к продуктам выведения.
- E. **Криофильтрация**. Криоглобулины могут выводиться путем обычного плазмафереза, DFPP или методом, называемым криофильтрацией. В первом случае плазма сепарируется в системе на основе центрифуги или мембраны, пропускается со скоростью 20–30 мл/мин через охлаждающую систему при температуре 4 °С, а затем через криофильтр (Versapor, Pall Medical) для сбора осажденных криопротеинов/криоглобулинов. После этого плазма, освобожденная от криоглобулинов, нагревается до 37 °С, смешивается с клетками и возвращается пациенту. Другая техника криофильтрации основана на удалении криогеля. Криогель – это осажденный фибриноген, экстра-домен А фибронектин, продукт расщепления фибрина и фибронектина. При данной технике применяется гепаринизация (болюс 2000 ед. с последующей инфузией 1000–2000 ед/ч) – для формирования основы криогеля, вокруг которой собираются другие протеины. Затем криогель отфильтровывается из циркулирующей плазмы.

¹⁸ Immunosorba, Fresenius Medical Care

¹⁹ Glycosorb

²⁰ Double filtration plasmapheresis

Х. ДРУГИЕ ПРОЦЕДУРЫ АФЕРЕЗА

А. Экстракорпоральный фотоферез (ЕСР²¹). ЕСР – онлайн способ обработки плазмы, изначально разработанный для лечения Т-клеточной лимфомы кожи (синдрома Сезари). Он также используется для терапии некоторых пациентов с клеточно-опосредованными аллоиммунными нарушениями, такими как реакция «трансплантат против хозяина» (ТПХ) и клеточное отторжение трансплантированного сердца или легкого. При данной процедуре используется центрифугирование – для сбора лейкоцитов. Затем к ним добавляется 8-метоксипсорален (8-МОР²²), и полученная смесь подвергается дозированному воздействию ультрафиолетового-А излучения (УФ-А), после чего возвращается пациенту. УФ-А излучение активирует 8-МОР, приводя к появлению перекрестных связей ДНК, гибели Т-лимфоцитов и модифицированию дендритных клеток. Считается, что это вызывает клон-специфические изменения в последующем иммунном ответе, включая образование Т-регулирующих лимфоцитов, повышающих иммунологическую толерантность организма. Существуют две такие системы, разработанные компанией «Теракос»²³ – UVAR XTS и CELLEX. В качестве антикоагулянта в них используется гепарин; сосудистый доступ, как правило, периферический внутривенный доступ или катетер Вотекс²⁴. Обычно процедуры проводятся парами, два дня подряд, и повторяются каждые 2 недели (или реже); клиническая картина улучшается постепенно.

XI. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ДРУГИЕ ВИДЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ. Гемопозитические стволовые клетки (ГСК) собираются у больного методом лейкоцитафереза и используются для лечения неопластических заболеваний кроветворной и лимфатической ткани, в регенеративной медицине и других областях.

ГСК могут быть получены либо напрямую из костного мозга, либо из периферического кровотока. ГСК, доставленные в периферический кровоток, имеют незначительные включения эритроцитов и являются более выраженными предшественниками лимфоцитов и других одноклеточных клеток. Обогащенные ГСК популяции клеток способствуют лучшему приживлению трансплантата и иммунной реконституции. Данные преимущества и лучшие показатели заболеваемости и смертности сделали аферез аутологичных ГСК из периферического кровотока наиболее популярным методом получения таких клеток.

Виды клеточной терапии, такие как аутологичные вакцины против рака (например, Provenge, Dendreon, США), и появляющиеся гено-клеточные технологии также используют аферез для получения моноклеточных клеток из периферического кровотока.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Braun N, et al. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1367–1372.
- Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev*. 2014; 28: 67–74.
- Clark WF, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, Controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 777–784.

²¹ ESP – Extracorporeal photopheresis

²² 8-methoxypsoralen

²³ Therakos

²⁴ Vortex

- Colic E, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolyticuraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet*. 2011; 378: 1089–1093.
- Delmas Y, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 565–572.
- Hattori M, et al. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 427–433.
- Hutchison CA, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myelomawith chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 745–754.
- Hutchison C, Sanders PW. Evolving strategies in the diagnosis, treatment, and monitoring of myeloma kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19: 279–281.
- Kale-Pradhan PB, Woo MH. A review of the effects of plasmapheresis on drug clearance. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 684–695.
- Kiprov DD, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apher*. 2001; 16: 130–133.
- Kiprov DD, Hofmann J. Plasmapheresis in immunologically mediated olynuropathies. *Ther Apher Dial*. 2003; 7: 189–196.
- Klemmer PJ, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patientswith small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1149–1154.
- Levy JB, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibodydisease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 1033–1042.
- Linz W, et al. *Principles of Apheresis Technology*. 5th ed. American Society for Apheresis; Vancouver, BC, Canada; 2014. <http://www.apheresis.org>.
- Maggioni S, et al. How to implement immunoadsorption in a polyvalent dialysis unit: a review. *J Ren Care*. 2014; 40: 164–71.
- Matsuzaki M, et al. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3: 1289–1294.
- McLeod BC, et al. *Apheresis: Principles and Practice*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2010.
- Menne J, et al. EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Br Med J*. 2012; 345: e4565.
- Montagnino G, et al. Double recurrence of FSGS after two renal transplants with complete regression after plasmapheresis and ACE inhibitors. *Transpl Int*. 2000; 13: 166–168.
- Perdue JJ, et al. Unintentional platelet removal by plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2001; 16: 55–60.
- Pusey CD, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 1991; 40: 757–763.
- Sadler JE, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2004: 407–423.
- Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J Clin Apher*. 2013; 28: 20–29.
- Schutt RC, et al. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and ntoxications. *Semin Dial*. 2012; 25: 201–206.
- Schwartz J, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical racticeevidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*. 2013; 28: 145–284.
- Siami GA, Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. *Ther Apher*. 2001; 5: 283–286.
- Stegmayr B, et al. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1730–1736.
- Steinmuller DR, et al. A dangerous error in the dilution of 25 percent albumin [letter]. *N Engl J Med*. 1998; 38: 1226–1227.
- Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis. *J Clin Apher*. 1996; 11: 160–164.
- United States Centers for Disease Control. Renal insufficiency and failure associated with IGIV therapy. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; 48: 518–521.
- Ward DM. Extracorporeal photopheresis: how, when, and why. *J Clin Apher*. 2011; 26 (5): 276–285.
- Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher*. 1996; 11: 204–210.
- Williams ME, Balogun RA. Therapeutic plasma exchange, principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 181–189.
- Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher*. 2011; 26: 269–275.
- Wolf J, et al. Predictors for success of plasmapheresis on the long-term outcome of renal transplant patients with recurrent FSGS [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2005; SA-FC026.
- Zucchelli P, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*. 1988; 33: 1175–1180.

**Хосе А. Диас-Буксо, Стефен А. Мерчант,
Дэйвид Апдайк и Сьюзан Е. Бентли**

Объем диализирующего раствора, производимого из ультрачистой воды, необходимый для работы обычного гемодиализного аппарата – от 30 до 50 л в час, что соответствует 100–200 л на одну процедуру. При проведении же диализа с сорбентом требуется всего 6 литров питьевой водопроводной воды на всю процедуру – для производства и регенерации высококачественного диализирующего раствора. При данном методе диализат не направляется в дренаж, а регенерируется пропусканием через картридж с сорбентом. Для очищения крови от уремических токсинов и регенерации высококачественного бикарбонатного диализирующего раствора в процессе процедуры диализа слои компаундов в картридже используют три базовых физико-химических принципа: сорбцию активированным углем, действие ферментов и ионный обмен.

Сорбционные устройства не требуют для своей работы присоединения к источнику воды и дренажу – таким образом достигается дополнительная мобильность и гибкость при проведении процедур в широком диапазоне условий. Системы на основе сорбционных колонок используются как при остром диализе в отделениях интенсивной терапии, так и вне клиники – например, для домашнего диализа, в полевых госпиталях во время военных действий, при ликвидации последствий стихийных бедствий и катастроф, в реабилитационных центрах и домах престарелых, в отдаленных географических районах и местах, где нет соответствующего медицинского обслуживания. Благодаря возможности работать без подсоединения к водопроводу и канализации, а также приспособления системы электроснабжения под особенности диализной машины сорбционные системы могут использоваться практически где угодно. С ними в сферу диализа приходят инновации, портативность, гибкость и миниатюризация.

I. ПРИНЦИПЫ СОРБЦИОННОГО ДИАЛИЗА

В данном методе диализат пропускается через картридж с сорбентом. Диализный раствор готовится из 6 литров питьевой водопроводной воды и сухих концентратов в отдельной емкости. Перед тем как начать диализ, этот раствор пропускают через картридж с сорбентом в режиме рециркуляции – с целью удаления возможных загрязнений. Такая рециркуляция несколько изменяет состав электролитов раствора, о чем мы поговорим ниже. После того как пациент подключен к экстракорпоральному контуру и диализ начат, диализат направляется из выходного порта диализатора в картридж с сорбентом. В этом картридже продукты метаболизма, растворенные в диализате, адсорбируются и/или заменяются ионами натрия, водорода и бикарбоната. Правда, раствор теряет еще и калий, кальций и

магний, поэтому его регенерация завершается восполнением этих веществ с помощью насоса для инфузии на выходе из картриджа.

А. Сорбционный картридж. Картридж с сорбентом (рис. 19.1) содержит 6 слоев материалов, предназначенных для удаления загрязнителей диализирующего раствора и уремических токсинов с одновременным поддержанием его оптимального состава. Диализат проходит через колонку, снизу вверх. **Первый и третий** слои содержат активированный уголь. Они адсорбируют тяжелые металлы, хлорамины и другие контаминанты, которые могут содержаться в водопроводной воде. Кроме того, активированный уголь поглощает ряд органических средне-молекулярных уремических токсинов, содержащихся в отработанном диализате, включая креатинин и мочевую кислоту. **Второй** слой содержит иммобилизованный фермент – уреазу, который катализирует превращение мочевины в бикарбонат аммония. **Четвертый** состоит из фосфата циркония и является катионообменным. Его первичная функция – адсорбция ионов аммония NH_4^+ , образующихся при гидролизе мочевины, происходящем во втором слое. Кроме того, данный катионообменный материал адсорбирует другие положительно заряженные ионы, такие как магний, кальций и калий, а также катионы тяжелых металлов, которые могут содержаться в водопроводной воде – например, медь и железо. В обмен на поглощенные катионы фосфат циркония высвобождает водород и натрий. **Пятый слой**, анионообменный, содержит оксид циркония. Этот материал адсорбирует ионы фосфата, фторида и оксоанионы тяжелых металлов, а в обмен выделяет анионы хлора и гидроксид-ион. **Шестой слой** содержит бикарбонат натрия. Он ничего не связывает, а выступает источником натрия и бикарбоната.

В. Удаление загрязнителей свежеприготовленного диализного раствора при рециркуляции через картридж с сорбентом. Исходный раствор для диализирующего раствора («прайм») получают путем смешивания сухих концентратов с 6 (или менее) литрами водопроводной воды. Вода должна соответствовать стандартам EPA¹ для питьевой воды. Полученная смесь еще не подходит для использования в качестве диализирующего раствора, поскольку может содержать загрязнения. Однако непродолжительная преддиализная рециркуляция такого раствора через сорбент удаляет практически все посторонние вещества, присутствующие в водопроводной воде (при условии что содержание в ней таких веществ не превышает допустимых уровней для питьевой воды, согласно требованиям, приводя их концентрации к значениям, соответствующим требованиям воды для диализа ANSI/AAMI RD52²). Правда, есть исключение: рециркуляция «прайма» через колонку не понижает концентрацию ионов сульфата и нитрата до требуемых значений. Однако если уровни данных ионов ниже их максимальных значений для водопроводной воды (10 мг/л для нитрата и 250 мг/л для сульфата), то опасность перегрузки пациента данными ионами невелика, поскольку воды используется лишь 6 л.

С. Изменение состава электролитов исходного раствора в ходе рециркуляции. Уровни бикарбоната и хлорида натрия в растворе регулируются подбором различных пропорций сухого концентрата перед его приготовлением. При первом прохождении раствора через колонку часть ионов натрия будет адсорбирована слоем фосфата циркония в обмен на ионы водорода. Высвобождение этих ионов в раствор

¹ EPA – Environmental Protection Agency (США)

² В РФ – ГОСТ Р 52556–2006. Государственный стандарт. Вода для гемодиализа (Прим. переводчика)

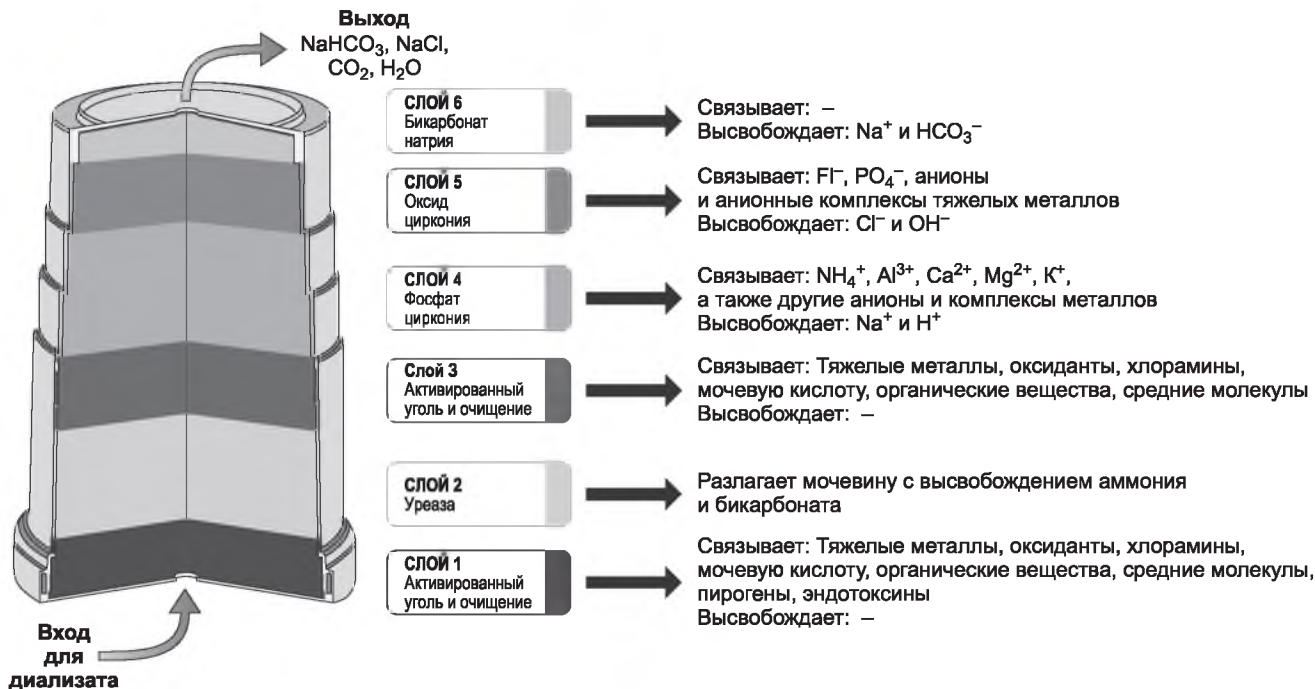


РИСУНОК 19.1. Структура сорбционной колонки

понижает начальную концентрацию бикарбоната, так как водород реагирует с бикарбонатом с образованием угольной кислоты (CO_2 и воды). Бикарбонат из шестого слоя колонки играет роль буфера и предотвращает падение концентрации бикарбоната в «прайме» в ходе рециркуляции перед диализом. На самом деле, начальная концентрация бикарбоната в «прайме» по окончании рециркуляции обычно оказывается несколько выше, чем сразу после приготовления смеси. Кальций, магний и калий не добавляются в «прайм», поскольку в процессе рециркуляции они могли бы удаляться сорбентом. Вместо этого после начала процедуры они вводятся в поток с оптимальной скоростью на выходе из картриджа. В результате раствор, входящий в диализатор после рециркуляции, имеет нужные концентрации этих веществ.

1. **Коррекция уровня натрия в диализирующем растворе.** Источники натрия в растворе следующие: натрийсодержащие электролиты, добавляемые к раствору при его приготовлении; поступление из бикарбонатного слоя картриджа вследствие катионного обмена; поступление из крови пациента через мембрану диализатора посредством диффузии. Слой фосфата циркония адсорбирует аммоний, образовавшийся при ферментативном разложении мочевины, а также магний, кальций и калий. В обмен на эти катионы слой фосфата циркония выделяет натрий и водород. Поскольку обмен магния, кальция и калия в растворе обычно происходит с постоянной скоростью, динамика изменения концентрации натрия в нем контролируется в основном адсорбцией аммония, а его уровень может существенно отличаться от процедуры к процедуре и от пациента к пациенту. Аммоний образуется вследствие ферментативного разложения мочевины, а ее количество, попадающее в картридж, зависит от начальной концентрации мочевины в крови, скорости ее перехода из крови в диализат в диализаторе. Скорость удаления мочевины высока в начале диализной процедуры. Поэтому количество образующегося из мочевины аммония максимально именно на этом начальном этапе диализа, и скорость обмена аммония на натрий также наибольшая. Соответственно, повышение концентрации натрия в растворе также будет наибольшим в начале процедуры.

С учетом ожидаемого увеличения уровня натрия на выходе раствора из колонки, особенно в начале процедуры, предотвращение чрезмерного повышения концентрации натрия в крови производится двумя способами. При первом способе содержание натрия на этапе приготовления раствора подбирается несколько меньшим, чем его желаемый уровень на протяжении большей части процедуры. Такое понижение концентрации натрия является кратковременным и быстро компенсируется при рециркуляции раствора в картридже, в начале процедуры, как описано ранее. Второй подход избежать натриевой нагрузки при сорбционном диализе заключается в подмешивании небольших порций воды во время процедуры к диализирующему раствору, учитывая рост концентрации натрия в растворе вследствие натрий-аммониевого обмена в сорбенте. Такое автоматизированное добавление воды к регенерируемому раствору в процессе диализа поддерживает концентрацию натрия на оптимальном уровне и предотвращает избыточный перенос натрия в организм пациента.

2. **Коррекция уровня бикарбоната в диализирующем растворе.** Источниками бикарбоната в диализирующем растворе являются: концентрат для его приготовления, гидролиз (вследствие которого образуется бикарбонат аммония) и

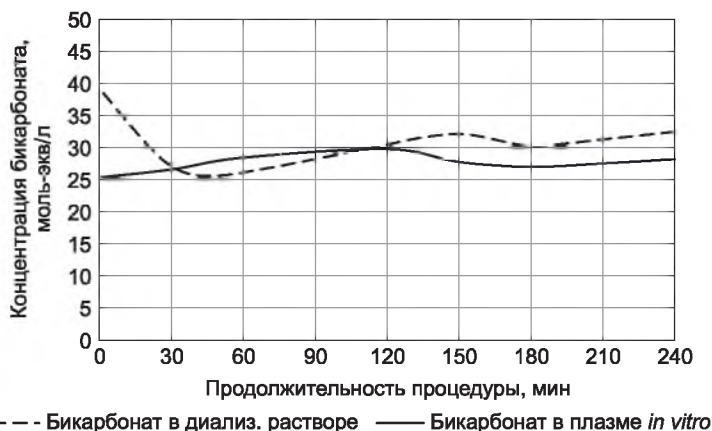


РИСУНОК 19.2. Профиль концентраций бикарбоната в плазме *in vitro* и в диализирующем растворе при использовании шестислойной сорбционной колонки

анионный обмен в колонке, а также поступление из бикарбонатного слоя. Гидролитическое разложение мочевины приводит к высвобождению ионов аммония и бикарбоната. На рис. 19.2 показаны изменения концентраций бикарбоната в растворе и в плазме при типичной процедуре диализа с использованием шестислойного картриджа с сорбентом. Уровень бикарбоната в диализирующем растворе несколько повышен в начале процедуры. Гидролиз мочевины во втором слое приводит к образованию бикарбоната аммония. В обмен на ионы натрия слой фосфата циркония высвобождает ионы водорода, которые в сочетании с ионами бикарбоната образуют угольную кислоту и CO_2 . Разложение 10 г мочевины приводит к образованию примерно 150 мЭкв бикарбоната. Нетто-эффект этого процесса зависит от количества ионов водорода, высвобождаемых в слое фосфата циркония, и от начального уровня азота мочевины крови (BUN), которые регулируют баланс концентраций угольной кислоты и бикарбоната. В начале уровень бикарбоната может слегка понизиться, но по ходу процедуры нейтрализация ионов водорода приводит к повышению уровня бикарбоната, поступающего в кровеносное русло пациента (рис. 19.2).

II. СОРБЦИОННЫЕ ДИАЛИЗНЫЕ АППАРАТЫ

- А. Система РЭДИ. В 1973 г. на рынке появился первый аппарат для сорбционного диализа РЭДИ³ (система с рециркуляцией диализата), положив начало использованию сорбционных картриджей. К 1975 г. примерно 10 000 процедур гемодиализа в год производились с использованием системы РЭДИ. Данная система обеспечивала мобильность, недоступную для систем с «однократным прохождением» диализата. Эта автономная диализная система была достаточно компактной, чтобы транспортировать ее на стандартной больничной тележке, и

³ REDY – Recirculating Dialysate System

применялась, как правило, для неотложного или домашнего гемодиализа. Производство данных аппаратов было прекращено в 1994 г.

- B. **Система «Аллиент»⁴**. В 2006 г. сорбционная гемодиализная система «Аллиент», разработанная компанией Ринал Солюшн⁵ (США), получила одобрение FDA США. В данной установке сочетаются сорбционная технология с уникальной, контролируемой давлением системой движения крови. Как и предыдущие системы такого рода, она была полностью автономной и мобильной. Система «Аллиент» так и не стала полностью коммерческой, и Ринал Солюшн была приобретена компанией Фрезениус Медикал Кеа⁶ в 2007 г.
- C. **Сорбционная система «Фрезениус 2008»**. Данная система получила одобрение FDA в августе 2010 г. Она состоит из двух частей: диализного аппарата «Фрезениус 2008К» и модуля СОРБ. Этот модуль представляет собой систему сорбционной регенерации диализата, который располагается сбоку аппарата, заменяя обычную систему подачи диализата. Система «Фрезениус 2008» используется со стандартными кровепроводящими магистралями для диализных машин серии 2008 и обеспечивает такую же скорость потока крови. В модуле СОРБ, как и в других системах такого рода, диализат и ультрафильтрат выходят из диализатора, но часть диализата (эквивалентная объему жидкости, удаленному ультрафильтрацией) направляется в дренаж. Концентрация натрия в оставшемся диализате поддерживается автоматически добавлением либо раствора хлорида натрия, либо воды для достижения предписанного уровня натрия. Сбалансированный по натрию диализат направляется для очистки в сорбционную колонку. Полученный регенерированный диализирующий раствор хранится в одноразовой емкости-мешке, откуда он подается в диализатор по мере необходимости. Интегрированный в систему датчик, измеряющий концентрацию аммиака на выходе из колонки, информирует о степени насыщения сорбента. Врачу, осуществляющему назначения на процедуру, предоставлено специальное руководство, помогающее обеспечить необходимую концентрацию бикарбоната натрия в растворе к концу процедуры и контролировать его перенос в пациента.
- D. **Портативный аппарат искусственная почка – система Фрезениус РАК**. Система РАК, находящаяся пока еще на стадии разработки компанией Фрезениус, является портативной, транспортируемой и простой в использовании установкой для сорбционного диализа, весящей менее 35 кг. Машина включает два блока – насос и резервуар. Блок насоса закреплен на блоке резервуара. Когда система выключена, их можно разъединить для транспортировки. В блоке насоса устанавливается одноразовая кассета, содержащая контуры крови и диализирующего раствора. Она просто защелкивается в месте прикрепления, упрощая подготовку к процедуре. После присоединения к ней диализатора они образуют единый стерильный блок. Одноразовая емкость, рассчитанная на 11 л, располагается на подогреваемом поддоне в блоке резервуара и завершает контур диализирующего раствора. Все поверхности контуров, которые контактируют с кровью и диализатом, являются внешними по отношению к системе – таким образом исключается необходимость любой промывки этой системы или ее дезинфекции между процедурами. Во время процедуры отработанный диализат, содержащий ультрафильтрат, покидает диализатор (рис. 19.3). Вода для его разведения

⁴ Allient

⁵ Renal Solutions, Warrendale, PA

⁶ Fresenius Medical Care, Waltham, MA

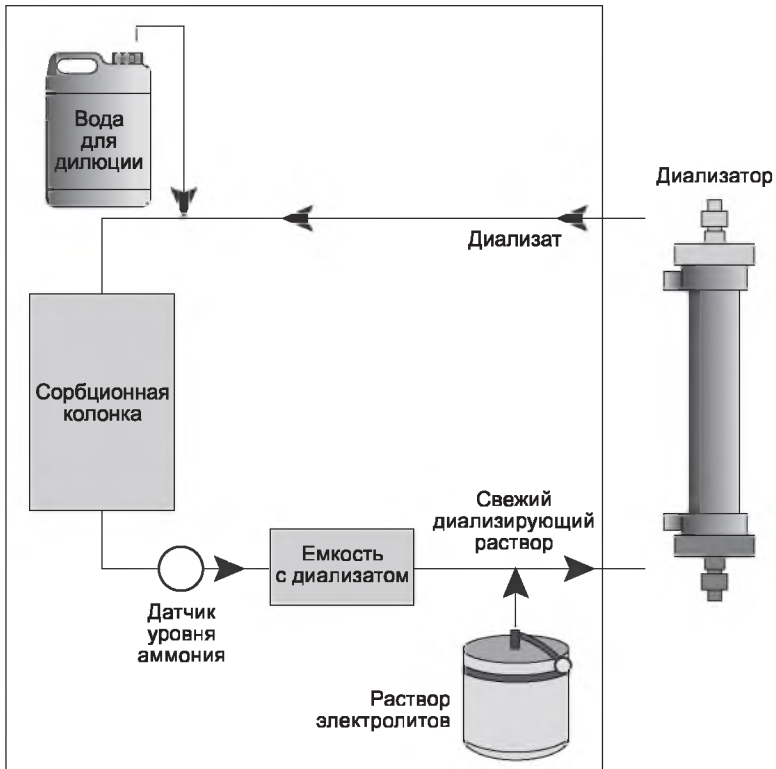


РИСУНОК 19.3. Схематическое изображение контура диализирующего раствора в портативной установке Фрезениус для сорбентного диализа

добавляется к нему автоматически, для контроля уровня натрия. Модифицированный таким образом диализат возвращается в сорбционную колонку для регенерации. Возможно достижение скорости потока диализирующей жидкости до 300–400 мл/мин, а скорость потока крови может регулироваться в пределах от 100 до 500 мл/мин.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agar JWM. Review article: understanding sorbent dialysis systems. *Nephrology*. 2010; 15: 406–411.
- Ash SR. The allient dialysis system. *Semin Dial*. 2004; 17: 164–166.
- Hansen SK. Advances in sorbent dialysis. *Dial Transplant*. 2005; 34: 648–652.
- McGill RL, et al. Sorbent hemodialysis: clinical experience with new sorbent cartridges and hemodialyzers. *ASAIO J*. 2008; 54: 618–621.
- Organon Teknika Corp. *Sorbent Dialysis Primer*. 3rd ed. Durham, NC: Organon Teknika Corp.; 1991.
- Roberts M. The regenerative dialysis (REDY) sorbent system. *Nephrology*. 1998; 4: 275–278.
- Tarras F, et al. Water conservation: an emerging but vital issue in hemodialysis therapy. *Blood Purif*. 2010; 30: 181–185.
- Welch PG. Deployment dialysis in the U.S. Army: history and future challenges. *Military Medicine*. 165: 737–741.

Применение диализа и гемосорбции при отравлениях

Джеймс Ф. Винчестер, Николас Б. Харборд,
Эллиот Майкл Чарен и Марк Гханум

Гемодиализ, гемоперфузия (син. – *гемосорбция*) и перитонеальный диализ (ПД), особенно первые два, могут быть полезными дополнениями при лечении передозировки лекарств и отравлений. Однако их применение должно быть избирательным, как часть общего плана лечения отравлений, включающего поддерживающую терапию, деконтаминацию, улучшение элиминации и применение антидотов (Kulig, 1992). Обзор данных американской ассоциации центров по контролю за отравлениями 2012 г. показывает, что количество проведенных курсов лечения многократными дозами активированного угля (MDAC¹) и зашлачиванием существенно превышает число случаев, в которых применялся гемодиализ, а их, в свою очередь, гораздо больше, чем случаев использования гемосорбции – 61 курс на 2324 курсов диализа (Mowry, 2013).

1. ДИАЛИЗ И ГЕМОСОРБЦИЯ

А. Показания. Возможность использования экстракорпоральных методов очищения крови следует рассматривать при состояниях, перечисленных в табл. 20.1. Любая процедура, применяемая при лечении отравлений, должна обладать большим потенциалом выведения токсинов по сравнению со спонтанными процессами элиминации. Возможность применения диализа или гемосорбции на ранних этапах лечения отравлений может рассматриваться в случаях, когда концентрации лекарств или токсинов в плазме имеют значения, близкие к смертельным или приводящие к серьезным повреждениям тканей. Критические уровни некоторых лекарственных препаратов в плазме перечислены в табл. 20.2. Информация в табл. 20.1 и 20.2 приведена только как набор рекомендаций – решение о применении диализа или гемоперфузии должно приниматься индивидуально. В дополнение к экстракорпоральному выведению лекарств диализ может быть незаменимым средством поддерживающей терапии для пациентов с отравлениями, сопровождающимися полиорганным или почечным повреждением. В настоящий момент рабочая группа EXTRIP² разрабатывает рекомендации по применению методов очищения крови в контексте передозировки лекарственными средствами. Публикация таких рекомендаций поможет стандартизировать лечение этих сложных пациентов (Laverigne, 2012).

¹ MDAC – multiple-dose activated charcoal

² EXTRIP – Extracorporeal Treatment In Poisoning, экстракорпоральное лечение отравлений

ТАБЛИЦА
20.1

Критерии принятия решения в пользу применения гемодиализа и гемоперфузии при отравлении

1. Заметное ухудшение состояния, несмотря на интенсивную поддерживающую терапию
2. Тяжелая интоксикация с угнетением функций среднего мозга, приводящая к гиповентиляции, гипотермии и гипотензии
3. Развитие осложнений комы, таких как пневмония и септицемия, а также наличие факторов, ведущих к таким осложнениям (например, обструктивная болезнь легких)
4. Нарушение нормальной экскреторной функции, необходимой для вывода токсинов из организма, при имеющейся печеночной, сердечной и почечной недостаточности
5. Интоксикация агентами с метаболическим и замедленным действием (например, метанол, этиленгликоль или паракват)
6. Интоксикация удаляемым препаратом или ядом, если посредством гемодиализа или гемоперфузии можно обеспечить эффективность его выведения большую, чем эффективность его эндогенного выведения печенью и почками

ТАБЛИЦА
20.2

Концентрации в плазме некоторых типичных ядов, при превышении которых следует рассматривать возможность применения гемодиализа (HD) и гемоперфузии (HP)

Препарат	Концентрация в плазме ^a		Предпочтительный метод выведения
	(мг/л)	(ммоль/л)	
Фенобарбитал	100	430	HP, HD
Глютетимид	40	180	HP
Метаквалон ³	40	160	HP
Салицилаты	800	4,4 ммоль/л	HD
Теofilлин	40	220	HP, HD
Паракват	0,1	0,4	HP > HD
Метанол	500	16 ммоль/л	HD
Мепробамат	100	460	HP

^a Значения концентраций приведены в качестве рекомендации; клиническая картина может потребовать вмешательства и при меньших концентрациях (например, при смешанной интоксикации).

В. Выбор терапии

1. **Перитонеальный диализ** не слишком эффективен для выведения препаратов из крови и редко обеспечивает клиренс токсинов выше 15 мл/мин (примерно одна десятая от того клиренса, который достигается гемодиализом). Тем не менее, когда быстрое применение гемодиализа осложнено, например, при лечении младенцев, продленный сеанс ПД может стать неоценимым дополнением при лечении отравлений. При некоторых состояниях – например,

³ Запрещен к применению в РФ

при отравлении, сопровождающемся гипотермией, ПД также может быть полезен, поскольку может помочь в восстановлении температуры тела.

2. **Гемодиализ** – наиболее предпочтительный метод выведения водорастворимых лекарственных средств и токсинов, в особенности с малой молекулярной массой и низкой связью с белками плазмы, поскольку такие вещества легко проникаемы сквозь мембрану диализатора. Примеры: этанол, этиленгликоль, литий, метанол и салицилаты. Водорастворимые вещества со средней молекулярной массой (например, амфотерицин В [ММ 9241] и ванкомицин [ММ 1500]) диффундируют через мембрану диализатора медленнее и поэтому удаляются хуже; выведение ускоряется применением высокопроницаемых мембран и гемодиализации.
3. **Гемоперфузия (гемосорбция)** – процесс, при котором кровь проходит через устройство, содержащее частицы адсорбента. Как правило, это частицы активированного угля или специальной смолы. Хотя гемоперфузия может быть более эффективной, чем гемодиализ, в очищении крови от лекарственных средств, связывающихся с белками (поскольку уголь или смола в картридже конкурируют с белками плазмы за связь с молекулами препарата и, абсорбируя их, выводят из кровеносного русла), современные высокопроницаемые диализаторы могут не хуже справляться с этой задачей. Гемоперфузия позволяет выводить из крови многие жирорастворимые лекарственные препараты более эффективно, чем гемодиализ. В США картриджи для гемоперфузии стоят дорого, и часть производителей прекратили их выпуск. Кроме того, из-за ограниченного срока годности (2 года) они могут оказаться недоступны даже в крупных городах (Shalkam, 2006). Если токсин одинаково хорошо выводится гемоперфузией и гемодиализом, то предпочтительнее гемодиализ, позволяющий избежать проблем несомнения сорбента и вероятности появления осложнений, сопровождающих гемоперфузию, таких как тромбоцитопения и лейкопения, плюс при гемодиализе можно скорректировать нарушения кислотно-основного состояния или состава электролитов, сопутствующие отравлению.
4. **Продленная гемодиализация и гемоперфузия.** Продленные процедуры потенциально эффективны для выведения препаратов с умеренно большими объемами распределения (V_D) и медленным переходом между различными пространствами, поскольку помогают избежать сильного «рикошета» концентрации препарата в плазме после процедуры. Однако преимущество продленной терапии перед обычными процедурами по предотвращению такого рикошета требует подтверждения. Продленная гемоперфузия успешно применялась при интоксикации теопирином и фенобарбиталом, а продленная гемодиализация – при отравлении этиленгликолем и литием (Leblanc, 1996).
- С. **Токсикокинетика.** Токсины имеют различные молекулярные характеристики, делающие их более или менее подходящими для экстракорпорального выведения. Токсин подвержен диализу, если возможно его удаление из пространства плазмы, если выводится значительная доля его общего содержания в организме и если экстракорпоральный клиренс способен внести существенный вклад в общий клиренс. Выведение вещества из компартмента плазмы лучше всего отражает коэффициент экстракции диализатора, который может быть вычислен как отношение $(A - V)/A$, где A – это концентрация удаляемого вещества на входе фильтра или колонки, а V – концентрация на выходе из диализатора. Количество токсина, которое может быть удалено посредством экстракорпоральной терапии, сильно зависит от объема его распределения в организме. От-

ношение экстракорпорального и эндогенного клиренсов зависит от конкретного токсина и текущего состояния внутренних органов (печени и/или почек), которые обычно участвуют в эндогенной элиминации. На возможность выведения вещества посредством диализа оказывают влияние следующие факторы (Lavergne, 2012).

1. **Молекулярная масса.** Экстракорпоральные методы очищения крови основаны на различных значениях отсечки молекул с разной массой. Техники на основе диффузии, такие как стандартный гемодиализ, обычно имеют отсечку молекул с ММ в районе 5000 Да, в то время как техники на основе конвекции и адсорбции способны выводить токсины с ММ на порядок выше – 50 000 Да. При плазмаферезе можно удалять вещества с ММ до 1 000 000 Да.
2. **Связывание с белками.** Поскольку комплексы «токсин–белок» не могут свободно проходить через диализаторы и гемофильтры, данными методами могут выводиться только токсины, которые в основной своей массе не связаны с белками (полностью или частично). Однако при высоких концентрациях (например, при передозировке) связывание с белками может достичь насыщения, и тогда большая часть лекарственного препарата окажется в свободной, несвязанной форме и может быть выведена методами экстракорпоральной терапии.
3. **Объем распределения (V_D).** V_D – это виртуальный объем, в котором вещество распределено в организме. Гепарин, например, распределенный в компартменте крови, имеет V_D примерно 0,06 л/кг. Препараты, распределенные преимущественно во внеклеточной жидкости (например, салицилаты), будут иметь объем распределения 0,2 л/кг. Некоторые препараты могут иметь V_D , превышающий общий объем жидкости в организме, поскольку они широко связываются с тканями или откладываются в них. Для препаратов с высоким V_D (например, дигоксин, трициклические агенты) количество вещества, присутствующее в крови, является лишь малой долей его содержания в организме. Таким образом, даже если удастся с помощью гемодиализа или гемоперфузии удалить основное количество лекарства, содержащееся в крови, проходящей через экстракорпоральный контур, то это количество, выводимое за одну такую процедуру, будет лишь малой частью общего содержания медикамента в организме. Вслед за этим новые порции токсина будут поступать в кровь из тканей, иногда вызывая возврат симптомов отравления. С другой стороны, даже временное снижение концентрации некоторых веществ в крови может смягчить ряд серьезных токсических эффектов, поэтому гемодиализ и гемоперфузия в некоторых случаях могут эффективно снижать лекарственную токсичность, даже при большом объеме распределения V_D .
4. **Эндогенный клиренс.** Как правило, экстракорпоральное очищение крови не назначается, если ожидается, что эндогенный клиренс вследствие метаболизма и естественной элиминации превысит возможности экзотенного выведения. Поэтому гемодиализ не назначается, например, при отравлениях кокаином или толуолом. Напротив, нарушение функции почек при отравлении некоторыми веществами (например, литием) повышает значимость их экстракорпорального выведения.

D. Технические особенности

1. **Сосудистый доступ для гемодиализа или гемоперфузии при отравлениях.** Для пациентов, не имеющих на момент отравления постоянного сосудистого доступа, требуется катетеризация одной из центральных вен диализным катетером.
2. **Выбор диализатора.** Как правило, требуется использование высокопроницаемых, высокоэффективных диализаторов с высоким клиренсом по мочевины.

ТАБЛИЦА
20.3 Некоторые доступные устройства для гемоперфузии
(доступность может отличаться от страны к стране)

Производитель	Устройство	Тип сорбента	Количество сорбента	Полимерное покрытие сорбента
Asahi ^a	Hemosorba	Акт. уголь	170 г	Поли(2-гидроксиэтил метакрилат) (poly-HEMA)
Gambro	Adsorba 150/300c	Акт. уголь	150/300 г	Ацетат целлюлозы
Braun ^a	Haemoresin	Смола XAD-4 Amberlite	350 г	Нет

Примечание. Для применения в педиатрии используются уменьшенные версии устройств.

^a Недоступны в США.

Появление мембран с высокой отсечкой молекул⁴ (с увеличенным диаметром пор 8–10 нм) может помочь выведению токсинов и молекул с большой ММ – 50–60 кДа (например, Fab-фрагментов).

- Выбор картриджа/колонки для гемоперфузии.** Некоторые из доступных картриджей перечислены в табл. 20.3. В качестве типичных сорбентов выступают активированный уголь, ионообменные смолы или микропористые смолы с неионным механизмом обмена. Частицы сорбента для улучшения биосовместимости покрывают полимерной мембраной. Картриджи содержат различные количества сорбента; небольшие картриджи предназначены для использования в педиатрии. Имеется опубликованное детальное сравнение результатов использования картриджей различных производителей *in vivo* (Ghannoum, 2014).
- Контур для гемоперфузии.** Данный контур похож на контуры крови, используемые для гемодиализа, и содержит детектор воздуха и венозную воздушную ловушку. Для перфузии крови через магистраль и картридж зачастую применяются стандартные гемодиализные насосы крови и аппараты (без использования диализирующего раствора).
- Заполнение контура для гемоперфузии.** Подготовка контура к использованию и его промывка физраствором или раствором глюкозы отличается для картриджей разных производителей, и во всех случаях следует сверяться с инструкцией по эксплуатации картриджа. Картридж для гемоперфузии следует промывать в вертикальном положении, чтобы артериальный (входной) порт крови был направлен вниз.
- Гепаринизация при гемоперфузии.** После заполнения картриджа в артериальную магистраль вводится болюс гепарина (обычно 2000–3000 ед.); входной порт крови картриджа при этом повернут вниз, после чего начинается ток крови через картридж. Как правило, из-за некоторой адсорбции антикоагулянта на сорбенте для гемоперфузии может потребоваться больше гепарина, чем для

⁴ High cut-off

гемодиализа (например, около 6000 ед. для картриджей с активированным углем и 10 000 ед. для картриджей со смолой, из расчета на одну процедуру). Гепарин следует использовать в количествах, достаточных для поддержания активированного времени свертывания или частичного тромбопластинового времени на уровне, примерно, вдвое больше от нормальных значений.

7. **Продолжительность гемоперфузии.** Одна трехчасовая процедура существенно снижает уровень в крови тех токсинов, в отношении которых она эффективна. Более продолжительное использование картриджей для гемоперфузии неэффективно, поскольку активированный уголь достигает предела своего насыщения. Замена картриджа на новый обычно не требуется, и коррекция рикошета концентрации выводимого токсина из крови из-за его высвобождения из тканей может осуществляться повторной процедурой гемоперфузии. С другой стороны, может потребоваться продленная гемоперфузия в течение нескольких дней – до улучшения клинической картины либо до достижения нетоксичной концентрации выводимого вещества. В случае продленных процедур может потребоваться замена наборов для гемоперфузии каждые 4 часа.
- Е. **Осложнения.** Экстракорпоральные процедуры, применяемые при отравлениях, требуют наличия центрального сосудистого доступа, что само по себе может являться источником осложнений.
1. **Осложнения при гемодиализе**
 - а. **Гипофосфатемия.** В отличие от диализа при ХБП 5Д у пациентов на диализе по причине отравления зачастую не наблюдается повышения уровня фосфора в плазме. Поскольку фосфор не входит в состав стандартных диализирующих растворов, интенсивный диализ может существенно понизить его содержание в плазме, что чревато возникновением респираторной недостаточности и других осложнений. Гипофосфатемия при диализе может быть предотвращена добавлением фосфора в диализирующий раствор, как описано в главе 10.
 - б. **Алкалоз.** Стандартные растворы для гемодиализа имеют нефизиологично высокие концентрации бикарбоната, а также содержат основания (ацетат и цитрат), из которых в организме образуется бикарбонат – для борьбы с метаболическим ацидозом. Проведение диализа для пациента с отравлением и метаболическим или респираторным алкалозом может спровоцировать или ухудшить алкалоз, если уровень бикарбоната в диализирующем растворе не уменьшен должным образом.
 - в. **Дизэквилибриум-синдром у пациентов с острой уремией.** Для пациентов с тяжелой уремией и отравлением может быть опасным проведение продленного высокоэффективного диализа в начале лечения. При проведении диализа по поводу метформин-ассоциированного лактатацидоза у пациента с выраженной уремией предпринимались успешные попытки добавления в диализирующий раствор необходимого количества мочевины для смягчения проявлений дизэквилибриум-синдрома (Doorenbos, 2001).
2. **Гемоперфузия.** Может наблюдаться легкая проходящая тромбоцитопения и лейкопения, но число кровяных клеток обычно возвращается к нормальным значениям в течение 24–48 часов после единичной процедуры гемоперфузии. Редко встречается адсорбция или активация факторов свертывания, что может быть клинически значимым для пациентов с печеночной недостаточностью.

3. **Продленные процедуры.** Дисбаланс жидкости и электролитов может быть потенциальной проблемой и требует частого мониторинга. Продленная антикоагуляция может predispose к кровотечениям.

II. ТЕРАПИЯ ОТРАВЛЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ОТДЕЛЬНЫМИ ТОКСИЧНЫМИ АГЕНТАМИ

- A. **Ацетаминофен (парацетамол, MM 151 Да).** В течение 4 часов после попадания вещества в ЖКТ следует дать пациенту активированный уголь. Концентрация в плазме должна заноситься в номограмму Румака–Мэттью⁵ для оценки риска токсического поражения печени и необходимости проведения терапии N-ацетилцистеином (NAC). Одновременное употребление умеренных доз этанола заметно увеличивает риск повреждения печени. Если через 4 часа после попадания в организм уровень ацетаминофена в плазме выше 150 мг/л (1,0 ммоль/л), то вероятность токсического поражения печени высока, и следует начать терапию NAC (п/о или в/в). NAC, повышая сниженные запасы глутатиона, предотвращает аккумуляцию токсических продуктов распада ацетаминофена. Эффективность терапии NAC для предотвращения поражения печени снижается, если она начата более чем через 10 ч после попадания агента в организм, но и через 24 часа после отравления данная стратегия все еще оправдана. Хотя ацетаминофен не очень хорошо растворяется в воде и очень плохо связывается с белками крови, из-за чего может быть выведен диализом и гемоперфузией, терапия NAC все же предпочтительнее.
- B. **Аспирин (ацетилсалициловая кислота, MM 180 Да).** У взрослых тяжелое отравление аспирином обычно сопровождается метаболическим ацидозом с респираторным алкалозом, в то время как у детей чаще сталкиваются с изолированным метаболическим ацидозом. Появление клинической симптоматики со стороны ЦНС является признаком тяжелого отравления. Номограмма Дона (Done and Temple, 1971), описывающая взаимосвязь между уровнями вещества в плазме, временем, прошедшим после попадания его в организм, и прогнозом степени интоксикации салицилатом, дает некоторое представление о тяжести состояния детей, однако реже используется при отравлении взрослых. Следует начать терапию активированным углем (MDAC) и назначить ощелачивание мочи, при условии наличия ее в достаточном количестве, особенно если присутствуют симптомы отравления и уровень салицилата в плазме >50 мг/дл (2,8 ммоль/л). Аспирин имеет V_D (объем распределения) всего лишь 0,15 л/кг. Несмотря на то что аспирин на 50% связывается белком, он хорошо удаляется гемодиализом. Гемодиализ следует рассматривать в качестве терапии первой линии, если уровень аспирина в крови превышает 90 мг/дл (6,5 ммоль/л), или есть заметные признаки ацидоза, неврологические проявления (неврологические симптомы, гипертермия, припадки), или наблюдается некардиогенный отек легких.
- C. **Барбитураты.** Токсические уровни фенобарбитала (MM 232 Да) в плазме – свыше 3 мг/дл (130 мкмоль/л), а кома начинается при уровне 6 мг/дл (260 мкмоль/л). В качестве первоочередной меры следует рассматривать MDAC, ощелачивание мочи также может помочь в выведении барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал. Около 50% фенобарбитала связывается с белками крови, но объем его распределения V_D лишь 0,5 л/кг; препарат хорошо выводится как гемодиализом, так и гемоперфузией. Следует рассматривать применение гемодиализа при продолжительной коме, особенно если есть угроза таких осложнений, как пневмония. Использование диализаторов с синтетиче-

⁵ Rumack–Matthew

скими мембранами в данном случае эквивалентно по эффективности гемоперфузии (Palmer, 2000).

- D. **Дигоксин (ММ 781 Да).** Вероятность возникновения дигоксин-индуцированной аритмии – 50 и 90% при уровне дигоксина в плазме 2,5 и 3,3 нг/мл (3,2 и 4,2 нмоль/л) соответственно. Лечение отравления включает коррекцию гипокалиемии, гипомagneзмии, алкалоза, а также пероральный прием активированного угля.

Объем распределения дигоксина велик (8 л/кг для обычных пациентов и 4,2 л/кг для диализных), а доля связывания с белками плазмы – 25%. Поэтому при четырехчасовой процедуре гемодиализа будет удалено лишь 5% от общего содержания дигоксина в организме. Хотя гемоперфузия более эффективна и продемонстрировала способность облегчать симптомы, ее назначение не рекомендуется при отравлении дигоксином, поскольку объем распределения V_D большой, а клиренс всего тела ограничен. Плазмаферез вскоре после назначения Fab-фрагментов улучшает выведение комплексов Fab с дигоксином (Zdunek, 2000); для этой цели также могут использоваться «high cut-off» мембраны, такие как Тералайт⁶ (Fleig, 2011). Большинство авторов рекомендует дополнительную Fab-терапию при возобновлении симптомов отравления. Для диализных пациентов такая терапия предпочтительнее гемоперфузии и плазмафереза. Хотя Fab-терапия успешно используется для пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью, дигоксин может высвобождаться из его комплексов с Fab, вызывая рикошет концентрации и токсичность, что может потребовать повторного лечения (Ujhelyi, 1993).

- E. **Токсичные спирты.** Употребление этиленгликоля и метанола является наиболее частой причиной смертельного отравления спиртом. Этиленгликоль используется в охлаждающей жидкости, противообледенительных растворах, тормозной жидкости, как пенообразователь и растворитель; метанол содержится в омывающей жидкости для ветровых стекол автомобилей, в красках, растворителях, жидкостях для копировальных машин, а также в нелегально произведенном суррогатном (древесном) алкоголе. Метанол и этиленгликоль относительно малотоксичны, но оба метаболизируются энзимом алкогольдегидрогеназой (ALDH) с образованием ядовитых метаболитов – муравьиной и гликолевой кислот соответственно. При отравлении этиленгликолем гликолат в организме преобразуется в оксалат, который может вызвать острое почечное повреждение.

Одновременное употребление этанола может отсрочить образование ядовитых метаболитов и связанные с этим клинические проявления. Отравление токсичными спиртами можно заподозрить у пациентов с неожиданным метаболическим ацидозом, сопровождающимся увеличением анионного и осмолярного интервалов. Однако увеличение этих интервалов редко наблюдается одновременно на ранних или очень поздних стадиях отравления токсичными спиртами. Если токсичный спирт не подвергся метаболизму, повысится осмолярный интервал, но не анионный. С другой стороны, если спирт подвергся полному метаболизму, будет повышен анионный интервал, а не осмолярный. Поэтому нормальные значения анионного и осмолярного интервалов не исключают вероятности серьезного отравления токсичным спиртом.

Спирты быстро адсорбируются и имеют тот же объем распределения, что и вода. MDAC или деконтаминация ЖКТ играют ограниченную роль в лечении отравлений токсичными спиртами. Ингибиторы этанол или fomeпизол (4-ме-

⁶ Therallite

тилпиразол), с одной стороны, и токсичный спирт – с другой – конкурируют за активный центр алкогольдегидрогеназы (конкурентное ингибирование). Фомепизол имеет большую аффинность к алкогольдегидрогеназе, чем этанол. При отравлении токсическим спиртом следует как можно быстрее дать пациенту этанол или фомепизол – для замедления образования ядовитых метаболитов и выигрыша времени, необходимого для выведения вещества, вызвавшего отравление, с мочой, а также метаболическим и диалитическим путями. К настоящему времени не накоплено достаточных данных, позволяющих оценить относительные роли фомепизола и этанола при лечении отравления токсичными спиртами. Этанол может вызвать угнетение ЦНС, флебит, гипогликемию и угнетение дыхательной системы, поэтому необходим тщательный мониторинг его содержания в плазме. Фомепизол имеет преимущества перед этанолом благодаря своей проверенной эффективности, предсказуемой фармакокинетике, простоте назначения и меньшему количеству побочных эффектов. Этанол имеет преимущества перед фомепизолом по причине изученности клинических проявлений его применения и низкой стоимости (разница в стоимости с фомепизолом – в сто раз). Можно предположить, что фомепизол безопаснее для детей и беременных женщин. Для нетяжелых случаев отравления и при адекватной функции почек инфузии этанола сами по себе (без применения экстракорпоральных методов) в течение нескольких дней в отделении интенсивной терапии трудно контролировать. В таких случаях можно избежать длительного мониторинга в отделении интенсивной терапии, если вместо этанола использовать фомепизол.

При нетяжелых интоксикациях, когда не наблюдается явных последствий метаболического расщепления токсичных спиртов (в частности, нет метаболического ацидоза) и когда метаболические пути выведения токсинов не повреждены и функционируют, терапия этанолом или фомепизолом должна обеспечить благоприятный прогноз. С другой стороны, когда есть признаки присутствия в организме продуктов метаболизма данных спиртов – например, метаболический ацидоз, а также при ухудшении функции почек, применение гемодиализа для выведения самих спиртов и их метаболитов обязательно, поскольку ни этанол, ни фомепизол не имеют достаточного потенциала для элиминации данных веществ из организма. Гемодиализ очень эффективен для быстрого выведения токсичных спиртов и их метаболитов, а также для коррекции метаболических нарушений. Таким образом, риск и стоимость продленной госпитализации, а также затраты на фомепизол должны быть сопоставлены со стоимостью проведения гемодиализа. Поскольку ГД настолько эффективен для выведения токсичных спиртов, что при его применении практически отпадает необходимость в продолжительном мониторинге при назначении этанола в отделениях интенсивной терапии. Однако в развивающихся странах низкая стоимость этанола оправдывает его использование в целях экономии. Как бы то ни было, прогноз больше зависит от тяжести ацидоза и концентраций ядовитых метаболитов, чем от концентрации самого токсичного спирта.

1. **Этиленгликоль (ММ 62 Да).** Первая фаза отравления этиленгликолем начинается спустя менее часа после его попадания в организм и характеризуется угнетением ЦНС, как при интоксикации этанолом. При тяжелом отравлении эта фаза может привести к коме или припадкам и может длиться до 12 ч. Вторая фаза обусловлена токсическим влиянием метаболитов этиленгликоля и гликолевой кислоты на сердечно-сосудистую и дыхательную системы с по-

явлением их недостаточности в течение 12 ч с момента отравления. Обычно развивается тяжелый метаболический ацидоз. Через 24–48 ч развивается почечная недостаточность – как результат осаждения оксалатов в почках, что замедляет выведение токсина. Это сопровождается болью в боку, гипокальциемией и острым канальцевым некрозом, а также появлением оксалатов в моче.

Чрезвычайно важна ранняя агрессивная коррекция ацидоза с применением бикарбоната натрия. Показания для применения антидота (этанол или fomeпизол) приведены в табл. 20.4. Показания для гемодиализа перечислены в табл. 20.5. Традиционно уровни этиленгликоля выше 50 мг/дл (8,1 ммоль/л) являются показанием для ГД. В отсутствие почечной дисфункции и метаболического ацидоза терапия fomeпизолом может сделать приме-

20.4

Показания для терапии отравлений метанолом и этиленгликолем с помощью этанола и fomeпизола

1. Подтвержденные концентрации метанола и этиленгликоля в плазме >20 мг/дл
или
2. Подтвержденная недавняя (в часах) история попадания в организм токсических доз метанола и этиленгликоля и осмолярный интервал >10 ммоль/кг
или
3. Серьезные клинические подозрения на отравление метанолом или этиленгликолем, согласно следующим критериям:
 - артериальный pH $<7,3$
 - уровень бикарбоната плазмы <20 ммоль/л
 - осмолярный интервал >10 ммоль/кг^a
 - присутствие кристаллов оксалатов в моче (при отравлении этиленгликолем) или видимых признаков и симптомов (при отравлении метанолом)

^a Определение только в лабораторных условиях криоскопическим методом.

Источник: Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 537; Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poison-ing. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 415.

20.5

Показания для терапии отравлений метанолом и этиленгликолем с помощью гемодиализа

1. Тяжелый метаболический ацидоз (pH $<7,25-7,30$)
2. Почечная недостаточность
3. Наличие видимых признаков и симптомов отравления
4. Ухудшение состояния, несмотря на интенсивную поддерживающую терапию
5. Концентрации метанола и этиленгликоля в плазме >50 мг/дл до начала администрирования fomeпизола и отсутствие симптомов при нормальном pH^a

^a Мониторинг таких пациентов должен проводиться очень тщательно, и гемодиализ следует начинать при появлении ацидоза. Задержка начала терапии гемодиализом может привести к увеличению сроков госпитализации. Источник: Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 537; Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poison-ing. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 415.

нение ГД необязательным – даже для пациентов с уровнем этиленгликоля в плазме выше 50 мг/дл. Однако если пациенты с таким уровнем этиленгликоля получают только терапию этанолом или fomeпизолом, но не получают ГД, требуется тщательный мониторинг кислотно-основного состояния крови, а в случае появления ацидоза ГД должен быть начат немедленно. Дозировки этанола и fomeпизола и их корректировка при ГД приведены в табл. 20.6 и 20.7. Гемодиализ должен продолжаться до устранения ацидоза и снижения уровня этиленгликоля в плазме ниже 20 мг/дл (3,2 ммоль/л). Перераспределение этиленгликоля может привести к скачку уровня этиленгликоля в течение 12 часов после завершения ГД, и может потребоваться повторный диализ. Таким образом, осмоляльность плазмы, баланс электролитов и КОС должны тщательно отслеживаться в течение 24 часов после диализа. Для улучшения метаболизма гликоксилата следует рассмотреть назначение пиридоксина (50 мг в/м 4 раза в день) и тиамина (100 мг в/м 4 раза в день). Кроме того, следует назначить соответствующие внутривенные инфузии препаратов, предотвращающих осаждение оксалатов в почках и острую почечную недостаточность. Гипокальциемия, последствия которой могут усугубляться

ТАБЛИЦА 20.6

Рекомендации по применению этанола при отравлении токсичными спиртами

1. Нагрузочная доза: 0,6 г/кг [в/в 10% этанола в D5W (7,6 мл/кг) или 43% раствор п/о, или 86% спирт п/о (34 г этанола на 1 дл) – 1,8 мл/кг]
2. Поддерживающая доза:
 - для пациентов, принимающих алкоголь (пьющих) – 154 мг/кг в час
 - для пациентов, не принимающих алкоголь (непьющих) – 66 мг/кг в час
 - двойная доза во время диализа или добавление в диализирующий раствор 100 мг/дл этанола^a
 - двойная доза при п/о администрировании совместно с активированным углем
3. Мониторинг концентрации этанола в плазме каждые 1–2 ч и корректировка скорости инфузии этанола для поддержания его концентрации в плазме на уровне 100–150 мг/дл. После этого – мониторинг уровня этанола каждые 2–4 часа. Продолжать, пока концентрация этиленгликоля или метанола в плазме не станет <20 мг/дл или до исчезновения симптомов при нормальном pH крови.

^a Rerom Wadgymar A, et al. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 897.

ТАБЛИЦА 20.7

Рекомендации по применению fomeпизола при отравлении метанолом и этиленгликолем

1. Нагрузочная доза: 15 мг/кг в/в в 100 мл 0,9% физраствора в течение от 30 минут до одного часа
2. Поддерживающая доза: 10 мг/кг каждые 12 ч – первые 4 дозы, затем 15 мг/кг каждые 12 ч
3. Корректировка дозы во время гемодиализа: 15 мг/кг каждые 4 ч или инфузии 1–1,5 мг/кг в час во время процедуры диализа
4. Продолжать, пока концентрация этиленгликоля или метанола в плазме не станет <20 мг/дл или до исчезновения симптомов при нормальном pH крови

Источник: Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 537; Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 415.

применением бикарбоната (повышение рН крови понижает концентрацию ионизированного кальция), должна корректироваться, если ее проявления носят явный или тяжелый характер. Не ясно, однако, влияет ли коррекция гипокальциемии на увеличение осадка оксалата кальция в тканях.

2. **Метанол (ММ 32 Да).** Отравление метанолом вызывает раннее временное угнетение ЦНС с последующим латентным периодом, длящимся от 6 до 24 часов, перед появлением метаболического ацидоза и симптомов со стороны органов зрения из-за накопления муравьиной кислоты: размытие предметов и снижение остроты зрения, светобоязнь, появление дефектов в поле зрения и даже полная слепота. Ранние признаки включают гиперемию оптического диска и снижение реакции зрачка на свет.

Первая помощь такая же, как при отравлении этиленгликолем, и включает коррекцию ацидоза внутривенным введением бикарбоната натрия до достижения уровня рН 7,35–7,40. Для предотвращения образования муравьиной кислоты назначается этанол или фомепизол, по показаниям (см. табл. 20.4). При значительном метаболическом ацидозе (рН <7,25–7,30), нарушениях зрения, ухудшении состояния, появлении почечной недостаточности или нарушениях электролитного баланса, не поддающихся стандартной коррекции, следует рассмотреть возможность применения гемодиализа (см. табл. 20.5). Концентрация метанола в плазме >50 мг/дл (15,6 ммоль/л) часто является показанием для гемодиализа. Высокие уровни метанола в плазме могут потребовать терапии этанолом или фомепизолом в течение нескольких дней. Если пациент с высокой концентрацией метанола в крови не получает ГД, необходим тщательный мониторинг КОС, а при появлении ацидоза ГД должен быть начат незамедлительно. Гемодиализ должен продолжаться до устранения явлений ацидоза и установления уровня метанола в плазме ниже 20 мг/дл (6,3 ммоль/л). Если концентрации метанола очень высоки, требуется длительный диализ в течение 18–21 ч. Для некоторых пациентов с нормальной функцией почек, получающих терапию этанолом или фомепизолом, ГД может не применяться, если уровень метанола опускается ниже 50 мг/дл, а ацидоз с повышенным анионным интервалом купирован. Офтальмологические нарушения могут быть проходящими или permanentными и не должны рассматриваться в качестве показания к продолжению диализа. После прекращения ГД может происходить перераспределение метанола в организме и повышение его концентрации в плазме, так что диализ может потребоваться снова. При проведении ГД дозы этанола и фомепизола должны быть увеличены (однако в случае с этанолом, если он добавляется и в диализирующий раствор, дополнительного повышения дозы не требуется) (табл. 20.6 и 20.7). Муравьиная кислота посредством фермента 10-формил-тетрагидрофолатсинтетазы превращается в воду и углекислый газ. Для улучшения метаболизма муравьиной кислоты назначается фолиновая кислота внутривенно (1 мг/кг [до 50 мг] в 5% растворе глюкозы в течение 30–60 мин каждые 4 часа) – до полного выведения метанола и солей муравьиной кислоты (форматов). Если фолиновой кислоты нет, можно использовать фолиевую кислоту.

3. **Изопропанол (ММ 60 Да).** Изопропанол содержится в очищающих жидкостях, в антифризе, а также в жидкостях для удаления льда. Изопропанол является типичной причиной отравлений, однако фатальные случаи редки. Изопропанол окисляется ALDH с образованием ацетона. В отличие от метанола и

этиленгликоля за большинство проявлений отравления изопропанолом отвечает сам спирт, а не его производные. Симптомы со стороны ЖКТ и ЦНС, включая спутанность сознания, атаксию и кому, проявляются в первый час после отравления. При сильной интоксикации может возникнуть гипотензия – из-за угнетения сердечно-сосудистой системы и расширения сосудов. Также может развиваться гипогликемия. В отсутствие серьезной гипотензии ацидоз наблюдается редко. Поэтому высокий осмолярный интервал плазмы при отсутствии ацидоза, сопровождающийся повышением концентрации ацетона в моче и плазме, с большой долей вероятности указывает на отравление изопропанолом. Обычно требуется лишь поддерживающая терапия. Ингибирование ALDH не оправдано, поскольку ацетон менее токсичен, чем изопропанол. Гемодиализ может потребоваться при уровнях изопропанола >400 мг/мл (67 ммоль/л) и при существенном угнетении ЦНС, дисфункции почек или гипотензии.

4. **Другие спирты.** Об отравлениях прочими спиртами, используемыми в промышленных и бытовых продуктах, сообщается гораздо реже. Метаболизм спирта может приводить к образованию токсичных производных. Пропиленгликоль (ММ 76 Да) часто используется в качестве добавки в таких препаратах, как лоразепам и нитроглицерин – для улучшения растворимости. Его токсическое действие ассоциируется с лактацидозом и увеличенным осмолярным интервалом. 2-бутоксизтанол (ММ 118 Да) содержится в ряде пластмасс, лаков, а также растворов для очистки стекла и кожи. Диэтиленгликоль (ММ 106 Да) вызывает метаболический ацидоз, острое почечное повреждение, гипертензию и аритмию. Для предотвращения метаболизма с участием ALDH рекомендуется назначать фомепизол. Токсический эффект ассоциируется с метаболическим ацидозом, поражением печени и угнетением дыхания. Для выведения этих спиртов гемодиализ эффективен и может назначаться при тяжелых отравлениях.

- F. **Карбонат лития (ММ 7 Да).** Большинство отравлений литием происходят вследствие его хронического накопления в организме, при почечной недостаточности, приеме диуретиков и дегидратации, а также из-за взаимодействия с иАПФ и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). Легкая (уровень лития в плазме 1,5–2,5 ммоль/л) и средняя степень отравления (уровень лития в плазме 2,5–3,5 ммоль/л) характеризуется нейромышечной раздражительностью, тошнотой и диареей. Тяжелое отравление (уровень лития в плазме $>3,5$ ммоль/л) может приводить к припадкам, ступору и постоянному неврологическому дефициту. Для начала следует прекратить прием диуретиков и сразу же начать регидратацию. Выведение лития может быть ускорено применением полистеренсульфоната натрия (Ghannoum, 2010). Поскольку литий не связывается с белками крови и имеет объем распределения 0,8 л/кг, он хорошо удаляется диализом. Следует рассматривать применение гемодиализа: а) при уровне лития $>3,5$ ммоль/л, б) при его уровне $>2,5$ ммоль/л для пациентов с выраженными симптомами отравления или для пациентов с почечной недостаточностью или в) если уровень лития 2,5–3,5 ммоль не вызывает симптомов, но ожидается повышение этого уровня (например, после недавнего попадания в организм значительного количества лития) или не ожидается его падения ниже 0,8 ммоль/л в течение 36 часов, следующих за отравлением, в соответствии с тенденцией в графике наблюдения за изменениями концентрации. Поскольку возможен отскок уровня лития в крови после проведения диализа вследствие его выхода из внутриклеточного пространства, диализ следует проводить с

применением диализаторов с высоким клиренсом, в течение 8–12 часов. Могут потребоваться повторные процедуры диализа, пока уровень лития не начнет сохраняться ниже 1,0 ммоль/л в течение 6–8 часов после диализа. Продленная гемодиализация помогает снизить эффект рикошета уровня лития после окончания лечения (Leblanc, 1996).

- Г. **Отравление грибами.** Употребление некоторых ядовитых грибов ассоциируется прежде всего с тяжелыми симптомами со стороны ЖКТ, к которым добавляется печеночная и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Токсины таких грибов (альфа-амантинин и фаллоидин, ММ для обоих ~900 Да) выводятся гемодиализом и гемоперфузией *in vitro*, но интерпретация результатов их применения при лечении пациентов с отравлением грибами является непростой задачей из-за отсутствия контроля, хотя и сообщалось о некотором улучшении выживаемости. Может применяться адсорбция амантина активированным углем и назначение силибинина (флавонолиганда из экстракта чертополоха), предотвращающего поглощение амантина клетками печени (Goldfrank, 2006). Рекомендуется немедленное обращение за медицинской помощью в отделения токсикологии и трансплантации печени. Плазмаферез является другой, экспериментальной опцией лечения.
- Н. **Паракват (ММ 257 Да).** Медленная интоксикация, сопровождающаяся фиброзом легких, а также почечной и полиорганной недостаточностью, происходит при попадании в организм более 10 мг концентрата параквата. Выживаемость зависит от количества и концентрации вещества в плазме в зависимости от времени, прошедшего с момента отравления (Proudfoot, 1979). Уровни в плазме выше 3 мг/дл (12 мкмоль/л), вне зависимости от того, в какой момент они были определены, обычно являются смертельными. Первая помощь включает промывание желудка и применение активированного угля или фуллеровой земли со слабительным. Для выведения данного вещества эффективна гемоперфузия, и возможность ее применения должна рассматриваться при уровне параквата в плазме 0,1 мг/л (0,4 мкмоль/л) или выше. Может потребоваться повторная или продленная гемоперфузия в течение нескольких дней – для поддержания уровня в плазме ниже 0,1 мг/л, поскольку паракват имеет большой объем распределения и медленно перераспределяется между компартментами. Хотя данные, что гемоперфузия повышает выживаемость, противоречивы, она должна рассматриваться в качестве метода лечения при отравлении паракватом, поскольку сообщается о случаях выздоровления при ее применении даже при попадании в организм больших доз вещества и при легочных осложнениях. Также описан случай спасения пациента с отравлением паракватом при помощи плазмафереза (Dearaley, 1978). Данные недавних исследований говорят в пользу терапии силицилатами – для блокировки активности транскрипционного фактора NF-κB и обеспечения абсорбции кислорода (Dinis-Oliveira, 2009); также исследуется использование других антиоксидантов (Blanco Ayala, 2014). Большинство специалистов сходятся во мнении, что гемодиализ следует применять в первые сутки после отравления.
- І. **Фенотиазины и трициклические антидепрессанты.** Данные вещества хорошо связываются с белками плазмы и имеют особенно большие объемы распределения (в диапазоне 14–21 л/кг). Поэтому количество таких веществ, которое можно вывести гемодиализом или гемоперфузией, невелико. Лечение отравления в данном случае по большей части поддерживающее, включая терапию бикарбонатом при увеличении ширины комплекса QRS.

Ж. Противосудорожные препараты

1. **Фенитоин (ММ 252 Да).** Возможно появление нистагма и атаксии при уровнях в плазме >20 и 30 мг/мл (79 и 119 ммоль/л) соответственно. Фенитоин на 90% связывается с белками плазмы (на 70% у пациентов с уремией) и имеет объем распределения $0,64$ л/кг. Как ни странно, несмотря на высокую связываемость фенитоина с протеинами, насыщения этих комплексов не происходит даже при передозировке, препарат относительно неплохо выводится гемодиализом и гемоперфузией.
2. **Вальпроат натрия (ММ 166 Да).** Данный препарат имеет небольшой объем распределения, расщепляется в печени и хорошо связывается с белками плазмы. При передозировке потенциал данного связывания достигает максимума насыщения, и несвязанный вальпроат может выводиться экстракорпоральными методами. Следует рассматривать применение высокопоточного гемодиализа, с гемоперфузией или без нее, в случае комы, тяжелой дисфункции печени и при недостаточности других органов.
3. **Карбамазепин (ММ 236 Да).** При тяжелых отравлениях может быть использована гемоперфузия. Сообщается также об успешном применении высокопоточного гемодиализа (Koh, 2006).

К. Седативные и снотворные. Устаревшие лекарственные средства обладают большей токсичностью, но, к счастью, в настоящее время используются очень редко. Из-за высокой заболеваемости и смертности при отравлении устаревшими препаратами экстракорпоральные методы ранее использовались при передозировке. Новые агенты имеют меньше побочных эффектов, и поддерживающего лечения, как правило, достаточно для лечения передозировки.

Л. Теофиллин (ММ 180 Да). Симптомы отравления проявляются при уровне теофиллина в плазме выше 25 мг/л (140 мкмоль/л) [терапевтические уровни – 10 – 20 мг/л (56 – 112 мкмоль/л)]. Хроническая интоксикация может иметь более выраженные проявления. Припадки обычно происходят при уровнях >40 мг/л (224 мкмоль/л), однако могут встречаться и при гораздо низких уровнях – 25 мг/л (139 мкмоль/л). Теофиллин имеет объем распределения $0,5$ л/кг, плохо метаболизируется и на 56% связывается с белками плазмы. Он хорошо адсорбируется активированным углем, делая эффективным его выведение с помощью MDAC и гемоперфузии. MDAC должен применяться при существенных отравлениях даже после внутривенной передозировки теофиллина, хотя использование активированного угля зачастую осложняется неукротимой рвотой. Для лечения тахикардии может применяться пропранолол (1 – 3 мг в/в); гипокалиемия также должна корректироваться. Если рвота препятствует лечению MDAC, следует применить гемоперфузию или высокоэффективный гемодиализ, либо использовать их как дополнение к MDAC для пациентов с припадками, гипотензией или аритмией. Гемоперфузия и гемодиализ должны рассматриваться также для пациентов с острой интоксикацией, при уровнях препарата в крови выше 100 мг/л (556 мкмоль/л) и при хронической интоксикации с уровнями выше 60 мг/л (333 мкмоль/л), а также для пожилых людей и детей младше 6 месяцев при уровнях выше 40 мг/л (222 мкмоль/л). Сочетание гемодиализа с гемоперфузией может улучшить выведение препарата и предотвратить сатурацию сорбента. Продленная гемоперфузия также успешно используется, если отравления тяжелые и сопровождаются гипотензией. Лечение должно продолжаться, пока концентрация в плазме не будет находиться в диапазоне 25 – 40 мг/л (140 – 224 мкмоль/л).

- М. **Дабигатрана** этиксилата мезилат (Прадакса) – прямой пероральный ингибитор тромбина для профилактики тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. С момента одобрения препарата в США сообщалось о дабигатран-ассоциированных кровоизлияниях, и лечение таких осложнений оказалось непростой задачей, поскольку витамин К, свежая замороженная плазма и криопреципитат, применяемые при варфарин-ассоциированных коагулопатиях, в данном случае неэффективны. Недавние публикации подтвердили, что данный антикоагулянт выводится диализом: в одном случае это был пациент с внутримозжечковым кровоизлиянием (Chang, 2013), а в другом – группа диализных больных, которым давался дабигатран в двойной дозе с последующим введением 49–59% этого количества во время четырехчасовой процедуры гемодиализа (Khadzhynov, 2013). Его кинетика при удалении гемодиализом описывается уравнением первого порядка (Liesenfeld, 2013). В тяжелых случаях может быть полезна продленная вено-венозная гемодиализация (Chiew, 2014).
- Н. **«Соли для ванны»**. Активным компонентом этих веществ является смесь катионов (алкалоидов) – натуральных аналогов амфетамина, получаемых из дерева кат (Catha edulis) – 3,4-метилendioксипировалерона (MPDV) (ММ 275 Да) и мефедрона (ММ 177 Да). Смесь вызывает гиперактивность симпатической нервной системы, приводящей к реакциям со стороны сердца (тахикардия), изменению психического состояния (ажитация) и неврологическим расстройствам (гипертермия), схожим с эффектами от приема наркотических психостимуляторов (кокаина, амфетамина и 3,4-метилendioкси-N-метиламфетамина – MDMA). Катионы не определяются рутинным токсикологическим скринингом. Их употребление может вызвать острое почечное повреждение, по-видимому, ассоциированное с рабдомиолизом и спазмом почечных артериол (Adebamiro and Perazella, 2012; Regunath, 2012). Также регистрировалась полиорганная недостаточность и смертельные случаи, однако из-за недостатка данных об этих препаратах и того факта, что многие люди принимают несколько препаратов одновременно, как правило, назначается лечение, аналогичное таковому при интоксикации амфетаминами и MDMA, включая поддерживающую терапию с использованием ЗПТ (Prosser and Nelson, 2012; Mas-Morey, 2013). Гемодиализ вряд ли эффективен для выведения данных компонентов, учитывая, что их свойства и короткий период полувыведения схожи с таковыми у амфетаминов и MDMA.
- О. **Метформин (ММ 129 Да)**. Метформин – бигуанид, оральный антигипергликемический препарат для лечения диабета II типа. Он повышает восприимчивость клеток к инсулину. Лактатацидоз – редкое побочное явление у пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также при острой передозировке у пациентов с нормальной функцией почек. Состояние, которое в своей тяжелой форме может оказаться фатальным, называется **метформин-ассоциированным лактатацидозом (MALA)**. Метформин довольно быстро всасывается в кишечнике, но не подвергается метаболизму. 90% препарата удаляется почками (клубочковой фильтрацией и тубулярной секрецией); период его полувыведения – от 1,5 до 5 часов. При выяснении причин комы, вызванной лактатацидозом у пациентов с нормальным уровнем сахара в крови и с гипогликемией, может обнаружиться употребление ими метформина для самолечения. MALA определяется как концентрация лактата венозной крови >5 ммоль/л при уровне бикарбоната в плазме <22 ммоль/л. Обычная терапия является поддерживаю-

щей и включает назначение бикарбоната, а также гемодиализ для коррекции ацидоза и выведения лактата и метформина. В исследовании Питерса 2008 г. смертность была на уровне 30%, особенно у пациентов после шока и имевших большое количество сопутствующих заболеваний, что наводит на мысль, что причиной ацидоза могла быть гипоперфузия, а не метформин. Достигнутые уровни выведения метформина диализом (60%) заставляют предположить, что он может элиминироваться с помощью экстракорпоральных методов (Nguyen and Concerpcion, 2011), хотя его относительно большой объем распределения (3 л/кг) может ограничивать эффективность такой терапии. Тем не менее, поскольку гемодиализ может быстро скорректировать сопутствующий метаболический ацидоз, его можно рекомендовать при тяжелом отравлении метформином.

- Р. Таллий.** Таллий – высокотоксичный тяжелый металл, применявшийся в прошлом при лечении стригущего лишая, а затем как яд от грызунов, но по причине своей токсичности теперь он используется только в промышленности. Традиционно применялся для убийства человека, и может попадать в организм через загрязненные продукты растительного происхождения и наркотики (героин и кокаин). Потенциально смертельная пероральная доза таллия – 6 мг/кг. Таллий при попадании в организм маскируется калием – из-за схожести их ионов. Таллий накапливается в тканях нервной системы, мышцах, печени, волосах, коже и ногтях. Он ингибирует критически важные метаболические ферменты, такие как пируваткиназа и сукцинатдегидрогеназа. Обычными проявлениями отравления таллием являются алопеция и болезненная восходящая периферическая нейропатия, боль в животе, рвота, диарея, запор, вегетативная нестабильность, а также вовлечение черепных нервов, при наиболее тяжелом отравлении сопровождающееся изменением психического состояния, комой, нарушением факторов внешней защиты дыхательных путей, параличом дыхательной системы и остановкой сердца (Hoffman, 2003). Для скрининга отравления используются пробы мочи (хотя тесты на содержание в крови также доступны): нормальный уровень таллия должен быть менее 5 мкг/л. Терапия отравления заключается в устранении экспозиции, в поддерживающей терапии и улучшении выведения вещества из организма; MDAC и берлинская лазурь улучшают это выведение через ЖКТ. Удаление таллия гемодиализом и гемоперфузией с использованием активированного угля, похоже, дает лучшие результаты по сравнению с естественным выведением почками и применением берлинской лазури. Общепринято мнение, что ГД с использованием современных диализаторов лучше удаляет таллий, чем применение других методов терапии; однако из-за большого объема его распределения выведение таллия из организма после завершения этого распределения является малоэффективным даже с использованием современных методов. Если диализ может быть начат вскоре после отравления, то, как сообщается, шестичасовая процедура способна вывести от 1 до 3% общего содержания таллия в организме, поэтому выведение таллия можно классифицировать как плохо поддающееся диализной терапии. И все же применение диализа рекомендовано при обоснованном подозрении на опасную концентрацию таллия на основании анамнеза или клинических проявлений (Ghannoum, 2012).

Прочие лекарственные препараты. Описание лечения отравлений другими препаратами и веществами выходит за рамки нашего Руководства. Отсылаем читателя к материалам Shannon, 2007, а также к табл. 20.8 и 20.9, в которых можно получить информацию на этот счет.

ТАБЛИЦА

20.8

Препараты и химические вещества, выводимые диализом

**Антимикробные/
противораковые**

Цефаклор

Цефадроксил

Цефамандол

Цефазолин

Цефиксим

Цефменоксим

Цефметазол

(Цефоницид)

(Цефоперазон)

Цефорамид

(Цефотаксим)

Цефотетан

Цефотиам

Цефокситин

Цефпиром

Цефроксадин

Цефсулодин

Цефтазидим

(Цефтриаксон)

Цефуроксим

Цефацетрил

Цефалексин

Цефалотин

(Цефалирин)

Цефрадин

Моксалактам

Амикацин

Дибекацин

Даптомицин

Фостомидин

Гентамицин

Канамицин

Неомицин

Нетилмицин

Сизомицин

Стрептомицин

Тобрамицин

Бацитрацин

Колистин

Амоксициллин

Ампициллин

Азлоциллин

Карбенициллин

Клавулановая кислота

(Клоксациллин)

(Диклоксациллин)

(Флоксациллин)

Мециллинам

(Мезлоциллин)

(Метициллин)

(Натциллин)

Пенициллин

Пиперациллин

Темоциллин

Тикарциллин

(Клиндамицин)

(Эритромицин)

(Азитромицин)

(Кларитромицин)

Линезолид

Метронидазол

Нитрофурантоин

Оринидазол

Сульфисоксазол

Сульфонамиды

Тетрациклин

(Доксициклин)

(Миноциклин)

Тинидазол

Триметоприм

Азтреонам

Ципластатин

(Дапсон)

Дорипенем

Имипенем

(Хлорамфеникол)

(Амфотерицин)

Ципрофлоксацин

(Эноксацин)

Флуороксацин

(Норфлоксацин)

Офлоксацин

Изониазид

(Ванкомицин)

Капреомицин

Пара-аминосалициловая кислота

Пиразинамид

(Рифампин)

(Циклосерин)

Этамбутол

5-флороцитозин

Ацикловир

(Амантадин)

Диданозин

Фоскарнет

Ганцикловир

(Рибавирин)

Видарабин

Зидовудин

(Пентамидин)

(Празиквантел)

(Флуконазол)

(Итраконазол)

(Кетоконазол)

(Миконазол)

(Хлорохин)

(Хинин)

(Азатиоприн)

Брединин

Бусульфан

Циклофосфамид

5-флорорацил

(Метотрексат)

Барбитураты

Амобарбитал

Апробарбитал

Барбитал

Блютабарбитал

Циклобарбитал

Пентобарбитал

Фенобарбитал

Хиналбитал

(Секобарбитал)

ТАБЛИЦА

20.8

Препараты и химические вещества, выводимые диализом (продолжение)

**Небарбитуратные
успокоительные, седативные
препараты, транквилизаторы,
антиконвульсанты**

Карбамазепин
Баклофен
Бетаксолол
(Бретилийум)
Клонидин
(Блокаторы кальциевых каналов)
Каптоприл
(Диазоксид)
Карбромал
Хлоралгидрат
(Хлордiazепоксид)
(Диазепам)
(Дифенилгедантоин)
(Дифенилгидрамин)
Этинамат
Этхлорвинол
Этосуксимид
Галламин
Глутетимид
(Героин)
Мепробамат
(Метаквалон)
Метсуксамид
Метиприлон
Паральдегид
Примидон
Топирамат
Вальпроевая кислота

**Сердечно-сосудистые
препараты**

Ацебутолол
(Амиодарон)
Амринон
Атенолол
(Дигоксин)
Эналаприл
Фозиноприл
Лизиноприл

Квинаприл
Рамприл
(Энкаинид)
(Флекаинид)
(Лидокаин)
Метопролол
Метилдопа
Мексилетин
(Убаин)
N-ацетилпрокаиnamид
Надолол
(Пиндолол)
Практолол
Прокаиnamид
Пропранолол
(Хинидин)
(Тимолол)
Сотатол Токаиnamид

Спирты

Этанол
Этиленгликоль
Изопропанол
Метанол

**Анальгетики,
антиревматические средства**

Ацетаминофен
Ацетофенетидин
Ацетилсалициловая кислота
Колхицин
Метилсалицилат
(D-пропоксифен)
Салициловая кислота

Антидепрессанты

(Амитриптилин)
Амфетамины
(Имипрамин)
Изокарбоксид
Ингибиторы моноаминоксидазы
Моклобемид
(Паргиллин)
(Фенелзин)

Транилципромин
(Трициклики)

**Растворители, летучие
вещества, газы**

Ацетон
Камфора
Угарный газ
(Тетрахлорметан)
(Масло эвкалипта)
Тиолы
Толуол
Трихлорэтилен

**Растительные и животные яды,
гербициды, инсектициды**

Алкилфосфат
Аманитин
Карамбола (из-за содержания
щавелевой кислоты)
Деметонсульфоксид
Диметоат
Дикват
Эндосульфат
Глюфосинат
(Раундап/глифосат)
Комплексы метилртути
(Органофосфаты)
Паракват
Змеиный яд
Хлорат натрия
Хлорат калия
Деревья (болиголов, тис)

Прочие вещества

Аципимокс
Аллопуринол
Аминофиллин
Анилин
Бораты
Борная кислота
(Хлорпропамид)
Хромовая кислота
(Циметидин)
Динитро-о-крезол

20.8

Препараты и химические вещества, выводимые диализом (окончание)

Фолиевая кислота	Металлы и неорганические вещества	Литий
Маннитол	(Алюминий)* High-flux ГД	(Магний)
Метформин (сам препарат и молочная кислота)	с хелацией может быть	(Ртуть)*
Метилпреднизолон	эффективнее ГП	Калий
4-метилпиразол	Мышьяк	(Дихромат калия)*
Цитрат натрия	Барий	Фосфат
Теofilлин	Бром	Натрий
Тиоцианат	(Медь)*	Стронций
Ранитидин	(Железо)*	Таллий
	(Свинец)*	(Олово)
		(Цинк)

() обозначают плохое выведение.

* Выведение с хелацией.

20.9

Препараты и химические вещества, выводимые гемоперфузией

Барбитураты	Метиприлон	Гентамицин
Амобарбитал	Фенитоин	Ифостаид
Бутабарбитал	Промазин	Изониазид
Гексабарбитал	Прометазин	(Метотрексат)
Пентобарбитал	Вальпроевая кислота	Пентамидин
Фенобарбитал	Анальгетики,	Тиабендазол
Хинабарбитал	антиаритмические препараты	(5-флуороурацил)
Секобарбитал	Ацетаминофен	Ванкомицин
Тиопентал	Ацетилсалициловая кислота	Антидепрессанты
Виналбитал	Колхицин	(Амитриптилин)
Небарбитуратные	D-пропоксифен	(Имипрамин)
успокоительные, седативные	Метилсалицилат	(Трициклики)
препараты, транквилизаторы	Фенилбутазон	Растительные и животные яды,
Карбамазепин	Салициловая кислота	гербициды, инсектициды
Карбромал	Антимикробные/	Аманитин
Хлоралгидрат	противораковые препараты	Хлордан
Хлорпромазин	(Адриамицин)	Деметонсульфоксид
(Диазепам)	Ампициллин	Диметоат
Дифенгидрамин	Кармустин	Дикват
Этхлорвинол	Хлорамфеникол	Эндосульфан
Глюетимид	Хлорохин	Глюфосинат
Мепробамат	Клиндямицин	Метилпаратион
Метаквалон	Дапсон	Нитростигмин
Метсуксимида	Доксорубин	(Органофосфаты)

20.9 Препараты и химические вещества, выводимые гемоперфузией (окончание)

Фаллоидин	(Дизопирамид)	(Подofilлин)
Полихлорированные дифенилы (ПХД/ПХБ, англ. РСВ)	Флекаинид	Теofilлин
Паракват	Метопролол	Растворители, летучие вещества, газы
Паратион (тиофос)	N-ацетилпрокаинамид	Тетрахлорметан
Сердечно-сосудистые препараты	Прокаинамид	Этиленоксид
Атенолол	Хинидин	Трихлорэтан
Сибензолина сукцинат	Прочие вещества	Диметилбензолы
Клонидин	Аминофиллин	(ксилолы)
Дигоксин	Циметидин	Металлы
(Дилтиазем)	(Фтороацетомид)	(Алюминий)*
	(Фенциклидин)	(Железо)*
	Фенолы	

Ссылки и рекомендуемая литература

- Adebamiro A, Perazella MA. Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 273–275.
- Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 537.
- Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 415.
- Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free Radic Res.* 2014; 48: 623–640.
- Bronstein AC, et al. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2012; 50: 911–1164.
- Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 487–489.
- Chiew AL, Khamoudes D, Chan BS. Use of continuous veno-venous haemodiafiltration therapy in dabigatran overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2014; 52: 283–287.
- Chow MT, et al. Hemodialysis-induced hypophosphatemia in a normophosphatemic patient dialyzed for ethylene glycol poisoning: treatment with phosphorus-enriched hemodialysis. *Artif Organs.* 1998; 22: 905.
- Dearaley DP, et al. Plasmapheresis for paraquat poisoning. *Lancet.* 1978; 1: 162.
- Dinis-Oliveira RJ, et al. An effective antidote for paraquat poisonings: the treatment with lysine acetylsalicylate. *Toxicology.* 2009 31; 255: 187–193.
- Doorenbos CJ, et al. Use of urea containing dialysate to avoid disequilibrium syndrome, enabling intensive dialysis treatment of a diabetic patient with renal failure and severe glucophage induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1303.
- Done AK, Temple AR. Treatment of salicylate poisoning. *Modern Treat.* 1971; 8: 528.
- Fleig SV, et al. Digoxin intoxication in acute or chronic kidney failure: elimination of digoxin bound to Fab-fragments (Digifab) with high cut-off filter dialysis. [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 317A.
- Ghannoum M, et al. Successful treatment of lithium toxicity with sodium polystyrene sulfonate: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48: 34–41.
- Ghannoum M, et al; Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Extracorporeal treatment for thallium poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1682–90.
- Ghannoum M, et al. Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial.* 2014; 27: 395–401.
- Ghannoum M, et al. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial.* 2014; 27: 350–361.
- Goldfrank LR. Mushrooms. In: Nelson LS, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* New York, NY: McGraw Hill; 2011: 1522.
- Hoffman RS. Thallium toxicity and the role of Prussian Blue in therapy. *Toxicol Rev.* 2003; 22: 29–40.

- Hussain SA, et al. Phosphate enriched hemodialysis during pregnancy: two case series. *Hemodial Int.* 2005; 9: 147.
- Jacobsen G, et al. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35: 127.
- Khadzhynov D, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis: A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost.* 2013; 109: 596–605.
- Koh KH, et al. High-flux haemodialysis treatment as treatment for carbamazepine intoxication. *Med J Malaysia.* 2006; 61: 109.
- Ku Y, et al. Clinical pilot study on high-dose intra-arterial chemotherapy with direct hemoperfusion under hepatic venous isolation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 1995; 117: 510.
- Kulig K. Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1677.
- Lavergne V, et al. The EXTRIP (Extracorporeal Treatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila).* 2012; 50: 403–413.
- Leblanc M, et al. Lithium poisoning treated by high-performance arteriovenous and venovenous hemodialfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 365.
- Liesenfeld KH, et al. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 453–462.
- Martiny S, et al. Treatment of severe digoxin intoxication with digoxin-specific antibody fragments: a clinical review. *Crit Care Med.* 1987; 16: 629.
- Mas-Morey P, et al. Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones («Bath Salts»). *J Pharm Pract.* 2013; 26: 353–357.
- Mowry J, et al. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2013; 51: 949–1229.
- Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int.* 2011; 15 (suppl 1): S68–71.
- Palmer BF. Effectiveness of hemodialysis in the extracorporeal therapy of phenobarbital overdose. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 640–643.
- Proudfoot AT, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet.* 1979; 2: 330.
- Peters N, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12: R149.
- Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012; 8: 33–42.
- Regunath H, et al. Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. *Hemodial Int.* 2012; 16: S47–9.
- Sam R, et al. Using disodium monohydrogen phosphate to prepare a phosphate-enriched hemodialysate. *Hemodial Int.* 2013; 17: 667–668.
- Samtleben W, et al. Plasma exchange and hemoperfusion. In: Jacobs C, et al., eds. *Replacement of renal function by dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: 1260.
- Shalkham AS, et al. The availability and use of charcoal hemoperfusion in the treatment of poisoned patients. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 239–241.
- Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, eds. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
- Ujhelyi MR, et al. Disposition of digoxin immune Fab in patients with kidney failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54: 388.
- Wadgymar A, et al. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 897.
- Wanek MR, et al. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother.* 2012; 46: e21.
- Yates C, Galvao T, Sowinski KM, et al. Extracorporeal Treatment for Tricyclic Antidepressant Poisoning: Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Semin Dial.* 2014; 27: 381–389.
- Yip L, et al. Concepts and controversies in salicylate toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 1994; 12: 351.
- Zdunek M, et al. Plasma exchange for the removal of digoxin-specific antibody fragments in renal failure: timing is important for maximizing clearance. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 177.

ЧАСТЬ III

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Перитонеальный диализ – это метод заместительной почечной терапии, который используют примерно 200 000 пациентов во всем мире. Популярность метода резко возросла после введения в практику почти четыре десятилетия назад постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) и позже – компактных, простых в использовании гидравлических циклеров для автоматизированного перитонеального диализа (АПД). Это произошло благодаря простоте, удобству и относительно низкой стоимости, а также возможности использовать в домашних условиях.

I. ЧТО ТАКОЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ. Кратко – перитонеальный диализ включает в себя транспорт растворенных веществ и воды через «мембрану», которая разделяет два жидкостных сектора: а) кровь в перитонеальных капиллярах, которая при почечной недостаточности содержит избыток мочевины, креатинина, калия и других подлежащих удалению продуктов метаболизма, и б) диализный раствор в перитонеальной полости, который содержит натрий, хлорид и лактат или бикарбонат и поддерживается гиперосмолярным за счет включения глюкозы в высокой концентрации. В ходе перитонеального диализа одновременно происходят три процесса: диффузия, ультрафильтрация и абсорбция. Достигнутая доза диализа и объем удаленной жидкости зависит от объема введенного диализного раствора (обозначаемого как объем заливки), того, как часто раствор обменивается, и концентрации присутствующих осмотических кристаллоидных и онкотических коллоидных веществ.

II. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

A. Анатомия перитонеальной полости. Брюшина – это серозная мембрана, выстилающая перитонеальную полость (рис. 21.1). Площадь ее поверхности примерно соответствует площади поверхности тела, и соответственно, составляет у взрослых от 1 до 2 м². Ее разделяют на две части:

- 1) висцеральная брюшина, которая выстилает кишечник и другие внутренние органы, и
- 2) париетальная брюшина, которая выстилает стенку перитонеальной полости.

Висцеральная брюшина составляет 80% площади брюшины. Она получает кровоснабжение от верхней брыжеечной артерии, венозный отток осуществляется в систему воротной вены. Париетальная брюшина, возможно, имеющая большее значение в перитонеальном диализе, кровоснабжается от поясничных, межреберных и надчревных артерий, а венозный отток происходит в нижнюю полую вену. Нельзя прямо измерить общий кровоток



РИСУНОК 21.1. Упрощенная анатомия перитонеальной полости, демонстрирующая висцеральную и париетальную перитонеальные мембраны. Видоизменено из: Khanna R, et al, eds. *The essentials of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer, 1993

по брюшине, но непрямые методы дают оценку в 50–100 мл/мин. Главным лимфатическим дренажом брюшины и перитонеальной полости является проток в диафрагмальной брюшине, который дренируется через крупные собирательные протоки в правый лимфатический проток. Существует и дополнительный дренаж через лимфатические сосуды в висцеральной и париетальной брюшине.

- В. Гистология перитонеальной мембраны.** Перитонеальная мембрана выстлана моно-слоем мезотелиальных клеток, несущих микроворсинки и продуцирующих тонкую пленку слизистой жидкости. Под мезотелием лежит интерстиций, представляющий собой гелеобразный матрикс, содержащий коллаген и другие волокна, а также перитонеальные капилляры и лимфатические сосуды.
- С. Модели перитонеального транспорта.** Перитонеальную мембрану состоит из шести слоев сопротивления потоку: а) застойный слой капиллярной крови, прилежащей к эндотелию капилляров, б) сам капиллярный эндотелий, в) эндотелиальная базальная мембрана, г) интерстиций, д) мезотелий, е) застойный жидкостный слой, прилежащий к мезотелию.

Считается, что из этих слоев два застойных слоя жидкости и мезотелиальные клетки формируют только незначительное сопротивление транспорту. Популярны две концепции перитонеального транспорта, они не взаимоисключающие и дополняют друг друга, подчеркивая важность перитонеальных сосудов и интерстиция. Этими моделями являются трехпоровая модель и распределительная модель.

1. **Трехпоровая модель.** Эта модель, хорошо подтвержденная клиническими наблюдениями, предполагает, что перитонеальные капилляры являются критическим барьером для перитонеального транспорта, и что транспорт растворенных веществ и воды через этот барьер зависит от относительного количества пор трех различных размеров (рис. 21.2).
 - a. **Крупные поры** радиусом 20–40 нм считаются большими щелями в эндотелии. Макромолекулы, такие как белки, переносятся через эти поры конвекцией.
 - b. **Малые поры** радиусом 4–6 нм представляют собой меньшие щели между клетками эндотелия; эти поры ответственны за транспорт растворенных веществ с малым молекулярным весом, таких как мочевины, креатинин, натрий, калий – вместе с водой.
 - c. **Ультрапоры** с радиусом менее 0,8 нм соотносят с аквапоринами в мембране эндотелиальной клетки. Эти ультрапоры ответственны только за транспорт воды и обеспечивают эффект «просеивания» перитонеальной мембраны (см. ниже).

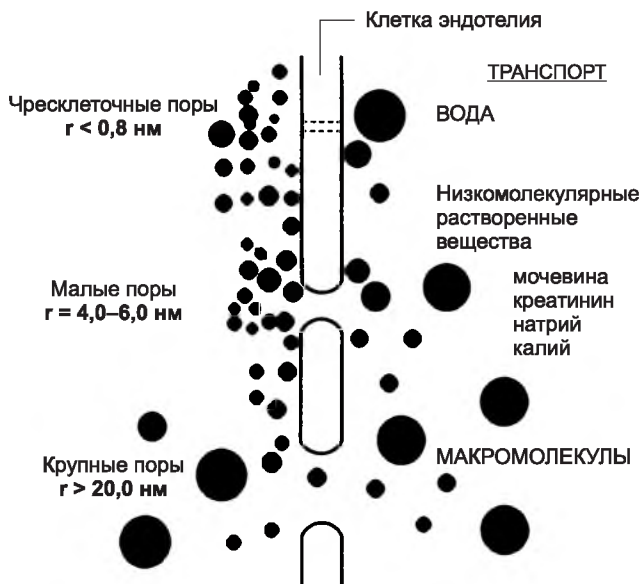


РИСУНОК 21.2. Схематическое представление трехпоровой модели перитонеального транспорта. Видоизменено из: Flessner MF. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2: 122.

2. **Распределительная модель и эффективная площадь поверхности перитонеальной мембраны.** Распределительная модель подчеркивает важность распределения капилляров по перитонеальной мембране (по глубине) и расстояния, которое необходимо преодолеть воде и растворенным веществам от капилляра через интерстиций до мезотелия (рис. 21.3). Транспорт в большей мере зависит от площади поверхности перитонеальных капилляров, чем от общей площади брюшины. Более того, расстояние от каждого капилляра до мезотелия определяет его относительный вклад. Суммарный вклад всех капилляров определяет эффективную площадь поверхности и сопротивление мембраны. На базе распределительной модели возникла концепция «эффективной площади перитонеальной поверхности» – это площадь поверхности брюшины, которая достаточно близка капиллярам, чтобы играть значимую роль в транспорте. Следовательно, два пациента с одинаковой площадью брюшины могут иметь существенно различающуюся васкуляризацию брюшины и совершенно разную эффективную площадь перитонеальной поверхности. У данного пациента эффективная площадь перитонеальной поверхности может изменяться в различных обстоятельствах, например, при перитоните, когда воспалительный процесс может усилить васкуляризацию. Степень васкуляризации брюшины в определении транспортных характеристик у индивидуального пациента важнее, чем площадь поверхности брюшины.

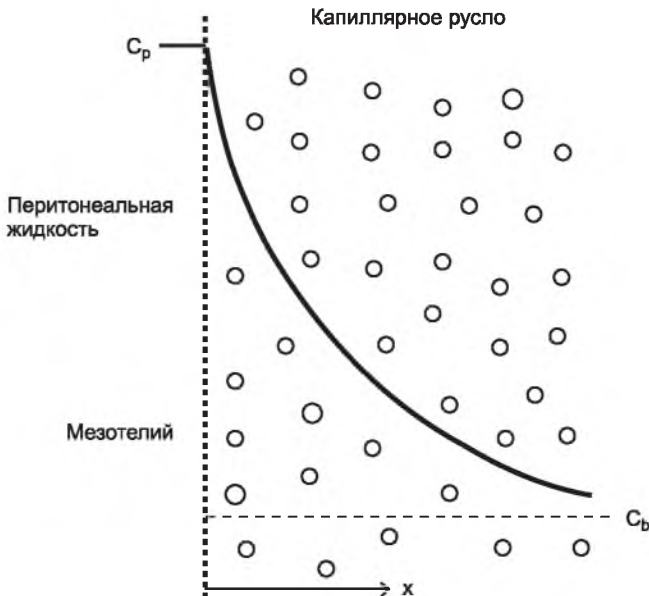


РИСУНОК 21.3. Концепция распределительной модели представляет распределение перитонеальных капилляров в интерстиции и их различное расстояние от мезотелия, обозначенного вертикальным пунктиром. Кривая C_p представляет эффективность транспорта от данного капилляра в перитонеальную полость, возрастающую для капилляров, расположенных близко от поверхности мезотелия. Видоизменено из: Flessner MF. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2: 122

III. **ФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА.** Перитонеальный транспорт представляет собой три одновременно текущих процесса: а) диффузия, б) ультрафильтрация и в) абсорбция жидкости.

А. **Диффузия.** Уремические токсины и калий диффундируют из крови перитонеальных капилляров в диализный раствор, тогда как глюкоза и лактат, присутствующие в диализирующем растворе, диффундируют в обратном направлении. Диффузия при перитонеальном диализе зависит от следующих факторов.

1. **Концентрационный градиент.** Для таких веществ, как мочевины, он максимален в начале сеанса, когда концентрация в диализном растворе равна нулю. Градиент постепенно снижается за время задержки раствора. Этому эффекту можно противопоставить более частые обмены, что происходит при автоматизированном перитонеальном диализе, или увеличение объема заливки, что позволяет продолжительнее поддерживать градиент более высоким.
 2. **Эффективная площадь перитонеальной поверхности.** Эффективную площадь можно увеличить использованием больших объемов заливки, что вовлекает в диализ большую долю перитонеальной мембраны, но этот эффект ограничен для большинства больных с достижением объемов в 2,5–3 литра.
 3. **Внутреннее сопротивление перитонеальной мембраны.** Этот параметр хорошо не охарактеризован, но может отражать различия в числе пор на единицу площади поверхности капилляров, доступных для перитонеального транспорта, и расстояние по интерстицию от этих капилляров до мезотелия.
 4. **Молекулярный вес рассматриваемых солюентов.** Вещества с малым молекулярным весом (МВ), как мочевины (МВ = 60), транспортируются легче, чем более крупномолекулярные вещества, как креатинин (МВ = 113) или мочевины кислоты (МВ = 168).
 5. **Коэффициент массопереноса.** Комбинированный эффект факторов 2–4 иногда измеряют как индекс, называемый коэффициентом массопереноса (mass transfer area coefficient – МТАС), который является аналогом K_d для гемодиализной мембраны. Для данного вещества МТАС эквивалентен диффузионному клиренсу этого вещества в единицу времени в той теоретической ситуации, когда поток диализата бесконечно высокий, так что градиент всегда максимален. Типичными значениями МТАС для мочевины и креатинина являются 17 и 10 мл/мин соответственно. МТАС, как правило, является исследовательским инструментом и не применяется широко в клинической практике.
 6. **Перитонеальный кровоток.** Диффузия, как правило, не зависит от кровотока по брюшине, поскольку кровоток в 50–100 мл/мин уже более чем достаточен в сравнении с величинами МТАС даже для самых малых веществ. Напротив, в противоположность гемодиализу, диффузия при перитонеальном диализе зависит, в первую очередь, от тока диализата. Вазоактивные препараты влияют на перитонеальный транспорт, но это связано не с их способностью увеличивать перитонеальный кровоток, а скорее с вовлечением большего числа перитонеальных капилляров в диализ, что увеличивает эффективную площадь перитонеальной поверхности. Аналогичный эффект наблюдается при перитонитах, когда воспалительный процесс увеличивает васкуляризацию брюшины и происходит вторичное увеличение перитонеальной диффузии.
- В. **Ультрафильтрация.** Ультрафильтрация протекает вследствие осмотического градиента между диализным раствором и кровью перитонеальных капилляров.

Градиент обусловлен высоким содержанием глюкозы (или другого осмотического агента) в диализном растворе и зависит от следующих факторов.

1. **Концентрационный градиент для осмотического агента (например, глюкозы).** Градиент максимален в начале сеанса диализа и снижается со временем в результате разведения глюкозы ультрафильтратом и вследствие диффузии самой глюкозы из диализного раствора в кровь (рис. 21.4). Градиент также уменьшается при выраженной гипергликемии. Градиент можно увеличивать, используя более гипертонические растворы глюкозы или более частые обмены, как делается при АПД.
2. **Эффективная площадь перитонеальной поверхности** (см. описание выше).
3. **Гидравлическая проводимость перитонеальной мембраны.** Проводимость различается у разных пациентов, и возможно, отражает плотность распределения малых пор и ультрапор в перитонеальных капиллярах, а также распределение капилляров в инерстии.
4. **Коэффициент отражения для осмотического агента (например, глюкозы).** Коэффициент является мерой того, насколько активно осмотический агент диффундирует из диализного раствора в перитонеальные капилляры. Его диапазон от 0 до 1. Чем ниже его значение, тем быстрее теряется осмотический градиент и в меньшей степени поддерживается ультрафильтрация. Для глюкозы этот коэффициент очень низкий (приблизительно 0,03). Полимер глюкозы (айко-декстрин) имеет коэффициент отражения, близкий к единице.
5. **Градиент гидростатического давления.** В норме давление в капиллярах (около 20 мм рт. ст.) выше, чем интраперитонеальное давление (около 7 мм рт. ст.), что способствует ультрафильтрации. Этот эффект выше у гипергидратиро-

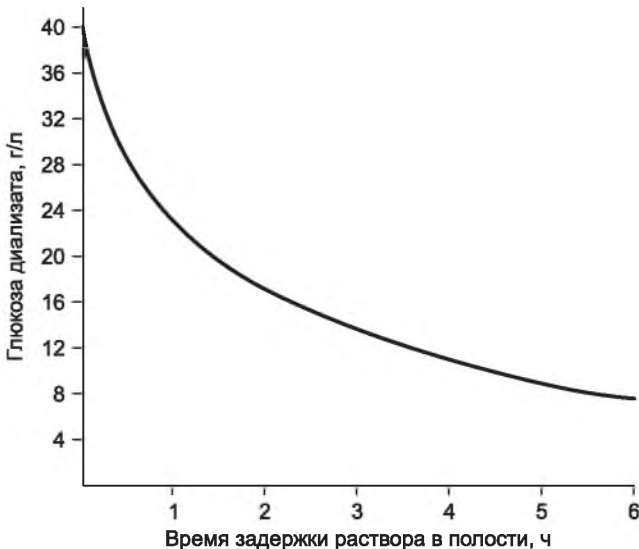


РИСУНОК 21.4. Уровень глюкозы в диализате после заливки в перитонеальную полость 4,25% декстрозы (3,86% глюкозы). Исходный уровень – около 38,6 г/л (214 ммоль)

ванных пациентов и ниже – у дегидратированных. Подъемы интраперитонеального давления препятствуют ультрафильтрации, это может наблюдаться при больших объемах заливки или в положении сидя или стоя.

6. **Градиент онкотического давления.** Онкотическое давление действует в направлении удержания жидкости в сосудистом русле и тем самым противодействует ультрафильтрации. У пациентов с гипоальбуминемией онкотическое давление ниже, и ультрафильтрация может быть выше, чем обычно.
7. **Просеивание.** Просеивание происходит, когда растворенные вещества движутся через полупроницаемую мембрану вместе с водой, но часть растворенного вещества задерживается, или просеивается. Просеивание представляет собой менее эффективную форму удаления растворенных веществ при беспрепятственном удалении воды. Коэффициенты просеивания для тех же самых веществ могут различаться у разных пациентов в зависимости от специфичных для пациента характеристик мембраны (плотность распределения ультрапор в эндотелиальных клетках капилляров). Около половины объема ультрафильтрации происходит через ультрапоры – это транспорт воды, свободной от растворенных веществ. Вторая половина объема ультрафильтрации происходит через малые поры, являющиеся щелями между эндотелиальными клетками, и в этом случае просеивание отсутствует, и концентрация растворенных веществ в этой порции ультрафильтрации не отличается от таковой в плазме (La Milia, 2005).
8. **Альтернативные осмотические агенты (айкодекстрин).** Айкодекстрин является крупной молекулой с высоким коэффициентом отражения, и поэтому ультрафильтрация поддерживается на относительно стабильном уровне даже в течение продолжительной задержки.
- С. **Абсорбция жидкости.** Абсорбция протекает через лимфатические сосуды с относительно постоянной скоростью с малым или отсутствующим просеиванием. Ее чистый эффект противодействует удалению как растворенных веществ, так и жидкости. Только малая доля абсорбции осуществляется непосредственно в субдиафрагмальные лимфатические сосуды. Основная часть жидкости абсорбируется через париетальную брюшину в ткани брюшной стенки, откуда она в последующем всасывается через лимфатические сосуды, и возможно, через перитонеальные капилляры. Типичная скорость абсорбции перитонеальной жидкости составляет 1–2 мл в минуту, из которых 0,2–0,4 мл/мин идет непосредственно в лимфатические сосуды. Следующие факторы влияют на скорость абсорбции.
 1. **Интраперитонеальное гидростатическое давление.** Чем выше давление, тем больше количество абсорбируемой жидкости; интраперитонеальное гидростатическое давление поднимается с увеличением интраперитонеального объема в результате более эффективной ультрафильтрации или использования больших объемов заливки. Оно также выше в положении больного сидя, чем в положении стоя; самым низким интраперитонеальное давление бывает в положении пациента лежа на спине (рис. 21.5).
 2. **Эффективность лимфатического дренажа.** Эффективность лимфатической абсорбции жидкости из перитонеальной полости может существенно различаться у разных пациентов, но причины этого остаются непонятными.

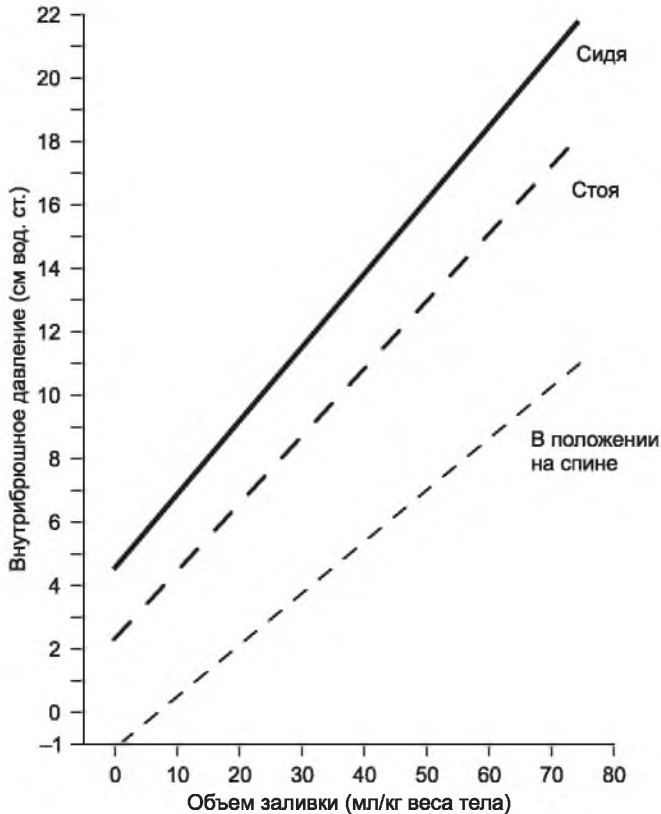


РИСУНОК 21.5. Внутрибрюшное давление после заливки различных объемов диализного раствора. Видоизменено из: Diaz-Buxo JA. Continuous cycling peritoneal dialysis. In Nolph KD, ed. *Peritoneal dialysis*. Hingham: Martinus Nijhoff, 1985

IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

А. Тест перитонеального равновесия (РЕТ¹). В клинической практике применение таких индексов, как МТАС или гидравлическая проводимость перитонеальной мембраны, слишком сложно для рутинного использования. Перитонеальный транспорт оценивается при помощи равновесных отношений между концентрациями в диализате и плазме для мочевины (D/P Ur), креатинина (D/P Cr), натрия (D/P Na) и т. д. (рис. 21.6). Равновесные отношения характеризуют скорее комбинированный эффект диффузии и ультрафильтрации, чем какой-либо один в отдельности. Однако они хорошо коррелируют с МТАС для соответствующих растворенных веществ. На равновесные отношения сильно влияет молекулярный вес растворенных веществ, а также проницаемость мембраны и эффективная площадь поверхности. Размеры тела мало связаны с равновесны-

¹ РЕТ – Peritoneal equilibration test

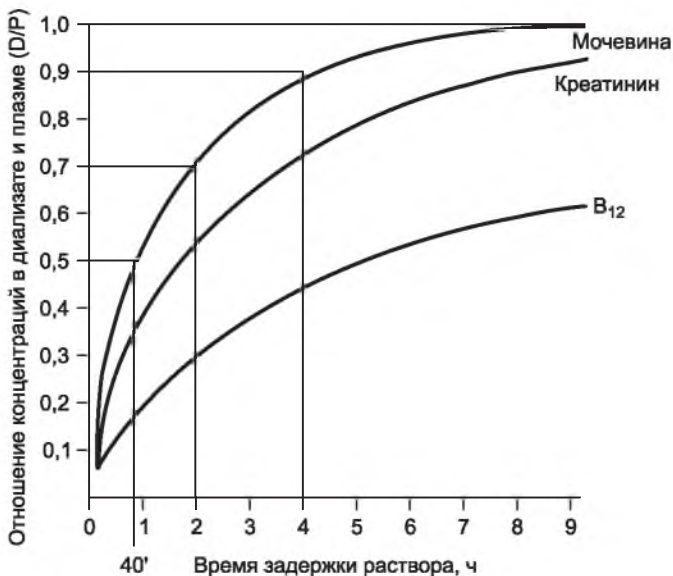


РИСУНОК 21.6. Скорость поступления мочевины, креатинина и витамина B₁₂ в диализный раствор, оставленный в перитонеальной полости. Результаты представлены как отношение концентрации в диализате (D) к концентрации в плазме (P). Отмечены типичные значения отношения D/P для мочевины через 40 минут, 2 часа и 4 часа

ми отношениями, несмотря на то что размеры тела предполагают связь с площадью поверхности брюшины. Это указывает на то, что полная и эффективная площадь перитонеальной мембраны плохо коррелирует.

Обычно равновесные отношения измеряются в стандартизованном тесте перитонеального равновесия, который выполняется после заливки 2 литров 2,5% глюкозы с взятием проб диализата через 0, 2, 4 часа и пробы крови через 2 часа. PET также используется для измерения чистого удаления жидкости (объем дренажа через 4 часа за вычетом объема заливки) и отношения концентрации глюкозы в диализате через 4 часа к исходному уровню глюкозы (D/D_0 G). Перитонеальный транспорт классифицируется главным образом на основе величины 4-часового отношения D/P Cr на 4 категории «транспортеров»: высокий, средневысокий, средненизкий и низкий (рис. 21.7). Использование PET для оптимизации режима диализа описано в главе 25.

- 1. Высокий транспорт.** У пациентов с высоким транспортом достигается наиболее быстрое и полное выравнивание концентрации креатинина и мочевины благодаря тому, что они имеют относительно большую эффективную площадь перитонеальной поверхности или более высокую проницаемость мембраны. Однако при высоком транспорте быстро теряется осмотический градиент для ультрафильтрации, так как глюкоза из диализата диффундирует в кровь через высокопроницаемую мембрану. Таким образом, пациенты с высоким транспортом имеют наивысшие значения D/P Cr, D/P Ur, D/P Na, но низкие значения чистой ультрафильтрации и низкие величины D/D_0 G. Они имеют

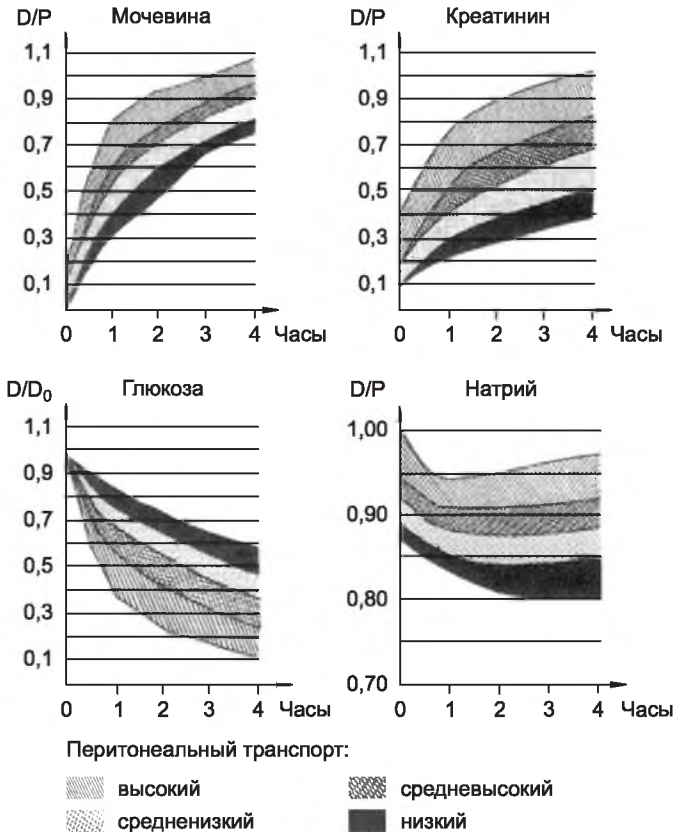


РИСУНОК 21.7. Стандартные кривые перитонеального равновесия для мочевины, креатинина и натрия, а также кривые абсорбции глюкозы показывают диапазон значений для пациентов с высоким, средневысоким, средненизким и низким перитонеальным транспортом. Видоизменено из: Twardowski et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987; 7: 138

также наибольшие потери белка с диализатом, и поэтому наблюдается тенденция к более низким уровням альбумина в крови.

- Низкий транспорт.** При низком транспорте, напротив, выравнивание концентраций креатинина и мочевины происходит медленнее и в меньшей степени, что отражает низкую проницаемость мембраны и/или малую эффективную площадь поверхности. У таких пациентов низкие значения D/P Cr, D/P Ur, D/P Na и высокие значения чистой ультрафильтрации и D/D_0 G. Потери белка с диализатом ниже, наблюдается тенденция к более высоким значениям альбумина в крови.
- Пациенты со средневысоким и средненизким транспортом** имеют промежуточное значение для этих отношений и для ультрафильтрации и потери белков.

4. **Клиническое применение типа транспорта.** Пациенты с высоким транспортом диализируются хорошо, но имеют плохую ультрафильтрацию, в то время как пациенты с низким транспортом имеют хорошую ультрафильтрацию, но хуже диализируются, хотя эти аспекты маскируются, пока сохраняется существенная остаточная функция почек. Теоретически пациенты с высоким транспортом лучше лечатся на режимах ПД, которые включают в себя частые короткие обмены (например, АПД), чтобы добиться максимальной ультрафильтрации. Пациенты с низким транспортом лучше лечатся на режимах, основанных на продолжительных обменах с высоким объемом, чтобы добиться максимальной диффузии. На практике в большинстве центров стиль жизни пациента и другие немедицинские вопросы влияют на назначение режима диализа в большей степени, чем статус перитонеального транспорта, и низкие транспортеры могут хорошо лечиться на АПД, а высокие транспортеры успешно лечатся с использованием длинных ночных обменов.
- В. **Чистое удаление жидкости.** Чистое удаление жидкости на перитонеальном диализе зависит от баланса между перитонеальной ультрафильтрацией и перитонеальной абсорбцией жидкости. Лимфатический ток и транспортные качества мембраны у каждого пациента способны меняться. Удаление жидкости на перитонеальном диализе в клинической практике может быть усилено тремя факторами.
 1. Достижением максимально возможного осмотического градиента:
 - а. Более высокими концентрациями глюкозы (4,25%);
 - б. Более короткими задержками (например, АПД);
 - с. Большими объемами заливок.
 2. Осмотическими агентами с более высоким коэффициентом отражения (например, полимер глюкозы).
 3. Увеличением диуреза (например, диуретиками).

Как показано на рис. 21.8, чистое удаление жидкости при заливке 2 литров 1,5% раствора глюкозы максимально в первый час, и внутриперитонеальный объем самый большой через 90 минут. Спустя это время ультрафильтруемый объем уже меньше резорбируемого, и через 6–10 часов внутриперитонеальный объем упадет ниже 2 литров, а пациент получит чистую прибавку жидкости. Если используется более гипертонический раствор 4,25% глюкозы, начальное удаление жидкости больше по объему и более устойчиво. Внутриперитонеальный объем максимален через 3 часа и не упадет ниже 2 литров много часов.

Эффект большего объема заливки на чистое удаление жидкости сложен. С одной стороны, удаление жидкости увеличивается, поскольку осмотический градиент сохраняется дольше вследствие присутствия большего количества глюкозы в перитонеальной полости, и увеличивается эффективная площадь поверхности, через которую транспортируется вода. С другой стороны, удаление жидкости снижается, поскольку увеличивается внутрибрюшное давление (рис. 21.5), снижая тем самым гидростатический градиент, который способствует ультрафильтрации, и увеличивая всасывание перитонеальной жидкости в ткани и лимфатические сосуды. Суммарный эффект этих сил варьирует между пациентами и трудно предсказуем.

- С. **Перитонеальный клиренс.** Клиренс данного растворенного вещества определяется как объем плазмы, очищаемый от него за единицу времени. При перитонеальном диализе клиренс представляет собой чистый результат эффектов удаления

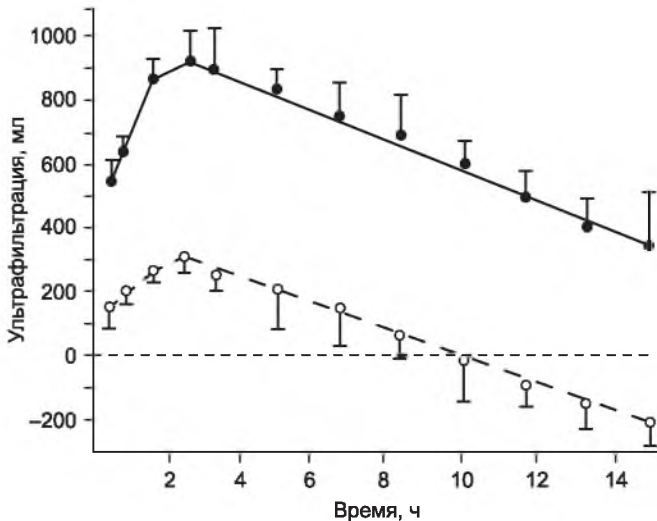


РИСУНОК 21.8. Объем ультрафильтрации (объем слива минус объем заливки) как функция времени после заливки диализного раствора, содержащего 1,5% декстрозы (1,36% глюкозы, *закрашенные кружки*) или 4,25% декстрозы (3,86% глюкозы, *закрашенные кружки*). Видоизменено из Diaz-Buxo JA. Intermittent, continuous ambulatory and continuous cycling peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, et al, eds. *Clinical dialysis*. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1984

вещества диффузией и ультрафильтрацией за вычетом обратного поступления вещества с абсорбцией. Клиренс рассчитывается по количеству удаленного вещества за определенное время, деленное на среднюю концентрацию данного вещества в плазме за этот период времени. При перитонеальном диализе клиренс максимален в начале задержки раствора, когда и диффузия, и ультрафильтрация максимальны, снижаясь затем в ходе задержки, когда диффузия и ультрафильтрация уменьшаются из-за снижения градиента концентрации мочевины и осмотического градиента глюкозы соответственно. Однако, поскольку перитонеальный клиренс измеряется за сутки или за неделю, а не за минуту или час, средние величины клиренса рассчитываются как обычная мера адекватности.

Клиренс на перитонеальном диализе можно увеличить: а) увеличивая до максимально возможного время на перитонеальном диализе (то есть отказ от «сухой» ночи или дня), б) увеличивая до максимально возможного концентрационный градиент (то есть более частые обмены, как при АПД, или большие объемы заливки), в) добиваясь максимально возможной эффективной площади перитонеальной поверхности (то есть больший объем заливки), г) добиваясь максимально возможного удаления жидкости перитонеальным диализом (как описано выше).

Механизм возрастания клиренса за счет увеличения объема заливки противоречив. Больший объем увеличивает диффузию мочевины и креатинина из крови в диализат благодаря более длительному сохранению высокого концентрационного градиента. Может также возрастать эффективная площадь перитонеальной поверхности из-за вовлечения большей доли мембраны уве-

личенным объемом раствора, и соответственно, возрастает величина МТАС. Эффект становится умеренным или исчезает при увеличении объема заливки выше 2,5 литра у взрослых, поскольку вся доступная мембрана уже вовлечена в диализ. Эти два эффекта увеличивают диффузионный клиренс, хотя возможно некоторое снижение отношения D/P при высоких объемах. Дополнительным эффектом может стать то, что увеличенный объем заливки у ряда пациентов способен несколько снизить ультрафильтрацию, что уменьшает выведение растворенных веществ конвекционным транспортом. Таким образом, перевод больного с заливок в 2 литра на заливки в 2,5 литра (увеличение объема на 25%) может привести к снижению D/P на 3% и ультрафильтрации на 5%, ограничивая увеличение клиренса величиной примерно в 20% (вместо ожидаемых 25%).

Клиренсы по мочеине в сравнении с клиренсами по креатинину. Изменения в назначении режима диализа меняют клиренсы мочевины и креатинина в разной степени, так как последний более зависим от времени. Таким образом, перевод с ПАПД на НИПД может привести к более значительному снижению клиренса креатинина, чем мочевины, тогда как перевод с НИПД на ПАПД вызовет непропорционально большее увеличение клиренса креатинина. Этот эффект особенно заметен у пациентов с низким перитонеальным транспортом, у которых клиренс креатинина особенно зависим от времени, что отражается в плоской форме кривой выравнивания для креатинина.

1. **Измерение клиренса.** Суточный клиренс при перитонеальном диализе определяется легко: умножением объема слитого диализата за сутки на концентрацию растворенного вещества в диализате и делением на концентрацию того же вещества в плазме в этот период времени. Выраженный проще, клиренс равен объему слитого диализата, умноженному на отношение D/P для данного растворенного вещества.

При ПАПД концентрация мочевины в плазме не меняется существенно в течение дня, поскольку диализ идет непрерывно. Поэтому пробу крови можно брать в любое удобное время за сутки, когда собирается диализат. При АПД в течение ночи происходит существенно более интенсивный диализ, чем днем, поэтому принять концентрацию мочевины в плазме постоянной нельзя. Оптимально брать пробу крови в середине периода без циклического лечения (обычно в середине дня), когда уровень мочевины находится примерно на полпути от низшей точки (утром после периода циклического лечения) к высшей точке (вечером перед циклическим лечением).

Клиренс измеряется за день, но выражается за неделю. Принято стандартизовать клиренс мочевины по общему объему воды тела (V), определяемому по методу Watson или Morgenstern. Клиренс креатинина стандартизуют по площади поверхности тела в 1,73 м², используя формулу DuBois или Gehan и George (см. главу 25 и Приложение В).

2. **Пример расчета клиренсов при перитонеальном диализе** (см. главу 25).

D. **Удаление натрия.** При перитонеальном диализе полезно рассматривать удаление натрия отдельно от удаления воды. Как уже отмечалось, ультрафильтрация при перитонеальном диализе сопровождается просеиванием натрия, так что удаление воды непропорционально выше удаления натрия. В конце периода 4-часовой задержки с раствором с уровнем натрия в 132 ммоль/л концентрация натрия в диализате обычно падает до 128 ммоль/л (рис. 21.7). В начальном периоде задержки уровень натрия в диализате снижается еще в большей степени из-за разведения ультрафильтратом, содержащим только 65 ммоль/л натрия.

Эффекту разведения отчасти противодействует диффузия натрия из крови в диализат. Таким образом, в конце задержки, когда ультрафильтрация замедляется, диффузия увеличивает уровень натрия диализата вновь до 128 мЭкв/л. В целом чистое удаление натрия за 4-часовой период при заливке 2 литров 1,5% глюкозы минимально, хотя при заливке на 4 часа двух литров 4,25% глюкозы удаление натрия, как правило, превышает 70 ммоль. Альтернативным путем удаления большего количества натрия является использование диализных растворов с пониженной концентрацией натрия. Понижение концентрации натрия в диализном растворе увеличило бы диффузионное удаление натрия, но потребовало бы большей концентрации глюкозы для достижения того же осмотического эффекта. Такие растворы можно приготовить, но коммерчески они недоступны.

- Е. Потери белка.** Неизбежные потери белка с диализатом являются характерной особенностью перитонеального диализа и составляют в среднем 5–10 г ежедневно. Половина из потерь представлена альбумином. Эти потери являются, возможно, главной причиной более низкого уровня альбумина плазмы, наблюдаемого у пациентов на перитонеальном диализе в сравнении с гемодиализными пациентами. Потери белка наивысшие и уровень альбумина в крови самый низкий у пациентов с высоким перитонеальным транспортом. Потери или клиренс больших молекул (таких, как альбумин) относительно постоянны в течение периода задержки, но белки с низкой молекулярной массой (такие, как лизоцим) ведут себя подобно малым молекулам, и их клиренс заметно падает в течение задержки.

Считается, что потери белков происходят через относительно небольшое количество больших пор, соответствующих межэндотелиальным щелям. Абсорбция перитонеальной жидкости происходит целиком, и поэтому включает протеины, так же, как и другие растворенные вещества. Абсорбция, таким образом, способствует снижению чистых потерь белка.

Во время перитонитов потери белка значимо возрастают на несколько дней, главным образом, вследствие увеличения эффективной площади перитонеальной поверхности из-за увеличения васкуляризации. Этот эффект частично опосредуется простагландинами. Потери белка на интермиттирующем перитонеальном диализе оказываются несколько меньшими, чем на постоянном режиме, предположительно из-за того, что потери снижаются в течение «сухого» междиализного периода.

Существует доктрина, что потери белка с перитонеальным диализом не являются исключительно негативным фактором, поскольку с выведением белков и альбумина эффективно удаляются тесно связанные с белками уремические токсины, которые трудно удалить иными средствами. Степень этого «преимущества» для перитонеального диализа еще требуется уточнить. Попытки воспроизвести удаление связанных с белками токсинов проведением гемодиализа с помощью высокопроницаемых белок-теряющих мембран не продемонстрировали явного клинического эффекта.

- V. ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК.** Существуют свидетельства, что остаточная функция почек сохраняется дольше и на более высоком уровне у пациентов на перитонеальном диализе в сравнении с пациентами на гемодиализе. Остаточная функция почек вносит свой вклад в удаление соли и воды и в клиренсы как малых, так и средних молекул. Клиренс креатинина непропорционально высок при наличии остаточной функции почки, поскольку канальцевая секреция вносит свой успеш-

твенный вклад в общий клиренс. В отношении мочевины ситуация противоположная, так как значима канальцевая реабсорбция мочевины. Существуют свидетельства, что средние значения между клиренсами мочевины и креатинина являются обоснованной оценкой истинной скорости клубочковой фильтрации при ХПН. Эта оценка используется при расчете почечного вклада в общий клиренс креатинина у пациентов на перитонеальном диализе. Показано, что остаточная функция почек обладает предсказательной ценностью в отношении результатов лечения перитонеальным диализом, возможно, потому, что она связана с лучшей сохранностью почечной эндокринной и метаболической функций и лучшим балансом, равно как и большими клиренсами малых и больших молекул.

Ссылки и рекомендованная литература

- Cnossen TT, et al. Quantification of free water transport during the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int.* 2009; 29: 523–527.
- Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2014; 85: 750–758.
- Durand PY. Measurement of intraperitoneal pressure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 333–337.
- Flessner M. Water-only pores and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006; 69: 1494–1495.
- Flessner MF. The role of extracellular matrix in transperitoneal transport of water and solutes. *Perit Dial Int.* 2001; 21 (suppl 3): S24–S29.
- Heimbürger O. Peritoneal transport with icodextrin solution. *Contrib Nephrol.* 2006; 150: 97–103.
- Heimbürger O, et al. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1992; 41: 1320–1332.
- Krediet RT, Struijk DG. Peritoneal dialysis membrane evaluation in clinical practice. *Contrib Nephrol.* 2012; 178: 232–237.
- La Milia V, et al. Mini-peritoneal equilibration test: a simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2005; 68: 840–846.
- La Milia V, et al. Functional assessment of the peritoneal membrane. *J Nephrol.* 2013; 26 (suppl 21): 120–139.
- Ni J, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006; 69: 1518–1525.
- Rippe B, et al. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int.* 2004; 24: 10–27.
- Stachowska-Pietka J, et al. Computer simulations of osmotic ultrafiltration and small solute transport in peritoneal dialysis: a spatially distributed approach. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: F1331–F1341.
- Twardowski ZJ, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987; 7: 138.
- Waniewski A, et al. Distributed modeling of osmotically driven fluid transport in peritoneal dialysis: theoretical and computational investigations. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296: 1960–1968.

В этой главе описываются растворы и оборудование для различных форм перитонеального диализа. Оборудование для острого перитонеального диализа рассматривается в главе 24.

I. ПОСТОЯННЫЙ АМБУЛАТОРНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ (ПАПД). При ПАПД диализный раствор постоянно находится в брюшной полости. Обычно раствор обменивают четыре раза ежедневно, с диапазоном колебаний от трех до пяти в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Дренаж «использованного» диализата и заливка свежего диализного раствора проводятся вручную, используя силу тяжести для перемещения жидкости в брюшную полость и из нее. Говоря о технике обмена, мы называем диализным раствором, который вливается в брюшную полость, и диализатом – сливаемый из брюшной полости раствор (то есть раствор не становится диализатом, пока не пройдет диализ, хотя термин «диализат» часто используется как для свежего, так и для использованного раствора). В этой главе термин «диализат» используется корректно – только в отношении раствора, который уже введен в перитонеальную полость.

A. Диализные растворы. Растворы для ПАПД заливаются в прозрачные гибкие пластиковые пакеты, как правило, из поливинилхлорида. Некоторые новые растворы заливаются по компонентам в двух- (или трех-) камерные пакеты с различным составом, которые затем смешиваются перед введением в перитонеальную полость.

- 1. Объемы диализных растворов.** Для взрослых пациентов доступны растворы для ПАПД объемом в 1,50; 2,00; 2,25; 2,50 или 3,0 литра в зависимости от производителя. Обычно в пакеты добавляется дополнительно 100 мл раствора в расчете на промывание системы, что будет описано далее. Типичным назначением являются двухлитровые пакеты, но и пакеты в 2,5 л используются достаточно часто. Как правило, заливки большего объема используются для увеличения клиренса, но они могут быть плохо переносимы пациентами из-за симптомов, связанных с повышением интраперитонеального давления.
- 2. Концентрация глюкозы, продуктов ее деградации и pH в диализных растворах.** Глюкоза – это осмотический агент, обычно используемый в растворах для ПАПД, пропи- си, содержащие 1,5%, 2,5%, 4,25% глюкозы (глюкозы моногидрат, молекулярный вес – 198) и таким образом маркированные, доступны в Северной Америке. Истинная концентрация безводной глюкозы или глюкозы в этих растворах составляет 1,36%, 2,27%, 3,86% соответственно, и именно так эти

растворы маркируются в Европе. Приблизительная осмолярность этих растворов составляет 345, 395 и 484 мОсм/л.

Тепловая стерилизация глюкозы ведет к образованию продуктов деградации глюкозы (ПДГ), которые могут иметь токсический эффект на перитонеальную мембрану и системный. Меньшее количество ПДГ образуется при стерилизации глюкозы при низком pH, соответственно, для минимизации их образования pH стандартных растворов с лактатным буфером при стерилизации поддерживается на уровне 5,5. Дальнейшее снижение pH еще больше уменьшит образование ПДГ, но заливка таких растворов будет болезненной для пациентов. Уровень pH 5,5 обычно хорошо переносится; после заливки pH быстро поднимается за счет диффузии бикарбоната в перитонеальную полость из плазмы. Тем не менее некоторые пациенты жалуются на боли при заливке. Боли можно предотвратить, нейтрализова pH диализного раствора ошелачивающим раствором до заливки.

Низкий pH может иметь негативный эффект на лейкоциты, снижая их способность к фагоцитозу и бактерицидную активность, а также быть вредным для перитонеальной мембраны. Введена была другая стратегия снижения ПДГ. Она предполагает использование двухкамерных пакетов с раствором (рис. 22.1). В одной камере содержится глюкоза, которая стерилизуется при очень низком pH (около 3,2), в условиях чего образование ПДГ

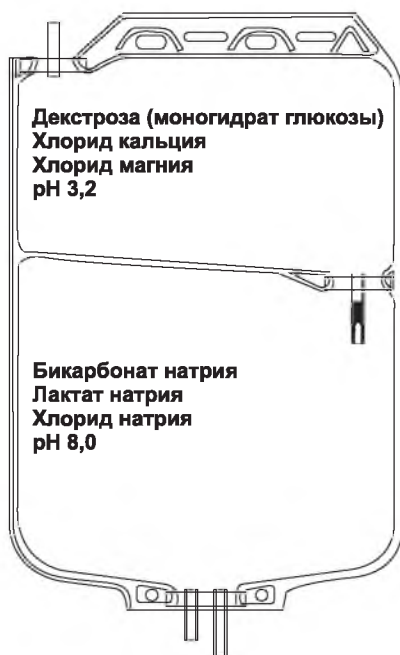


РИСУНОК 22.1. Двухкамерный пакет с раствором для перитонеального диализа, обеспечивающим нормальный pH раствора с низким содержанием ПДГ с бикарбонатным буфером или без него

снижается еще сильнее. Во второй камере располагаются все остальные растворенные вещества при щелочном pH в ходе стерилизации. Перед началом заливки содержимое двух камер смешивается, приводя pH результирующего раствора к нейтральному значению. Таким образом, достигается низкое значение ПДГ при нейтральном pH диализного раствора.

3. **Буфер диализного раствора и pH.** Наиболее распространенный на рынке диализный раствор содержит лактат в качестве бикарбонат-генерирующей основы, обычно – с концентрацией 40 ммоль/л, иногда – 35 ммоль/л. Лактат диффундирует из перитонеального раствора в кровоток, где вскоре метаболизируется в бикарбонат. Более прямой путь снабжения бикарбонатом – добавление его непосредственно в диализный раствор. Однако растворы, содержащие бикарбонат и не содержащие CO_2 , имеют высокие pH, при котором кальций и магний осаждаются. По этой причине невозможно хранить содержащий бикарбонатный буфер диализный раствор в одном пакете. Вариант двухкамерного пакета, описанного ранее для снижения ПДГ, может быть использован для включения бикарбоната в раствор для перитонеального диализа. Раствор, содержащий кальций, магний, небольшое количество кислоты и другие электролиты, размещается в одной камере, а содержащий бикарбонат раствор помещается в другую. Перед использованием растворы двух камер смешиваются вместе, и небольшое количество кислоты из раствора с кальцием и магнием реагирует с бикарбонатом, образуя угольную кислоту и CO_2 , что поддерживает pH в конечном растворе в физиологическом диапазоне, кальций и магний остаются в растворе. Этот процесс очень похож на приготовление бикарбонатного гемодиализного раствора из набора из двух компонентов концентрата.

Имеются, по меньшей мере, три коммерчески доступные системы с двумя камерами. Растворы Balance компании «Фрезениус» используют только лактат в качестве буфера. Двухкамерные пакеты применяются для ограничения образования ПДГ при стерилизации содержащего глюкозу компонента при низком pH. В растворах «Физионил» (Physioneal) компании «Бакстер», содержащих бикарбонат и лактат, двухкамерные системы используются как для ограничения образования ПДГ, так и собственно ради применения бикарбоната. Растворы «Бикавера» (Bicavera) компании «Фрезениус» содержат только бикарбонат без лактата и аналогично используются ради применения бикарбоната, а также резко снижают образование ПДГ (табл. 22.1).

Поскольку эти двухкамерные системы обеспечивают физиологический или почти физиологический уровень pH после смешивания и содержат резко уменьшенное количество ПДГ, теоретически они являются более биосовместимыми в сравнении с растворами с pH около 5,5. Существовала надежда, что биосовместимые растворы обеспечат лучшую сохранность функции перитонеальной мембраны, включая ультрафильтрацию. Также выражалась надежда, что они улучшат защитные функции брюшины со снижением частоты перитонитов, а также приведут к снижению уровня ПДГ в крови и к лучшему сохранению остаточной функции почек; все это могло бы транслироваться в улучшение выживаемости методики ПД и пациентов.

Существуют свидетельства, что каждая из этих систем эффективна в исключении болей при заливке. Однако это осложнение встречается менее чем у 5% пациентов при использовании и стандартных растворов. В отношении других более важных исходов результаты рандомизированных контро-

ТАБЛИЦА
22.1

Типичные составы доступных растворов для перитонеального диализа (ммоль/л)

	Производитель	Осмотический		Na (ммоль/л)	Ca (ммоль/л)	Mg (ммоль/л)	Лактат (ммоль/л)	Бикарбонат (ммоль/л)	Число камер
		pH	агент						
Дианил PD1	Бакстер	5,5	Глюкоза	132	1,25	0,75	35	0	1
Дианил PD4	Бакстер	5,5	Глюкоза	132	1,75	0,25	40	0	1
Stay safe 2/3/4	FMC	5,5	Глюкоза	134	1,25	0,5	35	0	1
Stay safe 17/18/19	FMC	5,5	Глюкоза	134	1,75	0,5	35	0	1
Нутринил	Бакстер	6,5	Аминокислоты	132	1,25	0,25	40	0	1
Экстранил	Бакстер	5,5	Айкодекстрин	132	1,75	0,25	40	0	1
Физионил 35	Бакстер	7,4	Глюкоза	132	1,75	0,25	10	25	2
Физионил 40	Бакстер	7,4	Глюкоза	132	1,25	0,25	15	25	2
Баланс	FMC	7,4	Глюкоза	134	1,25 / 1,75	0,5	35	2,5	2
Бикавера	FMC	7,4	Глюкоза	134	1,25 / 1,75	0,5	0	34	2

Названия могут различаться в регионах.

Все глюкозосодержащие растворы доступны в трех концентрациях (1,36; 2,27 и 3,86% глюкозы — эквивалентно 1,5; 2,5 и 4,25% декстрозы как моногидрата глюкозы).

Для конвертации ммоль/л Ca в мг/дл умножать на 4.

Для конвертации ммоль/л Mg в мг/дл умножать на 2,43.

FMC — Fresenius Medical Care, Фрезениус Медикал Кеа.

лируемых исследований противоречивы. В исследовании balANZ показано значимое снижение частоты перитонитов при использовании системы «Баланс» (Balance), но это не подтверждено в других исследованиях, и результаты метаанализов негативны (Johnson, 2012; Cho, 2014). Некоторые исследования демонстрировали лучшую сохранность остаточной функции почек, но в них отмечалась также менее эффективная ультрафильтрация, вызывая сомнения, не относится ли эффект сохранения остаточной функции почек при использовании новых растворов просто к последствиям гиперволемии (Davies, 2013). Рандомизированные исследования были недостаточно мощными для заключений и долгосрочной выживаемости пациентов или методики ПД. Биосовместимые растворы широко используются в Европе и части Азии, но очень мало – в Северной Америке и в других частях света – отчасти из-за отсутствия устойчивых свидетельств в их пользу, отчасти из-за высокой стоимости.

4. **Концентрации электролитов в диализных растворах.** Концентрации электролитов в диализных растворах мало различаются у разных производителей. Стандартные прописи растворов трех крупных международных производителей представлены в табл. 22.1. Они не содержат калия, а уровень натрия составляет, как правило, 132–134 ммоль/л. Более высокий уровень натрия приводил бы к менее эффективному его удалению диффузией. Более низкий уровень натрия предлагался для увеличения его выведения, но это потребовало бы увеличить концентрацию глюкозы для поддержания осмолярности.

С распространением использования карбоната или ацетата кальция в качестве препаратов, связывающих фосфаты, все чаще стали использоваться растворы, содержащие 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль/л) кальция, вместо содержащих 3,5 мЭкв/л (1,75 ммоль/л) с целью снижения частоты гиперкальциемии, которая иногда связана с пероральным приемом солей кальция и витамина D. Такой подход также защищает от развития адинамической болезни кости, которая ранее была часта у пациентов на ПД. Однако более низкий уровень кальция в перитонеальных растворах связан с более высоким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме. Как правило, перитонеальные растворы содержат 1,0 или 0,5 ммоль/л магния, что иногда может привести к дефициту последнего.

5. **Неглюкозные растворы.** Преимущества глюкозы как осмотического агента состоят в том, что это обычное вещество, относительно безопасное, недорогое, а также является источником калорий. Существует, однако, представление, что введение больших количеств глюкозы в перитонеальную полость располагает пациента к гипергликемии, дислипидемии, ожирению, и возможно, к повреждению перитонеальной мембраны в долгосрочном плане как непосредственно, так и в результате воздействия ПДГ с образованием конечных продуктов гликирования. Глюкоза не очень эффективна у лиц с высокими транспортными свойствами брюшины, что может привести к неадекватной ультрафильтрации.

- а. **Айкодекстрин.** Это широко используемый раствор на основе полимера глюкозы. Раствор изоосмолярный и индуцирует ультрафильтрацию за счет онкотического давления (Mistry, 1994). Абсорбция полиглюкозы происходит только через лимфатические сосуды, и поэтому она значительно медленнее в сравнении с глюкозой. Соответственно, онкотическое давление и результирующая ультрафильтрация поддерживаются значительно

дольше, чем для глюкозы. Поэтому главным показанием для использования айкодекстрина являются длинные ночные задержки при ПАПД или дневные задержки при АПД – особенно – у пациентов с несостоятельностью ультрафильтрации. Как правило, раствор используется один раз в день, поскольку он не эффективнее глюкозного раствора при коротких заливках. Использование айкодекстрина связано с нефизиологическим уровнем мальтозы и мальтотириозы в крови, что не сопоставлено с какими-то токсичными эффектами. Повышенный уровень мальтозы влияет на результаты определения глюкозы в крови дегидрогеназа-пирроквинолинквиноновым методом, поскольку он выявляет и глюкозу, и мальтозу в крови. Уровень глюкозы в крови у пациентов, получающих айкодекстрин, следует определять другими методами. Кроме того, использование айкодекстрина связано с транслокационной гипонатриемией (вследствие перемещения бедной натрием жидкости из клеток в межклеточное пространство). Измеренный уровень амилазы может оказаться заниженным из-за взаимодействия метаболитов айкодекстрина с часто используемыми наборами для определения амилазы.

В рандомизированных исследованиях было показано, что айкодекстрин улучшает ультрафильтрацию и показатели водного баланса, хотя артериальное давление снижалось неубедительно (Davies, 2003). Показано также, что улучшается контроль гликемии, снижается набор веса тела, в меньшей степени проявляются липидные аномалии, связанные с нагрузкой глюкозой (Cho, 2013; Li, 2013). Недостатком применения раствора являются дополнительные расходы, редкие кожные реакции и редкие эпизоды стерильных перитонитов.

- b. **Растворы с аминокислотами.** Эти растворы используются в качестве нутриционной поддержки, поскольку к концу задержки продолжительностью от четырех до шести часов аминокислоты по большей части абсорбируются (Jones, 1998). Исследования показали их умеренную эффективность у пациентов с недостаточностью питания (Lo, 2003). Раствор обладает довольно эффективной осмолярностью (в сравнении с раствором с 1,36% глюкозой), но может применяться только 1 раз в день, поскольку в больших количествах вызывает тенденцию к ацидозу, а также к росту уровня мочевины. Эти побочные эффекты могут быть компенсированы пероральным приемом ошелачивающих препаратов и увеличением дозы диализа соответственно.
6. **Стерильность и содержание следовых металлов.** Приготовление растворов для перитонеального диализа тщательно регулируется чтобы обеспечить бактериологическую безопасность и очень низкие концентрации следовых металлов в конечном продукте.
7. **Температура диализного раствора.** Диализные растворы обычно нагреваются до температуры тела перед заливкой. Они могут заливаться при комнатной температуре, но при этом может происходить неприятное понижение температуры тела и ощущаться озноб. Лучший метод нагревания растворов – это использование специального плоского нагревателя или печки. Часто используются микроволновые печи, но большинством производителей они не рекомендуются, так как при этом могут образовываться «горячие зоны», особенно в магистральных. При использовании микроволновой печи следует соблюдать большую осторожность, чтобы не перегреть диализный рас-

твор, поскольку это может привести к химическим изменениям глюкозы и к дискомфорту при заливке. Кроме того, случайное вскипание раствора в ограниченном пространстве может привести к взрыву. Методы нагревания, связанные с полным погружением пакетов с раствором в воду, также не рекомендуются из-за риска загрязнения.

- В. Система магистралей.** Пакет с диализным раствором соединяется с перитонеальным катетером при помощи пластиковых трубок, называемых набором передающих магистралей («transfer set», а также иногда «giving set» – подающими магистральями). Существует три основных типа магистралей, каждый из которых требует своего особого метода проведения процедуры обмена. В рамках данного обсуждения мы будем называть эти системы прямой магистралью, У-образной магистралью и двойным пакетом. Отметим, что некоторые магистрали подсоединяются к катетеру через короткий удлинитель катетера или адаптер (см. ниже).

1. **Прямая магистраль.** В настоящее время эта система используется редко, что связано с высокой частотой перитонитов при ее применении. Однако краткое ее описание полезно для понимания, откуда произошли более современные системы.

- а. **Внешний вид.** Прямая магистраль – это просто пластиковая трубка, один конец которой соединяется с перитонеальным катетером, а другой – с пакетом с диализным раствором. Все обмены выполняются соединением и последующим отсоединением магистрали от пакета. Соединение осуществляется при помощи острого наконечника, или спайка (spike), или Люеровского замка (Luer lock).

- б. **Процедура обмена.** Диализ выполняется следующим образом.

- 1) Диализный раствор заливается по силе тяжести.
- 2) Пустой пакет и магистраль закатывается и хранится в кармашке, прикрепленном на теле пациента.
- 3) Время задержки, как правило, от 4 до 8 часов.
- 4) Пакет раскатывается и размещается на полу. Диализат сливается в пакет. После этого пакет отсоединяется и уничтожается.
- 5) Новый пакет присоединяется к магистрали при помощи наконечника или Люеровского замка.
- 6) В перитонеальную полость заливается свежий диализный раствор.

Каждые несколько месяцев переходная трубка (удлинитель катетера) заменяется. Переходная трубка продолжительного использования позволяет производить ее смену через 6 месяцев.

2. **У-образная магистраль** (рис. 22.2)

- а. **Внешний вид.** Это У-образный участок пластиковой трубки, которая стволовым концом присоединяется к удлинителю катетера при проведении каждого обмена. Во время обмена приносящая и уносящая ветви «У» присоединены к пакету со свежим диализатом и к сливному пакету соответственно. Иногда сливным пакетом является пустой пакет, использованный при предыдущем обмене. Как правило, У-образная магистраль присоединяется к катетеру не напрямую, а через короткий (15–24 см) адаптер или удлинитель, который оказывается вставленным между катетером и стволовым концом У-образной магистрали. Эта удлиняющая трубка часто неправильно называется передающей магистралью (transfer set), но в этой главе данный термин зарезервирован за трубкой, которая

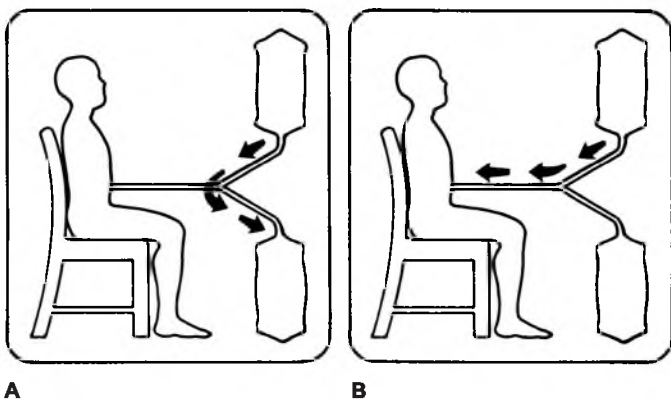


РИСУНОК 22.2. Использование процедуры «промывка перед заполнением» на У-образной системе магистралей. **А:** Небольшое количество свежего диализного раствора сливается прямо в сливной пакет (или перед, или сразу после слива диализата из перитонеальной полости). Это смывает бактерии, которые могли быть внесены в ветвь У-системы, ведущей к новому пакету в момент соединения. **В:** Свежий раствор заливается через промывное соединение. При использовании системы с двойным пакетом целью процедуры «промывка перед заполнением» остается только удаление остатков воздуха из магистралей

соединяет пакет с раствором и сливной пакет с удлинителем катетера или с катетером. Удлинитель катетера исключает необходимость многократного пережимания катетера и связанный с этим риск повреждения катетера.

б. Процедура обмена

- 1) Наконечник/замок: пакет со свежим диализным раствором присоединяется к приносящей ветви У-образной магистралей с помощью наконечника или Люеровского замка.
- 2) Соединение: стволовой конец У-образной магистралей соединяется с адаптером/удлинителем катетера.
- 3) Слив: ствол и уносящая ветвь освобождаются от зажимов, и использованный диализат сливается из перитонеальной полости в сливной пакет.
- 4) Промывка: при пережатом стволе магистралей примерно 100 мл свежего раствора из нового пакета проливается через приносящую ветвь в уносящую ветвь и тем самым в сливной пакет.
- 5) Заливка: уносящая магистраль пережимается, а ствол открывается, и перитонеальная полость заполняется диализным раствором из нового пакета.
- 6) Отсоединение: после этого У-образная магистраль отсоединяется от удлинителя катетера.

У-образная магистраль была разработана, чтобы освободить пациента от необходимости оставаться подсоединенным к магистралей и пустому пакету в промежутке между обменами. Уже первые исследования выявили более важное преимущество – частота перитонитов при переходе с прямых магистралей на У-образные значительно

снизилась. Считается, что это происходит благодаря процедуре «промывка перед заполнением»¹, которая используется при заполнении магистралей. Бактерии, которые могут быть внесены при соединении, вымываются при промывке У-образной магистрали в пустой сливной пакет, а не попадают в перитонеальную полость пациента, как при использовании прямой магистрали. Кроме того, поскольку магистрали и пакет отсоединены от пациента в период между обменами, место выхода катетера и туннель в меньшей степени подвергаются механическим воздействиям. Это может привести к уменьшению числа эпизодов микротравм места выхода катетера и туннеля и тем самым к урежению их инфицирования. Последнее, в свою очередь, может уменьшить частоту перитонитов. Благодаря меньшей частоте перитонитов и удобству для пациента, связанному с возможностью отсоединять систему между обменами, У-образные магистрали активно вытесняли прямые магистрали как метод выбора с середины 80-х годов.

3. Системы с двойными пакетами

- а. Внешний вид.** Эти системы являются вариантом У-образной магистрали, в котором пакет с раствором исходно присоединен к приносящей ветви «У»; аналогично сливной пакет также заранее присоединен к уносящей ветви, и единственное соединение, которое необходимо сделать пациенту, – это между магистралью и переходной трубкой / удлинителем катетера. Процедура «промывка перед заполнением» по-прежнему проводится, но ее целью остается лишь удаление из магистрали остатков воздуха, а не предотвращение контаминации перитонеальной полости, поскольку отсутствует необходимость соединять систему с пакетом.

В настоящее время это наиболее популярная система благодаря простоте в использовании и благодаря свидетельствам о даже более низкой частоте перитонитов при ее применении, чем для стандартных У-образных магистралей (Kiernan, 1995).

б. Процедура обмена

- 1) Соединение: пациент подсоединяет новую систему к переходной трубке / удлинителю катетера.
- 2) Слив: ствол и уносящая ветвь освобождаются от зажимов, и использованный диализат сливается из перитонеальной полости в сливной пакет.
- 3) Промывка: ствол пережат, а приносящая ветвь открывается переламыванием ломкой вставки внутри трубки; затем 100 мл диализного раствора проливается из свежего пакета в сливной для удаления воздуха из трубок.
- 4) Заливка: уносящая ветвь пережимается, ствол освобождается от зажима, и свежий диализный раствор поступает в перитонеальную полость.
- 5) Отсоединение: все ветви пережимаются, а система отсоединяется от удлинителя катетера.

- с. Различные коннекторы для перитонеального диализа.** За годы существования перитонеального диализа было разработано большое количество коннекторов и сопутствующих устройств в попытках снизить возможность бактериального

¹ «flush before filling».

загрязнения при осуществлении соединения между катетером и магистралью или между магистралью и пакетом.

1. Соединение между катетером и магистралью (или удлинителя катетера с магистралью)

- a. **Коннектор катетера.** В ранней истории ПАПД простой пластиковый вставляющийся коннектор использовался для соединения катетера с магистралью. Полоток пластикового коннектора и случайное рассоединение были частыми эпизодами, которые приводили к перитонитам. Для предотвращения подобных проблем был разработан специальный титановый коннектор с Люеровским замком. Титан был избран из-за малого веса и устойчивости к растворам, содержащим электролиты. Разработанный для легкого обращения и прочного соединения, новый продукт функционировал очень хорошо. В настоящее время доступны аналогичные коннекторы из более плотного пластика.
 - b. **Система для быстрого соединения – отсоединения.** С приходом отсоединяемых U-образных магистралей и систем с двойными пакетами потребность в простом, но асептическом соединении катетера с магистралью (или удлинителя катетера с магистралью) возросла. В настоящее время доступны большое число новых коннекторов, разработанных для этой цели. Как правило, они включают устройство типа Люер-Лок, соединение с утолщенным отверстием и импрегнированный йодом колпачок для минимизации риска контаминации. Усовершенствованное устройство «стей сейф»² от компании FMC³ регулирует заполнение и дренаж, а также обеспечивает соединение с удлинителем катетера.
- 2. Соединение магистрали с контейнером (пакетом).** С распространением систем с двойными пакетами технологии для облегчения соединения между магистралью и контейнером с перитонеальным диализным раствором стали менее востребованы, однако некоторые из них все еще используются, далее следует их краткое описание.
- a. **Дизайн наконечника и порта.** Дизайн наконечника и порта является самой старой и простой системой, используемой для присоединения магистрали к контейнеру с диализным раствором. Такое соединение осуществляется введением заостренного пластикового наконечника, расположенного на конце магистрали в порт на контейнере с диализным раствором.
 - b. **Коннекторы с легким замком.** Введение наконечника в порт контейнера трудно для многих пациентов, поскольку требует довольно хорошего зрения, пальпаторного восприятия и силы. Ошибки могут привести к контаминации и последующим перитонитам. Поэтому наконечники заменены во многих системах на Люеровские замки или системы винтового типа, что упрощает соединение. Модифицированные формы включают в себя отграниченные от окружающего пространства в углублениях каналы для протекания растворов для предотвращения случайного загрязнения, резервуар, который можно заполнить антисептиком (например, повидон-йод), и силиконовые кольца для обеспечения плотного соединения.

II. АВТОМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ. АПД в настоящее время – это настолько же распространенная модальность перитонеального диализа, как и ПАПД, а в

² «Stay Safe»

³ Fresenius Medical Care

некоторых странах, включая США, большинство пациентов на перитонеальном диализе лечатся таким образом. Традиционно метод разделяется на постоянный циклический перитонеальный диализ (ПЦПД) с дневной заливкой и ночной интермиттирующий перитонеальный диализ (НИПД) с «сухим днем», хотя и комбинированный режим циклической терапии ночью с несколькими обемами днем также часто используется (рис. 22.3). При ПЦПД пациент носит в перитонеальной полости диализирующий раствор в течение всего дня, но не производит обмены и не присоединен к магистрали. В ночное время пациент подсоединяется к автоматическому циклеру, который меняет диализные растворы в перитонеальной полости три или более раз за ночь. Утром пациент с последней введенной дозой диализного раствора в перитонеальной полости отсоединяется от циклера и свободен

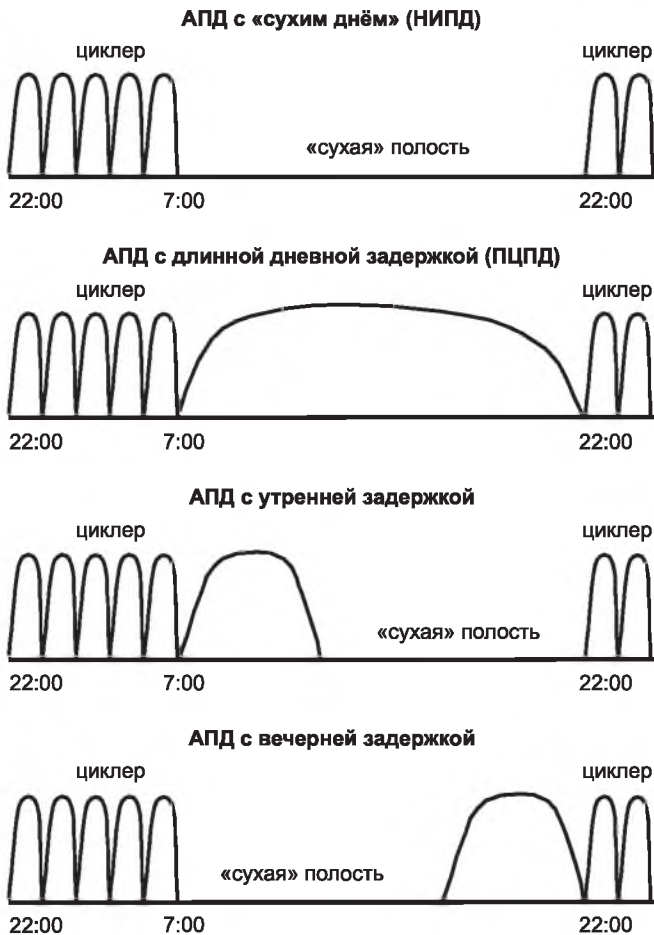


РИСУНОК 22.3. Визуальное представление типовых ПАПД и АПД, а также гибридных режимов

для обычной дневной активности. При НИПД пациент сливает диализат полностью по окончании циклов, и таким образом, перитонеальная полость остается «сухой» в течение дня. Из-за отсутствия длительной дневной задержки клиренсы при НИПД обычно ниже, чем при ПЦПД, но этот режим может быть показан в случае сохранности остаточной функции почек или при механических противопоказаниях к вертикальному положению тела при наличии раствора в полости (например, протечки, грыжи, боли в спине).

А. Циклеры. Существуют аппараты, которые автоматически проводят циклы заливки и слива диализного раствора в перитонеальную полость и из нее. Современные циклеры не используют силу тяжести, применяются гидравлические насосы для перекачивания раствора из 3-, 5- или 6-литровых пакетов в заполняющий пакет и оттуда – в перитонеальную полость. В заполняющем пакете раствор нагревается перед заливкой. С помощью датчиков давления, зажимов и таймеров циклеры регулируют время заливки, задержки и слива диализных растворов и предотвращают переполнение перитонеальной полости.

Современные модели циклеров достаточно малы и легки, чтобы можно было положить их в большую сумку и взять с собой в поездку. Современный дизайн и компьютерная технология делают их простыми в настройке и управлении. Пациент обычно устанавливает только время начала лечения, объем растворов, время задержки и длительность диализа или желаемое время окончания сеанса. Циклер рассчитывает расписание обменов, измеряет объем ультрафильтрата, оптимизирует время слива и заливки, измеряя скорость потока и переходя от слива к заливке при прекращении потока, не ожидая заранее установленного времени. Он также проверяет, не произошла ли остановка потока из-за обструкции. Некоторые модели используют «карту памяти» для программирования циклера и для регистрации фактически проведенного лечения.

Исключительно важной функцией является возможность использовать для последней заливки утром раствор из отдельного пакета (так называемая «опция последнего пакета»), так как часто требуется, чтобы этот раствор, остающийся в полости брюшины в течение дня, имел более высокую концентрацию глюкозы, чем при остальных обменах. В настоящее время эта опция используется для заливки альтернативных растворов, таких как айкодекстрин и аминокислотные растворы, на длительную дневную задержку.

Как правило, пациент проводит 8–10 часов подключенным к циклеру. Объемы заливки обычно составляют от 1,5 до 3,0 литра, а число циклов – от трех до десяти за ночь. При АПД часто возможно использование больших объемов заливки в сравнении с ПАПД благодаря более низкому интраперитонеальному давлению в положении лежа. Большие объемы заливки улучшают клиренс и иногда ультрафильтрацию (благодаря более медленной абсорбции глюкозы). Общий объем используемого диализного раствора составляет от 8 до 18 литров.

В. Диализные растворы. Для АПД используются те же растворы, что и для ПАПД. Основная часть циклов выполняется из магистрали многососкового коллектора, к которому можно одновременно присоединить до восьми пакетов с диализным раствором, для того чтобы обеспечить процедуру раствором на всю ночь. Общее количество пакетов (и, соответственно, стоимость) можно уменьшить, используя большие контейнеры, содержащие 3–5 литров диализного раствора, хотя подвешивание их может стать проблемой для пожилых и ослабленных пациентов. Поскольку некоторые циклеры могут питаться от двух и более па-

кетов одновременно, соответствующим выбором концентраций глюкозы в пакетах можно легко получить промежуточные концентрации глюкозы (например, в диапазоне между концентрациями в коммерчески доступных пакетах). Растворы с низким содержанием ПДГ (как лактатные, так и бикарбонатно-лактатные) доступны в больших пакетах, удобных для АПД, тогда как растворы с чистым бикарбонатом – нет. Растворы с аминокислотами иногда используются для нутритивной поддержки и снижения экспозиции глюкозе. Однако доля абсорбции аминокислот из пакета существенно ниже из-за значительно более коротких обменов при АПД в сравнении с ПАПД. Айкодекстрин обычно не назначают при АПД за исключением опции «последнего пакета».

С. Соединения при АПД

3. **Системы подающих магистралей.** Одна система пластиковых трубок служит для присоединения нескольких пакетов к циклеру и подсоединения циклера к пациенту. Постоянно разрабатываются более короткие, простые и дешевые системы магистралей.
4. **Присоединение катетера к системе магистралей.** Подсоединение катетера к системе магистралей должно осуществляться каждый вечер, а разъединение – каждое утро. Раньше у многих пациентов имелся стандартный коннектор с Люеровским замком на конце перитонеального катетера. Процедура подсоединения катетера к системе магистралей была обременительной, поскольку требовала стерильных условий и длительной антисептической обработки щеткой. Этот более старый коннектор был заменен на новую, быстро соединяемую – рассоединяемую систему, которая не требует ручной дезинфекции и поэтому более проста в использовании. Большинство этих систем подходят к системам магистралей для ПАПД, что дает пациенту возможность при желании пользоваться ПАПД (например, во время путешествия).
5. **Присоединение системы магистралей к контейнерам.** Для присоединения многососковой магистрали к контейнерам с диализными растворами используется стандартные соединения наконечник–порт или коннекторы с Люеровским замком. Ирония состоит в том, что этот шаг исчез из ПАПД при переходе на двойные пакеты, но вернулся при расширяющемся применении АПД. Для минимизации риска контаминации новые циклеры позволяют проводить промывку магистрали после этого соединения. Для того чтобы помочь пациенту на АПД выполнить соединение между системой магистралей и контейнером, можно использовать ту же технологию, что применяют пациенты на ПАПД с ослабленным зрением, артритом и нейропатией (см. выше).

- D. **Приливной перитонеальный диализ (ППД).** Этот вариант АПД был разработан для оптимизации клиренса растворенных веществ путем сохранения значительного объема диализного раствора в полости брюшины на протяжении всей процедуры диализа. Считается, что это обеспечит диффузионный клиренс на протяжении всего периода циклического лечения. Первоначально перитонеальная полость заполняется раствором как можно больше – настолько, чтобы не вызвать дискомфорта у пациента. Объем зависит от размера тела и сложения пациента, обычно составляя 2–3 литра. Когда технология ППД вводилась, типичный приливной объем составлял 50% объема заливки. Например, если использовалась заливка в 2 литра, приливной объем составлял 1 литр, последующий дренаж также составлял 1 литр, и так далее. Клиренсы при ППД разочаровали исследователей, при использовании обычных объемов растворов они не отличались от таковых при стандартном режиме АПД. Увеличение клиренсов можно было

продемонстрировать только при использовании высокообъемного ППД с использованием более 20 литров растворов, но эта практика не стала распространенной из-за высокой стоимости и неудобства. В настоящее время типичным основанием для назначения ППД является стремление избежать аппаратных тревог при низком объеме дренажа у пациентов с плохой функцией катетера или болей в конце фазы слива. Исходя из этого, циклеры позволяют индивидуализировать приливной объем, который обычно составляет 75–85% объема заливки. Циклы при ППД весьма короткие: при общей продолжительности менее 60 минут собственно задержка может составлять только 10–40 минут. Перитонеальная полость полностью освобождается от раствора только к концу сеанса, но возможно освобождение каждый третий или четвертый цикл, чтобы избежать накопления ультрафильтрата, приводящего к прогрессивно растущему объему в период задержки раствора. После этого полость остается пустой до следующего сеанса, или в полости может быть оставлен диализный раствор.

1. **Технические проблемы.** Классический высокообъемный ППД несет в себе ряд технических проблем, из-за чего трудно рекомендовать его для рутинного использования. Поэтому в настоящее время используется в основном низкообъемный ППД.

- a. **Перитонеальный катетер.** Для классического высокообъемного ППД перитонеальный катетер должен обеспечивать отличный ток при заливке и сливе, поскольку поток при дренировании должен составлять 180–200 мл/мин. Напротив, низкообъемный ППД используется для предотвращения аппаратных тревог из-за медленного дренирования вследствие плохой функции катетера.
- b. **Стоимость.** У взрослых преимущества ППД в отношении клиренса выявляются только при использовании 20–30 литра диализного раствора ежедневно, а это очень дорого.
- c. **Расчет ультрафильтрации.** Объем ультрафильтрации должен быть рассчитан и добавлен к объему слива при каждом обмене, иначе перитонеальный объем будет прогрессивно увеличиваться. ППД лучше выполняется на циклерах последних моделей, в которых переключение со слива на заливку может осуществляться по достижению определенного объема слива. Когда достигается предустановленный объем слива (например, 1,5 литра), аппарат тут же переключается со слива на заливку 1,5 литров свежего диализного раствора. Эта система радикально отличается от большинства циклеров предыдущих моделей, где периоды слива и заливки регулировались установкой таймеров, а не по объему.
- d. **Перепополнение.** Риск перепополнения перитонеальной полости с последующим развитием симптоматики подъема интраперитонеального давления выше при ППД, чем при обычном АПД, возможно, потому, что ППД часто используется при субоптимальном функционировании катетера (Cizman, 2014). Некоторые циклеры имеют установки системы безопасности для обеспечения полного дренирования дневной заливки перед началом циклического лечения, а также исключения прогрессирующего накопления ультрафильтрата в ходе лечения (Blake, 2014).

III. **АПД С ДНЕВНЫМИ ОБМЕНАМИ.** Даже АПД с дневной задержкой раствора в полости не обеспечивает адекватных клиренсов у некоторых пациентов при утрате остаточной функции почек. Могут понадобиться дополнительные обмены в течение дня, поскольку обычная для ППД дневная 14–16-часовая задержка не увеличивает

клиренс после первых 4–6 часов диализа. Дополнительные обмены могут улучшить и ультрафильтрацию, поскольку единственная дневная задержка на целый день слишком продолжительна для эффективной чистой ультрафильтрации. Действительно, у многих пациентов, особенно у высоких транспортеров, одна задержка с глюкозой на целый день приводит к существенной чистой резорбции жидкости. Дополнительный дневной обмен можно выполнять с использованием стандартного набора для ПАПД, но это повышает стоимость за счет растворов и магистралей и может быть неудобно для пациентов.

Альтернативная стратегия предлагает использование магистралей циклера для дополнительного(ых) обмена(ов). Пациент возвращается к циклеру после полудня или вечером, вновь подсоединяется к системе магистралей, сливает диализат, который находился в перитонеальной полости с утра, и затем заливает раствор из контейнера большого объема, который будет использоваться при проведении циклов ночью. Затем пациент отсоединяется от системы и может присоединиться к ней вновь или для проведения еще одного обмена, или для начала сеанса циклического лечения ночью. Эта возможность достигается видоизменением системы магистралей, позволяющим выполнять повторное подсоединение и отсоединение, или просто использованием колпачков для защиты окончаний системы магистралей и адаптера в период их рассоединения. Эта стратегия, которую иногда описывают как использование циклера в качестве «стыковочного узла», легко осуществима с помощью циклеров нового поколения и является более дешевой, так как нет необходимости в дополнительной системе магистралей, а используемый диализный раствор получают из более экономичных пакетов большого объема. Дополнительным преимуществом является то, что систему может настроить для пациента родственник или медперсонал. Однако для работающих пациентов необходимость возвращаться к циклеру вне периода циклического лечения может оказаться недостатком, и в таких случаях предпочтительнее ручной обмен пакетом для ПАПД.

Для ряда пациентов вторая дневная задержка не требуется с точки зрения достижения клиренса, но длинная дневная задержка приводит к резорбции жидкости. В этих условиях систему магистралей циклера можно использовать для дневного более раннего слива без последующей заливки (рис. 22.3). Обычная альтернативная тактика в этих условиях – применение айкодекстрина, который поддерживает адекватный онкотический градиент на протяжении 16-часовой задержки.

Ссылки и рекомендованная литература

- Blake PG. Drain pain, overfill, and how they are connected. *Perit Dial Int.* 2014; 34: 342–344.
- Brown EA, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2948–2957.
- Cho Y, et al. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1899–1907.
- Cho Y, et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3: CD007554.
- Cizman B, et al. The occurrence of increased intraperitoneal volume events in automated peritoneal dialysis in the US: role of programming, patient user actions and ultrafiltration. *Perit Dial Int.* 2014; 34: 434–442.
- Davies SJ. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with automated peritoneal dialysis: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005; 67: 1609–1615.
- Davies SJ. What has balANZ taught us about balancing ultrafiltration with membrane preservation? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1971–1974.
- Davies SJ, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2338–2344.
- Feriani M, et al. Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 195–202.

- Johnson DW, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1097–1107.
- Jones M, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 761–767.
- Kiernan L, et al. Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis- related infections with different «Y-tubing» exchange systems. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 5: 1835–1838.
- Li PK, et al. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1889–1900.
- Li PK, et al. Comparison of double-bag and Y-set disconnect systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized prospective multicenter study. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 535–540.
- Lo WK, et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 173–183.
- Mistry CD, et al. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int*. 1994; 46: 496–503.
- Rippe B, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int*. 2001; 59: 348–357.
- Rodriguez AM, et al. Automated peritoneal dialysis: a Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 2335–2340.
- Tranaeus A; for Bicarbonate/Lactate Study Group. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution—clinical benefits. *Perit Dial Int*. 2000; 20: 516–523.
- Williams JD, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int*. 2004; 66: 408–418.

Успех перитонеального диализа как метода заместительной почечной терапии зависит от наличия у пациента функционирующего перитонеального доступа. В настоящее время доступ обеспечивается катетером, который проходит сквозь переднюю брюшную стенку и служит контролируемой кожно-перитонеальной фистулой. Схожее в принципе с созданием артериовенозной фистулы для гемодиализа, формирование перитонеального доступа должно учитывать ряд характерных для пациента факторов, которые могут повлиять на функцию потока, прочность и устойчивость к осложнениям.

I. ТИПЫ КАТЕТЕРОВ. Основываясь на дизайне и назначении, перитонеальные катетеры можно разделить на катетеры для острого диализа и катетеры для хронического диализа.

A. Катетеры для острого диализа

1. **Жесткие катетеры без муфты.** Выполненные из относительно жесткого пластика, эти катетеры представляют собой прямые или слегка изогнутые трубки с большим количеством отверстий на интраперитонеальном сегменте. Все катетеры для острого диализа имеют общий внешний вид: прямая или слегка изогнутая относительно плотная трубка с несколькими боковыми отверстиями на дистальном конце. Установка осуществляется чрескожной пункцией с использованием внутреннего стилета. Из-за риска инфекции срок использования катетера ограничен тремя днями. Если ожидается короткий период перитонеального диализа или терапию надо начинать до установки катетера для хронического диализа, временный жесткий катетер остается актуальной опцией. Катетеры доступны в наборах, включающих также соединительную трубку и скальпель.
2. **Мягкие катетеры с муфтой.** Большинство хронических катетеров, обсуждаемых в следующем разделе, могут использоваться в качестве острых и обычно доступны в наборах, содержащих необходимые материалы для установки у постели пациента с использованием пункционной иглы и проводника с удаляемым интродьюсером. Если предполагается, что перитонеальный диализ будет длиться дольше нескольких дней, следует изначально устанавливать хронический катетер, где это возможно. С учетом тренда использовать в качестве хронических катетеры с двумя муфтами, одной из актуальных областей применения катетеров с одной муфтой может быть острый перитонеальный доступ. В сравнении с жесткими катетерами мягкий катетер с одной муфтой может быть оставлен в брюшной полости неопределенно долго, но

его легче устанавливать и удалять, чем катетер с двумя муфтами. При долгорочном диализе, если позволяет состояние пациента, следует всегда рассматривать возможность установки катетера с двумя муфтами.

- В. Катетеры для хронического диализа.** В настоящее время все катетеры для хронического диализа изготовлены из силикона – материала, хорошо зарекомендовавшего себя как биосовместимый и биоустойчивый. Небольшая часть катетеров ранее изготавливалась из полиуретана, но с 2010 года эти катетеры недоступны. Хотя доля продолжающих функционировать полиуретановых катетеров быстро снижается, важно выделять таких пациентов из-за тенденции к увеличению риска нарушения целостности катетера, особенно в результате воздействия полиэтиленгликоля или этанола, содержащихся в антибактериальных мазях и кремах, часто используемых для профилактики инфекции места выхода катетера. Полиуретановые катетеры можно узнать по перманентному присоединению к адаптеру катетера, по темной окраске катетера после нескольких лет использования.

Рис. 23.1 показывает расположение катетера по отношению к структурам брюшной стенки. Хронические катетеры, как правило, снабжены двумя дакроновыми (полиэфирными) муфтами, хотя удлиненные катетеры могут содержать и три муфты. Две муфты предназначены для лучшей иммобилизации катетера в брюшной стенке. Глубокую муфту часто располагают в мышце для более плотной фиксации катетера. Поверхностная муфта располагается на глубине 2–4 см от места выхода. Правильно позиционированная поверхностная муфта служит эффективным барьером для проникновения кожной инфекции, а также препятствием для продольного движения катетера в результате внешних воздействий (которое может способствовать проникновению бактерий).

Интраперитонеальный сегмент катетера имеет скрученный или прямой конец с торцевым и боковыми отверстиями. Не было показано различий в функционировании скрученных или прямых катетеров. Рандомизированные исследования с небольшим числом пациентов по сравнению этих типов катетера дали им эквивалентные оценки, и достоверность выводов недавних метаанализов, отдавших преимущество прямым катетерам, остается дискутабельной.

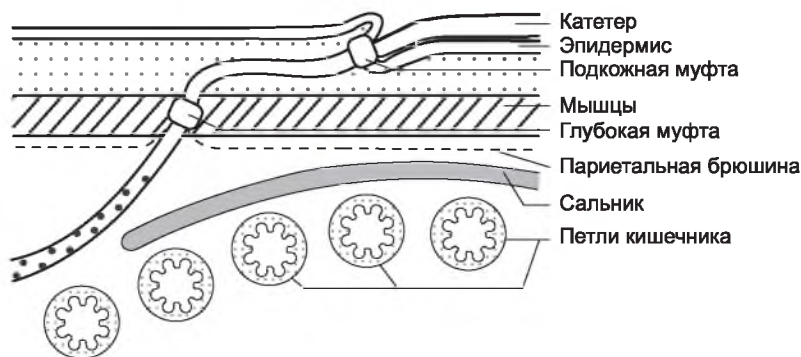


FIGURE 23.1. Schematic of a coiled-tip Tenckhoff peritoneal catheter showing its proper relationship to adjacent anatomical structures

Частота дискомфорта при заливке выше из-за прямого действия струи раствора из кончика катетера. Скрученные катетеры дают лучшее распределение заливаемого диализирующего раствора.

Современные катетеры всех производителей содержат в себе белую рентген-контрастную полосу для облегчения рентгеновской визуализации. Полоска также может использоваться при установке катетера для исключения закручивания или перегиба катетера. Большинство катетеров для взрослых имеют внутренний диаметр 2,6 мм; один катетер с диаметром 3,5 мм можно идентифицировать по голубой рентген-контрастной полоске. Хотя *in vitro* поток раствора через катетер с большим просветом выше, это не так очевидно для условий *in vivo*. Важно знать внутренний просвет катетера для исключения ошибок при смене адаптера, приводящих к риску случайного рассоединения.

1. **Стандартные перитонеальные катетеры.** Скрученные или прямые катетеры Тенкхоффа и их варианты «с лебединой шеей» – с предварительно изогнутым сегментом в виде арки между муфтами – представлены на рис. 23.2 А, В. Эти четыре типа катетеров составляют большинство используемых в мире. Основное различие состоит в том, что скрученное окончание и предварительно сформированный изгиб катетера увеличивают его стоимость. Стандартный катетер можно устанавливать по любой методологии имплантации.
2. **Удлиненные катетеры из двух частей.** Первоначально разработанные как пререстеральные, удлиненные катетеры состоят из абдоминальной части с одной муфтой и подкожного расширения с одной или двумя муфтами, которая присоединяется с помощью титанового коннектора и служит для выведения места выхода катетера на верхней части грудной клетки (рис. 23.2 С). Катетер используется для расположения места выхода на груди или спине. Абдоминальная часть устанавливается по любой методике имплантации. Подкожное расширение катетера устанавливается по сосудистому проводнику или аналогичному устройству, поставляемому производителем.
3. **Альтернативный дизайн катетера.** Модификации базового катетера Тенкхоффа создавались для разрешения проблем с прилеганием тканей, миграции кончика катетера и перикатетерными протечками. Вариант Ореопулоса–Зеллермана¹ (западный Торонто) – катетер с прямым окончанием дополнен двумя дисками на конце в попытке отодвинуть петли кишечника и сальник от боковых отверстий (рис. 23.2 D). Катетер Ди Пауло² разработан, чтобы увлечь кончик катетера в малый таз по силе тяжести добавлением вольфрамового утяжелителя (рис. 23.2 E). Катетеры Ореопулоса–Зеллермана и Миссури³ имеют дакроновый фланец, присоединенный к шарiku ниже в связке с глубокой муфтой (рис. 23.2 F). В версии Миссури фланец и шарик расположены под углом 45°. Фиксация брюшины между фланцем и шариком к фасции прямой мышцы разработана для снижения частоты перикатетерных протечек. Установка фланца под углом рассчитана на ориентацию катетера в сторону малого таза. Никакая из альтернативных конфигураций не продемонстрировала преимущества перед катетером Тенкхоффа, но их использование увеличивает стоимость и затрудняет установку.

¹ Oreopoulos–Zellerman

² Di Paolo

³ Missouri

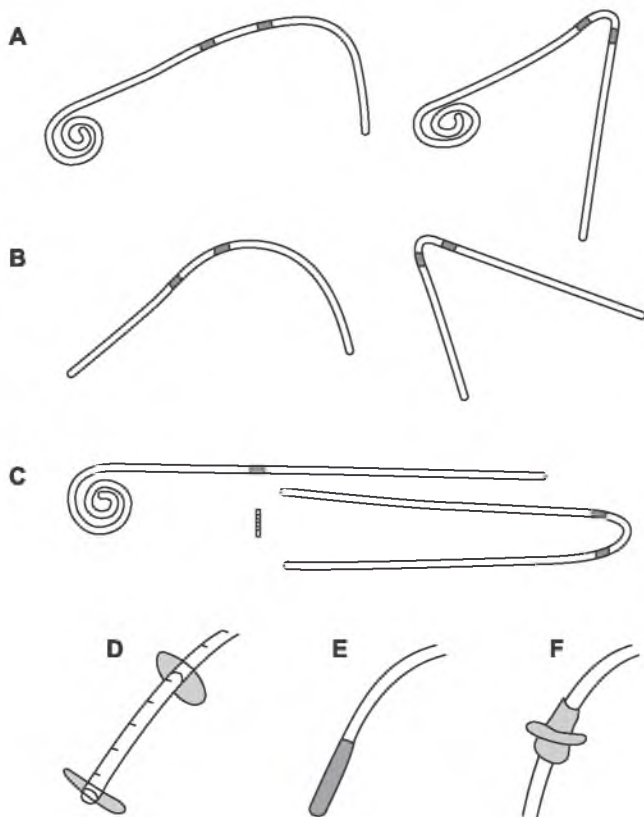


РИСУНОК 23.2. Представлены типичные катетеры для перитонеального диализа и альтернативные дизайны: А – катетер Тенкоффа с завитком, двумя муфтами и прямым или изогнутым («лебединая шея») межмуфтовым сегментом; В – катетер с прямым кончиком, двумя муфтами и прямым или изогнутым («лебединая шея») межмуфтовым сегментом; С – удлиненный катетер с завитком, с одномуфтовой абдоминальной частью и двухмуфтовой удлиняющей частью с изогнутым («лебединая шея») межмуфтовым сегментом, титановый коннектор; D – прямой катетер с силиконовыми дисками; E – прямой катетер с вольфрамовым утяжелением. F – фланец и шарик прилегают к глубокой муфте

II. ВЫБОР КАТЕТЕРА

А. Факторы, связанные с пациентом, влияющие на выбор катетера. Нереалистично надеяться, что для пациентов различной комплекции, телосложения и медицинского состояния подойдет единственный тип катетера. Выбор катетера осуществляется на основании расположения линии ремня, кожных стигмов и складок, наличия шрамов, состояния кожи, недержания мочи, физических ограничений, гигиенических привычек, рода занятий. Исходное рассмотрение нескольких типов катетера требуется для выбора типа перитонеального доступа, отвечающего специфическим нуждам пациента и обеспечивающего максимальную гибкость в выборе места выхода катетера. Рис. 23.3 представляет соответствующие возможности. Для пациентов, носящих ремень выше пупка, оптимальным

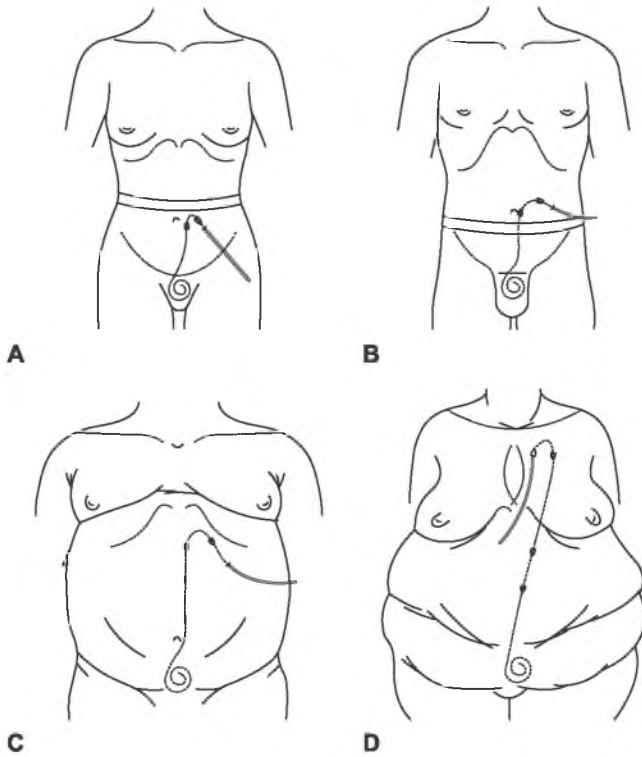


РИСУНОК 23.3. Практическое применение основных разработок: А – изогнутый катетер (с «лебединой шеей») с направленным вниз местом выхода при установке катетера ниже высоко расположенной линии ремня; В – прямой межмуфтовый сегмент катетера с латерально направленным местом выхода при установке катетера выше низко расположенной линии ремня; С – удлинение катетера с местом выхода в верхней части живота у пациентов с ожирением и округлым животом, кожными складками внизу живота или с недержанием; D – удлинение катетера с местом выхода в верхней части грудной клетки для пациентов с тяжелым ожирением, множественными абдоминальными кожными складками, или с кишечными стомами или недержанием

является использование катетера с «лебединой шеей» для расположения места выхода ниже линии ремня. Для пациентов, носящих ремень ниже пупка, лучше подойдет катетер с прямым сегментом между муфтами, выводящим место выхода латерально выше линии ремня. Пациенты с большим животом, тяжелым ожирением со свисающими кожными складками, наличием стомы, недержания кала или мочи, опрелостями, или желающие принимать глубокие ванны являются идеальными кандидатами для удлиненных катетеров с местом выхода в верхней части живота или престернально.

- В. Предоперационное картирование по трафарету.** Некоторые производители предлагают трафареты для наиболее типичных дизайнов катетера. Хорошо подготовленные трафареты представляют критическую информацию о дизайне катетера, включая расстояния между муфтами и завитком, предлагая конфигурацию подкож-

ного туннеля и рекомендуемое расположение места выхода по отношению к поверхностной муфте. Дополнительной характеристикой хорошо разработанного трафарета является возможность ориентироваться на анатомические опорные точки, такие как симфиз (представляющий переднюю верхнюю границу малого таза), и анатомическую среднюю линию тела. Шаблон позволяет точно воспроизводимо связать элементы дизайна катетера с анатомическими ориентирами, для того чтобы определить наилучший дизайн катетера и место введения, чтобы обеспечить оптимальное положение завитка в малом тазу и идеальное положение места выхода.

Рис. 23.4 представляет использование трафарета для места выхода катетера в нижней части живота, верхней части живота и на грудной клетке. Первоначально следует использовать трафарет для предоперационного обследования, когда пациент полностью одет, в положении лежа, сидя и стоя. Затем трафарет используется во время процедуры введения, для того чтобы обозначить или

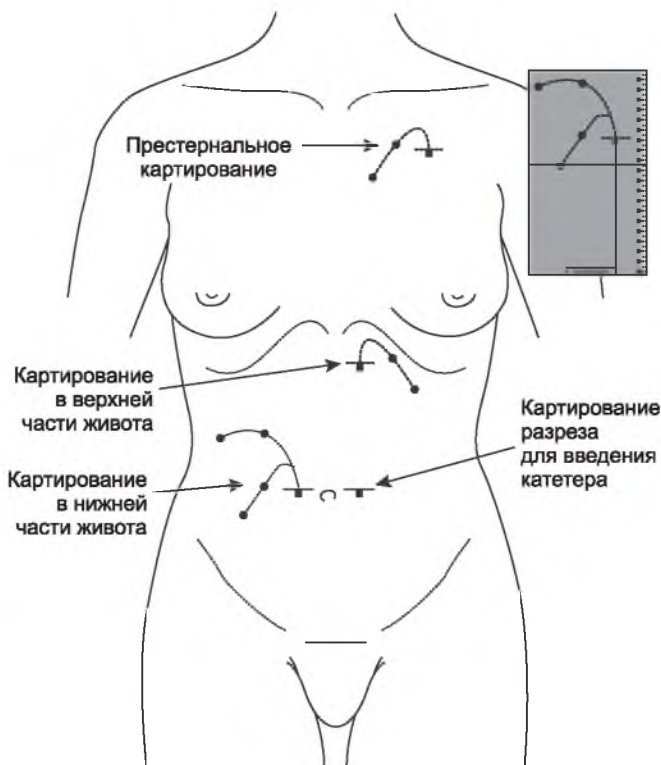


РИСУНОК 23.4. Предоперационное картирование на основе шаблонов для стандартного и для удлиненного катетера. Шаблоны помогают в выборе наиболее подходящего типа катетера и места его введения в брюшную полость, что обеспечивает наилучшее положение кончика катетера в полости, а также оптимальное место выхода катетера с учетом анатомических особенностей пациента

уточнить отметки, сделанные при предоперационном обследовании. Во время предоперационного обследования, когда выбирается оптимальный дизайн катетера, отмечается только будущее место выхода. Перед операцией отмечается вся схема катетера, включая место введения, ход туннеля, места муфт и место выхода катетера.

В ходе предоперационного обследования трафарет используется для отметки места выхода катетера в положении лежа; затем пациент рассматривается в положении сидя и стоя, чтобы оценить, насколько видимо отмеченное место выхода, не противоречит ли оно линии ремня, кожным сгибам или вершинам выступающих кожных складок. Если никакое из отмеченных мест не удовлетворяет хирурга, используется трафарет для верхней части живота или для прерастерального расположения места выхода. Учтите, что некоторые производители представляют непрактичные трафареты, которые демонстрируют только схему разреза для катетера «с лебединой шеей», но не представляют корректное наложение трафарета на брюшную или грудную стенку.

III. Процедура установки катетера

- A. **Наилучшая практика.** Наилучшей практикой является техника или методология, которая, исходя из опыта и исследований, доказала достижение желаемого результата. Наилучшая практика в предоперационной подготовке и установке перитонеального катетера представлена в табл. 23.1 и 23.2. Для гарантии создания успешного и длительно функционирующего перитонеального доступа требуется следование всему комплексу деталей наилучшей практики. Пропуск любого положения может привести к потере перитонеального катетера. Известно, что некоторые варианты техники имплантации не включают в себя все элементы наилучшей практики, например, чрескожный доступ по проводнику по средней линии или размещение глубокой муфты выше уровня фасции. Необходимо, чтобы практикующий врач был предупрежден об отклонениях от рекомендованной практики и наблюдал за потенциальными осложнениями, которые могут возникнуть из-за таких отклонений. Кроме того, некоторые из перечисленных положений наилучшей практики не применяются при установке катетеров для острого диализа без муфты.
- B. **Катетеры для острого диализа без муфты.** Полуэластичные катетеры для острого диализа устанавливаются чрескожной пункцией с использованием внутреннего стилета. Разрез кожи 1 см по средней линии или парамедианно производится

23.1

Наилучшая практика подготовки пациентов перед установкой катетера для ПД

- Предоперационная оценка для выбора оптимального типа катетера и места выхода катетера
- Подготовка кишечника за сутки до операции: 2 литра раствора полиэтиленгликоля, клизма или слабительные свечи
- Душ в день операции с мытьем живота и груди мылом с хлоргексидином
- Бритье кожи в зоне операции, предпочтительно электрической бритвой
- Опорожнить мочевой пузырь перед операцией; альтернативно – установка катетера Фолея
- Однократная предоперационная доза антибиотика профилактически (эффективного в отношении стафилококка)

ТАБЛИЦА
23.2

Наилучшая практика при установке катетера для ПД

- Персонал в операционной — в стерильных костюмах, масках, перчатках и шапочках
- Операционное поле обрабатывается хлоргексидин-глюконатом, повидон-йодом или другими антисептиками и ограничивается стерильными салфетками
- Катетер промывается стерильным физиологическим раствором, воздух удаляется из дакроновой муфты выдавливанием между пальцами при погружении в физраствор
- Катетер вводится парамедианно через прямую мышцу живота
- Глубокая муфта располагается внутри или ниже прямой мышцы
- Кончик катетера направляется в малый таз
- Катетер промывается для подтверждения удовлетворительного функционирования
- Место выхода катетера на кожу ориентируется вбок или вниз (но не вверх)
- Инструмент для создания подкожного туннеля не должен превышать по диаметру катетер
- Разрез на коже должен быть минимальным — достаточным только для проведения катетера
- Подкожная муфта размещается на глубине 2–4 см от места выхода
- Катетер не подшивается к коже в месте выхода
- Переходная трубка (удлинитель) подсоединяется к катетеру в ходе операции
- Место выхода укрывается, и катетер иммобилизуется неокклюзивной повязкой

примерно на 2,5 см ниже пупка. Гемостатический зажим используется для прохождения до фасции. Стиллет вводится в катетер до появления его кончика. Глубина введения катетера контролируется захватывающими катетер со стилетом большим и указательным пальцем. Пока пациент напрягает брюшную стенку, катетер со стилетом вводится крутящими движениями под постоянным контролем сопротивления до внезапного его исчезновения, указывающего на проникновение в брюшную полость. Пациенту предлагается расслабить брюшную стенку. Удерживая катетер на месте, стиллет выдвигают на несколько сантиметров, чтобы «спрятать» его кончик. Катетер мягко продвигают в малый таз, не двигая стилет, пока не будет достигнута необходимая глубина. Стиллет убирают, и к катетеру присоединяется соответствующий набор. Шов или держатель катетера используют, чтобы зафиксировать его. Альтернативно перитонеальную полость можно заполнить диализным раствором перед введением катетера-стиллета. Игла для создания плевроперитонеума при лапароскопии (игла Вереша⁴) или венозная игла 16G–18G вводится в перитонеальную полость через описанный выше разрез для предварительного заполнения полости раствором.

- C. **Катетеры для хронического перитонеального диализа.** Методы установки катетеров для хронического диализа включают в себя технику введения по чрескожному проводнику (осуществляемого вслепую или под визуальным контролем), лапароскопически ассистируемую YTES технику, открытую хирургическую и лапароскопическую методики. Альтернативно методики могут включать установку удлинителя катетера для выведения места выхода катетера в удаленную от места входа зону или погружение наружной части катетера под кожу для последующей экстернализации и начала диализа по возникновению необходимости. Ниже представлен обзор этих методик.

⁴ Veress

1. **Установка катетеров слепой чрескожной пункцией** осуществляется с использованием модификации техники Сельдингера. Удобство этого подхода состоит в том, что его можно осуществить у постели больного под местной анестезией с использованием заранее упакованного полного набора, включающего и диализный катетер. Брюшная полость заполняется 1,5–2 литрами диализного раствора через иглу интродьюсера 18G, устанавливаемого через 1,5–2 см разрез ниже пупка или парамедианно. Альтернативно может быть использована игла Вереша. Проводник проводится через иглу в перитонеальную полость и направляется в сторону ретровезикального пространства. Игла удаляется. Расширитель с окружающим футляром продвигается сквозь фасцию по проводнику. Проводник и расширитель удаляются. Надвигаемый на стилет диализный катетер проводится внутри футляра в малый таз. После введения глубокой муфты футляр извлекается. Глубокая муфта проводится до уровня фасции.

Дополнительное проведение рентгеноскопии позволяет подтвердить расположение иглы в перитонеальной полости наблюдением за потоком вводимого контрастного раствора вокруг петель кишечника. Ретровезикальное пространство идентифицируется по скоплению контраста в соответствующем месте. Проводник и катетер проводятся к этому месту. Аналогично может применяться и ультразвуковое исследование. Остальная часть процедуры проводится так же, как и при слепом методе. Хотя рентгеноконтрастная полоска на катетере позволяет увидеть конечную конфигурацию катетера, по ней нельзя оценить близость спаек и сальника. Техника чрескожного введения по проводнику обычно оставляет глубокую муфту катетера снаружи от фасции. После проверки тока раствора катетер проводится по подкожному тоннелю к выбранному месту выхода.

2. **Процедура УТЕС.** Эта процедура является лапароскопически ассистируемой техникой установки катетера. Трояк 2,5 мм с окружающей пластиковой муфтой вводится чрескожно в перитонеальную полость через парамедианный разрез. Обтуратор троакара удаляется, визуально через 2,2-мм лапароскоп подтверждается вход в перитонеальную полость. Лапароскоп удаляется, и 0,6–1,5 л воздуха накачивается в брюшную полость шприцем или ручным насосом. Лапароскоп вновь вводится, и окружающая канюля с пластиковой муфтой под зрительным контролем направляется в свободную зону внутри перитонеальной полости. Лапароскоп и канюля удаляются, оставляя расширяемую пластиковую муфту для слепого введения катетера по стилету в выбранную зону. Пластиковая муфта удаляется, и глубокая муфта катетера продвигается во влагалище прямой мышцы. После проверки тока раствора катетер по подкожному тоннелю проводится к избранному месту выхода.
3. **Открытая хирургическая установка.** Выполняется парамедианный разрез через кожу, подкожные ткани и переднюю фасцию прямой мышцы. Нижележащие мышечные волокна раздвигаются до задней фасции. Небольшое отверстие создается в задней фасции и брюшине для проникновения в перитонеальную полость. Круговой шов накладывается вокруг отверстия. Катетер по прямо-му внутреннему стилету проводится через разрез в малый таз. Несмотря на то что процедура открытая, катетер продвигается главным образом по ощущениям, то есть вслепую. Стиллет частично удаляется, когда глубокая муфта достигает задней фасции. Когда достигается удовлетворительное положение муфты, стиллет удаляется полностью, а круговой шов затягивается. Для того

чтобы кончик катетера оставался ориентированным к малому тазу, катетер должен проходить по прямой мышце в крайне удаленном направлении. Катетер выходит через переднюю фасцию как минимум на 2,5 см краниальнее уровня шва вокруг глубокой муфты. Внимание к деталям расположения кругового шва и места выхода через переднюю фасцию важно для исключения перикатетерных протечек и грыж. Катетер проводится по подкожному тоннелю к избранному месту выхода после проверки удовлетворительности тока жидкости.

4. **Лапароскопическая методика.** Лапароскопия обеспечивает минимально инвазивный подход при полной визуализации перитонеальной полости во время имплантации катетера. Преимуществом лапароскопической установки катетера является возможность использовать сопутствующие процедуры, что существенно улучшает функционирование катетера. Проведение катетера через прямую мышцу под лапароскопическим контролем по длинному мышечно-фасциальному тоннелю ориентирует катетер в сторону малого таза и ограничивает миграцию его кончика. Обнаруженные элементы сальника, прилежащие к кончику катетера, могут быть выведены из малого таза и зафиксированы к брюшной стенке (оментопексия). Спайки, которые снижают эффективность дренажа, можно рассечь. Интраперитонеальные структуры, которые присасываются к кончику катетера во время интраоперационного теста на дренирование, создавая эффект сифона, могут быть лапароскопически резецированы, включая сальниковые придатки сигмовидной кишки и маточных труб. Ранее не выявленные грыжи брюшной стенки можно обнаружить и ушить во время процедуры имплантации катетера.

Через пункцию боковой стенки живота в месте, удаленном от точки введения катетера, брюшная полость заполняется газом по игле Вереша для создания интраперитонеального рабочего пространства. Вводится лапароскопический порт и лапароскоп. Под лапароскопическим контролем катетер вводится через вторую точку прокола и располагается в мышечно-фасциальном тоннеле, ориентированном в сторону малого таза. Некоторые вариации техники используют третий лапароскопический порт для введения лапароскопических щипцов, помогающих процессу создания тоннеля. Кончик катетера направляется в малый таз под визуальным контролем. Глубокая муфта катетера располагается в прямой мышце, непосредственно ниже передней фасции. Круговой фасциальный шов накладывается вокруг катетера на уровне передней фасции для минимизации перикатетерных протечек. Лапароскоп оставляется в полости до успешного проведения теста на дренирование. После завершения всех вспомогательных процедур катетер проводится подкожно до избранного места выхода.

5. **Специальные процедуры по доступу**
 - a. Абдоминальный сегмент состоящего из двух частей удлинненного катетера можно имплантировать любой из описанных выше методик. Второй разрез выполняется поблизости от планируемой точки выхода в верхней части живота, прерастерально или позади от места выхода. Шаблон является ценным инструментом в определении точки разреза и места выхода. Измеренное расстояние между разрезом для входа в брюшную полость и вторым разрезом используется для расчета, какая длина катетера будет отрезана от одного или обоих сегментов, для того чтобы точно сопоставить расстояние. Обрезанные сегменты соединяются титановым коннек-

тором, и соединенный катетер проводится по туннелю по поверхности фасции от места входа в брюшную полость до удаленного места выхода из туннеля. Удлиненный катетер затем проводится от второго разреза до места выхода катетера при помощи стилета.

- б. **Погружение катетера.** Погруженный катетер называют «артериовенозная фистула перитонеального диализа». Катетер имплантируется задолго до намеченного времени использования, для того чтобы дать ему время созреть в подкожном ложе до начала диализа (рис. 23.5). Заживление после установки катетера проходит в стерильном окружении под кожей без риска контаминации, как в случае присутствия раны в месте выхода. Плотные ткани врастают в муфту. Считается, что отсутствие образования биопленок снижает риск связанных с катетером перитонитов. Другим важным преимуществом техники погружения катетера является готовность пациента к заблаговременной установке катетера для перитонеального диализа. Пациенту нет нужды беспокоиться об уходе за катетером до появления потребности в диализе. При установке погруженного катетера можно избежать установки сосудистых катетеров и временно-

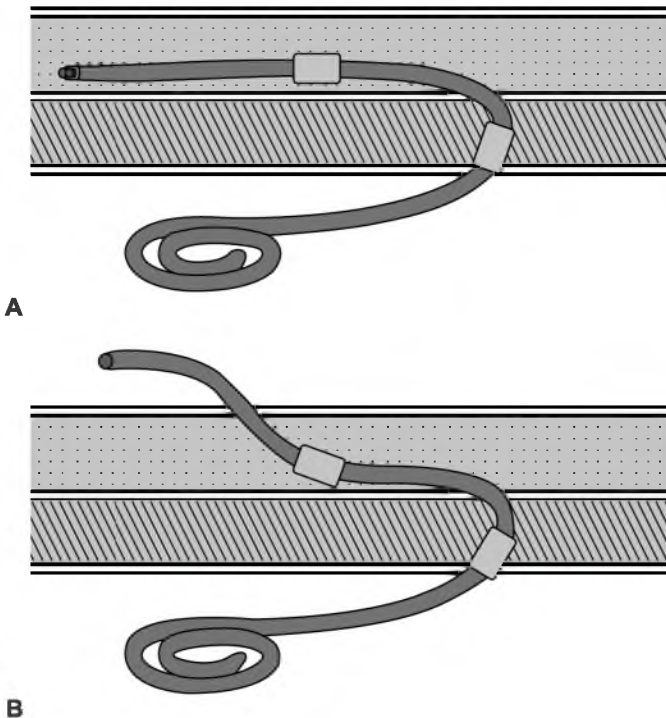


РИСУНОК 23.5. Стратегия использования погружения катетера: А – наружный сегмент катетера погружается под кожу во время установки катетера; В – наружный сегмент катетера извлекается из-под кожи, когда возникает потребность в начале диализа

го гемодиализа. При необходимости катетер просто извлекается из-под кожи, и пациент начинает диализ с полных объемов, без необходимости вводного периода. Техника погружения позволяет более эффективно следовать хирургической тактике имплантации, благодаря отсутствию экстренности проводимой операции. Недостатком техники погружения является необходимость двух вмешательств (имплантация и извлечение) и риск проведения ненужного вмешательства в случае изменения состояния пациента.

Погружение катетера может быть включено в любую технику имплантации с использованием любых катетеров. Катетер своевременно извлекается через будущее место выхода непосредственно перед использованием. Рубец служит ориентиром, где проводить извлечение. После подтверждения приемлемого функционирования катетера он промывается гепарином и погружается в подкожную ткань. Для минимизации риска гематомы и облегчения последующего извлечения катетер следует расположить под кожей линейно или с плавным изгибом при помощи стилета, не скручивая его в подкожный карман. Техника погружения не должна использоваться, если ожидаемое время до диализа меньше 4 недель. Извлечение погруженного катетера проводится в операционной. Катетеры погружались на срок от месяцев до нескольких лет, после чего немедленное функционирование достигалось в 85–93% случаев. В целом 94–99% катетеров успешно использовались после радиологической или лапароскопической ревизии нефункционирующих катетеров.

IV. НАЧАЛО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАТЕТЕРА

- A. **Острые катетеры.** Нет специфической тактики начала использования острых катетеров. Поскольку они используются немедленно, существует немного возможностей. Некоторые авторы предлагают постепенно увеличивать объем заливки.
- B. **Хронические катетеры.** Не существует специальных свидетельств о преимуществах какого-то подхода к началу перитонеального диализа. Далее следуют некоторые положения.
 1. **Промывание катетера.** Проведение послеоперационного промывания при медленном использовании катетера не предполагается (см. секцию VII.A).
 2. **Плановый старт диализа.** По возможности проведение обменов следует отложить на 2 и более недель после установки катетера, чтобы обеспечить заживление и предотвратить протечки. После этого может начинаться или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, или автоматизированный диализ. Объем заливки может возрасть во вводном периоде. Использование автоматизированного перитонеального диализа без функции последней заливки на протяжении нескольких недель помогает снизить риск протечек. В период заживления катетера пациенту предлагают ограничить физическую активность на 4–6 недель, особенно связанную с повышением внутрибрюшного давления.
 3. **Неотложный старт диализа.** В литературе растет число свидетельств в пользу возможности неотложного старта (меньше двух недель после установки катетера). В некоторых исследованиях частота протечек не была существенно выше, чем при плановом старте. Более того, неотложный старт перитонеального диализа представляет собой альтернативу для тех пациентов, которым иначе пришлось бы начинать терапию гемодиализом на центральном венозном катетере. При хирургической установке катетера, обеспечивающей

плотную фиксацию в брюшине, возможно его немедленное использование. Катетер, установленный чрескожно, также может использоваться немедленно, однако из-за большого риска протечек возможность такого подхода следует оценить с учетом опыта центра.

Не существует стандартного режима диализа, назначаемого у пациентов при неотложном старте, однако большинство исследователей описывают подход с постепенным увеличением объема заливки, предполагающий начальный объем около одного литра с увеличением на 250–500 мл в неделю. Проведение лечения в положении пациента лежа минимизирует риск протечек диализирующего раствора из-за повышения внутрибрюшного давления. Показано, что при корректной хирургической установке катетера полные объемы заливки могут назначаться немедленно, как и при плановом начале, пациентам советуют ограничивать физическую активность на 4–6 недель для лучшего заживления.

V. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- A. **Предбрюшинное расположение.** При введении острого катетера без муфты стилет может не проникнуть в перитонеальную полость; полужесткий катетер может непреднамеренно оказаться введенным в предбрюшинное пространство. Аналогично непреднамеренное предбрюшинное расположение катетера может произойти при установке хронического катетера по проводнику или игле Вереша. В этом случае введение диализного раствора очень медленное и часто болезненное. Объем дренирования минимален, и раствор окрашен кровью. В этом случае следует дренировать максимально возможное количество раствора, удалить катетер и установить его в другом месте.
- B. **Окрашивание дренируемого раствора кровью.** Помимо ситуации с предбрюшинным расположением катетера окрашивание кровью дренируемого раствора может произойти при повреждении сосудов брюшной стенки или мезентериальных. Раствор обычно очищается при продолжении диализа.
- C. **Серьезные осложнения.** Значительное окрашивание сливаемого раствора, падение гематокрита или признаки шока указывают на повреждение крупного сосуда. Обычно требуется срочная лапаротомия. Необъяснимые полиурия и глюкозурия указывают на случайную пункцию мочевого пузыря. Если игла проникла в петлю кишечника, введение диализирующего раствора будет сопровождаться болью и немедленными позывами к дефекации. В случае подозрения на небольшое повреждение кишечника острым катетером или иглой иногда возможно только удалить катетер или иглу и тщательно наблюдать пациента, проводя внутривенное лечение антибиотиками. Повторное введение катетера следует отложить на несколько дней – до тех пор, пока не станет ясно, что осложнений в результате повреждения кишечника не произошло. Незамеченное повреждение кишечника может проявить себя появлением содержимого кишечника или газа в диализате или водянистой диареей с высоким содержанием глюкозы. Часто требуется хирургическое вмешательство. Если планируется хирургическое вмешательство, полезно оставить катетер на месте, так, чтобы точку перфорации было легче определить.

- VI. **ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.** Двумя наиболее частыми причинами прекращения диализа и утраты перитонеального катетера являются механические и инфекционные осложнения. Раннее адекватное вмешательство позволит успешно возобновить

диализ, предотвратить удаление катетера и в случае утраты катетера минимизировать время до возобновления перитонеального диализа.

А. Механические осложнения. Механические осложнения включают в себя перикатетерные протечки, боли при заливке и дренаже, нарушение дренажной функции и миграцию кончика катетера.

1. **Перикатетерные протечки.** Это осложнение обычно связано с техникой имплантации, временем начала диализа и состоянием тканей передней брюшной стенки. При старте диализа подкожные протечки могут происходить в месте введения катетера и обычно проявляют себя появлением жидкости в месте введения катетера или его выхода. Сомнительные протечки можно подтвердить по высокому содержанию глюкозы в просачивающейся жидкости. Откладывание начала диализа на 10–14 дней после установки катетера минимизирует риск образования протечки. Временное прекращение диализа на 1–3 недели обычно приводит к спонтанному разрешению ранней протечки. Значительные ранние протечки могут указывать на несостоятельность кругового шва или технические ошибки и требуют немедленного исследования. Протечки через место выхода или место введения катетера оставляют пациента под риском развития туннельной инфекции и перитонита. Следует применять профилактическое назначение антибиотиков. Персистирующие протечки требуют замены катетера.

Поздние перикатетерные протечки вызываются перикатетерными грыжами или скрытыми туннельными инфекциями с отсоединением муфты от окружающих тканей. Частота развития перикатетерных грыж сильно зависит от расположения и прочности фиксации глубокой муфты. На париетальной поверхности брюшины мезотелий выстилает поверхность катетера до глубокой муфты. Если глубокая муфта расположена вне мышечной стенки или муфта смещается из-за слабости прикрепления фасции, перитонеальная выстилка распространяется по поверхности фасции, создавая условия для образования псевдогрыжи и перикатетерной протечки. Если брюшная стенка слабая, тракт может расширяться и формировать истинную грыжу. Большая часть поздних протечек и перикатетерных грыж наилучшим образом лечится заменой катетера.

2. **Боли при заливке.** Боли при заливке диализирующего раствора обычно наблюдаются у начинающих диализ пациентов, часто являются преходящими и спонтанно разрешаются за несколько недель. Персистирующие боли при заливке обычно связаны с кислотностью стандартных лактат-содержащих растворов (рН 5,2–5,5). Использование растворов с бикарбонат-лактатным буфером (рН 7,0–7,4) может разрешить боли. Если такие растворы недоступны, для снятия связанных с инфузией кислого раствора болей может потребоваться добавление в раствор бикарбоната (4–5 ммоль/л). Альтернативно можно попытаться использовать 1–2% раствор лидокаина (5 мл на литр) для устранения дискомфорта при заливке.

Другими причинами связанных с диализом болей являются гипертонический раствор глюкозы, длительно хранившиеся растворы, избыточное растяжение полости брюшины или отклонение в температуре диализата. В сравнении с диализными катетерами с завитком прямые катетеры связаны с большей частотой механических болей при заливке, вызванных струей диализата. Нарушение расположения катетера с кончиком напротив абдоминальной стенки или окружение катетера тканями может привести к появ-

лению болей как при заливке, так и при сливе. Медленная заливка катетера и неполный дренаж может уменьшить симптомы. Однако при персистировании болей или дисфункции катетера (с или без нарушения его расположения) следует рассмотреть чреспросветные манипуляции с катетером или лапароскопическое исследование.

3. **Боли при дренаже.** Боли при дренаже являются частыми, особенно в конце дренирования и в начале использования перитонеального диализа. Когда интраперитонеальные структуры присасываются к кончику катетера во время дренажа, это вызывает прилипание катетера к исключительно чувствительной париетальной брюшине. Боли часто иррадиируют в область промежности. Боли при дренировании являются более частой проблемой при автоматизированном диализе вследствие гидравлического присасывания перитонеальной мембраны. Имплантация катетера слишком низко по брюшной стенке может смещать катетер глубоко в малый таз, что приводит к болям при дренировании из-за близкого прилегания органов малого таза к кончику катетера. Аналогично запоры, сопровождающиеся давлением кишечника на катетер, могут способствовать тяжести симптоматики. Боли при дренировании иногда разрешаются со временем или в результате лечения запоров. Если они постоянные, их можно облегчить, избегая полного дренирования. У пациентов на автоматизированном диализе этому помогает приливной режим. В резистентных случаях можно попробовать провести репозицию катетера, но даже это не всегда разрешает проблему.
4. **Нарушение дренирования.** Дренажная дисфункция катетера обычно проявляется нарушениями слива. При этом объем слива существенно меньше объема заливки при отсутствии свидетельств перикатетерной протечки. Нарушения дренажа обычно происходят вскоре после установки катетера. Но также могут развиваться во время или после эпизода перитонита, как и в любой другой период существования катетера. Выявление и лечение типичных причин дисфункции катетера изложены ниже.
 - а. **Запоры и задержка мочи.** Наиболее частой причиной нарушения дренажа являются запоры. Растянутая толстая кишка может блокировать боковые отверстия катетера или сместить кончик катетера в позицию, где дренаж ухудшается. Сдавление катетера растянутым мочевым пузырем встречается реже. Рентгенография брюшной полости помогает увидеть переполненный кишечник и смещение катетера. Запоры лечатся пероральным применением слабительных, например, 40% сорбитол по 30 мл каждые два часа до достижения эффекта. Раствор полиэтиленгликоля (2 литра), принятый за 4–6 часов, обычно эффективен в случаях устойчивых запоров. Стимулирующие слабительные, такие как бисакодил и солевые клизмы, следует резервировать для рефрактерных случаев, поскольку химическое или механическое раздражение слизистой толстой кишки способствует трансмуральной миграции бактерий и развитию перитонита.
 - б. **Перегиб катетера.** Механический перегиб катетера обычно сопровождается двусторонней обструкцией. Рентгенография живота помогает в выявлении перегиба катетера. Может потребоваться репозиция или замена катетера.
 - с. **Фибриновые сгустки.** При появлении фибриновых сгустков следует добавлять гепарин в диализат. Гепарин более полезен профилактически, чем терапевтически, поскольку предотвращает образование фибриновых

сгустков и увеличение существующих тромбов. При произошедшей обструкции промывка катетера гепарином обычно неэффективна в восстановлении функции.

Если дренажная функция не разрешается при помощи гепарина, можно попробовать тканевой активатор плазминогена (тПА). При неудаче в отмывке катетера от отложений внутри него с помощью раствора используется введение тПА по протоколу, описанному в табл. 23.3. Если обструкция катетера произошла из-за фибринового тромба, восстановление функции при помощи тПА происходит почти в 100% случаев. По соображениям экономии доза тПА рассчитывается по внутреннему объему катетера. Однако не сообщалось о побочных эффектах при использовании больших доз или при повторных введениях.

- d. **Манипуляции с катетером при нарушении дренажа.** Если лечение запора или фибринолитическая терапия оказались безуспешными в восстановлении дренажной функции и исключены задержка мочи и перегиб катетера, возможно, обструкция произошла из-за окутывания сальником или другими прилежащими внутриперитонеальными структурами. Вмешательства для разрешения обструкции катетера в настоящее время, как правило, проводятся при помощи радиологических или лапароскопических методик.

ТАБЛИЦА 23.3 Протокол тромболиза обтурированного перитонеального катетера при помощи активатора тканевого плазминогена (тАП)

Общий объем раствора для введения в катетер (вместе с переходной трубкой)

Размеры катетера для взрослых		Объем катетера (мл) ^a	Общий объем с переходной трубкой (Baxter) ^b	Общий объем с удлинителем (Fresenius) ^b
Внутренний диаметр (см)	Длина (см)			
0,26 ^c	42	2,2	4,2	4,7
0,26 ^c	57	3,0	5,0	5,5
0,26 ^c	62	3,3	5,3	5,8
0,35 ^d	62	6,0	8,0	8,5

Протокол

1. Аспирируйте содержимое катетера, чтобы удалить остатки повидон-йода из переходной трубки
2. Введите в катетер медленно непрерывно 110% расчетного объема тАП (1 мг/1 мл)
3. Оставьте раствор в катетере на 60 минут
4. Аспирируйте раствор из катетера
5. С помощью шприца 60 мл энергично введите в катетер физиологический раствор, чтобы убедиться в проходимости катетера и удалить фибриновые сгустки
6. Повторите процедуру, если катетер остался обтурированным

^a Объем = $\pi r^2 h$; $\pi = 3,14$, r = радиус просвета катетера, h = длина трубки.

^b Переходная трубка Baxter (6 дюймов) = 2 мл; удлинитель Fresenius (12 дюймов) = 2,5 мл.

^c Внутренний диаметр стандартных катетеров Тенксофа.

^d Внутренний диаметр катетеров Flex-Neck.

- (1) **Радиологические вмешательства.** Флюороскопические проводники используются для изменения направления и расположения окутанных катетеров. Манипуляции с проводником могут быть затруднительными при использовании катетеров типа «лебединая шея». Избыточные усилия в области подкожного тоннеля могут привести к травмированию и инфекции. Интракатетерные манипуляции не используются при удлинённом катетере из-за его длины.

Рекомендуется перед процедурой профилактически ввести антибиотики. Особое внимание следует уделить антисептике при проведении процедуры. Переходная трубка (удлинитель катетера) отсоединяется с последующей заменой. После манипуляции с катетером восстановление тока по нему контролируется введением раствора при помощи шприца. Часто требуется несколько повторных манипуляций с частотой восстановления функции только в 45–73% случаев. Неудачи во флюороскопических манипуляциях наблюдались почти в 90% случаев, если пациенты имели в анамнезе абдоминальную хирургию или перенесённый перитонит, что позволяет предположить, что наличие спаек является решающим фактором для неудачного исхода манипуляции.

- (2) **Лапароскопическое вмешательство.** Лапароскопия стала неоценимым методом выявления и разрешения обструкции катетера. Поскольку лапароскопия позволяет уверенно определить причину дисфункции катетера и обеспечить проведение соответствующего лечения, она часто рассматривается как следующий шаг после исключения других причин обструкции. Диализный катетер часто может быть использован, чтобы выполнить начальное введение воздуха в брюшную полость, поскольку в большинстве случаев происходит обструкция катетера только на слив. Альтернативно для введения воздуха используется игла Вереша или первый лапароскопический порт вводится прямым проколом брюшной стенки. Осуществляется лапароскопическое обследование брюшной полости в поисках причины обструкции. В зависимости от находок может потребоваться введение дополнительных лапароскопических портов.

Типичной причиной нарушения слива является окутывание катетера салником со смещением катетера из малого таза. Освобождение катетера от салника осуществляется лапароскопическими ножницами. Катетер временно выводится наружу через один из портов для облегчения удаления остатков тканей изнутри катетера. Сальник лапароскопически подшивается в верхней части живота (аментопексия), для того чтобы держать его вдали от катетера. Сальниковые отростки сигмовидной кишки и фимбрии маточных труб могут присасываться к катетеру, вызывая обструкцию. Лапароскопическое иссечение сальниковых отростков и маточных труб предотвращает повторную обструкцию.

Обструкция катетера рубцовыми тканями может исправляться лапароскопическим иссечением адгезий или просто вытягиванием катетера из рубцов, если они ограничены в размерах. Адгезиолизис, особенно после перитонитов, в 30% случаев сопровождается повторным формированием адгезий.

Миграция кончика катетера в позицию с плохой дренажной функцией часто вызывается восстановлением прямой формы изогнутого катетера. Простое репозиционирование катетера приведет к повторной его миграции в высоком проценте случаев. Лапароскопическое подшивание кончика катетера к структурам малого таза дает неприемлемую частоту неудач вследствие эрозии шва. Более надежным подходом является лапароскопическое наложение шва с петлей на надлобковом уровне через абдоминальную стенку вокруг катетера. Петля будет поддерживать направление катетера в сторону малого таза и не затруднит удаление катетера при необходимости.

5. **Экструзия муфты через место выхода.** К эрозии поверхностной муфты через место выхода катетера может приводить размещение муфты слишком близко к поверхности кожи во время установки катетера. Кроме того, избыточный изгиб катетера с прямым межмуфтовым сегментом с целью нисходящего направления катетера может создавать механическое напряжение в катетере. Вместе с близким расположением муфты к поверхности силы восстановления исходной формы изгиба катетера (память формы) могут привести со временем к спрямлению катетера с миграцией поверхностной муфты в направлении к месту выхода. Другой причиной эрозии поверхностной муфты может стать смещение всего катетера из-за слабой фиксации внутренней муфты. Распространение инфекции места выхода до поверхностной муфты может привести к ее отделению от окружающих тканей и к экструзии через место выхода.

Вышедшая на поверхность муфта становится резервуаром для бактерий. В условиях ежедневного раздражения и увлажнения муфты в ходе рутинного ухода за местом выхода наличие этой инфицированной губки нарушает поддержание приемлемой гигиены места выхода. Используя лезвие скальпеля параллельно поверхности муфты, ее можно сбрить последовательным удалением слоев, пока муфта не будет удалена полностью. Лезвие следует часто менять для легкого удаления материала муфты без воздействия на окружающие ткани. Дополнительное внимание следует уделять случаям, когда используется катетер с 3,5 мм просветом (идентифицируемый по голубой рентгенконтрастной полоске), поскольку тонкостенные катетеры легче повредить. Альтернативно ситуацию с вышедшей на поверхность муфтой можно исправить заменой сегмента катетера с муфтой процедурой наращивания катетера, описанной в соответствующем разделе.

- В. **Лечение при инфицировании катетера.** Детали антибактериальной терапии при инфицировании области катетера обсуждаются в главе 27. Ожидаемым исходом хронической инфекции места выхода с вовлечением наружной муфты является абсцесс в области туннеля или распространение туннельной инфекции на перитонеальную полость (перитонит). Раннее выявление хронической инфекции места выхода или туннельной инфекции исключительно важно для сохранения катетера. Вмешательства при инфекции в области катетера описываются ниже.
1. **Инфекция места выхода и туннельная инфекция.** Инфекция места выхода проявляется покраснением, отеком и болезненностью. С вовлечением туннеля признаки инфекции проявляются по ходу катетера. В большинстве случаев инфекция места выхода и туннельная инфекция сопровождаются гнойным отделяемым. В хронических случаях кожный покров вокруг места выхода утрачивается, в синусе присутствует грануляционная ткань, и гнойное отделяемое можно получить надавливанием на окружающие ткани или дав-

лением над туннелем в направлении места выхода катетера. До тех пор пока инфекция не достигла глубокой муфты, можно разрешить проблему без замены катетера и перерыва в терапии. Ультрасонография туннеля является полезной предоперационной процедурой для оценки вовлеченности глубокой муфты, особенно у пациентов с ожирением, у которых внешние признаки могут быть неубедительными. Пациентам, у которых на УЗИ подтверждено инфицирование внутренней муфты, катетер следует удалить. Более того, пациентов с сопутствующим перитонитом не следует рассматривать как кандидатов на проведение мероприятий санации катетера, поскольку перитонит предполагает, что трансмуральное проникновение инфекции уже произошло.

- a. **Удаление тканей над инфицированным туннелем.** Вскрытие инфицированного туннеля позволяет осуществить дренаж, удаление грануляционных тканей и сбривание поверхностной муфты. Катетер, включая сегмент со сбритой муфтой, направляется из середины разреза наружу и стабилизируется в этом положении к окружающим тканям стерильными полосками пластыря. Рана оставляется открытой с выходящей повязкой с губкой (сменяемой раз в два дня) и оставляется для заживления вторичным натяжением. В зависимости от выраженности инфекции процедура может быть выполнена в палате или в операционной под местной или общей анестезией. Главным преимуществом процедуры вскрытия туннеля и сбривания муфты является то, что диализ не прерывается.
- b. **Наращивание катетера.** Альтернативой хирургическому подходу при хронической инфекции места выхода, не вышедшей за пределы зоны поверхностной муфты, является замена наружного инфицированного сегмента катетера его наращиванием. Это может быть оптимальной процедурой при неудачно выбранном месте выхода катетера, расположенного в склонных к инфицированию областях, таких как кожная складка, внутри складки, на верхушке складки дряблой кожи или под линией ремня. В этих условиях проведение только процедуры вскрытия катетера – сбривания муфты может привести к повторной инфекции в предрасположенной к этому зоне. Наращиванием сегмента катетера можно перенаправить место выхода в безопасную зону, включая верхнюю часть живота или область грудной клетки. Поскольку процедура требует нескольких разрезов и туннелей, лучше выполнять ее в операционной под местной или общей анестезией. После предоперационной подготовки инфицированное место выхода изолируется от первичного хирургического поля и обрабатывается в последнюю очередь для предотвращения контаминации нового катетера и раны. Производится разрез в области рубца над исходным местом установки катетера, и не вовлеченный в инфекцию сегмент катетера выводится на уровень фасции. Катетер рассекается на межмуфтовом сегменте с сохранением 2,5 см участка, прилежащего к глубокой муфте. Одно- или двухмуфтовый катетер с предварительно сформированным изгибом или без него можно использовать в качестве наращивающего сегмента. После отсечения избыточной длины нового сегмента он соединяется с остатком прежнего катетера с глубокой муфтой при помощи титанового коннектора. Внешний сегмент нового катетера проводится по туннелю к удобному месту выхода в стороне от инфицированного места выхода. Рана зашивается и укрывается повязкой. На последнем этапе наружная часть прежнего катетера удаляется, рана обрабатывается и укрывается высыха-

ющей повязкой. Антибиотики используются 2–4 недели до заживления раны. Перитонеальный диализ может возобновляться немедленно после процедуры.

2. **Перитонит, связанный с инфицированием катетера.** Распространение инфекции места выхода и туннельной инфекции до глубокой муфты может привести к развитию перитонита. Иногда сам перитонит может привести к развитию хронической инфекции глубокой муфты ретроградным распространением инфекции от глубокой муфты. В оценке вовлеченности глубокой муфты может помочь УЗИ. Лечение связанного с катетерной инфекцией перитонита требует удаления катетера. Антибактериальная терапия обсуждается в главе 27. Повторную установку катетера можно проводить через 4–6 недель по завершении антибактериальной терапии.

VII. УХОД ЗА ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАТЕТЕРОМ. Послеоперационное ведение пациентов с катетером, который сразу выводится на поверхность кожи (первично экстернализованный), зависит от того, используется ли он немедленно или две недели отводится на заживление раны и врастание соединительной ткани в муфту.

- A. **Промывание катетера.** Катетер, который не предполагается использовать немедленно, промывается заливками по 1 литру физраствора или диализирующего раствора в пределах 72 часов после установки для отмывания крови и фибриновых сгустков. Если сливаемый раствор особенно сильно окрашен кровью, промывание повторяется до очищения раствора. Для обеспечения проходимости катетера желательно промывать его еженедельно до начала диализа. Гепарин, добавленный к раствору (1000 МЕ на литр), полезен для предотвращения отложений фибрина внутри катетера в ранний послеоперационный период.
- B. **Иммобилизация катетера и перевязки после операции.** Поскольку не используется никакой фиксации катетера, важно иммобилизовать его по отношению к брюшной стенке при помощи стерильных пластырей или повязок. После процедуры установки следует использовать неокклюзивные повязки соответствующего размера на место выхода и хирургическую рану для дальнейшей иммобилизации катетера. В дополнение переходную трубку следует фиксировать к брюшной стенке, чтобы предотвратить перемещение катетера. Пока повязка остается чистой и место выхода выглядит стабильным, повязка меняется еженедельно до момента перевода пациента на протокол планового ухода за местом выхода. Если в любое время место выхода становится нестабильным, обработка места выхода учащается и видоизменяется в соответствии с клинической картиной.
- C. **Долгосрочный уход за катетером и местом выхода.** Пациент должен ограничивать ненужную активность на 4–6 недель после установки катетера для обеспечения хорошего заживления раны. Если заживление происходит без осложнений, большинство пациентов могут начать принимать душ через 3–4 недели. Это обычно совпадает с началом рутинного ухода за местом выхода катетера. Большинство протоколов ухода включает ежедневную очистку нераздражающими, нетоксичными агентами и профилактическим применением мазей и кремов с антибиотиками, такими как мупироцин и гентамицин. Предпочтительным является наложение стерильных повязок на место выхода, а нежелательным – принятие ванны и плавание с погружением в воду места выхода катетера. Центры, которые разрешают пациентам плавать, обычно ограничивают плавание хлорированными частными бассейнами или океанской водой. Во время плавания рекомендуется прикрывать непромокаемой повязкой место выхода и катетер, а после плавания проводить их рутинную обработку. Пациентам следует

напоминать, что катетер является для них «линией жизни», и учитывать риск возможной контаминации перитонеального доступа при плавании.

- D. **Уход за погруженным катетером.** Пациентам с погруженным катетером разрешают принимать душ через 48 часов. Для обеспечения хорошего заживления раны требуется ограничить физическую активность на 4–6 недель.

Экстернализация погруженного катетера проводится в клинике с использованием стерильной техники в соответствующих условиях под местной анестезией. Если процедура погружения проведена успешно, катетер легко достается через рубец от разреза, выполненного при временном погружении катетера в зоне будущего места выхода. В сомнительных случаях идентифицировать местонахождение катетера и расстояние до поверхностной муфты можно на УЗИ. При выполнении разреза важно избежать повреждения катетера, а также проводить тщательный гемостаз. Избыточная длина катетера обрезается, устанавливаются адаптер и переходная трубка, после чего проверяется ток жидкости по катетеру. Может потребоваться промывание катетера шприцем с физраствором для удаления отложений фибрина. Неудовлетворительный ток по катетеру требует проведения процедур, описанных в разделе VI.A. Уход за местом выхода катетера после экстернализации – тот же, что и при обычной установке катетера.

VIII. УДАЛЕНИЕ КАТЕТЕРА И ВТОРИЧНОЕ ПОГРУЖЕНИЕ

- A. **Удаление острых катетеров без муфты.** Из-за риска развития перитонита острые катетеры без муфты не следует использовать больше трех дней. После того как брюшная полость дренирована и удерживающие швы удалены, катетер можно мягко вытянуть. Рекомендуется сделать перерыв в проведении перитонеального диализа в течение двух дней перед введением нового катетера. Место введения следует чередовать между более медиальным и латеральным доступом, оставляя расстояние 2–3 см от места прошлого введения.
- B. **Удаление хронического катетера.** Поскольку врастание соединительной ткани в дакроновую муфту происходит в течение 2–3 недель, удаление хронического катетера через больший срок обычно требует хирургического разреза в операционной или соответствующем процедурном кабинете, особенно если глубокая муфта была установлена в мышечный слой. Дефект фасции требует ушивания для предотвращения грыжи брюшной стенки.
- C. **Вторичное погружение хронических катетеров.** Иногда катетер удаляется из-за частичного восстановления функции почек и прекращения диализа, хотя мы не ожидаем, что это восстановление будет стабильным. Альтернативой удалению катетера является вторичное погружение. Неудобства и высокой стоимости сохранения катетера можно избежать на время вторичным погружением, поддерживая готовность перитонеального доступа к немедленному возобновлению диализа. Этот подход предотвращает осложнения, связанные с установкой нового катетера, такие как его дисфункция и перикатетерные протечки, а также риск потребности в установке центральных венозных катетеров для экстренного гемодиализа.

Процедура аналогична таковой при наращивании катетера, за исключением того, что внешний сегмент погружается под кожу. После подготовки кожных покровов существующее место выхода катетера изолируется от основного хирургического поля, и манипуляции в этой зоне проводятся на последнем этапе для предотвращения загрязнения погружаемого катетера и раны. Разрез проводится через рубец от прежнего места введения для обеспечения доступа к

сегменту катетера между муфтами. Катетер рассекается на расстоянии 2,5 см от глубокой муфты. Можно выбрать катетер с одной или двумя муфтами с или без заранее сформированного изгиба в качестве погружаемого сегмента. После укорачивания нового катетера до необходимой длины сегмент соединяется с остатком прежнего катетера с глубокой муфтой при помощи титанового коннектора. Наружный сегмент нового катетера временно выводится в новом месте выхода и затем проводится по туннелю, как описано в разделе о погружении катетера. После того как рана ушита, оставшийся внешний сегмент прежнего катетера удаляется, и рана в прежнем месте выхода иссекается и закрывается.

Рекомендуемая литература

- Attaluri V, et al. Advanced laparoscopic techniques significantly improve function of peritoneal dialysis catheters. *J Am Coll Surg*. 2010; 211: 699–704.
- Brown PA, et al. Complications and catheter survival with prolonged embedding of peritoneal dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2299–2303.
- Brunier G, et al. A change to radiological peritoneal dialysis catheter insertion: three-month outcomes. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 528–533.
- Crabtree JH. Rescue and salvage procedures for mechanical and infectious complications of peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*. 2006; 29: 67–84.
- Crabtree JH, Burchette RJ. Effective use of laparoscopy for long-term peritoneal dialysis access. *Am J Surg*. 2009; 198: 135–141.
- Crabtree JH, Burchette RJ. Comparative analysis of two-piece extended peritoneal dialysis catheters with remote exit-site locations and conventional abdominal catheters. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 46–55.
- Crabtree JH, Burchette RJ. Peritoneal dialysis catheter embedment: surgical considerations, expectations, and complications. *Am J Surg*. 2013; 206: 464–471.
- Flanigan M, Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. *Perit Dial Int*. 2005; 25: 132–139.
- Gadallah MF, et al. Peritoneoscopic versus surgical placement of peritoneal dialysis catheters: a prospective randomized study on outcome. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 118–122.
- Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 400–408.
- Gokal R, et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. *Perit Dial Int*. 1998; 18: 11–33.
- Hagen SM, et al. A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival. *Kidney Int*. 2014; 85: 920–932.
- McCormick BB, et al. Use of the embedded peritoneal dialysis catheter: experience and results from a North American center. *Kidney Int*. 2006; 70: 538–543.
- Miller M, et al. Fluoroscopic manipulation of peritoneal dialysis catheters: outcomes and factors associated with successful manipulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 795–800.
- Penner T, Crabtree JH. Peritoneal dialysis catheters with back exit sites. *Perit Dial Int*. 2013; 33: 93–96.
- Simons ME, et al. Fluoroscopically-guided manipulation of malfunctioning peritoneal dialysis catheters. *Perit Dial Int*. 1999; 19: 544–549.
- Twardowski ZJ, et al. Six-year experience with swan neck presternal peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int*. 1998; 18: 598–602.
- Vaux EC, et al. Percutaneous fluoroscopically guided placement of peritoneal dialysis catheters – a 10-year experience. *Semin Dial*. 2008; 21: 459–465.
- Xie J, et al. Coiled versus straight peritoneal dialysis catheters: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58: 946–955.

Интернет-ссылки

- PD catheter placement using ultrasound and fluoroscopic guidance. <http://www.homebybaxter.com/how/home-therapies-institute/webinars-on-demand/pdcatheter-placement-ultrasound.html>
- Percutaneous insertion of peritoneal dialysis catheters with radiological guidance (buried & not buried). <http://ukidney.com/nephrology-videos/item/170-video-percutaneous-insertion-of-pd-catheter>
- Peritoneal dialysis access – catheters and placement. <http://www.homebybaxter.com/how/home-therapies-institute/webinars-on-demand/peritoneal-dialysis-access-catheters.html>
- Peritoneal dialysis catheter insertion at the bedside. <http://ukidney.com/nephrology-videos/item/1214-peritoneal-dialysis-catheter-insertion-at-thebedside>

Даниела Понсе, Андре Луи Балби,
Фредерик О. Филькинштейн

Перитонеальный диализ (ПД) был первой модальностью заместительной почечной терапии, успешно примененной при остром почечном повреждении (ОПП). Однако его использование постоянно снижалось после 1970-х вследствие большего удобства острого гемодиализа, и в настоящее время он применяется в основном в развивающихся странах благодаря более низкой стоимости и минимальным требованиям к инфраструктуре. Впрочем, недавно интерес к использованию ПД при ведении некоторых пациентов с ОПП вновь стал возрастать (Ghaffari, 2013b), и метаанализ (Chionh, 2010) указывает на эквивалентность исходов при ПД и ГД.

I. ПОКАЗАНИЯ

A. Преимущества. Перитонеальный диализ предлагает несколько преимуществ перед гемодиализом при ОПП. Он технически прост, требования к инфраструктуре минимальны, и стоимость низка. ПД может быть лучшим выбором для пациентов с трудностями сосудистого доступа. Удаление растворенных веществ и воды при ПД происходит постепенно, с меньшим риском развития дизэквилибриум-синдрома, стресса для сердечно-сосудистой системы и внезапного падения артериального давления. Эти потенциальные преимущества могут, в свою очередь, снижать риск ишемии почек и сердца, водно-электролитного дисбаланса и интракраниальных смещений объемов жидкостей. Не требуется экстракорпорального контура кровообращения, что снижает риски провоспалительных изменений, которые связаны с контактом крови с синтетическими магистральями и мембранами. Все это, вместе взятое, может быть потенциально выигранным для более быстрого восстановления функции почек.

Помимо классических показаний (перегрузка жидкостью, электролитные нарушения, симптомы уремии или кислотно-основной дисбаланс) острый ПД можно также использовать для поддержания контроля объемов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV функционального класса, для контроля гипер- или гипотермии, для лечения некротизирующего панкреатита с перитонеальным лаважем. Острый ПД все чаще используется в случаях поздних стадий ХБП, проявившихся внезапно перегрузкой жидкостью; сценарий описан как «экстренный старт ПД».

В условиях природных катастроф, таких как землетрясения, когда у нескольких жертв развивается ОПП, а повреждение инфраструктуры (электроэнергия, чистая вода, больницы) делает недоступной чистую воду, перитонеальный диализ может быть важной жизнеспасающей модальностью ЗПТ. В табл. 24.1 перечислены преимущества и недостатки ПД при лечении ОПП.

24.1

Преимущества и недостатки ПД при ОПП

Преимущества	Недостатки
Просто начать	Требуется интактная перитонеальная полость с адекватным перитонеальным клиренсом
Можно начать в любых условиях	Адекватности может не хватить у гиперкатаболических пациентов
Не требуется квалифицированный персонал	Может быть неэффективным при остром отеке легких или жизнеугрожающей гиперкалиемии
Не требуется дорогостоящее оборудование	Ультрафильтрацию и клиренс нельзя точно предсказать
Нет контакта крови с пластиком	Есть риск развития перитонита
Не требуется антикоагуляция	Стандартным буфером является лактат
Минимальные потери крови	Риск потери белка
Потенциально меньше негативное воздействие на восстановление функции почек	Может утяжелить гипергликемию
Может быть особенно выгоден у отдельных категорий пациентов (дети, пациенты с сердечной недостаточностью, гемодинамической недостаточностью, геморрагическими диатезами)	Может нарушить респираторную функцию
ПД является формой непрерывной ЗПТ	

В. Ограничения. Перитонеальный диализ относительно противопоказан пациентам с недавней абдоминальной хирургией, большими грыжами, нарушениями функций кишечника, спайками в брюшной полости, перитонеальным фиброзом или перитонитом. Поскольку удаление жидкости и растворенных веществ при ПД происходит медленно и иногда с непредсказуемой скоростью, перитонеальный диализ небезопасен и может оказаться неэффективным в качестве методики очищения при лечении определенных неотложных состояний, таких как острый отек легких, жизнеугрожающая гиперкалиемия, передозировка лекарств. Возможность достигать адекватных доз перитонеального диализа при гиперкатаболической ОПП не подтверждена окончательно. Некоторые авторы выражают сомнения по этому вопросу (Phu, 2002). Однако имеются сообщения о положительных исходах ПД у пациентов с ОПП с гиперкатаболизмом, особенно при использовании интенсивных режимов ПД (Chitalia, 2002; Ponce, 2012b).

Перитонеальный диализ повышает внутрибрюшное давление, что может привести к нарушению движения диафрагмы, снижая вентиляцию легких и утяжеляя дыхательную недостаточность. Однако пациенты на перитонеальном диализе обычно сохраняют респираторные объемы, и ПД редко вызывает нарушение вентиляции у пациентов без легочных заболеваний. Другое ограничение использования ПД при ОПП связано с потерями белка, что может утяжелить белково-энергетическую недостаточность. У пациентов с ОПП на ПД рекомендуется суточное потребление белка на уровне 1,5 г/кг в день.

Высокие концентрации глюкозы в диализирующем растворе могут вызвать гиперкалиемию даже у недиабетических пациентов. Это состояние легко кор-

ректируется внутривенными, подкожными или интраперитонеальными введениями инсулина. Потенциальной проблемой является перитонит, о высокой частоте которого сообщают старые исследования. Однако с улучшением методики имплантации катетера, совершенствованием коннектологии, появлением автоматизированных методов частота перитонитов снизилась, и риск близок к таковому при инфицировании экстракорпорального контура крови (Ponce, 2011a).

II. ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- A. Перитонеальный доступ.** Безопасный и эффективный доступ в перитонеальную полость является критическим фактором для успеха ПД. В течение многих лет введение жесткого катетера через троакар в постели пациента было стандартной техникой создания доступа для острого ПД. Эта техника до сих пор рутинно используется во многих частях мира, но частота его применения снижается с введением простых процедур установки гибкого катетера Тенкхоффа с муфтой, который обеспечивает оптимальный доступ для ПД. В зависимости от доступности при ОПП можно использовать катетер Тенкхоффа с одной и с двумя муфтами, прямой или изогнутый. Преимущества катетера Тенкхоффа над жестким катетером включают более низкую частоту протечек, больший внутренний просвет, наличие боковых отверстий, приводящих к лучшему потоку диализирующего раствора без перерыва, меньшей частоте обструкций, а также снижение частоты перитонитов. Более того, жесткие катетеры требуют удаления в течение 3–5 дней, тогда как гибкие катетеры с муфтой могут сохраняться неопределенно долго. Таким образом, если пациент не восстанавливает функцию почки, катетер можно использовать для хронического диализа. Несомненно, в условиях ограниченных ресурсов, когда гибкие катетеры недоступны или слишком дороги, альтернативой может служить жесткий стилет или даже импровизированные опции, такие как назогастральные катетеры или хирургические дренажи.

Катетер Тенкхоффа можно устанавливать под местной анестезией в постели больного, перевязочной или в операционной. У пациентов с предшествующей абдоминальной хирургией предпочтительна лапароскопическая или открытая техника установки, что требует операционной и хирургической службы. У пациентов без хирургических вмешательств не подтверждены преимущества одного метода установки перед другими. Метод имплантации следует выбирать на основе местных условий, наличия персонала, оборудования и расходных материалов. При установке катетера в постели больного используется модификация методики Сельдингера с введением катетера по проводнику с последующим удалением футляра. Катетер устанавливается вслепую, поэтому следует по возможности избегать этого метода у пациентов, которые имеют срединный разрез брюшной стенки или указание на наличие спаек в брюшной полости. Детали описаны в главе 23.

- B. Растворы для ПД.** Оптимальными являются доступные коммерческие растворы, поскольку в них минимизированы риски загрязнения и ошибок в составе раствора. Также в них используется стандартизованная и широко принятая коннектология. Там, где из-за логистических проблем или цены коммерческие растворы недоступны, можно использовать локально приготовленные и стерилизованные растворы, но стерильная технология соединения также является императивом. Такие перитонеальные растворы можно местно изготовить из физиологических внутривенных растворов, добавляя глюкозу и бикарбонат.

Состав стандартных растворов показан в табл. 22.1. Другими коммерчески доступными внутривенными растворами, которые относительно легко перевести в диализный раствор, являются растворы Рингера с лактатом, растворы Хартмана, плазмалит В. В стандартном растворе для ПД в качестве буфера обычно содержится лактат. Он превращается в бикарбонат ферментами печени и мышц (пируват дегидрогеназа). У тяжелых пациентов с ОПП (шок, плохая перфузия тканей, печеночная недостаточность) конверсия лактата в бикарбонат может быть замедлена, что будет утяжелять метаболический ацидоз. У таких пациентов предпочтительно использование бикарбонат-содержащих растворов для ПД, однако только одно небольшое рандомизированное исследование с 20 пациентами с ОПП продемонстрировало лучшую коррекцию ацидоза при помощи бикарбонатных растворов, что ассоциировалось с лучшей гемодинамической стабильностью. Не было различий в исходах в сравнении со стандартными лактатными растворами (Thongboonkerd, 2001).

- С. **Модальности ПД.** Процесс заливки и удаления раствора может быть автоматизирован при помощи циклера. Преимуществом этой системы является возможность ее установки подготовленным персоналом для снижения риска контаминации. Это уменьшает временные затраты медицинских сестер, поскольку все циклы выполняются автоматически. Кроме того, есть предположение, что частота перитонитов снижается. Автоматические циклеры широко использовались при проведении ПД у пациентов с ОПП. Особенно в варианте высокообъемного перитонеального диализа. Однако в условиях ограниченных материальных ресурсов циклеры могут быть недоступны или слишком дороги.

Выбор модальности перитонеального диализа должен основываться на наличии опыта у медицинского персонала, доступности ресурсов, безопасности и эффективности методики и индивидуальных потребностях пациента. Иллюстрации применения различных методик при ОПП представлены на рис. 24.1 и в табл. 24.2.

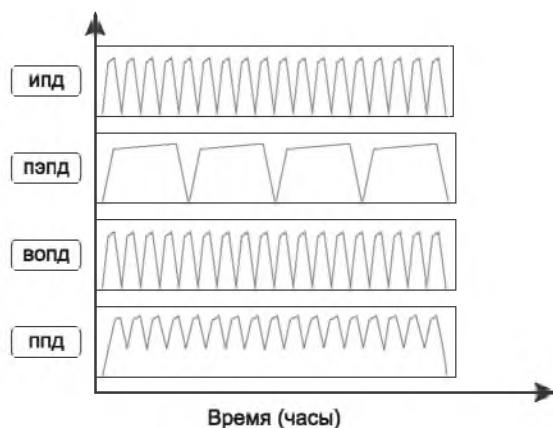


РИСУНОК 24.1. Схемы проведения методик ПД, используемых при ОПП. BGL – интермиттирующий ПД, ПЭПД – постоянный эквилиброванный ПД, ВОПД – высокообъемный ПД, ЛПД – приливной ПД

24.2

Different Types of Peritoneal Dialysis and Selected Features

Тип	Клиренс мочевины (мл/мин)	Время задержки раствора (мин)	Объем заливки на цикл (л)	Общий объем (л)	Длительность сеанса	Сеансов в неделю	Недельный Kt/V
ИПД	12–20	30–60	2 л	30–48	24	2–5	—
ПЭПД	10–15	180–300	2 л	8–16	24	7	1,8–2,1
ППД	10–15	10–30	2 л (заливка)	12–30	18–24	7/ длительность	Зависит от объема цикла
ВОПД	15–20	35–60	2 л	36–44	24	7	3,5–3,8

- Интермиттирующий ПД (ИПД).** Эта методика исторически наиболее часто использовалась при ОПП, и в настоящее время является востребованной во многих частях мира. Пациенты получают лечение в течение 48–72 часов, иногда дольше, с частыми введениями и сливами растворов, с экспозицией 30–60 минут. Для этого варианта традиционно используется троакар, который удаляется по окончании лечения. Катетер Тенкхоффа является лучшим выбором. Поскольку диализ прекращается при удалении катетера, недельный клиренс малых растворов может быть ограничен, а диализ оказаться неадекватным у тяжелых пациентов с гиперкатаболизмом. Не существует недавних исследований, адресованных этому вопросу. Вариации ИПД могут обеспечить необходимые дозы диализа при широком спектре клинических ситуаций в зависимости от величины остаточной функции почек (Guest, 2012).
- Постоянный эквilibрированный ПД (ПЭПД).** Этот тип ПД схож с ПАПД. Время задержки составляет от 2 до 6 часов; его можно проводить вручную или на циклере. Немного свидетельств успешного его использования можно обнаружить в литературе 1980-х годов. Клиренс малых молекул и удаление жидкости при этой методике зависят от частоты и объема заливок и определяются клиническим состоянием пациента.
- Приливной диализ (ППД).** ППД проводится при помощи циклера. За начальной большой заливкой следует частичное дренирование – 50–75% от начального объема, которые затем замещаются свежим раствором, что восстанавливает начальный интраперитонеальный объем при каждом цикле. ППД может обеспечивать более высокий клиренс малых молекул, чем ПЭПД, хотя и не все исследования это подтвердили. ППД также может снизить частоту болей при дренировании диализата из брюшной полости.
- Высокообъемный ПД (ВОПД).** ВОПД – это непрерывная методика, разработанная для достижения высоких клиренсов малых молекул. Ее проведение требует автоматического циклера и установки катетера Тенкхоффа. Общий объем раствора, используемого за день, составляет от 36 до 44 литров при задержках от 30 до 50 минут. Эффективность методики была оценена в нескольких проспективных исследованиях, включая исследование с тяжелыми пациентами в Бразилии. При ВОПД можно обеспечить недельный Kt/V в $3,8 \pm 0,6$, и

летальность пациентов была близка к таковой при лечении интермиттирующим или продленным гемодиализом (Gabriel, 2008).

III. НАЗНАЧЕНИЕ И ДОЗА ОСТРОГО ПД. Оптимальный режим и доза перитонеального диализа при ОПП плохо определены, поскольку существует ограниченное число исследований, сравнивающих различные модальности; исследования имели существенные методологические недостатки, а доза диализа широко варьировала (Chionh, 2010).

Там, где позволяли ресурсы и были доступны катетеры с муфтой, использование ВОПД с целевым Kt/V 0,5 в день (3,5 в неделю) по исходам было сопоставимо с ежедневным гемодиализом; большие целевые дозы не улучшали исход (Gabriel, 2008). Обзор литературы продемонстрировал, что такие дозы не являются необходимыми у многих пациентов с ОПП, и целевые дозы Kt/V в 0,3 (2,1 в неделю) в рамках модифицированного подхода ПЭПД могут быть адекватны у многих пациентов (Chionh, 2010; Ivarsen, 2013). Это может заслуживать особого внимания в развивающихся странах с ограниченными ресурсами, где цена критична, а ОПП часто связано с инфекциями, гиповолемией, акушерскими проблемами и т. п., а не со сложными послеоперационными осложнениями, с полиорганной недостаточностью.

В первые 24 часа лечения время задержки диктуется клиническими обстоятельствами. Короткие заливки (каждые 1–2 часа) с объемами от 1,5 до 2 литров могут потребоваться для коррекции гиперкалиемии, гипергидратации или метаболического ацидоза. В последующем время обмена может быть увеличено до 4–6 часов. Ультрафильтрация регулируется концентрацией глюкозы в растворах и укорочением времени заливок.

А. Как назначать режим острого ПД. Поскольку требования к диализу у пациентов могут меняться день ото дня, нецелесообразно назначать режим ПД более чем на сутки, оценивая и изменяя режим по показаниям. Стандартизованные формы назначения острого ПД полезны для четкого обозначения режима с полной и ясной информацией для сестринского персонала, ответственного за его исполнение (табл. 24.3).

1. **Объем заливки.** Выбор объема заливки диктуется в первую очередь размером перитонеальной полости. Среднего размера пациент обычно хорошо переносит двухлитровые заливки. Однако у пациентов меньшего размера, пациентов с легочной патологией и с грыжами брюшной стенки и паховыми грыжами объем заливки следует уменьшить. Хотя стандартным стартовым назначением являются двухлитровые заливки, некоторые нефрологи предпочитают начинать с меньших объемов (1–1,5 литра) в течение первых нескольких дней для минимизации риска протечек. С другой стороны, не следует снижать объем заливок без веской на это причины, поскольку это снижает клиренсы. У крупных пациентов или пациентов с катаболизмом полезным может быть увеличение объемов до 2,5–3 литров для повышения эффективности диализа.
2. **Время обмена.** Временем обмена является составная величина, определяемая временем, необходимым для заливки, задержки и дренирования. Если целью является увеличение клиренса низкомолекулярных веществ, время обмена должно быть относительно коротким – 1–2 часа, но при ПЭПД типичны более длинные задержки.
 - a. **Время заливки.** Заливка осуществляется по силе тяжести или при помощи насоса при АПД и обычно занимает 5–10 минут (200–300 мл/мин). Время заливки при ручном ПД определяется необходимым объемом и высотой

ТАБЛИЦА

24.3

Протокол ПД при ОПП

А. Сестринские назначения

1. Проводить диализ ____ часов
2. Объем обмена: ____ л
3. Подогреть диализирующий раствор до 37 °С
4. Время обмена: заливка – 10 минут
Задержка ____ минут
Слив 20 минут или пока продолжается дренирование
НЕ ОСТАВЛЯТЬ РАСТВОР В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
5. Строго фиксировать объемы заливки и слива
6. Подсчитывать баланс жидкости в протоколе
7. Поддерживать баланс на уровне ____ л
8. Диализирующий раствор: ____ %
9. Добавления к диализирующему раствору:
частота и доза медикаментов
_____/2 л в каждый обмен или доза на ____ обмена(ов)
10. Гепарин: 1000 Ед/л в каждый обмен (да/нет)
11. Поворачивать или менять позу пациента для оптимального дренирования
12. Фиксировать пульс, АД, частоту дыхания каждые ____ час(а)
13. Уход за катетером и смена повязки каждый день
14. Брать образец сливаемого диализата из порта катетера каждое утро и направлять в лабораторию для подсчета цитоза (с лейкоцитарной формулой) и посева с анализом чувствительности микрофлоры: (да/нет)

В. Забор образцов крови:

1. Мочевина, креатинин, HCO_3^- , Na, K, Cl, глюкоза в 8:00 и в 18:00 ежедневно, пока проводится диализ

С. Извещать врача немедленно:

- 1) при неудовлетворительном дренировании диализата
- 2) сильных болях в животе или чувстве распирания
- 3) ярко-красной крови в диализате или помутнении диализата
- 4) протечке диализата или гнойном отделяемом из места выхода катетера
- 5) систолическом АД < ____ мм рт. ст.
- 6) частоте дыхания выше ____ /мин, или тяжелой одышке
- 7) температуре выше ____ °С
- 8) двух подряд обменов с объемом дренирования меньше объема заливки
- 9) одном обмене с объемом дренирования меньше объема заливки на 1 л
- 10) отрицательном балансе жидкости, превышающем ____ л за ____ часов

расположения раствора над брюшной полостью пациента. Оно может удлиняться из-за перегибов трубки или увеличенного сопротивления, связанного с близким прилеганием к кончику катетера органов внутрибрюшной полости. При начале острого ПД некоторые пациенты могут испытывать боли при заливке растворов. Это объясняется гипертоническими и кислотными свойствами ПД-раствора и часто улучшается со временем. При значительной выраженности болей они могут облегчаться замедлением заливки в течение первых нескольких обменов. В других

случаях время заливки должно быть минимизировано для максимального увеличения эффективности диализа. Холодный раствор может привести к дискомфорту и гипотермии, поэтому растворы следует нагревать перед заливками до 37 градусов.

- b. **Время задержки.** Это время, когда полный объем заливки находится в перитонеальной полости (то есть время от окончания заливки до начала слива). При начале острого ПД у пациентов с катаболизмом обычное время задержки составляет 30 минут, чтобы достичь времени обмена 60 минут. При двухлитровых заливках за сутки можно провести обмен с 48 литрами раствора. При средних характеристиках перитонеальной мембраны концентрация мочевины в сливаемом диализате составит 50–60% от концентрации в плазме (отношение D/P за один час – 0,5–0,6). При таком режиме плазменный клиренс по мочеvine составит 24–29 литров в сутки (0,5–0,6 × 48 литров в день) или 168–202 литра в неделю. Если у пациента катаболизм выражен не сильно, можно использовать более длинные задержки, например 1,5–6 часов. При 4-часовых обменах (время задержки 3,5 часа) концентрация мочевины в диализате составит в среднем 90% от плазменной (отношение D/P 0,9 за 4 часа). Это обеспечивает плазменный клиренс по мочеvine как минимум 11 литров в день (0,9 × 12 литров в день) или 77 литров в неделю. Ультрафильтрация в 1 литр в день добавит 6,3 литра клиренса в неделю, обеспечивая общий клиренс 83 литра в неделю. В терминах недельного Kt/V клиренс 83 литра относится к K × t. Для мужчины весом 70 кг с объемом распределения мочевины 42 литра недельный Kt/V составит (83/42) около 2,0.
 - c. **Время дренирования.** Слив использованного диализата происходит по силе тяжести и занимает обычно 20–30 минут. Время слива зависит от объема заливки, сопротивления сливу и высоты расположения брюшной полости над сливным пакетом. У многих пациентов, особенно с большим размером живота, при первом обмене дренирование может быть неполным (часто можно получить только 1–1,5 литра) из-за первоначального заполнения плохо дренируемых областей брюшной полости. Если не наблюдается значительного растяжения брюшной полости, вторую заливку можно с осторожностью произвести в объеме 2 литра. Обычно последующие дренирования происходят нормально.
3. **Выбор концентрации глюкозы**
 - a. **Стандартная глюкоза 1,5% (моногидрат).** Эта концентрация глюкозы (примерно 13,6 мг глюкозы на литр [75 ммоль/л], как правило, обеспечивает осмотическую активность, достаточную для удаления 50–150 мл жидкости в час при использовании 2-литровой заливки на 60 минут (хотя эта величина может варьировать у различных пациентов). Эта скорость ультрафильтрации соответствует удалению 1,2–3,6 литра в день.
 - b. **Более высокие концентрации глюкозы.** Большого удаления жидкости можно достичь за счет более высоких концентраций глюкозы. Концентрация глюкозы в 4,25% может привести к ультрафильтрации 300–400 мл в час. Такая скорость удаления жидкости может потребоваться для лечения стойкой сердечной недостаточности или значимой гипергидратации. Однако продолжительное использование такого раствора может привести к удалению 7,2–9,6 литра в день и вызвать значимую гипернатриемию. На практике такая скорость удаления жидкости требуется редко. Доступными растворами с концентрацией глюкозы 1,5; 2,5 и 4,25% можно до-

стичь желаемого уровня ультрафильтрации. При достижении эуволемии лечение можно продолжить растворами с 1,5% глюкозой.

4. **Добавки к диализным растворам.** При введении любых добавок в пакет с диализным раствором следует использовать асептическую технику для предотвращения бактериального загрязнения диализного раствора и развития перитонита.
 - а. **Калий.** Стандартный ПД-раствор не содержит калия. В целом после начальных обменов уровень калия достигает нормального диапазона, если пациент не находится в выраженном катаболизме. Действительно, потери калия при остром ПД могут быть значительными. Это может вызвать истощение запасов калия и сердечно-сосудистую нестабильность. Это осложнение можно предотвратить или скорректировать добавлением калия в диализный раствор. При уровне калия в плазме ниже 4 ммоль/л можно добавить 4–5 ммоль калия в раствор для снижения риска гипокалиемии.
 - б. **Гепарин.** При остром ПД может происходить замедление слива диализного раствора из-за обструкции катетера фибрином или кровяными сгустками. Часто причиной является легкое кровотечение, сопровождающее установку катетера, или раздражение брюшины катетером. Для предотвращения и коррекции этих проблем можно использовать добавление гепарина (500–100 ед на литр). Поскольку гепарин практически не всасывается из брюшной полости, риск кровотечения не повышается.
 - с. **Инсулин.** Поскольку глюкоза всасывается из диализного раствора, может потребоваться дополнительное введение инсулина пациентам с диабетом, получающим острый ПД. Инсулин можно вводить подкожно или внутривенно, альтернативно простой инсулин можно добавлять в ПД-раствор перед инфузией. Уровень глюкозы в крови следует тщательно мониторировать и при необходимости корректировать дозу инсулина.
 - д. **Антибиотики.** Интраперитонеальное введение антибиотиков является эффективным способом лечения перитонитов. Как правило, антибиотики не следует использовать интраперитонеально при лечении системных инфекций.
- В. **Как измерить дозу острого ПД.** Важно обеспечить адекватную дозу при остром ПД. Адекватность обычно оценивается измерением Kt/V по мочеvine, обеспеченном ПД. Для этого измеряется концентрация мочевины в представительных образцах диализата и плазмы для расчета отношения D/P по мочеvine. Эта величина умножается на общий объем слитого диализата за сутки и делится на расчетный объем распределения мочевины, полученный из антропометрических формул, таких как формула Watson (см. главу 25). Однако пациенты с ОПП часто гипергидратированы, и объем распределения мочевины будет существенно выше предсказанного по формулам.

ИЗМЕРЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОГО Kt/V

$$\begin{aligned} \frac{Kt}{V} &= \text{клиренс по } U_r \times \frac{\text{время}}{\text{объем распределения } U_r} = \\ &= \frac{\text{средний уровень } U_r \text{ диализата (ммоль/л)}}{\text{средний уровень } U_r \text{ крови (ммоль/л)}} \times \frac{\text{объем дренирования за 24 часа (мл)}}{\text{объем распределения мочевины (мл)}} \end{aligned}$$

умножается на 7 для получения недельного Kt/V

IV. **ОСЛОЖНЕНИЯ.** При проведении острого ПД может возникнуть ряд проблем. Они включают в себя механические, инфекционные, технические и метаболические.

- A. **Механические осложнения.** Неполное дренирование может привести к переполнению брюшной полости (прогрессирующее накопление диализата) с сопутствующим дискомфортом, растяжением или даже дыхательной недостаточностью. Связанные с катетером проблемы, приводящие к плохому дренированию, являются главной причиной этого осложнения, хотя свой вклад могут вносить спайки брюшной полости или растяжение кишечника. Необходимо следить за диализными циклами, убеждаясь, что брюшная полость полностью освобождается за период слива. Механические проблемы происходят у 10% пациентов на остром ПД.
- B. **Перитониты.** Частота перитонитов при остром ПД, по разным исследованиям, составляет от 4 до 41%. Как правило, перитонит развивается через 48 часов и более типичен при использовании открытых, а не закрытых дренажных систем. Хотя преобладают грамположительные микроорганизмы, высока также при остром ПД частота грамотрицательных и грибковых перитонитов. Последнее может быть проявлением тяжелого состояния пациентов и таких predisposing факторов, как длительное использование нескольких антибиотиков.
- C. **Гипергликемия.** Количество глюкозы, всасываемой из ПД-раствора, существенно варьирует у различных пациентов из-за различий в проницаемости перитонеальной мембраны и используемых концентраций глюкозы. У быстрых транспортеров всасывание глюкозы происходит быстрее. Среди пациентов на ПАПД с 4 обменами в день всасывается 60–80% от введенной глюкозы. При более частых обменах, как, например, при АПД, всасывание глюкозы уменьшается с увеличением числа обменов и укорочением времени задержки. В исследовании с 31 пациентом с ОПП, леченным ВОПД, абсорбция глюкозы за время лечения составила 35% (Goes, 2013). Для предотвращения или снижения выраженности гипогликемии у пациентов, леченных ПД, всасывание глюкозы из диализата следует учитывать при расчете общего потребления калорий. Кроме того, при выявлении гипергликемии следует проводить частый мониторинг уровня глюкозы (примерно каждые 6 часов) и рассмотреть назначение инсулина внутривенно, подкожно или интраперитонеально. В исследованиях среди пациентов на ВОПД уровень глюкозы поддерживался в диапазоне 7,2–9,4 ммоль/л при использовании внутривенного и интраперитонеального режимов.
- D. **Гипернатриемия.** Из-за низкого коэффициента просоединения для натрия (что связано с прохождением воды по аквапариновым каналам) концентрация натрия в ультраfiltrате составляет 70 ммоль/л. Увеличение выведения воды при использовании гипертонических растворов может, следовательно, привести к гипернатриемии. Внутривенное восполнение потерь воды гипотоническими растворами или восполнение потерь наполовину 5% раствором глюкозы может предотвратить развитие гипернатриемии.
- E. **Гипоальбуминемия.** При частых обменах, используемых при лечении ОПП, потери белка в диализат могут составить до 10–20 г в день и еще вдвое увеличиться при развитии перитонита. Пероральное или парентеральное восполнение потерь белков используется у пациентов, у которых можно предполагать развитие белково-энергетической недостаточности. В целом потери белка с диализатом не должны ограничивать использование ПД при ОПП.

V. **НЕОБХОДИМАЯ ДЛЯ «ЭКСТРЕННОГО СТАРТА» ПД ИНФРАСТРУКТУРА.** Программа успешного экстренного старта требует нескольких компонентов (Ghaffari, 2013a). Во-первых,

возможность немедленной установки катетера Тенкхоффа хирургом или нефрологом. Во-вторых, готовность нефрологов центра изменить их обычную практику и рассмотреть опцию «экстренного старта» ПД у пациентов с ХБП с выраженной уремией и гипергидратацией. В-третьих, возможность проводить ПД в режиме с низкими объемами, например, при помощи циклера у пациентов в горизонтальном положении в условиях палаты, в течение по меньшей мере нескольких дней до достижения контроля острой уремии и гипергидратации. В-четвертых, требуется готовность и возможность в кратчайшие сроки обучать пациентов в центре ПД по достижении начальной клинической стабилизации. В противном случае госпитализация с учетом обучения потребует неприемлемо длительного времени. Эти требования означают, что программа экстренного старта ПД будет работать при гибкости и взаимодействии между врачами и персоналом стационара и центра ПД при общем руководстве заинтересованного нефролога.

Ссылки и рекомендованная литература

- Aramreddy R, et al. Urgent start peritoneal dialysis: a chance for a new beginning. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 390–395.
- Asif A. Peritoneal dialysis access: related procedures by nephrologists. *Semin Dial.* 2004; 17: 398–406.
- Bai ZG, et al. Bicarbonate versus lactate solutions for acute peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 8: CD007034.
- Burdmann EA, Chakravarthi R. Peritoneal dialysis in acute kidney injury: lessons learned and applied. *Semin Dial.* 2011; 24: 149–156.
- Chionh CY, et al. Acute peritoneal dialysis: what is the 'adequate' dose for acute kidney injury? *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3155–3160.
- Chionh CY, et al. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1649–1660.
- Chitalia VC, et al. Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries? *Kidney Int.* 2002; 61: 747–757.
- Gabriel DP, et al. High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int.* 2007; 27: 277–282.
- Gabriel DP, et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 73: 87–93.
- George J, et al. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int.* 2012; 31: 422–429.
- Ghaffari A, Kumar V, Guest S. Infrastructure requirements for an urgent-start peritoneal dialysis program. *Perit Dial Int.* 2013a; 33: 611–617.
- Ghaffari A, et al. PD first: peritoneal dialysis as the default transition to dialysis therapy. *Semin Dial.* 2013b; 26: 706–713.
- Goes CR, et al. Metabolic implications of peritoneal dialysis in patients with acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2013; 33: 635–645.
- Guest S, et al. Intermittent peritoneal dialysis: urea kinetic modeling and implications of residual kidney function. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 142–148.
- Ivarsen P, Povlsen JV. Can peritoneal dialysis be applied for unplanned initiation of chronic dialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2014, in press.
- Phu NH, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med.* 2002; 347: 895–902.
- Ponce D, Balbi AL. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: a viable alternative. *Perit Dial Int.* 2011a; 31: 387–389.
- Ponce D, et al. Different prescribed doses of high-volume peritoneal dialysis and outcome of patients with acute kidney injury. *Adv Perit Dial.* 2011b; 27: 118–124.
- Ponce D, Balbi AL, Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2012a; 34: 107–116.
- Ponce D, et al. High volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012b; 7: 887–894.
- Ponce D, et al. A randomized clinical trial of high volume peritoneal dialysis versus extended daily hemodialysis for acute kidney injury patients. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45: 869–879.
- Thongboonkerd V, Lumlertgul D, Supajatura V. Better correction of metabolic acidosis, blood pressure control, and phagocytosis with bicarbonate compared to lactate solution in acute peritoneal dialysis. *Artif Organs.* 2001; 25: 99–108.

Назначение хронического перитонеального диализа включает в себя несколько элементов. Прежде всего это выбор модальности ПД между постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) и циклерным, или автоматизированным перитонеальным диализом (АПД) и их вариантами. Затем это выбор специфических назначений, основанных на клиренсе, ультрафильтрации и нутриционных/метаболических потребностях. Термин «адекватность» часто используется в этом контексте и обычно относится к количественной оценке обеспеченного клиренса, но также может применяться и в более широком смысле, чтобы оценить качество диализного назначения в целом. См. главы 21 (Физиология) и 22 (Оборудование), поскольку многие положения этих разделов будут повторяться здесь.

I. ВЫБОР МОДАЛЬНОСТИ ПД

(Табл. 25.1, рис. 25.1)

A. Модальности ПД

1. **ПАПД.** Простота ПАПД, легкость проведения его в домашних условиях, относительно низкая стоимость и свобода от диализного оборудования сделали эту модальность исторически наиболее популярной. Она обеспечивает непрерывную терапию и стабильное физическое состояние. Контроль гидратации и нормализация артериального давления достижимы у большинства пациентов.

Принципиальным недостатком ПАПД для многих пациентов является необходимость нескольких процедур в течение дня (обычно четырех), каждая из которых занимает 30–40 минут времени пациента. Хотя процедура может быть выполнена вне дома, требования стерильности и доступ к расходному материалу обычно вынуждают пациентов возвращаться домой, что может нарушать их дневную активность. Частота процедур также может стать проблемой, если за пациентов их выполняют родственники или другие помощники. Другими факторами являются ограничение объемов заливки из-за увеличения интраперитонеального давления и ограниченный диапазон клиренсов. Эпизоды перитонита развивались с частотой до 1 раза в 12 месяцев, что было существенным недостатком в прошлом. С улучшением переходных устройств частота перитонитов значимо снизилась, и успешная программа сообщает об эпизодах перитонита раз в три года или реже.

2. **АПД.** Эта модальность стала очень популярной в течение последних 10–15 лет во многих развитых странах и используется у большинства пациентов на ПД. Главным преимуществом АПД по сравнению с ПАПД является мень-

25.1

Сравнение типичных режимов ПАПД и АПД

	ПАПД	АПД с дневным обменом	АПД без дневного обмена
Всего диализирующего раствора (л/нед.)	56–72	17–120	84–120
Продолжительность диализа (ч/нед.)	168	168	70
Продолжительность диализа на циклере (ч/нед.)	0	63–70	63–70
Число процедур в неделю	28	14	14
Kt/V по U _г в неделю	1,5–2,4	1,4–2,6	1,2–2,0
Клиренс креатинина (л/нед.)	40–70	4–70	25–50

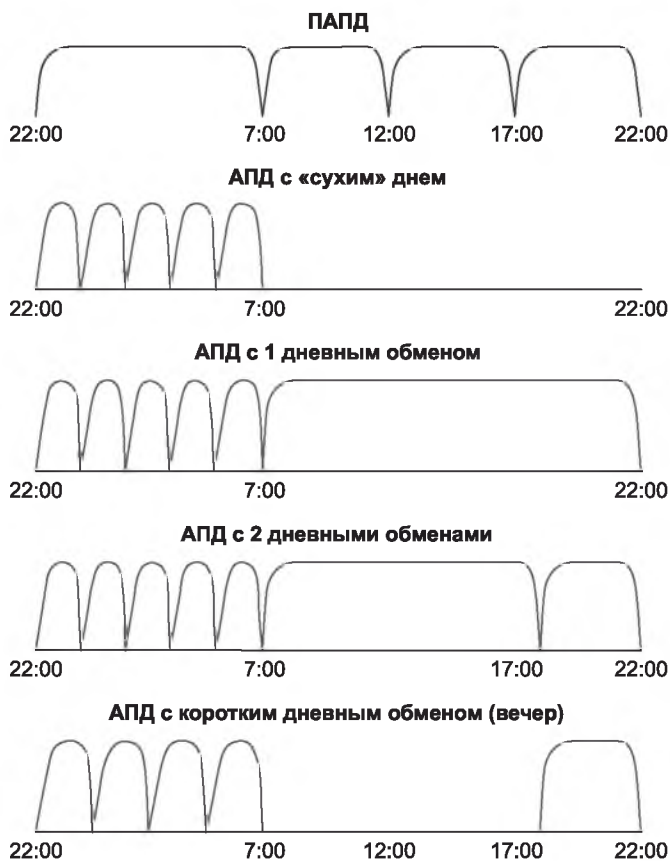


РИСУНОК 25.1. Схематическое представление различных режимов ПД

шая частота процедур в течение дня – как правило, две вместо четырех при ПАПД, причем ни одна из них не выполняется в дневное время. Подготовка всех соединений и оборудования обычно проводится дома, что облегчает психологическую адаптацию и снижает частоту выгорания. АПД является привлекательной модальностью для активных пациентов, которым неудобно прерывать дневную активность, что происходит при ПАПД. АПД также является лечением выбора для пациентов, требующих помощи в проведении диализа (детей, зависимых взрослых, пациентов в домах престарелых).

Главным недостатком АПД по сравнению с ПАПД является необходимость в цикlere, более высокая стоимость и несколько большая сложность.

АПД делится на АПД с дневной заливкой, часто называемый постоянным циклическим перитонеальным диализом (ПЦПД), и АПД с сухим днем (рис. 25.1), часто называемый ночным интермиттирующим перитонеальным диализом (НИПД). Эти модальности уже описаны в главах 21 и 22.

Альтернативной формой АПД является приливной перитонеальный диализ (ППД). Эта модальность использует начальную заливку, за которой следует периодическое частичное дренирование (Fernando, 2006). Принципиальной целью ППД было увеличение клиренса малых молекул за счет того, что не теряется время при полной заливке и дренировании. В терминах клиренса преимущество ППД над стандартным АПД не проявляется, если не используются очень большие количества диализного раствора. В настоящее время главным основанием для ППД является минимизация болей при дренировании во время ночных циклов. Главным недостатком высокообъемного ППД является увеличение цены и сложности; он не используется широко.

- В. **ПАПД или АПД: какую модальность выбрать?** В этом решении следует принять во внимание как предпочтения пациента, так и необходимость назначения оптимального режима перитонеального диализа. Предпочтения пациента могут быть основаны на образе жизни, занятости, месте жительства, способности проводить различные модальности ПД, психологическом принятии медицинской технологии и степени семейной и социальной поддержки. В прошлом статус перитонеального транспорта и его влияние на клиренсы и удаление жидкости считались критичными для выбора между ПАПД и различными методиками АПД. Но в настоящее время укрепляется осознание, что эти аспекты были переоценены и что факторам, связанным со стилем жизни, следует уделить большее внимание.

Ранее считалось, что АПД имеет преимущества перед ПАПД в контроле удаления жидкости. Однако феномен просеивания натрия (см. главу 26) более выражен при АПД с короткими циклами, что вместе с рисками чистой резорбции жидкости при продолжительных дневных обменах привело к появлению обеспокоенности в отношении адекватности удаления натрия при АПД. Одно недавнее исследование продемонстрировало меньшее удаление соли и большую распространенность систолической гипертензии при АПД в сравнении с ПАПД. Но это было нерандомизированное исследование, и консенсуса по поводу распространенности этих выводов на общую популяцию нет (Rodriguez-Carmona, 2004). Удаление воды и соли заслуживает особого внимания как при АПД, так и при ПАПД. Но свидетельств тому, что оно может быть фактором для выбора начальной модальности, недостаточно.

Риск перитонитов является другим медицинским фактором, который может иметь значение при выборе между ПАПД и различными методиками АПД.

Одно рандомизированное исследование, выполненное два десятилетия назад, продемонстрировало меньшую частоту перитонитов при АПД, но с тех пор обе модальности существенно изменились, и не существует консенсуса в отношении того, что при одной из них пациенты в большей или меньшей степени предрасположены к перитонитам.

Третий аспект – это стоимость. Как правило, ПАПД дешевле АПД. Диализные программы подвержены финансовым ограничениям, и в некоторых условиях пациенты несут частичные или полные расходы по их проведению.

II. ВЫБОР РЕЖИМА

A. Целевые клиренсы

- Недельный Kt/V по мочеvine.** Целевые клиренсы для перитонеального диализа установлены в терминах недельного клиренса по мочеvine (Kt), нормализованного по оценке объема распределения мочевины (V). Текущие рекомендации определяют целевой Kt/V как минимум 1,7. Ранее этот целевой уровень был выше – 2,0, или даже более для непостоянных форм перитонеального диализа. Однако рекомендованные уровни были снижены на основании данных последующих исследований, и особенно рандомизированного исследования ADEMEX (Paniagua, 2002), которое обнаружило отсутствие различий в исходах между пациентами, получавшими высокую в сравнении с низкой дозу ПД. В этом исследовании недельный Kt/V был 2,1 для группы с высокой дозой и 1,6 для группы с низкой дозой. Текущие рекомендации не устанавливают различных целевых уровней для непрерывных и прерывистых методов ПД (например, АПД с сухим днем), а также для пациентов с разным статусом перитонеального транспорта. В аналогичном исследовании из Гонконга также не удалось выявить преимуществ от ПД в высокой дозе.
- Недельный клиренс по креатинину (CrCl) в пересчете на 1,73 м².** Предшествующие рекомендации устанавливали целевые уровни CrCl в дополнение к целевому уровню Kt/V. Клиренс по креатинину нормализовывался на площадь тела 1,73 м² и устанавливался на уровне 60 л/1,73 м² в неделю. Идея установления отдельного целевого уровня состояла в том, что уремический токсин со слегка более высоким молекулярным весом (113 против 60 Да) медленнее удаляется диффузией. Большинство текущих рекомендаций более не поддерживают установление такой цели, поскольку в исследованиях не продемонстрирована дополнительная ценность в сравнении с использованием целевого уровня по Kt/V. Однако этот показатель отражает клиренс несколько более высокомолекулярных веществ; европейские, но не североамериканские рекомендации предлагают дополнительный целевой уровень CrCl 45 л/1,73 м² в неделю (Dombros, 2005).
- Следует ли учитывать остаточную функцию почки в целевых показателях адекватности?** Неоднократно продемонстрировано, что большая остаточная функция почек связана с лучшей выживаемостью пациентов. Действительно, не удалось продемонстрировать аналогичный эффект перитонеального клиренса на выживаемость в сравнении с остаточным почечным клиренсом, по крайней мере, в диапазоне типичных используемых в клинике режимов (Churchill, 1995). Некоторые исследователи предлагали установить целевой уровень Kt/V 1,7 только для перитонеального клиренса, а остаточную функцию почек рассматривать как дополнительный бонус. Тем не менее KDOQI,

канадские и европейские рекомендации предлагают суммировать перитонеальный и почечный Kt/V для достижения целевого уровня.

4. **Одинаковые целевые уровни Kt/V для ПАПД и АПД.** Ранее существовавшее положение, что целевой клиренс должен быть выше при АПД, чем при ПАПД, из-за прерывистого характера АПД, считается в настоящее время необоснованным и вносящим ненужную сложность.
- В. **Измерение клиренса** (табл. 25.2). Перитонеальный клиренс можно измерить в терминах Kt/V по мочеvine и дополнительно по CrCl. Оба показателя состоят из перитонеального и почечного компонента. Остаточная функция почек при ПД сохраняется дольше, чем при ГД, и вносит большую долю в общий клиренс.
1. **Измерение недельного Kt/V по мочеvine.** Перитонеальный Kt/V рассчитывается при помощи сбора сливаемого диализата за 24 часа и измерения содержания мочевины в нем. Затем эта величина делится на средний уровень мочевины плазмы за этот период для получения значения клиренса, Kt (табл. 25.3). Время взятия образца крови не критично для ПАПД, поскольку оно относительно постоянно. При АПД уровень мочевины в крови не настолько постоянен в течение дня. Следовательно, в идеале пробу крови следует брать в середине дневного периода без лечения (как правило, между 13 и 15 часами), поскольку считается, что этот уровень представляет среднюю величину.

Kt по мочеvine за счет остаточной функции почек рассчитывается аналогично по 24-часовому сбору мочи. Две величины (перитонеальный и почечный K) затем складываются в Kt за сутки, который нормализуется по V,

25.2

Формулы для расчета клиренсов на ПД

Kt/V:

Kt = общий **Kt** = перитонеальный **Kt** + почечный **Kt**

перитонеальный **Kt** = содержание Ur в сборе диализата за 24 часа / Ur в сыворотке

почечный **Kt** = содержание Ur в сборе мочи за 24 часа / Ur в сыворотке

V (формула Watson):

$V = 2,447 - 0,09516 A + 0,1704 H + 0,3362 W$ (у мужчин),

$V = -2,097 + 0,1069 H + 0,2466 W$ (у женщин),

где A = возраст (лет); H = рост (см), W = вес (кг)³

CrCl:

CrCl = общий **CrCl**, скорректированный на 1,73 м² площади поверхности тела (BSA)

общий **CrCl** = перитонеальный **CrCl** + почечный **CrCl**

перитонеальный **CrCl** = содержание Cr в сборе диализата за 24 часа / Cr в сыворотке

почечный **CrCl**⁴ = $0,5 \times \{[\text{содержание Cr в сборе мочи за 24 часа}] / [\text{Cr в сыворотке}] + [\text{содержание Ur в сборе мочи за 24 часа}] / [\text{Ur в сыворотке}]\}$

BSA (формула DuBois):

$BSA \text{ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$,

где BSA = площадь поверхности тела (м²), W = вес (кг)³ и H = рост (см)

³ — вес — антропометрически оцененный (медиана стандарта или идеальный — см. Приложение В), а не фактический вес можно использовать для расчета V или BSA.

⁴ — для целей оценки адекватности почечный CrCl рассчитывается как среднее между клиренсом по мочеvine и по креатинину.

ТАБЛИЦА

25.3

Примеры для расчета клиренсов при ПАПД и АПД

1. Мужчина 50 лет, весом 66 кг не имеет остаточной функции почек. Он получает ПАПД с 4 обменами пакетами по 2,5 л; чистая УФ 1,5 л. По формуле Watson его $V = 36$ л, его BSA по формуле DuBois – 1,66 м². Мочевина в крови 25 ммоль/л, Cr – 884 мкмоль/л. Мочевина и Cr в 24-часовом сборе диализата (после коррекции на уровень глюкозы) – 22,5 ммоль/л и 575 мкмоль/л соответственно. Рассчитать Kt/V и CrCl.

$$Kt \text{ Ur/сутки} = 24\text{-часовой объем дренирования} \times D/P \text{ Ur} = 11,5 \text{ л} \times 63/70 = 10,35 \text{ л/сут.}$$

$$Kt/V = 10,35 \text{ л}/36 \text{ л} = 0,288$$

$$\text{Недельный } Kt/V = 0,288 \times 7 = 2,02$$

$$\text{Суточный клиренс креатинина} = 24\text{-часовой объем дренирования} \times D/P \text{ Cr} = 11,5 \text{ л} \times 6,5/10 = 7,48 \text{ л/сут.}$$

$$\text{Коррекция на } 1,73 \text{ м}^2 \text{ BSA} = 7,48 \times 1,73/1,66 = 7,80 \text{ л/сут.}$$

$$\text{Недельный } CrCl/1,73 \text{ м}^2 = 7,8 \times 7 = 55 \text{ л/нед.}$$

2. Женщина 48 лет, весом 63 кг получает АПД с пятью 2,4 л циклами ночью и 6-часовым обменом 2 л днем. Ее V по Watson – 32 л, ее BSA по DuBois – 1,60 м². 24-часовой сбор диализата – 15 л, чистая УФ – 1 л. В суточном сборе диализата $Ur = 17,1$ ммоль/л, Cr (после коррекции на уровень глюкозы) – 398 мкмоль/л. Уровень Ur крови в полдень – 23,2 ммоль/л, Cr – 796 мкмоль/л. Почечный клиренс по мочеvine и креатинину – 2 и 4 мл/мин соответственно.

Рассчитать Kt/V и CrCl.

$$\text{Перитонеальный } Kt = 24\text{-часовой объем дренирования} \times D/P \text{ Ur} = 15 \text{ л} \times 48/65 = 11,1 \text{ л.}$$

$$\text{Перитонеальный } Kt/V = 11,1 \text{ л}/32 \text{ л} = 0,35/\text{сут} = 2,45/\text{нед.}$$

$$\text{Почечный клиренс по мочеvine} = 2 \text{ мл/мин} = 20 \text{ л/нед.}$$

$$\text{Почечный } Kt/V = 20/32 = 0,63/\text{нед.}$$

$$\text{Общий } Kt/V = \text{перитонеальный} + \text{почечный } Kt/V = 2,45 + 0,63 = 3,08/\text{нед.}$$

$$\text{Перитонеальный клиренс по креатинину} = \text{суточный объем дренирования} \times D/P \text{ Cr} = 15 \text{ л} \times 4,5/9 = 7,5 \text{ л.}$$

$$\text{Коррекция на } 1,73 \text{ м}^2 \text{ BSA} = 7,5 \times 1,73/1,60 = 8,1 \text{ л/сут} = 57 \text{ л/нед.}$$

$$\text{Почечный клиренс по креатинину (для этих целей)} = \text{среднее значение почечного клиренса по мочеvine и по креатинину} = \text{среднее из 2 и 4 мл/мин} = 3 \text{ мл/мин} = 30 \text{ л/нед.}$$

$$\text{Коррекция на } 1,73 \text{ м}^2 \text{ BSA} = 30 \times 1,73/1,60 = 32,4 \text{ л/нед.}$$

$$\text{Общий клиренс по креатинину на } 1,73 \text{ м}^2 = 57 + 32,4 = 89,4 \text{ л/нед.}$$

D/P – отношение концентраций в диализате и плазме.

представляющему общий объем воды и тела. Рекомендуется устанавливать V по одной из стандартных формул, таких как формула Уотсона или Хьюма-Веерса¹. Расчет основан на возрасте, поле, росте и весе пациента (табл. 25.2). В результате мы получаем дневную величину Kt/V по мочеvine, которую следует умножить на 7 для получения недельного значения. В расчете рекомендуется использовать V для идеальной, или стандартной, массы тела (См. Приложение В), а не актуальный вес тела. При этом облегчается достижение целевых уровней у пациентов с ожирением; считается, что не следует повышать клиренс в расчете на увеличенную долю жировой ткани. Напротив,

¹ Watson or Hume–Weyers

истощенные пациенты будут требовать большего диализа для достижения целевых значений, если клиренс корректируется на их стандартный или идеальный вес тела. Этот вес рассчитывается по антропометрическим данным (Приложение В) и затем используется в расчете скорректированного V.

2. **Измерение недельного CrCl/1,73 м².** Измерение CrCl аналогично таковому для Kt/V (табл. 25.2 и 25.3). Перитонеальный компонент рассчитывается по содержанию креатинина в 24-часовом сборе диализата, который потом делится на содержание креатинина в сыворотке крови. Способ, которым почечный компонент добавляется к перитонеальному, отличается от такового для Kt/V. Известно, что остаточный почечный клиренс завышает остаточное значение клубочковой фильтрации у большинства пациентов. Поэтому для добавления к перитонеальному клиренсу используется средняя величина между клиренсами по креатинину и мочеvine. После этого суточный «клиренс креатинина» нормализуется на площадь поверхности тела 1,73 м², который рассчитывается по формулам Дубойса² или Гехана и Джорджа³ (Приложение В). Затем суточный клиренс умножается на 7 для получения недельного значения. Стандартный, или идеальный, вес тела может использоваться аналогично для расчета скорректированной величины площади поверхности тела, как при оценке Kt/V

а) **Аналитические проблемы при измерении креатинина в диализате, содержащем глюкозу.** Высокая концентрация глюкозы в диализате искусственно завышает значение креатинина при использовании некоторых биохимических методик; каждая лаборатория должна внести коррекцию на основании собственного опыта. Это можно сделать при помощи «измерения креатинина» в неиспользованных пакетах с разными концентрациями глюкозы, на основании чего рассчитать поправку.

3. **Частота измерений.** KDOQI рекомендует измерять перитонеальный клиренс через один месяц от начала диализа и в последующем каждые 4 месяца, равно как после каждого существенного изменения режима перитонеального диализа или состояния пациента. Почечный клиренс следует измерять каждые два месяца, если используется перитонеальный диализ в возрастающей дозе. Некоторые считают эти требования избыточными, допуская измерение клиренсов каждые шесть месяцев.

- С. **Факторы, влияющие на клиренс** (табл. 25.4). Общий недельный Kt/V по мочеvine, достигаемый при типичных режимах ПД, колеблется от 1,2 до 3,0. Аналогично для CrCl этот диапазон составляет от 30 до 150 л. Главным источником вариации является остаточная функция почек.

1. **Остаточная функция почек.** Остаточная функция почек в начале лечения ПД может составить до 50% общего клиренса. Из рандомизированных контролируемых исследований известно, что остаточная функция почек на ПАПД поддерживается лечением ингибиторами АПФ или БРА (Li, 2003b). Важно минимизировать воздействие нефротоксичными препаратами, включая аминогликозиды, контрастные вещества, стероидные противовоспалительные препараты. Следует избегать эпизодов дегидратации. Считается, что остаточная функция почек лучше сохраняется на ПАПД, чем на АПД, но данные в пользу этого противоречивы.

² DuBois

³ Gehan и George

ТАБЛИЦА
25.4

Факторы, определяющие перитонеальный клиренс

1. Факторы, не связанные с назначением режима

Остаточная функция почек
 Размер тела
 Характеристики перитонеального транспорта

2. Факторы, связанные с назначением режима**а. ПАПД:**

Объем заливки
 Частота обменов
 Осмотическая активность раствора

б. АПД:

Число дневных обменов
 Объем дневных обменов
 Осмотическая активность раствора в дневных обменах
 Время на цикле
 Частота обменов на цикле
 Объем заливки на цикле
 Осмотическая активность раствора при циклических обменах

2. **Статус перитонеального транспорта.** Это важный фактор, определяющий клиренс, особенно при АПД, где короткие циклы ограничивают выравнивание концентрации между плазмой и диализирующим раствором в большей степени, чем в случае длительных обменов при ПАПД (Blake, 1996). Перитонеальный транспорт оценивается по тесту перитонеального равновесия (РЕТ), как обсуждалось в главе 21. В целом низкие транспортеры достигают больших клиренсов при высоких объемах заливки большой продолжительности, тогда как высокие транспортеры демонстрируют такие клиренсы на коротких заливках. Однако эти различия менее заметны для мочевины, чем для креатинина, из-за более низкого молекулярного веса мочевины с относительно более быстрой диффузией даже у низких транспортеров. Транспорт влияет на выживаемость техники или пациентов на ПАПД, при этом пациенты с низким транспортом имеют преимущество, несмотря на то что клиренсы у них ниже. Объяснением является лучшая ультрафильтрация и ее влияние на сердечно-сосудистую morbidity.
3. **Размеры тела.** Учитывая, что клиренсы нормализуются на площадь поверхности тела или общий объем воды тела, размеры тела являются важным фактором. Если для нормализации при расчете скорректированных V и BSA (площадь поверхности тела) используется стандартный, или идеальный, вес тела, воздействие фактора веса уменьшается. Хотя больший размер тела затрудняет достижение целевых клиренсов, данные о том, являются ли исходы у крупных пациентов хуже, противоречивы.
- D. **Стратегия назначения режимов для достижения целевых клиренсов при хроническом ПД.**
 1. **ПАПД.** Типичным начальным назначением ПД является 4 × 2 литра ежедневно. Некоторые центры используют режим 4 × 2,5 литра у крупных пациентов, особенно если остаточная функция почек низкая. У пациентов с малы-

ми размерами тела и существенной остаточной функцией почек возможно использование режима 3×2 литра. Если доступен айкодекстрин, некоторые центры рутинно используют его для ночных заливок. Однако этот режим имеет большую стоимость, поэтому часто его используют только у высоких транспортеров, или у тех пациентов, для кого значительная резорбция жидкости за ночь становится клинической проблемой.

Если измеренный клиренс неожиданно низок, следует повторить определение, поскольку результаты измерения характеризуются вариабельностью и риском ошибок. Если целевые клиренсы не достигнуты, следует рассмотреть изменение режимов. Выбор стратегии следует основывать на необходимой мере увеличения клиренса, статусе перитонеального транспорта, нутриционных/метаболических характеристик пациента и возможно, наиболее важно, на вероятном эффекте на стиль жизни пациента и близких, оказывающих ему помощь, поскольку обременительный режим может привести к неподатливости к лечению или к выгоранию с последующей несостоятельностью методики ПД. Для повышения перитонеального Kt/V у пациентов на ПАПД существует три возможности (табл. 25.4): увеличить объем заливки, увеличить частоту дневных обменов и/или увеличить концентрацию глюкозы, тем самым наращивая ультрафильтрацию.

- а) **Увеличение дневных объемов.** Это увеличивает клиренс, потому что общий объем раствора за сутки возрастает, а большие объемы заливки связаны с незначительным снижением выравнивания концентрации и креатинина и мочевины. Например, у крупных пациентов переход с режима 4×2 литра на режим $4 \times 2,5$ литра увеличивает объем заливки на 25%, поднимая перитонеальный Kt/V на 18–20%. Однако у маленьких пациентов, и особенно при использовании 3-литровых заливок, возможно более существенное снижение выравнивания, и процент увеличения клиренса снижается. Для достижения целевого клиренса у крупных (больше 75 кг) пациентов с анурией, как правило, требуется по меньшей мере 2,5 литра заливки (Virga, 2014). Некоторые программы практикуют начало диализа на таких объемах, в то время как другие начинают с объемов 2 литра, пока не снижается остаточная функция почек. Главным недостатком увеличения объема заливки является появление у некоторых пациентов жалоб на боли в спине, растяжение живота и даже нарушение дыхания. Их удается минимизировать, если увеличенные объемы используются с начала лечения, до того как пациент использует меньшие объемы. Исследования показывают очень небольшое увеличение развития грыж и протечек при сопутствующем увеличении интраперитонеального давления. Это увеличение давления может несколько снизить ультрафильтрацию. Но этот эффект удастся частично преодолеть за счет более длительного существования осмотического градиента при больших объемах заливки.
- б) **Увеличение частоты дневных обменов.** Большинство пациентов выполняют 4 обмена в день. Увеличение числа обменов с 4 до 5 обычно не оказывает большого эффекта на выравнивание мочевины, которое остается примерно на уровне 85–90% у пациентов со средними транспортными характеристиками. Это будет несправедливым, если пациент не обеспечит проведение пяти обменов с достаточными интервалами между ними (не менее четырех часов). В таком случае будет наблюдаться существенное снижение креатинина в сливаемом диализате, поскольку калибрацион-

ная кривая для креатинина, как правило, повышается на протяжении четырех часов. Таким образом, увеличение частоты обменов менее эффективно, чем увеличение объемов, особенно если рассматривать клиренс креатинина.

Дополнительным недостатком увеличения частоты обменов (до пяти в день) является влияние на стиль жизни пациента, что может привести к неподатливости и к выгоранию. Кроме того, использование пяти обменов на 25% дороже, тогда как пакеты по 2,5 литра обычно незначительно дороже, чем пакеты по 2 литра.

- с) **Увеличение концентрации глюкозы.** Эта стратегия увеличивает как ультрафильтрацию, так и клиренс и используется в ряде центров. Однако нарастает беспокойство, что такой подход может привести к более высокой частоте гипергликемии, гиперлипидемии, ожирению и долгосрочному эффекту повреждения перитонеальной мембраны.
- 2. **АПД.** Начальное назначение АПД весьма разнообразно в разных центрах. Как правило, первоначально используется объем от 10 до 12 литров, хотя некоторые используют 15 литров, особенно у крупных пациентов. Типичная продолжительность лечения – 8–10 часов, а объем заливки при АПД днем составляет 2 литра, или, у более крупных пациентов, 2,5 литра. Некоторые начинают АПД с сухим днем у небольших пациентов и/или у пациентов с хорошей остаточной функцией почек. Другие используют дневную заливку и укорачивают ее продолжительность для предотвращения резорбции жидкости (особенно у высоких транспортеров). Затем пациент оставляется «сухим» на часть дня, или добавляется второй обмен. Если доступен айкодекстрин, некоторые центры будут использовать его рутинно для дневных обменов, тогда как другие назначат только у высоких транспортеров или у тех пациентов, у которых существуют проблемы с резорбцией жидкости или опасения метаболических последствий избыточного всасывания глюкозы, например, у пациентов с диабетом или ожирением.

Перитонеальный клиренс при АПД можно увеличить, используя несколько стратегий (табл. 25.4) (Durand, 2003). Приводим их ниже в порядке ценности.

- а) **Введение дневного обмена.** У пациентов с сухим днем наилучшим способом увеличить клиренс является добавление дневного обмена. Это увеличивает как Kt/V , так и $CrCl$, но эффект на $CrCl$ больше, потому что выравнивание креатинина в большей степени зависит от длительности задержки. Как правило, добавление дневного обмена увеличивает дневной перитонеальный Kt/V и $CrCl$ на 25–50%, таким образом, это весьма экономичный подход (Blake, 1996). Дальнейшего увеличения клиренса можно достичь добавлением второго или даже третьего обмена в течение дня, хотя едва ли это понадобится с учетом современных умеренных требований к целевому Kt/V . Эти дополнительные обмены можно выполнить, используя подключение к той же системе, или, если это более удобно пациенту, используя систему для ПАПД обычным образом. Объемы дневной заливки можно титровать для достижения максимального клиренса при минимизации симптоматики, связанной с объемом. Эта стратегия не требует от пациента выполнять больше обменов и сохраняет раствор в перитонеальной полости по меньшей мере часть дня.

- b) **Увеличение частоты циклов.** В целом увеличение частоты циклов при АПД увеличивает клиренс, поскольку обеспечивает максимальный концентрационный градиент между кровью и диализатом (Perez, 2000; Demetriou, 2006). Однако когда число обменов превышает 6–9 за 9-часовой интервал, все большая доля времени диализной сессии расходуется на дренирование и заполнение, и дальнейшее увеличение клиренса становится минимальным. Преимущество от более частых циклов больше выражено у высоких транспортеров и в большей степени в отношении мочевины, чем креатинина. Может иметь значение также функция катетера. Сохранение небольшого количества диализата в перитонеальной полости постоянно (то есть использование приливного ПД) может способствовать увеличению клиренса при частых циклах.
 - c) **Увеличение объема заливки.** Увеличение объема заливки повышает клиренс на АПД так же, как при ПАПД. Поскольку пациенты лежат на спине во время проведения циклов, они обычно легко переносят больший объем заливки. Больших клиренсов можно достичь, если то же общее количество заливать большими объемами за меньшее число обменов (то есть $4 \times 2,5$ литра лучше, чем 5×2 литра за сессию, хотя это увеличение невелико).
 - d) **Время на цикле.** В целом чем больше пациент проводит сессию АПД, тем лучше клиренс, поскольку время отдельных обменов длиннее; происходит более полное выравнивание концентрации между диализатом и кровью.
 - e) **Увеличение концентрации глюкозы.** Как и при ПАПД, клиренс можно повысить увеличением ультрафильтрации в ходе дня или ночью, хотя обеспокоенность в отношении связанных с глюкозной нагрузкой осложнений ограничивает ценность этого подхода.
- Е. Возрастающая против максимальной доза.** Существует два различных подхода при назначении режима перитонеального диализа. Тактика диализа в возрастающей дозе, которая особенно удобна при раннем начале диализа, предполагает, что перитонеальный диализ используется для того, чтобы покрыть разницу между остаточным почечным клиренсом и целевыми значениями (Vigilino, 2008). Так, пациент может вначале требовать только два или три обмена в день или меньшие объемы, АПД с сухим днем, или даже однодневные перерывы раз в неделю. Альтернативой является так называемый максимальный подход, когда пациенту с самого начала назначается режим диализа, чтобы достичь целевого клиренса одним перитонеальным диализом. Этот подход рассматривает остаточную, функцию почек как временный бонус, который неизбежно ухудшится со временем.
- Преимуществом диализа в возрастающей дозе является его начальная меньшая стоимость, меньшая обремененность пациента; может снизиться глюкозная нагрузка и риск перитонитов, поскольку требуется меньше процедур. Недостатком является необходимость постоянного мониторинга остаточной функции почек, для того чтобы убедиться, что общий клиренс не падает ниже целевых значений.
- Е. Эмпирический подход против моделирования.** Еще одним вопросом при назначении режима перитонеального диализа является выбор между использованием коммерчески доступных программ для моделирования подходящего назначения или подбором режима эмпирически. Подход с моделированием предполагает сбор антропометрических данных, оценку перитонеального равновесия (PET)

и измерение остаточной функции почек. Он также обычно включает сбор диализата за 24 часа, чтобы выполнить отдельные расчеты для абсорбции жидкости. Компьютерная программа использует эти данные для предсказания с разумной точностью клиренсов, которые будут достигнуты при различных потенциальных режимах. Программа также может предложить подходящие режимы для достижения желательных клиренсов. При этом подходе действительный клиренс следует все же измерять, поскольку иногда существуют расхождения между смоделированным и реально достигнутым клиренсом.

Альтернативным подходом является эмпирический, когда врач использует знания о размерах тела пациента, остаточной функции почек, статусе перитонеального транспорта для выбора разумного режима. В дальнейшем оцениваются достигнутые клиренсы, и назначение по необходимости корректируется. Подход с моделированием несет в себе преимущество меньшего числа проб и ошибок, и приводит к более раннему определению подходящего для пациента режима с соответствующим снижением стоимости и меньшим неудобством для пациента. Эмпирический метод имеет теоретическое преимущество в том, что он фокусирует внимание врача на пациентах в большей степени, чем на числовые данные. На практике часто используется комбинация этих подходов; моделирование чаще используется в сложных случаях и у пациентов на АПД.

6. Проблемы при назначении режима ПД. Существует ряд типичных проблем, с которыми врачи сталкиваются в попытках достичь адекватного клиренса и достаточного удаления воды на ПД.

- 1. Потеря остаточной функции почек.** Типичной проблемой является слишком редкое мониторирование функции, снижение которой до очень низких величин может произойти внезапно, оставаясь незамеченным врачом. Тем самым пациент будет оставлен на неадекватном режиме продолжительный период времени. Лучше всего избежать этого, измеряя остаточный клиренс каждые 2–3 месяца или принять подход с максимальными режимами, который обеспечивает достаточный перитонеальный клиренс независимо от остаточной функции.
- 2. Низкая приверженность лечению.** Пациенты на хроническом ПД иногда могут демонстрировать симптомы уремии или иметь неожиданно высокие уровни мочевины и калия в крови, несмотря на то что измеренные клиренсы превышали рекомендованный целевой уровень. Вероятным объяснением является низкая приверженность лечению. В день, когда выполняются измерения, пациент полностью выполняет назначения и демонстрирует отличные клиренсы. В другие дни пациент пропускает обмены или сокращает время на циклере. Не существует одного теста, который выявлял бы эту проблему, что требует особой настороженности. Регулярная оценка 24-часового диализата с учетом мочевой экскреции креатинина может помочь выявить проблему. Пациентов, у которых общая экскреция креатинина повышена в сравнении с исходной величиной, следует подозревать в низкой приверженности. Обоснованием является то, что собранный за сутки креатинин накапливался в течение предыдущего дня с недостаточным диализом, что дало искусственно завышенную величину. Альтернативным объяснением увеличенной экскреции креатинина является набор тощей массы тела, что нечасто происходит у пациентов на хроническом диализе. Существует несколько причин низкой приверженности перитонеальному диализу, которые следует иметь в виду (Bernardini, 2000):

- a) пропуск обменов на ПАПД;
 - b) неадекватное распределение обменов ПАПД по суткам;
 - c) уменьшение объема заливки за счет того, что при процедуре промывки большое количество диализного раствора сливается прямо в дренажный пакет;
 - d) пропуск сеансов АПД;
 - e) сокращение времени сеанса АПД;
 - f) пропуск или укорочение дневных обменов при АПД.
3. **Высокий уровень креатинина в сыворотке, несмотря на хороший клиренс.** Это типичная ситуация. Kt/V по мочеvine у пациента выше 1,7, а уровень креатинина около 1,0–1,5 ммоль/л (12–16 мг/дл). Существует несколько объяснений. Первое – низкая приверженность лечению. В этих условиях уровень мочевины и калия также будет высоким. Второе – случай расхождения между высокими показателями Kt/V и низкими – $CrCl$. Чаще всего это наблюдается, когда снижается остаточная функция почек у низких транспортеров или у пациентов на АПД с сухим днем. Это можно подтвердить измерением $CrCl$. Третье – подъем креатинина обусловлен не низким клиренсом, а его высокой генерацией, что указывает на высокий процент тощей массы тела. Это можно подтвердить сочетанием низкого $CrCl$ (45–50 л в неделю) и неожиданно высокого процента тощей массы тела. Такие пациенты не обязательно должны быть слишком мускулисты и могут быть достаточно худыми. Выявление такой ситуации достаточно благоприятно, потому что высокая генерация креатинина или высокий процент тощей массы тела являются хорошими прогностическими факторами при ПД, и было бы ошибкой считать повышенный креатинин в этом случае основанием для признания клиренса неадекватным с переводом пациента на гемодиализ.
4. **Сухой день у пациентов с анурией.** Некоторые пациенты даже при утрате остаточной функции почек могут достигать Kt/V выше 1,7 на режимах, которые оставляют их «сухими» на целую или большую часть дня. Такие пациенты обычно имеют малый размер тела и являются высокими или средневысокими транспортерами. Это вызывает беспокойство, поскольку, хотя Kt/V выше целевого уровня, клиренс средних молекул в отсутствие остаточной функции почек зависит от продолжительности диализа, и потому, скорее всего, будет низким. Не существует рекомендованных целевых уровней для клиренса средних молекул ни в перитонеальном диализе, ни в гемодиализе, равно как нет и клинических свидетельств высокого уровня, что клиренс средних молекул является важным. Однако всегда существовала точка зрения, что эти клиренсы могут иметь значение и они выше при ПАПД или АПД с дневными заливками, поскольку эти методики являются непрерывными, в отличие от варианта АПД с сухим днем. Нет определенного ответа на этот вопрос; но его следует, по крайней мере, иметь в виду при назначении АПД с сухим днем у пациентов с анурией.
5. **Неадекватный перевод с ПАПД на АПД.** Иногда полагают, что АПД является панацеей при неадекватном диализе на ПАПД. Но в действительности назначение несоответствующего режима АПД может только усугубить проблему. Это особенно актуально у низких транспортеров, которые, вероятно, не достигнут на АПД клиренса выше, чем на ПАПД, если не назначено два дневных обмена. Кроме того, пациенты, у которых сохранится прежний уровень Kt/V после перевода с ПАПД на АПД, будут иметь более низкий $CrCl$.

6. **Недостаточное внимание удалению жидкости.** Удалением жидкости часто пренебрегают при назначении режимов ПД. Режимы, которые обеспечивают хороший клиренс, могут не давать достаточной ультрафильтрации для контроля водного баланса и поддержания нормального артериального давления. Это особенно справедливо для высоких и средневисоких транспортеров, особенно при длинном дневном обмене, который приводит к чистой абсорбции жидкости. Использование айкодекстрина в длинную заливку при ПАПД или АПД и назначение коротких заливок при АПД являются двумя полезными стратегиями.

III. СТРАТЕГИЯ С ОГРАНИЧЕНИЕМ ГЛЮКОЗЫ. В прошлом десятилетии нарастала обеспокоенность в отношении опасных последствий использования высокой концентрации глюкозы в перитонеальных растворах (Holmes, 2006). Есть твердое свидетельство тому, что глюкозная нагрузка приводит к ухудшению функции мембраны со снижением ультрафильтрации. Существует также понимание, что всасывание глюкозы усиливает или индуцирует гипергликемию, гиперинсулинемию, ожирение и гиперлипидемию. Стратегия по снижению нагрузки глюкозой включает в себя следующие подходы:

- A. **Общая стратегия.** Это подходы по снижению потребности в высокой ультрафильтрации и тем самым потребности в гипертонических растворах глюкозы. Они включают в себя: 1) ограничение соли и воды; 2) назначение петлевых диуретиков для поддержания высоких объемов мочи; 3) любые вмешательства по сохранению остаточной функции почки (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, исключение нефротоксичных препаратов, контрастных веществ и дегидратации); 4) переоценку целевого веса, для того чтобы избежать неадекватного использования гипертонических растворов при повышении веса тела в результате увеличения массы жира.
- B. **Стратегии по использованию безглюкозных растворов.** Они включают в себя замену растворов с глюкозой на растворы с айкодекстрином или аминокислотами (Paniagua, 2009; Li, 2013).

Хотя стремление избежать использования растворов с гипертонической глюкозой является центральным пунктом в этих стратегиях, следует сохранять баланс между минимизацией воздействия глюкозой и предотвращением гиперволемии.

IV. НУТРИЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ. Неоднократно показано, что нутриционный статус у пациентов на ПД предсказывает выживаемость пациентов и другие исходы. Рекомендуются, чтобы индикаторы питания регулярно мониторировались для выявления пациентов с высоким риском и применения соответствующих вмешательств.

A. Нутриционные показатели

1. **Стандартизованный белковый эквивалент выведения мочевины (стБВА).** Его легко измерить, используя тот же 24-часовой сбор диализата и мочи, что и для расчета Kt/V. В основе лежит тот факт, что в стабильном состоянии экскреция мочевины пропорциональна потреблению белка. Разработано множество формул для оценки стБВА по экскреции мочевины и белков. Одна надежная формула разработана Bergström (см. табл. 25.5). Ранее оценки БВА стандартизировались по фактическому весу тела, но это может привести к завышению значений стБВА у истощенных пациентов и занижению у пациентов с ожирением (Harty, 1994). Желательна стандартизация по идеальному весу

ТАБЛИЦА
25.5

Пример расчета стандартизованного белкового эквивалента выведения мочевины (БВА)

Формула Bergström:

1. $BVA (г/сут) = 20,1 + 7,5 \text{ UNA} (г/сут)$

или

2. $BVA (г/сут) = 15,1 + 6,95 \text{ UNA} (г/сут) + \text{потери белка в диализат} (г/сут)$

$$UNA (г/сут) = \text{выведение Uг в мочу} (г/сут) + \text{выведение Uг в диализат} (г/сут)$$

Используйте формулу 1, если потери белка в диализат неизвестны, и формулу 2, если известны.

Стандартизация БВА по массе тела дает стБВА. При использовании фактической массы тела формула завышает реальные значения у истощенных пациентов и занижает у пациентов с ожирением. Предпочтительна стандартизация по стандартному весу тела из антропометрических таблиц.

Пример

Мужчина весом 60 кг на ПАПД $4 \times 2,5$ л за 24 часа имеет объем дренирования 12 л, который содержит 58,3 мг/дл азота мочевины, то есть всего $12 \times 58,3 \times 10 = 7000$ мг = 7 г азота мочевины.

Суточный сбор мочи (500 мл) содержит 560 мг/дл = 2800 мг = 2,8 г азота мочевины.

Общее выведение азота мочевины $UNA = 7 + 2,8 = 9,8$ г/сут.

Потери белка с диализатом – 8 г/сут.

Таким образом,

$$BVA = 15,1 + 6,95 (9,8) + 8 = 91,2 \text{ г/сут};$$

$$\text{стБВА, рассчитанный по фактическому весу} = 91,2/60 = 1,52 \text{ г/кг/сут},$$

Пациент теряет вес, и антропометрические таблицы предлагают использовать стандартный вес 72 кг.

$$\text{стБВА, рассчитанный по стандартному весу: } 91,2/72 = 1,27 \text{ г/кг/сут}$$

UNA (urea nitrogen appearance) – выведение азота мочевины; PNA (protein nitrogen appearance) – белковый эквивалент выведения азота мочевины (БВА).

тела, рассчитанному по антропометрическим таблицам. Целевой стБВА для пациентов на перитонеальном диализе – 1,2 г/кг/день. Но эта величина может оказаться высокой для многих пациентов, которые достигают белкового баланса при более низких потреблении белка. Снижение стБВА или уровень ниже 0,8 г/кг/день должно вызвать беспокойство, особенно если оно сопровождается другими свидетельствами плохого питания.

2. **Потребление калорий.** Часто у диализных пациентов пренебрегают определением этого показателя, поскольку его не так легко рассчитать, как потребление белков. Для диализного пациента потребление калорий состоит из поступления с диетой и с глюкозой, абсорбированной из диализного раствора.

Предложен целевой уровень 35 ккал/кг/день; как правило, 10–30% от этого количества происходит из диализного раствора. Точное количество абсорбированной глюкозы зависит от ее концентрации в растворе, времени задержки, объема заливки, а также от проницаемости мембраны (РЕТ), которая влияет на долю абсорбированной глюкозы по отношению к залитой. Измерение потребления энергии требует оценки диеты и подсчета абсорбированной глюкозы. Последняя может быть рассчитана прямо вычитанием количества глюкозы в слитом диализате из количества глюкозы в исходном растворе.

3. **Сывороточный альбумин.** Это один из сильнейших предикторов выживаемости пациентов на перитонеальном диализе. Сывороточный альбумин в этой

популяции – это больше, чем нутриционный показатель, поскольку на него влияет также статус перитонеального транспорта, определяя потери альбумина в диализат. На него также влияет присутствие системного воспаления, поскольку альбумин является острофазным белком, как и С-реактивный белок (Yeun, 1997). В сравнении с этими факторами потребление белка с диетой оказывает меньший эффект на уровень альбумина в плазме.

4. **Субъективная глобальная оценка (СГО).** Простой клинический инструмент, легко выполнимый у постели больного, учитывает анамнез и данные физикального обследования. СГО предсказывает исходы лечения. Инструмент детально описывается в главе 31.
5. **Экскреция креатинина.** Общее содержание креатинина, измеренное в том же сборе диализата и мочи, что и для оценки клиренса, может быть использовано для расчета тощей массы тела (Keshviah, 1995). Эти оценки выведения креатинина способны предсказывать исходы у пациента; низкие или снижающиеся величины выявляют пациентов, находящихся под риском.
- В. **Лечение белково-энергетической недостаточности (БЭН).** См. детальный обзор в главе 31.
 1. **Растворы, содержащие аминокислоты.** Растворы на основе аминокислот изучались длительное время и доступны во многих странах (но не в США). Как правило, они используются в виде 2-литровых заливок один раз в день при ПАПД или в качестве «последнего пакета» при АПД. Около 85% аминокислот из пакета будет абсорбировано за 6 часов. Следует запланировать прием пищи на время этого обмена, чтобы добиться максимальной утилизации абсорбированных аминокислот. Эта стратегия улучшает белковый баланс, но существует мало свидетельств выраженного эффекта на важные клинические исходы. Наилучшее к настоящему времени рандомизированное исследование демонстрирует, что применение аминокислот интраперитонеально связано с лучшим поддержанием нутриционных показателей, особенно у женщин; но ни одно из исследований не было достаточно крупным, чтобы выявить положительные эффекты на выживаемость или качество жизни (Li, 2003a).

Ссылки и рекомендованная литература

- Bergström J, et al. Calculation of the protein equivalent of total nitrogen appearance from urea appearance: which formulas should be used? *Perit Dial Int.* 1998; 18: 467–473.
- Bernardini J, et al. Pattern of noncompliance with dialysis exchanges in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1104–1110.
- Blake PG, et al. Recommended clinical practices for maximizing peritoneal clearances. *Perit Dial Int.* 1996; 16: 448–456.
- Blake PG, et al; CSN Workgroup on Peritoneal Dialysis Adequacy. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011. *Perit Dial Int.* 2011; 31: 218–239.
- Churchill DN, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis [The CANUSA study]. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 7: 198–207.
- De Fijter CW, et al. Clinical efficacy and morbidity associated with CCPD rather than CAPD. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 264–271.
- Demetriou D, et al. Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange. *Kidney Int.* 2006; 70: 1649–1655.
- Diaz-Buxo JA. Enhancement of peritoneal dialysis: the «PD Plus» concept. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 92–98.
- Dombros N, et al. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. 7. Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (suppl 9): 24–27.
- Durand PY. APD schedules and clinical results. *Contrib Nephrol.* 2003; 140: 272–277.
- Fernando SK, et al. Tidal PD: its role in the current practice of peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: S91–S95.
- Guest S. Intermittent peritoneal dialysis: urea kinetic modeling and implications of residual kidney function. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 142–148.

- Harty JC, et al. The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. *Kidney Int.* 1994; 45: 103–109.
- Holmes C, et al. Glucose sparing in peritoneal dialysis: implications and metrics. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: S104–S109.
- Johansen KL, et al. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 281: 1275–1281.
- Keshaviah PR, et al. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1989; 9: 257–260.
- Keshaviah PR, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 4: 1475–1485.
- Li FK, et al. A 3 year prospective randomized controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2003a; 42: 173–183.
- Li PK, et al. Effects of an ACEI on residual renal function in patients receiving CAPD: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003b; 139: 105–112.
- Li PK, et al. Randomized controlled trial of glucose sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1889–1900.
- Lo WK, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int.* 2003; 64: 649–656.
- Paniagua R, et al. Effect of increased peritoneal clearance on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1307–1320.
- Paniagua R, et al. Icodextrin improves fluid and metabolic management in high and high-average transport patients. *Perit Dial Int.* 2009; 29: 42–52.
- Paniagua R, et al. Ultrafiltration and dialysis adequacy with various daily schedules of dialysis fluids. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 545–551.
- Perez RA, et al. What is the optimal frequency of cycling in APD? *Perit Dial Int.* 2000; 20: 548–556.
- Sarkar S, et al. Tolerance of large exchange volumes by peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1136–1141.
- Rodriguez-Carmona A, et al. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal and renal function in incident CAPD and APD patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 132–145.
- Vigilino G, et al. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl.* 2008; 108: S52–S55.
- Virga G, et al. A load volume suitable for reaching dialysis adequacy targets in anuric patients on 4-exchange CAPD. *J Nephrol.* 2014; 27: 209–215.
- Woodrow G, et al. Comparison of icodextrin and glucose solutions for daytime dwell in APD. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 1530–1535.
- Yeun JY, et al. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 923–927.

Гипергидратация у пациентов на ПД может проявиться генерализованными отеками, отеком легких или гипертонзией. Она вносит свой вклад в развитие гипертрофии левого желудочка и в сердечно-сосудистую патологию – ведущую причину смерти у пациентов на диализе. Гипергидратация также связана с гипоальбуминемией, белково-энергетической недостаточностью, воспалением и атеросклерозом (Demirci, 2011); она является также значимой причиной несостоятельности методики, особенно у пациентов, длительно получающих ПД.

I. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА. Она исходно базируется на клиническом обследовании, которое дает в лучшем случае грубую оценку. Целевым весом тела, или сухим весом, для пациента на ПД является вес тела, который хорошо переносится, обеспечивает нормальное артериальное давление, отсутствие отеков и, как и на гемодиализе, определяется методом проб и ошибок. Поскольку пациенты на ПД реже наблюдаются у врача, существует риск, что процесс достижения сухого веса будет затянувшимся и менее успешным. Это требует частой клинической оценки пациентов. Альтернативными методами оценки водного статуса являются биоимпеданс, определение сывороточного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), ультразвуковое измерение нижней полой вены и исследование легких. Биоимпеданс можно выполнить при помощи относительно простых устройств. Он состоит в наложении электродов и измерении сопротивления току низкого напряжения. Возможна оценка объемов внутри- и внеклеточной жидкости. Метод используется в некоторых центрах, но свидетельств высокого уровня, обосновывающих его применение, пока не получено (John, 2010). Сывороточный BNP применяется в клинике и предсказывает исходы у пациентов, но не способен надежно разграничить гипергидратацию от сердечно-сосудистой патологии (Granja, 2007; Wang, 2007).

II. МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕГРУЗКИ ЖИДКОСТЬЮ. Перегрузка жидкостью у пациентов на ПД может отражать комбинацию неадекватного назначения режима, низкой приверженности лечению, потери остаточной функции почек, наличия механических проблем и дисфункции перитонеальной мембраны. Следует иметь в виду, что любой из этих факторов может оказаться не единственным, и необходимо с осторожностью связывать любую перегрузку жидкостью с несостоятельностью ультрафильтрации (НУФ), зависимой от мембраны.

III. ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ И НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ. Несостоятельность ультрафильтрации (НУФ) определяется как гипергидратация, связанная с объемом ультрафильтрации меньше 400 мл в модифицированном тесте перитонеального равновесия (РЕТ), (Ho-das-Pannakeet, 1997). В модифицированном РЕТ используется диализирующий раствор с глюкозой 4,25% вместо 2,5% в стандартном РЕТ (описан в главе 21). НУФ не следует диагностировать, если объем ультрафильтрации превышает 400 мл или отсутствуют клинические проявления значимой перегрузки жидкостью. НУФ не следует диагностировать, пока не исключены дисфункция катетера или протечки. Объем ультрафильтрации выше 400 мл в модифицированном РЕТ предполагает нормальную функцию перитонеальной мембраны, и если перегрузка жидкостью присутствует, требуется уделить большее внимание причинам, не связанным с мембраной (табл. 26.1).

Если выявлена НУФ, следующим шагом является рассмотрение транспортных характеристик мембраны при помощи модифицированного теста перитонеального равновесия (РЕТ) в обмене с 4,25% глюкозой (или стандартного РЕТ, поскольку он дает близкие результаты).

A. Высокие транспортеры с НУФ. В этой ситуации концентрация глюкозы в диализирующем растворе быстро падает после заливки из-за быстрой абсорбции, что приводит к потере концентрационного градиента, который и обеспечивает перемещение жидкости. Это наиболее частая причина, и ее называют НУФ I типа. Как правило, НУФ I типа развивается после 3 или более лет лечения на ПД. Считается, что она отражает увеличение эффективной площади поверхности брюшины в результате роста васкуляризации в процессе лечения диализом. У некоторых пациентов это происходит в большей степени, чем у других. В последние годы растет понимание того, что свой вклад вносит интерстициальный фиброз с утолщением мембраны (Davies, 2005). Причинами НУФ I типа являются экспозиция мембраны высокой глюкозной нагрузки (Davies, 2001), и возможно, другие проявления низкой биосовместимости растворов для ПД, включая низкий pH, наличие лактата и токсических продуктов деградации глю-

26.1 Причины перегрузки жидкостью у пациентов на ПД

Несоответствующий выбор растворов.

Несоответствующее назначение для данного типа перитонеального транспорта.

Длинные обмены в течение ночи или дня с глюкозными растворами.

Неудача оптимизации режима АДП.

Неиспользование айкодекстрина.

Неприверженность пациента назначенному режиму.

Неприверженность режиму ограничения соли и воды.

Потери остаточной функции почек.

Протечки раствора.

Дисфункция катетера.

Неудовлетворительный контроль АД.

Дисфункция перитонеальной мембраны.

козы. Также причинами могут быть кумулятивный эффект эпизодов перитонита или системного воспаления, характерного для уремии в целом. НУФ I типа может также развиваться временно у некоторых пациентов с острым перитонитом, отражая острые воспалительные изменения в мембране.

- В. НУФ у низких транспортеров (тип II).** Эта группа пациентов имеет сниженный клиренс растворенных веществ и сниженное удаление воды. Этот вариант называют НУФ II типа, и он встречается значительно реже. НУФ II типа отражает уменьшение площади поверхности мембраны и почти всегда связан со спайками и рубцовыми изменениями после тяжелых перитонитов или других внутриабдоминальных осложнений. Этих пациентов трудно поддерживать на ПД, если у них нет значимой остаточной функции почек.
- С. НУФ при нормальных характеристиках перитонеального транспорта (обычно средневысокие и средненизкие транспортеры).** Напоминаем, что следует тщательно исключить механические причины недостаточного удаления жидкости в этой группе.
 1. У некоторых пациентов причиной является повышенная лимфатическая абсорбция, что называют НУФ III типа. Лимфатическую абсорбцию можно количественно оценить, измеряя скорость исчезновения декстрана-70 из перитонеальной полости. Но это исследование редко выполняется в клинической практике, и диагноз устанавливается методом исключения.
 2. **Дефицит аквапоринов.** Аналогичную картину можно наблюдать при интересном, но редком состоянии дефицита аквапоринов. Диагноз можно установить оценкой изменения концентрации натрия в диализате через 30–60 минут после заливки 2-литрового пакета с глюкозой 4,25% в сравнении с таковым при заливке 1,5% раствора глюкозы. Почему концентрация натрия в диализате снижается в раннюю фазу заливки? Когда уровень глюкозы в диализате высок, ультрафильтрация под действием осмотического градиента происходит главным образом через аквапориновые каналы, которые транспортируют воду, но не натрий. В результате в раннюю фазу обмена с глюкозой 4,25% уровень натрия в диализате снижается на 5–10 ммоль/л. Это приводит к появлению градиента натрия между кровью и диализатом, и диффузия натрия вновь повышает его уровень в процессе обмена (рис. 21.7). Если опосредованный аквапоринами транспорт воды снижен, начальное падение натрия в диализате не происходит: разница в снижении уровня натрия при заливке 4,25% глюкозы в сравнении с заливкой 1,5% глюкозы составляет менее 5 ммоль/л (через 30–60 минут от начала обмена) (Smit, 2004; Ni, 2006).

IV. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕГРУЗКИ ЖИДКОСТЬЮ. Часто сосуществуют несколько причин перегрузки жидкостью у конкретного пациента. Например, НУФ может сочетаться с избытком потребления соли или плохим контролем гликемии. Оптимальная коррекция в таких случаях требует нескольких терапевтических и профилактических вмешательств.

A. Общие мероприятия

1. **Ограничение натрия.** Важно, чтобы пациенты получали рекомендации по ограничению натрия и воды, особенно если снижается остаточная функция почек. Рекомендуются прием менее 100 ммоль (2,3 г) натрия в день при проблемах с артериальной гипертензией и гипергидратацией (Ates, 2001).
2. **Обучение пациентов по использованию растворов с высокой концентрацией глюкозы.** Пациентам обычно проводят инструктаж по выбору и титрации концентрации глюкозы в растворах для достижения целевого веса тела. Недостаточное использование гипертонических растворов может привести к перегрузке жид-

костью. Однако регулярный выбор высококонцентрированных растворов не должен считаться предпочтительным методом в сравнении с ограничением потребления соли. Избыточное потребление этих растворов может негативно сказаться на функции перитонеальной мембраны, увеличить абсорбцию глюкозы, ухудшить контроль гликемии и липидемии и способствовать ожирению.

3. **Частая клиническая оценка.** Необходимо часто оценивать состояние пациентов и устанавливать целевой вес. У пациентов на ПД имеется тенденция к раннему увеличению веса, вероятно, в результате абсорбции глюкозы, поэтому требуется регулярная коррекция целевого веса, чтобы исключить избыточное использование гипертонических растворов в попытке достичь нереалистичных целей. Позже в ходе лечения со снижением диуреза частота гипергидратации увеличивается, что требует соответствующих вмешательств. Не существует единого теста, чтобы надежно выявить эту ситуацию, и наилучшим подходом является сочетание клинического обследования и метода проб и ошибок.
4. **Хороший контроль гликемии.** Это может помочь поддерживать градиент концентрации глюкозы на перитонеальной мембране, необходимый для удаления жидкости.
5. **Сохранение остаточной функции почек.** Это важно как для достижения клиренса, так и для удаления жидкости. Существуют клинические свидетельства тому, что ингибиторы АПФ и БРА у пациентов на ПД способствуют сохранению функции почек в отношении как клиренса, так и объема диуреза. Использование петлевых диуретиков в высоких дозах у пациентов с остаточной функцией почек вместе или без метолазона увеличивает диурез и выведение натрия и воды. Защите остаточной функции почек служит стремление избежать нефротоксинов и эпизодов дегидратации. Биосовместимые растворы для ПД на основе пакетов с несколькими отделениями содержат низкие концентрации продуктов деградации глюкозы, и некоторые рандомизированные исследования демонстрируют, что их использование связано с лучшим сохранением остаточной функции почек (Johnson, 2012). Однако этот вывод вызывает некоторые сомнения, поскольку эффект, по крайней мере частично, мог быть объяснен меньшей ультрафильтрацией при использовании этих растворов (Blake, 2012).
6. **Протечки.** См. главу 28.
7. **Дисфункция катетера.** См. главу 23.
8. **Сохранение функции перитонеальной мембраны.** Снижение частоты эпизодов перитонита, стремление снизить избыточную экспозицию высококонцентрированным раствором глюкозы помогает сохранять функцию перитонеальной мембраны в долгосрочной перспективе. Рандомизированные исследования, изучавшие «биосовместимые» растворы для ПД с низким уровнем продуктов деградации глюкозы, не дали свидетельств в пользу того, что эти растворы способствуют сохранению функции перитонеальной мембраны лучше, чем стандартные.

В. Ведение пациентов с НУФ

1. **Пациенты с высоким транспортом (НУФ I типа).** Для поддержания градиента концентрации глюкозы требуются короткие периоды задержки, поэтому АПД, запрограммированный на короткие 1–1,5-часовые обмены, будет лучшим решением. Длительные задержки с глюкозо-содержащими растворами сле-

дует исключить. При АПД можно использовать короткие дневные обмены, однако использование айкодекстрина более привлекательно для длинных обменов как при ПАПД, так и при АПД.

- a) **Айкодекстрин.** Это углеводный полимер, используемый вместо глюкозы для создания концентрационного градиента. Он не абсорбируется через мембрану, хотя и всасывается медленно в лимфатическую систему. Концентрационный градиент поддерживается на протяжении длинных обменов, обеспечивая продолжение ультрафильтрации. Айкодекстрин идеален для 14–16-часовых дневных обменов при АПД и для длительных ночных обменов при ПАПД. Показано, что использование айкодекстрина улучшает состояние водного обмена (Davies, 2003) и удлиняет техническую выживаемость метода у пациентов с НУФ и с высоким транспортом (Takatori, 2011). Показано также, что он снижает отношение внеклеточной к внутриклеточной жидкости по данным биоимпеданса (Woodrow, 2004).
- b) **Отдых брюшины.** Описаны документированные случаи улучшения функции перитонеальной мембраны при НУФ I после временного прекращения ПД. Механизм этого явления не ясен; значение может иметь регрессия васкуляризации во время перерыва в ПД.
2. **НУФ при низком транспорте.** Маловероятно, что ситуация улучшится на АПД или при использовании айкодекстрина. Как правило, требуется перевод на ГД.
3. **НУФ у пациентов со средними транспортными характеристиками.** Не существует специфических методов снижения лимфатической абсорбции или улучшения функции аквапоринов. В целом при этом типе НУФ ограничивают потребление соли и воды, эффективны диуретики и общие меры для улучшения ультрафильтрации с целью компенсировать значительную реабсорбцию воды. Эти меры могут включать укорочение обменов и использование айкодекстрина для длинных обменов. Айкодекстрин может быть особенно полезен, поскольку ультрафильтрация, которую он индуцирует, происходит практически полностью не через аквапориновые каналы (La Milia, 2006).

V. Стратегии с ограничением глюкозы. Исследования показали, что экспозиция гипертонической глюкозы приводит к неоваскуляризации мембраны и картине, аналогичной НУФ с высоким транспортом. Пациенты, использовавшие более гипертоническую глюкозу, с большей вероятностью демонстрируют формирование высокого транспорта, чем те, кто использует меньше глюкозы (Davies, 2001). Перегрузка глюкозой может иметь неблагоприятные системные последствия (см. главу 29). Все это оправдывает усилия по минимизации экспозиции глюкозе, что предполагает уменьшение использования гипертонической глюкозы (Johnson, 2012; Li, 2013). Вначале такой подход может быть связан с уменьшением ультрафильтрации и большим риском гипергидратации. Возможно, однако, найти баланс между ограничением глюкозы и контролем водного обмена. Эффективные стратегии по ограничению глюкозы включают в себя снижение потребления соли и воды, использование петлевых диуретиков и ингибиторов системы «ренин–ангиотензин» для сохранения остаточной функции почек. Айкодекстрин позволяет снижать суточную нагрузку глюкозой; существуют исследования, демонстрирующие более стабильную долгосрочную функцию мембраны при использовании этого раствора (Davies, 2005). Растворы с аминокислотами также могут использоваться для замещения растворов с глюкозой один раз в день.

VI. Гипертензия и гипотония у пациентов на ПД

A. Гипертензия. Исторически ПД приписывался лучший контроль АД в сравнении с гемодиализом благодаря его непрерывному характеру. Это было определено показано в ранних сообщениях в отношении пациентов на ПД. Позже было продемонстрировано, что требования к гипотензивной терапии с течением ПД возрастают, особенно при утрате остаточной функции почки (Ortega, 2011).

1. **Удаление натрия и артериальная гипертензия при АПД.** Удаление натрия на АПД несколько меньше из-за коротких циклов, приводящих к тому, что диализат сливается, когда уровень натрия все еще низок из-за эффекта просеивания, а диффузия натрия еще не компенсировала этот эффект (Rodriguez-Carmona, 2004). Обеспокоенность сохраняется, хотя имеющиеся к настоящему времени исследования не демонстрируют убедительно разницу в контроле АД между пациентами на АПД и ПАПД (Boudville, 2007).

2. **Лечение.** Необходимо в первую очередь сконцентрироваться на контроле водного обмена. Гипотензивные препараты, если они не используются как кардиопротективное средство, не следует вводить в назначение, если не удалось достичь контроля гидратации. Предпочтение следует отдать средствам с положительным эффектом на объем мочи и остаточную функцию почек – петлевым диуретикам, ингибиторам АПФ и БРА. Выбор между этими препаратами следует основывать на наличии сопутствующих состояний, таких как ишемическая болезнь сердца, гипотония.

B. Гипотония. Гипотония нетипична для пациентов на ПД; только в одном исследовании (Malliaro, 2002) она выявлена в 13% случаев. Причина гипотонии часто неясна, но примерно в 20% случаев связана с сердечной недостаточностью. Еще примерно в 40% случаев ее можно отнести к гиповолемии; эту причину важно выявить, так как гипотония в этих случаях отвечает на восполнение объема и остаточная функция почек может улучшиться. Пациенты с гипотонией, связанной с сердечной патологией, и в случаях, когда не удается выяснить ее причину, имеют очень высокую летальность. Использовались такие препараты, как мидодрин, флюдрокортизон, но долгосрочный эффект не доказан. Вновь появившаяся гипотония может быть признаком развития сепсиса или острой сердечной патологии.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Ates K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 767–776.
- Blake PG. Balance about balANZ. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 493–496.
- Boudville NC, et al. Blood pressure, volume, and sodium control in an automated peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int.* 2007; 27: 537–543.
- Davies SJ, et al. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1046–1051.
- Davies SJ, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2338–2344.
- Davies SJ, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005; 67: 1609–1615.
- Demirci MS, et al. Relation between malnutrition inflammation atherosclerosis and volume status: the usefulness of bioimpedance in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1708–1716.
- Granja CA, et al. Brain natriuretic peptide and impedance cardiography to assess volume status in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2007; 23: 155–160.
- Ho-dac-Pannakeet MM, et al. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int.* 1997; 17: 144–150.
- John B, et al. Plasma volume, albumin and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1463–1470.

- Johnson DW, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1097–1107.
- La Milia V. Sodium kinetics in peritoneal dialysis: from theory to clinical practice. *G Ital Nefrol*. 2006; 23: 37–48.
- Lee JA, et al. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006; 26: 360–365.
- Li PK, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis: a randomized, controlled study. *Ann Int Med*. 2003; 139: 105–112.
- Li PK, et al. Randomized controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1889–1900.
- Malliaras M, et al. Hypotension in patients on chronic peritoneal dialysis: etiology, management, and outcome. *Adv Perit Dial*. 2002; 18: 49–54.
- Mujais S, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2000; 20 (suppl 4): S5–S21.
- Ni J, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2006; 69: 1518–1525.
- Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis and treatment. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5: 128–136.
- Paunuccio V, et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3601–3605.
- Rodriguez-Carmona A, et al. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal and renal function in CAPD and APD patients. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 132–145.
- Sharma AP, Blake PG. Should fluid removal be used as an index of adequacy in PD? *Perit Dial Int*. 2003; 23: 107–108.
- Smit W, et al. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2004; 66: 849–854.
- Takatori Y, et al. Icodextrin increases technique survival rate in peritoneal dialysis patients with diabetic nephropathy by improving body fluid management: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1337–1344.
- Wang AY, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 321–330.
- Woodrow G. Volume status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2011; 31 (suppl 2): S77–S82.
- Woodrow G, et al. Abnormalities of body composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2004; 24: 169–175.

Перитониты и инфекции места выхода катетера

Чек-Чун Сцето, Филип Кам-Тао Ли
и Дейвид Дж. Лихи

I. ПЕРИТОНИТЫ

А. Частота. Перитониты остаются ахиллесовой пятой перитонеального диализа. Перитонит «вносит вклад» в 16% случаев смерти на ПД. Более того, это наиболее частая причина несостоятельности метода, обуславливающая примерно 30% случаев прекращения ПД. Общая частота перитонитов при ПАПД в 80-х и ранних 90-х составляла в Соединенных Штатах 1,1–1,3 эпизода/пациенто-лет. С улучшением обучения пациента, систем для перитонеального диализа и профилактических мер частота перитонитов упала по всему миру. Многие центры в настоящее время сообщают о частоте перитонитов от 0,2 до 0,6 эпизода/пациенто-лет лечения, или 1 эпизод на 20–60 пациенто-месяцев (Piraino, 2011). Введение Y-систем и двойных пакетов с отсоединяемой системой существенно снизило частоту перитонитов, особенно эпизодов, связанных с грамположительной флорой (Monteon, 1998; Li, 2002). Та же технология «промывка перед заполнением», использованная при ПАПД с Y-системами, может эффективно использоваться при АПД. В целом частота перитонитов при АПД и ПАПД не различается. Пациенты на АПД, остающиеся «сухими» в течение дня, могут иметь меньший риск инфекции в сравнении с теми, кто проводит дневной обмен. Текущие рекомендации Международного общества перитонеального диализа по инфекциям при ПД (Piraino, 2011) устанавливают, что в каждой программе следует мониторировать частоту инфекций в идеале ежемесячно, или как минимум ежегодно.

В. Патогенез

1. Пути проникновения инфекции

- a) **Внутрипросветный.** Наиболее часто перитониты возникают из-за ошибок в технике проведения обмена или повреждения соединений переходной трубки с катетером или катетера с переходной трубкой. Это позволяет бактериям проникнуть в перитонеальную полость через просвет катетера. Микроорганизмами оказываются, как правило, коагулазонегативные стафилококки или дифтероиды.
- b) **Перикатетерный.** Бактерии, присутствующие на поверхности кожи, могут проникать в перитонеальную полость по ходу катетера. Такими организмами, как правило, оказываются золотистый стафилококк или синегнойная палочка.
- c) **Кишечный источник.** Бактерии кишечного происхождения могут проникать в перитонеальную полость через кишечную стенку. Этот механизм реа-

лизуется при диарее и/или инструментальных вмешательствах на кишечнике, а также может наблюдаться при ущемленных грыжах. Типичными микроорганизмами являются кишечная палочка и клебсиелла.

- d) **Гематогенный.** Существенно реже перитониты развиваются в случаях отсева микрофлоры из удаленного источника по кровотоку. Типичными микроорганизмами являются стрептококк и стафилококк.
 - e) **Трансвагинальный.** Это необычный, но учащающийся случай развития инфекции, проникающей по маточным трубам в брюшную полость. Некоторые случаи кандидозных перитонитов развиваются этим путем.
2. **Роль системы защиты.** Лейкоциты в перитонеальной полости являются ключевым агентом, борющимся с бактериями, которые проникли в перитонеальную полость любым из описанных путей. К настоящему времени известно несколько факторов, снижающих фагоцитарную и киллерную активность лейкоцитов.
- a) **Осмолярность и pH диализного раствора.** Стандартный раствор для ПД имеет рН около 5 и осмолярность в 1,3–1,8 раза выше плазмы (в зависимости от концентрации глюкозы). Эти нефизиологические условия могут подавлять фагоцитарную и киллерную активность перитонеальных лейкоцитов. Высокая осмолярность, низкий рН и присутствие лактата совместно ингибируют систему перекисного окисления. В настоящее время существуют некоторые свидетельства того, что новые «биосовместимые» растворы с нормальным рН могут снижать частоту перитонитов, но опубликованные данные противоречивы (Cho, 2014).
 - b) **Концентрация кальция в диализирующем растворе.** Антимикробная активность перитонеальных макрофагов усиливается кальцием и холекальциферолом. Использование активных форм витамина D снижало частоту перитонитов (Kerschbaum, 2013). Использование растворов с уровнем кальция 1,25 ммоль/л приобретает все большую популярность, поскольку это положительно влияет на адинамическую болезнь кости и снижает сосудистую кальцификацию. Имеются исследования, сообщающие о большем риске перитонитов, вызванных эпидермальным стафилококком при использовании растворов с низким уровнем кальция (Piraino, 1992), но подтверждающих это наблюдение работ не опубликовано.
- C. **Этиология.** Используя адекватную технику посевов, микроорганизмы можно изолировать из перитонеальной жидкости в 90% случаев, когда имеются симптомы и признаки перитонита и повышено число нейтрофилов. Ответственным микроорганизмом обычно оказывается бактерия, но грибковые перитониты также иногда случаются (табл. 27.1).
- D. **Диагноз.** Для диагностики перитонита необходимо наличие как минимум двух из трех признаков: а) симптомы и признаки перитонеального воспаления, б) мутный диализат с повышенным числом клеток (больше 100 на микролитр) преимущественно (больше 50%) за счет нейтрофилов и в) обнаружение бактерий в диализате при окраске по Грамму или в посеве.
1. **Симптомы и признаки.** Наиболее типичными являются боли в животе, но иногда они могут быть очень легкими. Другие симптомы – рвота, тошнота и диарея (табл. 27.2). Иногда, особенно у пожилых, единственным симптомом является неожиданная потеря остаточной функции почек и постуральная гипотония. С другой стороны, боли в животе у диализных пациентов могут быть связаны не с перитонитом; у пациентов, возобнов-

ТАБЛИЦА
27.1 Частота выявления микрофлоры при перитонитах

Выявленный микроорганизм	Доля случаев (%)
Грамположительные	40–50
Золотистый стафилококк (<i>S. aureus</i>)	11–12
Коагулазонегативные стафилококки	12–30
Грамотрицательные	20–30
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas sp.</i>)	12–15
Кишечная палочка (<i>E. coli</i>)	6–10
Грибы	2–4
Микобактерии	~1
Множественная флора	~10
Посев отрицательный	~15

ТАБЛИЦА
27.2 Симптомы и признаки перитонита

	Доля случаев (%)
Симптомы	
Боли в животе	95
Тошнота и рвота	30
Ощущение лихорадки	30
Озноб	20
Запор или диарея	15
Признаки	
Помутнение диализата	99
Напряжение брюшной стенки	80
Симптом Щеткина–Блюмберга	10–50 ^a
Повышение температуры	33
Лейкоцитоз в крови	25

^a Частота широко варьирует – в зависимости от тяжести инфекции и времени от начала заболевания до обследования.

ляющих диализ после прекращения функционирования трансплантата, у которых была остановлена стероидная терапия, боли в животе могут быть связаны с адреналовой недостаточностью.

2. Диализат

- а) **Мутный раствор.** Перитонеальный раствор обычно становится мутным, когда число клеток достигает 50–100 на микролитр ($50\text{--}100 \times 10^6/\text{л}$). У большинства пациентов неожиданное помутнение диализата с соответствующей абдоминальной симптоматикой является достаточным свидетельством развития перитонита и требует начала антимикробной терапии.

Однако помутнение перитонеальной жидкости может быть обусловлено и другими факторами – например, фибрином, кровью или редко – опухолью или желчью, без повышения числа лейкоцитов в жидкости. Иногда раствор, слитый после продолжительного обмена (например, после дневного обмена при АПД), может оказаться мутным в отсутствие перитонита. И наоборот, относительно прозрачная перитонеальная жидкость не исключает полностью перитонита. О помутнении жидкости сообщали при использовании кальциевых блокаторов, предположительно из-за увеличения концентрации триглицеридов в перитонеальной жидкости (Ram, 2012).

- b) **Важность проведения дифференцированного подсчета клеток в перитонеальной жидкости.** Перитонит часто связан с увеличением абсолютного числа и процента нейтрофилов в перитонеальной жидкости. В некоторых случаях высокий цитоз перитонеальной жидкости, вызывающий помутнение раствора, может относиться к увеличенному числу моноцитов или эозинофилов (см. ниже). Большинство этих случаев не связано с перитонитами и не требует применения антибактериальной терапии. Поэтому следует обязательно проводить дифференцированный подсчет лейкоцитов в образце перитонеальной жидкости. Перед проведением анализа жидкость центрифугируется, и осадок окрашивается по Wright.
- c) **Получение образцов**
 - 1) **ПАПД.** После отсоединения дренажного пакета со слитым диализатом его несколько раз переворачивают, чтобы перемешать содержимое. Образец (7 мл) аспирируется из порта и переносится в пробирку, содержащую EDTA¹.
 - 2) **АПД.** Информативный образец может быть легко получен после дневного обмена из дренажного пакета. У пациентов с «сухим» днем в перитонеальной полости может присутствовать небольшое количество жидкости перед началом процедуры. В этих случаях образец перитонеальной жидкости можно получить непосредственно из перитонеального катетера. После тщательной обработки катетера пovidон-йодом шприц присоединяется к нему, и 2–3 мл жидкости из просвета катетера аспирируется и удаляется. Затем образец перитонеальной жидкости 7 мл аспирируется во второй шприц. Образец вносится в пробирку EDTA. Если жидкости недостаточно, можно залить 1 литр или более диализного раствора и затем дренировать брюшную полость, получая образец сливаемой жидкости. Хотя абсолютное число клеток перитонеальной жидкости будет ниже в разведенном образце, дифференциальный подсчет даст тот же результат, что и в образце, полученном прямо из катетера.
 - 3) **Время хранения.** Морфологическая идентификация различных типов клеток становится сложной, если диализат хранился более 3–5 часов до внесения в пробирку с EDTA.
- d) **Подсчет клеток в диализате при перитоните.** Абсолютное число клеток в перитонеальной жидкости у пациентов на ПАПД обычно менее 50 и часто менее 10 клеток/мкл. У пациентов на АПД с сухим днем обычное число клеток может быть намного выше, особенно в образцах, взятых непосредствен-

¹ EDTA – ethylenediamine tetraacetic acid (этилендиаминтетрауксусная кислота).

но из катетера при малом объеме перитонеальной жидкости. В норме лейкоциты в перитонеальной жидкости представлены мононуклеарами (моноциты, макрофаги, иногда лимфоциты), а доля нейтрофилов не превышает 15%. Доля более 50% предполагает перитонит, а величина более 35% заставляет его подозревать. Процент нейтрофилов повышается при грибковых и даже при туберкулезном перитоните, равно как и при более обычных бактериальных перитонитах.

Процент нейтрофилов в перитонеальной жидкости иногда повышается в отсутствие перитонита – у пациентов с инфекционной диареей или активным колитом (или аппендицитом, или дивертикулитом), у пациентов с воспалительными заболеваниями малого таза, у женщин во время месячных и овуляции или при недавнем гинекологическом осмотре.

- e) **Моноцитоз перитонеальной жидкости.** При персистирующем моноцитозе или лимфоцитозе перитонеальной жидкости следует исключить туберкулез. Иногда моноцитоз отмечается в сочетании с эозинофилией.
- f) **Эозинофилия перитонеальной жидкости.** Эозинофилия перитонеальной жидкости может вызвать ее помутнение и подозрение на перитонит (Humayun, 1981). Обычно также повышено количество моноцитов. Эозинофилия перитонеальной жидкости чаще всего наблюдается вскоре после введения катетера, а также при стерильных перитонитах, которые иногда развиваются у пациентов, начинающих терапию айкодекстрином. Раздражающий эффект воздуха в перитонеальной полости (например, попавшего при лапаротомии) и/или частиц пластика, смытого перитонеальным раствором из контейнеров и магистралей, также могут приводить к этому. В таких случаях эозинофилия, как правило, разрешается самостоятельно за 2–6 недель. Эозинофилия перитонеальной жидкости может появляться в ходе лечения перитонита. Опубликовано несколько сообщений об эозинофилии перитонеальной жидкости при грибковых и паразитарных инфекциях брюшной полости.
- g) **Посев перитонеальной жидкости.** Частота положительных посевов у пациентов с предполагаемым перитонитом зависит от методики. Доля перитонитов со стерильными посевами не должна превышать 20% эпизодов.
 - 1) **Хранение.** Перитонеальную жидкость следует высевать немедленно. Однако хранение при комнатной температуре или в холодильнике не исключает в последующем выявление инфекции. Если немедленная доставка в лабораторию невозможна, образцы следует хранить при температуре 37 °C.
 - 2) **Объем образца.** В лабораторию следует направлять не менее 50 мл жидкости, поскольку большие объемы повышают вероятность положительного результата.
 - 3) **Подготовка образца.** Образец центрифугируется (например, при 3000 g 15 минут) для получения концентрата микроорганизма. Надосадочная жидкость удаляется, а осадок ресуспендируется в 3–5 мл стерильного физраствора и вводится в стандартную среду для посевов (аэробную и анаэробную). Можно использовать технику быстрых посевов (напр., Септи-чек или БАКТЕК).
 - 4) **Получение положительных посевов.** От 70 до 90% образцов, взятых у пациентов с клинически выраженными перитонитами, дают положитель-

ные посевы в течение 24–48 часов. Для некоторых микроорганизмов может потребоваться больше времени.

- 5) **Повышение частоты посева.** Это можно сделать при помощи гипотонического лизиса. Центрифугированный образец ресуспензируется в 100 мл стерильной воды, чтобы вызвать лизис клеточных элементов. Это может привести к освобождению бактерий из нейтрофилов и повысить шанс на положительный посев даже у пациентов, которые уже начали антибактериальную терапию.
- 6) **Частота ложно-положительных посевов.** При очень высокой чувствительности методики около 7% посевов могут быть положительными у пациентов без перитонитов. Значение этих находок неясно.
- h) **Окраска по Граму.** Окраска осадка по Граму полезна, но дает результат менее чем в половине случаев перитонитов, доказанных посевом. Окраска по Граму также полезна при диагностике грибковых перитонитов. Окраска флюоресцентным акридином оранжевым повышает выявление бактерий.
- i) **Необходимость посевов крови.** В рутинных посевах крови нет необходимости, если не предполагается сепсис или острая хирургическая абдоминальная патология.

Е. Лечение.

1. Начало лечения

- a) **Выбор антимикробной терапии.** Эмпирическая антибактериальная терапия должна покрывать грамположительные и грамотрицательные микробы. Ванкомицин или цефалоспорины первого поколения (цефазолин или цефалотин) обычно используются в комбинации с цефтазидимом или аминогликозидами. В целом выбор эмпирической терапии должен быть специфическим для центра, с учетом локальной истории и чувствительности микроорганизмов.
- b) **Грамположительная флора.** Цефалоспорины первого поколения (например, цефазолин) часто предпочитают ванкомицину из-за угрозы появления ванкомицино-резистентных микроорганизмов. Цефазолин внутривентриально можно использовать в однократной суточной дозе 15 мг/кг; у пациентов с существенной остаточной функцией почек дозу рекомендуется повысить на 25% (Manley, 1999). Альтернативой ванкомицину может быть нафциллин или клиндамицин. Ванкомицин можно использовать как препарат первой линии или резервировать его для случаев бета-лактам-резистентных микроорганизмов, особенно метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) или при аллергии к цефалоспорином. Монотерапия ципрофлоксацином не рекомендуется при грамположительных инфекциях.
- c) **Грамотрицательные микроорганизмы (или промежуточные).** Окраска по Граму не является диагностической, поэтому грамотрицательные микроорганизмы следует покрывать цефалоспоринами третьего поколения или аминогликозидами. В теории следует избегать аминогликозидов у пациентов с остаточной функцией почек из-за их токсичности (Shemin, 1999), хотя короткие курсы аминогликозидов, вероятно, не вредны для остаточной функции почек (Lui, 2005). Аминогликозиды можно использовать у пациентов без остаточной функции почек, хотя требуется осторожность в отношении ототоксичности. В табл. 27.3 представлены примеры назначения, основанные на сочетании цефазолина и цефтазидима.

ТАБЛИЦА
27.3

Пример назначений начальной терапии при перитоните с неизвестным типом возбудителя

ПАПД (непрерывное дозирование)

1. Дренируйте брюшную полость и получите образцы для подсчета цитоза и посева. Смените переходную трубку.
2. Нагрузочная доза: залейте 2 л диализного раствора с 1000 мг цефтазида, 1000 мг цефазолина и 1000 ЕД гепарина.
3. Задержка 3–4 часа. У пациентов с сепсисом нагрузочную дозу введите внутривенно.
4. Продолжайте обычный режим ПАПД при хорошей переносимости.
Добавляйте 125 мг/л цефтазида, 125 мг/л цефазолина и 500–1000 ЕД/л гепарина в каждый пакет.

ПАПД (прерывистое дозирование)

1. Дренируйте брюшную полость и получите образцы для подсчета цитоза и посева. Смените переходную трубку.
2. Нагрузочная доза – как при непрерывном дозировании.
3. Продолжайте обычный режим ПАПД при хорошей переносимости.
Вводите 1000 мг цефазолина и 1000 мг цефтазида в каждую ночную заливку.
Если в диализате появились фибрин или кровь, добавьте гепарин.

АПД – смотри в тексте.

d) Пути введения и режимы антибактериальной терапии

- 1) **Внутриперитонеальное (ВП) введение в сравнении с пероральным (ПО) или внутривенным (ВВ).** ВП введение антибиотиков предпочтительнее ВВ и ПО при лечении перитонитов. Тем не менее ВВ введение следует использовать при клинических признаках сепсиса.
- 2) **Нагрузочная доза.** Нагрузочная доза обычно дается ВП, когда модальностью диализа является ПАПД (табл. 27.4). В случае сепсиса нагрузочную дозу вводят ВВ. Нагрузочной ВВ-дозой аминогликозидов обычно является 1,5 мг/кг для гентамицина и тобрамицина или 5 мг/кг амикацина. Если пациент испытывает существенные боли и не может переносить обычные объемы заливки, нагрузочную дозу можно ввести в меньшем объеме (например, 1 л). Для пациентов на АПД нагрузочную дозу можно дать ВВ или использовать ВП-введение, оставив раствор в брюшной полости по меньшей мере на 4–6 часов.
- 3) **Поддерживающая доза.** После нагрузочной дозы ПАПД или АПД продолжают, добавляя поддерживающую дозу антибиотиков в каждый обмен (табл. 27.4). Некоторые центры переводят пациентов с АПД на ПАПД, но это не является типичной тактикой. Поддерживающую дозу антибиотиков у пациентов на ПАПД можно вводить в интермиттирующем режиме один раз в день. Для пациентов на АПД антибиотики можно вводить в дневной обмен. У пациентов на АПД с сухим днем стоит рассмотреть временный перевод на ПАПД для облегчения антибактериальной терапии или ввести дневной обмен с малым объемом, например, 1 л. Из-за повышенного клиренса антибиотиков при АПД дозу следует повысить (Manley and Bailie, 2002) (примеры даны в табл. 27.5).
- 4) **Рекомендации по дозам антибиотиков.** Предлагаемые нагрузочные и поддерживающие дозы ряда антибиотиков представлены в табл. 27.4. Поддерживающие дозы, вводимые ВП в непрерывном или интермитти-

рующем режиме, одинаково эффективны. При непрерывном режиме одинаковая доза вводится в каждый пакет; альтернативно суммарная доза вводится в один пакет каждые 12 или 24 часа (или в случае с ванкомицином каждые 4–5 дней). В рандомизированном исследовании у детей ванкомицин в интермиттирующем режиме был так же эффективен, как и в прерывистом (Schaefer, 1999). Однократная дневная доза аминогликозидов имеет некоторые преимущества, включая простоту применения, увеличение эффективности и возможное снижение ток-

ТАБЛИЦА

27.4

Нагрузочные и поддерживающие дозы антибиотиков при перитоните (ПАПД)

	Прерывисто (на заливку, 1 раз в день)	Непрерывно (мг/л, во все заливки)
Аминогликозиды		
Амикацин	2 мг/кг	НД 25, ПД 12
Гентамицин, нетилмицин или тобрамицин	0,6 мг/кг	НД 8, ПД 4
Цефалоспорины		
Цефазолин, цефалотин, цефрадин	15 мг/кг	НД 500, ПД 125
Цефепим	1000 мг	НД 500, ПД 125
Цефтазидим	1000–1500 мг	НД 500, ПД 125
Пенициллины		
Ампициллин, оксациллин, нафциллин	Нет данных	ПД 125
Амоксициллин	Нет данных	НД 250–500, ПД 50
Пенициллин G	Нет данных	НД 50 000 Ед, ПД 25 000 Ед
Хинолоны		
Ципрофлоксацин	Нет данных	НД 50, ПД 25
Другие		
Ванкомицин	15–30 мг/кг каждые 5–7 дней	НД 1000, ПД 25
Даптомицин	Нет данных	НД 100, ПД 20
Линезолид	200–300 мг/сут	
Противогрибковые		
Флуконазол	200 мг ИП каждые 24–48 ч	
Амфотерицин	Неприменимо	1,5
Комбинации		
Ампициллин–Сулбактам	2 г каждые 12 ч	НД 1000, ПД 100
Триметоприм–Сульфаметоксазол	160 мг/800 мг ПО дважды в день	
Имипенем–Циластатин	1 г 2 раза в день	НД 250, ПД 50

НД – нагрузочная доза; ПД – поддерживающая доза.

При наличии остаточной функции почек, определяемой по диурезу более 100 мл/сут, дозу эмпирически увеличивают на 25%.

Адаптировано из: Li et al. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 393–423.

27.5

Прерывистое дозирование антибиотиков при АПД

Препарат	Доза интраперитонеально
Ванкомицин	Нагрузочная доза 30 мг/кг в длинный обмен; повторные дозы 15 мг/кг в длинный обмен каждые 3–5 дней (с целью поддержания уровня в сыворотке выше 15 мкг/мл)
Цефазолин	20 мг/кг ежедневно в длинный обмен
Тобрамицин	Нагрузочная доза 1,5 мг/кг в длинный обмен, затем 0,5 мг/кг ежедневно в длинный обмен
Флуконазол	200 мг в длинный обмен каждые 24–48 часов
Цефепим	1 г в один обмен в день

Адаптировано из: Li et al. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 393–423.

сичности. При использовании однократно в день дозы получают больший бактерицидный эффект. Но поскольку концентрация антибиотика через 24 часа будет низкой, точная продолжительность эффекта после введения неизвестна, что вызывает некоторые сомнения в обоснованности этого режима, особенно у пациентов с остаточной функцией почек (Low, 1996). Вызывает интерес использование цефалоспоринов один раз в день. Тестировалось ВП введение 1–2 г цефазолина (Lai, 1997; Troidle, 1997). Однако уровни цефалоспоринов, введенных ВП, могут падать ниже минимальных ингибирующих концентраций для многих микроорганизмов. Поскольку у цефалоспоринов отсутствует постантибиотический эффект (в отличие от аминогликозидов), существуют некоторые сомнения в обоснованности интермиттирующего режима (Fielding, 2002). В целом непрерывные режимы цефалоспоринов являются предпочтительными, но интермиттирующие также широко используются.

- 5) **Стабильность антибиотиков в диализате.** Ванкомицин, аминогликозиды и цефалоспорины можно смешивать в одном пакете с диализирующим раствором, однако аминогликозиды не совместимы с пенициллинами. Ванкомицин (25 мг/л) стабилен в течение 28 дней в диализирующем растворе при комнатной температуре, хотя высокая температура будет снижать продолжительность его стабильности. Гентамицин (8 мг/л) стабилен в течение 14 дней, но стабильность снижается при добавлении гепарина. Цефазолин (500 мг/л) стабилен в течение 8 дней при комнатной температуре и 14 дней в холодильнике. Добавление гепарина не снижает стабильности. Цефтазидим менее стабилен, концентрация 125 мг/л стабильна 4 дня при комнатной температуре и 7 дней в холодильнике, а концентрация 200 мг/л стабильна 10 дней в холодильнике.
- е) **Гепарин.** Перитонит часто сочетается с образованием фибриновых сгустков в перитонеальной жидкости, и риск обструкции катетера становится высоким. Большинство центров добавляет гепарин (500–1000 ЕД/л) в диализный раствор до разрешения перитонита или пока видны фибриновые сгустки в сливаемом диализате.

- f) **Нистатин.** Поскольку большинству грибковых перитонитов предшествуют курсы антибиотиков, профилактика во время антибактериальной терапии может предотвратить некоторые случаи кандидозных перитонитов, которые наиболее часты среди грибковых. Ряд исследований оценивали использование пероральной профилактики нистатином во время антибактериальной терапии для предотвращения грибковых перитонитов, и результаты были неоднозначными. Мы считаем, что профилактику нистатином следует рассматривать в программах ПД с высокой исходной частотой грибковых перитонитов.
- g) **Изменение режимов АПД и ПАПД.** Пациенты на ПАПД, как правило, могут продолжать их обычный режим, если ультрафильтрация не становится неадекватной. Некоторые центры предпочитают лечить перитониты умеренной тяжести и тяжелые как при ПАПД, так и при АПД в течение первых 24–48 часов серией 3–4-часовых обменов, содержащих антибиотики, при помощи циклера. У пациентов на АПД с нетяжелыми перитонитами также можно продолжить прежний режим с применением антибиотиков или непрерывно (добавляя во все обмены), или прерывисто (добавляя только в дневной обмен). Некоторые центры переводят пациентов на ПАПД, но это может стать проблемой для них, особенно при лечении дома. Доза антибиотиков для остающихся на АПД представлена в табл. 27.5. Решение, госпитализировать ли пациента, зависит от ряда факторов, включая меру ответственности пациента, тяжесть перитонита и избранную схему лечения. В большинстве центров большая часть случаев перитонита в настоящее время ведется амбулаторно.
- h) **Вторичные перитониты.** В небольшой, но значимой доле случаев перитонита может присутствовать серьезная интраабдоминальная причина для его развития (например, перфорированная язва, панкреатит, аппендицит или дивертикулит). Присутствие перитонеальной жидкости в животе может маскировать локальное напряжение, как правило, наблюдаемое в таких случаях. Если имеются любые подозрения на наличие интраабдоминальной патологии, следует выполнить рентгенографию грудной клетки. Присутствие свободного воздуха в брюшной полости при вертикальном положении пациента является необычной находкой для пациента на ПАПД, если не было недавней лапаротомии или замены переходной трубки. Однако свободный воздух в перитонеальной полости может присутствовать у пациентов на АПД.
- i) **Амилаза и липаза.** У диализных пациентов с подозрением на панкреатит находка сывороточной амилазы, трехкратно превышающей верхнюю границу нормы, подтверждает диагноз «панкреатит». Очень тяжелый панкреатит у диализных пациентов может сопровождаться только незначительным повышением общей амилазы. Уровень амилазы в перитонеальной жидкости не является чувствительным показателем панкреатита, поскольку может быть только незначительно повышен при тяжелом панкреатите. Тем не менее уровень амилазы в сливаемом диализате более 1000 Ед/л подозрителен в отношении панкреатита или другой интраабдоминальной катастрофы.

Уровень сывороточной липазы повышен (до 2 раз от верхней границы нормы) примерно у 50% диализных пациентов. У пациентов, использующих айкодекстрин, измерение липазы информативнее, чем амилазы, для диагностики острого панкреатита.

- ж) **Последствия изменений проницаемости мембраны.** Во время перитонита проницаемость брюшины для воды, глюкозы и белков возрастает. Быстрое всасывание глюкозы из диализного раствора снижает ультрафильтрацию и может привести к гипергидратации. Для поддержания адекватной ультрафильтрации могут потребоваться большая концентрация глюкозы и более короткие обмены. Поскольку всасывание глюкозы во время перитонита ускоряется, гипергликемия может утяжелиться у пациентов с диабетом, если не мониторировать уровень глюкозы и не корректировать дозу инсулина. Потери белков при перитонитах временно возрастают.
- к) **Запоры.** Запоры – типичное осложнение эпизодов перитонита. Запоры сами могут стать фактором риска в развитии перитонита в дополнение к их негативному влиянию на дренирование брюшной полости. При развитии запора следует временно отменить кальций-содержащие фосфатсвязывающие препараты, которые могут утяжелять запоры.
2. **Начальное ведение пациентов с контаминацией брюшной полости без перитонита.** После бактериальной контаминации брюшной полости инкубационный период для большинства микроорганизмов составляет 12–48 часов. Если произошло нарушение стерильности при проведении методики, рекомендуется провести антибактериальную терапию немедленно для предотвращения перитонита. Следует сменить переходную трубку и промыть брюшную полость диализным раствором с антистафилококковыми антибиотиками. Можно назначить короткий (1–2 дня) курс пероральных антибиотиков (например, ципрофлоксацина). Однако не существует документального подтверждения, что эта процедура эффективна в предотвращении перитонитов.
3. **Изменение ведения перитонитов в зависимости от течения и результатов посевов.** При эффективном лечении клиническое улучшение должно наступить через 12–48 часов, а общий цитоз и процент нейтрофилов перитонеальной жидкости начинает снижаться. Часто достаточно визуальной оценки сливаемого диализата, но при отсутствии улучшения в течение 48 часов требуется повторный подсчет цитоза и посев. Выявление вызвавшего перитонит микроба и определение чувствительности к антибиотикам, как правило, доступны через 2–3 дня. Для роста некоторых микроорганизмов требуется больше времени (гентамицин- и метициллин-резистентные золотистые стафилококки). Единственный микроорганизм высевается в 70–90% случаев (табл. 27.1).
- а) **Высеян грамположительный микроорганизм.** Если идентифицирован золотистый или эпидермальный стафилококк или стрептококк, продолжается терапия одним антибиотиком. Если исходно был добавлен аминогликозид, его можно отменить. Многие штаммы эпидермального стафилококка, известные резистентностью к цефалоспорином первого поколения, чувствительны к уровням антибиотика, достигаемым в перитонеальной полости. Таким образом, если пациент клинически отвечает на лечение, нет необходимости менять режимы антибиотиков. Если высеян энтерококк, обычно применяется ампициллин или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами, если анализ чувствительности не указывает на резистентность к ванкомицину; в этих случаях требуется линезолид или квинупростин/дальфопристин.
- 1) **Длительность терапии.** Для перитонитов, вызванных коагулазонегативными стафилококками и энтерококками, при быстром клиническом улучшении терапии следует продолжать 14 дней. Перитонит, вызванный золотистым стафилококком, требует антибактериальной терапии

в течение трех недель, а в качестве предотвращения возвратного или повторного перитонита можно рассмотреть дополнительную терапию рифампицином. Рифампицин активирует цитохром Р-450 (9СУР3А4), что необходимо иметь в виду при использовании лекарственных средств, метаболизируемых тем же путем. Лечение перитонита, вызванного золотистым стафилококком, в сочетании с инфекцией места выхода или туннельной инфекцией имеет мало шансов на успех без смены катетера.

- 2) **Назальное носительство и инфекция золотистым стафилококком.** Как правило, у пациентов, у которых развился стафилококковый перитонит, имеется назальное носительство этого микроба. Эрадикация носительства может помочь предотвратить последующие эпизоды инфекции. Этого можно добиться, используя интраназально мупироцин (дважды в день 5 дней каждые 4 недели) или рифампицин перорально (300 мг дважды в день 5 дней каждые 3 месяца). Резистентность к мупироцину и рифампицину становится все более распространенной. Эрадикацию носительства следует подтверждать документально повторными посевами после антибактериальной терапии.
- b) **Высен граммотрицательный микроорганизм.** Выздоровление после инфицирования граммотрицательным микроорганизмом даже у пациентов с клиническим улучшением имеет несколько особенностей: а) граммотрицательные инфекции (особенно синегнойная палочка) трудно поддаются эрадикации, и риски возвратных перитонитов часты; б) граммотрицательные перитониты могут быть признаком невыявленной интраабдоминальной патологии; в) продолжительная терапия аминогликозидами несет в себе риск отовестибулярной токсичности.

Если в качестве единственного микроорганизма выявлена не синегнойная палочка, исходно начатая терапия цефалоспоринов третьего поколения или аминогликозидов ИП может быть продолжена в качестве монотерапии, или назначен другой соответствующий антибиотик, хотя некоторые центры предпочитают использовать два препарата. Если выявлена синегнойная палочка, назначение двух антибиотиков обязательно. Как правило, терапия аминогликозидами ИП должна быть продолжена с добавлением цефалоспоринов третьего поколения или полусинтетических пенициллинов с активностью в отношении этого микроба (например, пиперациллин, применяемый ВВ). Полусинтетические пенициллины могут инактивировать аминогликозиды *in vitro*, поэтому их одновременного применения следует избегать. Другими альтернативами являются ципрофлоксацин (или другие хинолоны), азтреонам, имипенем и триметоприм-сульфаметоксазол. Перитониты, вызванные синегнойной палочкой, требуют удаления катетера в 2/3 случаев (Bunke, 1995). Флюорохинолоны (такие как ципрофлоксацин и офлоксацин) имеют преимущество в том, что эффективного уровня в диализате можно достичь пероральным применением. Применения этих препаратов совместно с фосфат-связывающими антацидами следует избегать, чтобы обеспечить адекватную абсорбцию из желудочно-кишечного тракта.

- 1) **Длительность терапии.** В неосложненных случаях длительность терапии граммотрицательного перитонита составляет две, а предпочтительно – три недели. Если перитонеальный катетер был удален, соответствующую

щую антибактериальную терапию (ПО или ВВ) следует продолжать еще две недели, особенно при инфекции синегнойной палочкой.

- 2) **Токсичность аминогликозидов.** Для терапии грамотрицательных перитонитов может потребоваться продолжительная терапия аминогликозидами. Обычная тактика состоит в том, что после нагрузочной дозы в перитонеальный раствор добавляется 4–6 мг/л гентамицина, тобрамицина или нетилмицина. Это приводит к установлению постоянных концентраций препарата в крови, способных вызвать ототоксичность. Добавление больших доз в единственный обмен за сутки (например, 20 мг/л гентамицина или тобрамицина) позволяет избежать постоянных концентраций в крови выше 2 мг/л и снизить токсичность при интраперитонеальном введении.
- 3) **Альтернативные агенты.** Многие грамотрицательные микроорганизмы чувствительны к азтреонаму, новым цефалоспорином, хинолонам, имипенему или полусинтетическим пенициллинам. Назначение этих препаратов стоит рассмотреть, как в качестве начальной терапии, так и при продолжительной терапии грамотрицательных перитонитов.
- 4) ***Stenotrophomonas* (ранее *Xanthomonas*).** Главным фактором риска этой инфекции является предшествовавшее использование антибиотиков широкого спектра действия. Обычно это очень резистентный микроорганизм. Терапия требует двух антибиотиков, обычно включая тримоксазол, и должна быть расширена минимум до 3–4 недель; обычно требуется удаление катетера (Szeto, 1997).
- с) **Полимикробные перитониты.** Как правило, перитониты, вызванные множественными грамположительными микроорганизмами, отвечают на антибактериальную терапию. Около 60% этих инфекций разрешается без удаления катетера (Szeto, 2002b).

Напротив, если получен рост кишечных микроорганизмов, особенно в сочетании с анаэробными бактериями, следует предполагать интраабдоминальный абсцесс или перфорацию стенки кишечника. В дифференциальный диагноз следует включить перфорацию дивертикула, тубоовариальный абсцесс, холецистит, аппендицит, перфорированную язву, панкреатит. Возрастает риск летального исхода (Kern, 2002). Начальная терапия расширяется до терапии тремя антибиотиками, направленными на грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы. Как правило, используются аминогликозиды и ванкомицин ИП, метронидазол ПО или ВВ. Требуется хирургическое обследование, и ведение пациента должно быть индивидуализировано.

- d) **Перитонит с отрицательными результатами посева.** Если в посеве за 24 часа не выявляется роста, наиболее вероятным объяснением является то, что бактериальная инфекция присутствует, но рост вызвавшего ее микроорганизма не удалось получить на культуральной среде. Иногда рост проявляется через 5–7 дней, и инкубирование следует продолжать до этого времени. Ведение пациента зависит от наличия клинического улучшения. Хотя текущие рекомендации ISPD предлагают продолжать начальную терапию двумя антибиотиками на протяжении 14 дней (Li, 2010), многие авторы рекомендуют прекратить покрытие грамотрицательного спектра (например, цефтазидим или аминогликозиды) через три дня после клинического улучшения. Если пациенты не демонстрируют клинического улучше-

ния, следует проводить повторные посевы на специальных средах в поисках необычных микроорганизмов, таких как дрожжи, микобактерии и грибы. Если частота отрицательных посевов при перитоните превышает 20%, следует пересмотреть методы, используемые в программе ПД.

Инфекция микобактерией туберкулеза или нетуберкулезными микобактериями иногда проявляется как перитонит с отрицательными результатами посевов. Когда предполагается эта инфекция, следует обратить особое внимание на методику посева. Чувствительность можно повысить, высевая осадок после центрифугирования больших объемов (50–100 мл) диализата с использованием твердых сред (агар Lowenstein-Jensen) или жидких сред (Septi-check, BACTEC и т. п.). Часто требуется удаление катетера, но оно обязательно в случае достижения быстрого результата. Терапия представлена несколькими препаратами (обычно изониазид, рифампицин, офлоксацин, пипразинамид). Стрептомицин и этамбутол обычно не рекомендуются у диализных пациентов.

- е) **Грибковые перитониты.** Грибковые перитониты являются тяжелым осложнением; их можно заподозрить при недавней терапии антибиотиками в связи с бактериальным перитонитом. Другими предрасполагающими факторами являются диабет, иммуносупрессия (например, при иммуносупрессивной терапии и ВИЧ) и белково-энергетическая недостаточность, особенно при низком уровне альбумина. Наиболее часто встречающимися грибами являются *Candida*, хотя и много других типов грибов могут стать причиной перитонита. Рекомендации ISPD предлагают удалять катетер, как только выявляются грибы в посеве или при окраске (Li, 2010), сопровождая удаление как минимум 10-дневным курсом противогрибковой терапии. Пациент переводится на гемодиализ. У некоторых пациентов через 4–6 недель катетер может быть установлен снова, но не ранее чем через неделю после клинического излечения.

Для ограничения образования спаек рекомендуется продолжительное пероральное применение антигрибковых препаратов: флуцитозин, миконазол, флюконазол, кетоконазол, итраконазол или вориконазол. Вориконазол или посаконазол являются альтернативой амфотерицину В, когда высеваются нитевидные грибы, но ни один из этих препаратов не может применяться в качестве монотерапии при кандидозном перитоните (даже после удаления катетера). Рекомендованные дозы для этих агентов такие же, как и при нормальной функции почек, за исключением флуцитозина, доза которого должна быть снижена (см. главу 35). Недоступность перорального флуцитозина во многих странах и высокая цена многих новых противогрибковых препаратов оказывают влияние на локальную практику.

- 4. **Рефрактерные перитониты и показания к удалению катетера.** Рефрактерным называют перитонит, если не удастся добиться осветления диализата после пяти дней соответствующих антибиотиков. Удаление катетера показано для снижения летальности и сохранения перитонеальной мембраны. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография или сканирование с галлием показаны при подозрении на интраабдоминальный абсцесс, поскольку в этом случае требуется хирургическое вмешательство и дренирование во время удаления катетера или в последующем. При отсутствии ответа на антибиотики более предпочтительно удалить катетер, чем подвергать па-

циента длительному воздействию антибиотиков, увеличивая риск суперинфекции и повреждения перитонеальной мембраны. Время после удаления катетера, когда безопасно устанавливать новый, не определено, и возможно, зависит от тяжести перитонита, а также от того, развивался ли грибковый перитонит или туннельная инфекция. Консервативным подходом является ожидание 4–6 недель. Возобновление ПД возможно у половины пациентов, но, вероятно, потребует изменения режима для адекватности диализа и ультрафильтрации (Szeto, 2002a).

5. **Возвратный, рецидивирующий и повторный перитониты.** Возвратным называют перитонит, вызванный тем же микроорганизмом в течение 4 недель после прекращения антибактериальной терапии. Эти перитониты обычно вызваны эпидермальным стафилококком или грамотрицательной флорой, но часто возвратным оказывается перитонит с отрицательными результатами посева. В случае возвратного перитонита с грамотрицательной флорой настоятельно рекомендуется удаление катетера, особенно в случае синегнойной инфекции. Если принимать решение лечить пациента медикаментозно, следует или применять аминогликозиды прерывисто, или использовать альтернативные агенты. В относительно легких случаях возможно устанавливать новый катетер одновременно с удалением старого, что исключает потребность в гемодиализе. Новый катетер нужно установить вдали от места выхода старого. Этот подход особенно полезен при лечении возвратных перитонитов, вызванных коагулазонегативными стафилококками.

Недавние исследования показали, что спектр флоры при возвратных перитонитах отличается от такового при повторных, возможно, представляя различные клинические явления (Szeto, 2009). Следует отметить, что эпизоды повторных перитонитов имеют худший прогноз, чем возвратных. Хотя повторные перитониты обычно дают удовлетворительный ответ на антибактериальную терапию, с ними связан существенный риск развития возвратных или новых повторных перитонитов (Szeto, 2011b).

- а) **Фибринолитические ферменты.** Стрептокиназа и урокиназа использовались исследователями в лечении рефрактерных и возвратных перитонитов. Эти агенты используются в попытке воздействовать на бактерию внутри фибриновых сгустков или вдоль катетера, что помогает обеспечить эрадикацию инфекции. Контролируемые исследования не подтвердили преимущество этого подхода в сравнении с удалением и повторной установкой катетера (Williams, 1989).
6. **Перитонит с обструкцией катетера.** Обструкция катетера часто сопровождает перитонит. Ведение пациента обсуждается в главе 23.
7. **Профилактическое использование антибиотиков.** Профилактическое использование антибиотиков не предотвращает перитониты; возможно, это справедливо даже для пациентов с инфекцией места выхода. Однако короткие профилактические курсы системных антибиотиков могут быть полезными в следующих ситуациях: а) перед установкой катетера (ванкомицин или цефазолин), б) для предотвращения бактериемии во время инвазивных процедур, например, стоматологических (амоксикцилин 2 г) или колоноскопии, полипектомии, гистероскопии, холецистотомии (ампициллин плюс аминогликозиды), в) после случайной контаминации.
8. **Профилактика.** Использование антибиотиков профилактически обсуждено выше. Прокалывание пакета с раствором является процедурой с высоким

риском контаминации; методика «промывка перед заполнением» снижает этот риск. Катетер с двумя муфтами обеспечивает дополнительный барьер для перикатетерной миграции бактерий в брюшную полость, и он, безусловно, имеет преимущество перед катетерами с одной муфтой в предотвращении перитонитов. Никакой из типов катетеров не показал преимущества в отношении предотвращения перитонитов перед стандартным силиконовым катетером с двумя муфтами.

Ряд мероприятий до и после операции может помочь в предотвращении перитонитов (Crabtree, 2005). Место выхода катетера должно быть направлено вниз или латерально. Подкожный канал не должен превышать в диаметре размер катетера. Подкожную муфту следует располагать на глубине 2–3 см от места выхода. Место выхода должно создаваться как наименьшее отверстие для проведения катетера. Не следует использовать швы для фиксации катетера к коже.

Гипокалиемия связана с повышенным риском перитонитов, вызванных кишечной флорой, и в том числе поэтому подлежит лечению. Существует также связь между перитонитами, вызванными кишечной флорой и тяжелыми запорами, и энтеритами. Логично проводить лечение бактериальных энтеритов в случае их выявления. Недавнее наблюдательное исследование предполагает, что лечение лактулезы может снизить риск перитонитов (Afsar, 2010).

Методы обучения пациентов имеют существенное влияние на риск инфекции и должны осуществляться в соответствии со стандартными рекомендациями (Bernardini, 2006). Каждая программа ПД должна создать набор протоколов на основе рекомендаций ISPD в помощь персоналу, обучающему пациентов. В каждой программе должно быть также определено, когда и как часто проводить повторное обучение пациентов, хотя опубликованных исследований в этой области нет. Повторное обучение следует проводить после перитонитов или катетерных инфекций, равно как при изменении мануальных навыков, зрения и ментальных способностей пациента. После каждого эпизода перитонита целесообразен глубокий анализ причин его развития для планирования мер по предотвращению эпизодов в будущем.

II. ИНФЕКЦИИ МЕСТА ВЫХОДА И ТУННЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ. Примерно пятая часть эпизодов перитонита по времени связана с инфекцией места выхода или туннельной инфекцией (Piraino, 2005). Гнойное отделяемое из места выхода указывает на наличие инфекции, в то время как только покраснение не обязательно свидетельствует об инфекции.

- A. **Частота.** Частота инфекции места выхода составляет примерно 1 эпизод на 24–48 пациенто-месяцев. Пациенты с перенесенными ранее инфекциями демонстрируют большую частоту.
- B. **Этиология и патогенез.** Инфекционным агентом чаще всего является золотистый стафилококк. Эпидермальный стафилококк является причиной менее чем в 20% случаев. Примерно 45% пациентов являются назальными носителями золотистого стафилококка, что связано с частотой инфекции места выхода и перитонитов (Luzar, 1990a, 1990b). Для успешного лечения требуется эрадикация носительства.
- C. **Терапия.** Лечение зависит от того, имеется ли только покраснение или ему сопутствует гнойное отделяемое. В первом случае достаточно местного лечения гипертоническим раствором, перекисью водорода или 2% мазью мупироцино-

ма. Мазь с мупироцином не следует использовать с полиуретановыми катетерами (например, многие катетеры производства Vas-Cath или катетеры Cruz от Сограк), поскольку содержащийся в мази полиэтиленгликоль будет разрушать полиуретановый катетер. Ципрофлоксацин, применяемый в отолгии, может использоваться с полиуретановыми катетерами, но эффективность лечения инфекции места выхода неизвестна (Montenegro, 2000).

Лечение сложнее при инфекции с гнойным отделяемым. Инфекционный процесс может распространиться на подкожный туннель и проявляться только при ультразвуковом исследовании катетерного тракта (Vychytil, 1999). Терапию следует основывать на результатах окраски по Граму и посевах. Если обнаружен грамположительный микроорганизм, первой линией лечения является цефалоспорины или антистафилококковый пенициллин ПО. Если в течение одной недели лечения, основанного на результатах посева и оценки чувствительности, не происходит улучшения, можно добавить рифампицин 600 мг в день ПО. Если в течение двух недель инфекция не разрешилась, может потребоваться хирургическое вмешательство (вскрытие синуса, сбривание муфты или удаление катетера). Если имеется туннельная инфекция, раннее удаление муфты вместе с антибактериальной терапией обеспечивают существенную долю сохранения катетера (Suh, 1997), хотя его удаление иногда требуется, особенно при сочетании с перитонитом.

Если обнаружен грамотрицательный микроорганизм, лечение следует основывать на анализе чувствительности. Полезны пероральные хинолоны, хотя следует исключить в течение двух часов после приема поступление многовалентных катионов (кальций, железо, цинк, антациды). В более тяжелых случаях синегнойной инфекции может потребоваться цефтазидим или аминогликозиды ИП. Вне зависимости от этого антибактериальная терапия должна продолжаться до полной нормализации места выхода катетера. Минимальная продолжительность – 2 недели, но может потребоваться и 3-недельный курс для инфекций, вызванных синегнойной палочкой. Необходимость удаления катетера следует рассмотреть в более ранние сроки при инфекции, вызванной синегнойной палочкой, и в случае туннельной инфекции. Часто возможна одновременная установка нового катетера в новом месте. Табл. 27.6 представляет дозы антибиотиков при инфекции места выхода.

- D. **Профилактика.** Антибактериальные протоколы против назального носительства золотистого стафилококка эффективны в предотвращении развития этой инфекции в месте выхода катетера. Протоколы включают терапию рифампицином (600 мг ПО 5 дней), мупироцином (2% мазь дважды в день 5 дней каждые четыре недели) и триметоприм сульфаметоксазолом (1 таблетка 3 раза в неделю). В рандомизированном контролируемом исследовании рифампицин (600 мг ПО 5 дней каждые три месяца) был эффективен в снижении частоты катетерной инфекции (Zimmerman, 1991). В многоцентровом рандомизированном исследовании (Mupirocin Study Group, 1996) использование мупироцина интраназально в указанном выше режиме среди назальных носителей привело к существенному снижению частоты инфекции места выхода этим микроорганизмом. Однако общая частота инфекции не снизилась из-за возрастания частоты грамотрицательных инфекций; частота туннельных инфекций и перитонитов не изменилась.

Профилактика катетерной инфекции (и тем самым перитонитов) – главная цель ухода за местом выхода. Имеется достаточно данных, поддерживаю-

27.6

Пероральные дозы антибиотиков для лечения инфекции места выхода и туннельных инфекций

Амоксициллин	250–500 мг 2 раза в день
Цефалексин	500 мг 2 раза в день
Ципрофлоксацин	250–500 мг 2 раза в день
Кларитромицин	250–500 мг 2 раза в день
Диклоксацин	250–500 мг 2 раза в день
Флуконазол	200 мг 1 раз в день
Флуклоксациллин	500 мг 2 раза в день
Флуцитозин	2 г – нагрузка, затем 1 г перорально ежедневно
Изониазид	300 мг 1 раз в день
Линезолид	600 мг 2 раза в день
Метронидазол	400 мг 2 раза в день при массе тела до 50 кг 400–500 мг 3 раза в день для массы тела >50 кг
Офлоксацин	400 мг в первый день, затем 200 мг 1 раз в день
Пиразинамид	35 мг/кг в день (за два или один раз)
Рифампицин	450 мг 1 раз в день при массе тела до 50 кг 600 мг 1 раз в день при массе тела >50 кг
Триметаприм/сульфаметоксазол	80/400 мг 1 раз в день

Воспроизведено из: Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 107–131.

ших применение антибактериального крема (мупируцин или гентамицин) у всех пациентов. В двух клинических исследованиях ежедневное накладывание мази с мупируцином на место выхода снижало частоту как инфекции места выхода, так и перитонитов в сравнении с исторической контрольной группой (Bernardini, 1996; Thodis, 1998). В другом исследовании (Bernardini, 2005) крем с гентамицином был так же эффективен, как и мупируцин, в предотвращении инфекции золотистым стафилококком и снижении частоты катетерной инфекции синегнойной палочкой и другими грамотрицательными микроорганизмами. Частота перитонитов, особенно вызванных грамотрицательными микроорганизмами, снизилась на 35%. Благодаря эффективности как против грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов ежедневное применение крема с гентамицином признано методом выбора профилактики у пациентов на ПД. Однако не был оценен риск развития резистентности к аминогликозидам при их длительном использовании.

Существуют противоречивые суждения в отношении того, снижает ли использование двухмуфтовых катетеров частоту инфекции места выхода (Nessim, 2010; Segal, 2013). Важным может быть метод установки катетера. Погружение катетера на несколько недель под кожу после установки (см. главу 23) с после-

дующим извлечением перед использованием может снизить частоту инфекции места выхода. Использование хлоргексидина вместо повидон-йода было связано со значимым снижением частоты инфекции места выхода у детей (Jones, 1995). Политексанид также проявил себя лучше, чем повидон-йод (Núñez-Moral, 2014).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Afsar B, et al. Regular lactulose use is associated with lower peritonitis rates: an observational study. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 243–246.
- Ballinger AE, et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 26: CD005284.
- Bernardini J, Price V, Figueiredo A; International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) Nursing Liaison Committee. Peritoneal dialysis patient training, 2006. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 625–632.
- Bernardini J, et al. A randomized trial of Staphylococcus aureus prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 695–700.
- Bernardini J, et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 539–545.
- Bunke M, et al. Pseudomonas peritonitis in peritoneal dialysis patients: the Network 9 Peritonitis Study. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 769–774.
- Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 278–289.
- Cho Y, et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 27: CD007554.
- Choi P, et al. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 103–111.
- Crabtree JH, et al. A laparoscopic method for optimal peritoneal dialysis access. *Am Surg.* 2005; 71: 135–143.
- Daugirdas JT, et al. Induction of peritoneal fluid eosinophilia and/or monocytosis by intraperitoneal air injection. *Am J Nephrol.* 1987; 7: 116–120.
- Elamin S, et al. Low sensitivity of the exit site scoring system in detecting exit site infections in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014; 81: 100–104.
- Fielding RE, et al. Treatment and outcome of peritonitis in automated peritoneal dialysis, using a once-daily cefazolin-based regimen. *Perit Dial Int.* 2002; 22: 345–349.
- Gadallah M, et al. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 1014–1019.
- Humayun HM, et al. Peritoneal fluid eosinophilia in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1172–1173.
- Jones LL, et al. The impact of exit-site care and catheter design on the incidence of catheter-related infections. *Adv Perit Dial.* 1995; 11: 302–305.
- Kern EO, et al. Abdominal catastrophe revisited: the risk and outcome of enteric peritoneal contamination. *Perit Dial Int.* 2002; 22: 323–324.
- Kerschbaum J, et al. Treatment with oral active vitamin D is associated with decreased risk of peritonitis and improved survival in patients on peritoneal dialysis. *PLoS One.* 2013; 8: e67836.
- Lai MN, et al. Intraperitoneal once-daily dosing of cefazolin and gentamicin for treating CAPD peritonitis. *Perit Dial Int.* 1997; 17: 87–89.
- Li PK, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int.* 2000; 20: 232–234.
- Li PK, et al. Comparison of clinical outcome and ease of handling in two double-bag systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis – a prospective randomized controlled multi-center study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 373–380.
- Li PK, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 393–423.
- Li PK, et al. Infectious complications in dialysis – epidemiology and outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 77–88.
- Low CL, et al. Pharmacokinetics of once-daily IP gentamicin in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 1996; 16: 379–384.
- Lui SL, et al. Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis: effect on residual renal function. *Kidney Int.* 2005; 68: 2375–2380.
- Luzar MA, et al. Exit-site care and exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): results of a randomized multicenter trial. *Perit Dial Int.* 1990a; 10: 25–29.

- Luzar MA, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med*. 1990b; 322: 505–509.
- Manley HJ, et al. Pharmacokinetics of intermittent intraperitoneal cefazolin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1999; 19: 67–70.
- Manley HJ, Bailie GR. Treatment of peritonitis in APD: pharmacokinetic principles. *Semin Dial*. 2002; 15: 418–421.
- Montenegro J, et al. Exit-site care with ciprofloxacin otologic solution prevents polyurethane catheter infection in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2000; 20: 209–214.
- Monteon F, et al. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: a randomized controlled trial. The Mexican Nephrology Collaborative Study Group. *Kidney Int*. 1998; 54: 2123–2138.
- Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 2403–2408.
- Nessim SJ, Bargman JM, Jassal SV. Relationship between double-cuff versus single-cuff peritoneal dialysis catheters and risk of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2310–2314.
- Núñez-Moral M, et al. Exit-site infection of peritoneal catheter is reduced by the use of polyhexanide: results of a prospective randomized trial. *Perit Dial Int*. 2014; 34: 271–277.
- Piraino B, et al. A five-year study of the microbiologic results of exit site infections and peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1987; 4: 281–286.
- Piraino B, et al. Increased risk of Staphylococcus epidermidis peritonitis in patients on dialysate containing 1.25 mmol/L calcium. *Am J Kidney Dis*. 1992; 19: 371–374.
- Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int*. 2005; 25: 107–131.
- Piraino B, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011; 31: 614–630.
- Ram R, et al. Cloudy peritoneal fluid attributable to non-dihydropyridine calcium channel blocker. *Perit Dial Int*. 2012; 32: 110–111.
- Schaefer F, et al. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 136–145.
- Segal JH, Messana JM. Prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2013; 26: 494–502.
- Shemin D, et al. Effect of aminoglycoside use on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 14–20.
- Suh H, et al. Persistent exit-site/tunnel infection and subcutaneous cuff removal in PD patients. *Adv Perit Dial*. 1997; 13: 233–236.
- Szeto CC, et al. Xanthomonas maltophilia peritonitis in uremic patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 91–96.
- Szeto CC, et al. Feasibility of resuming peritoneal dialysis after severe peritonitis and Tenckhoff catheter removal. *J Am Soc Nephrol*. 2002a; 13: 1040–1045.
- Szeto CC, et al. Conservative management of polymicrobial peritonitis complicating peritoneal dialysis – a series of 140 consecutive cases. *Am J Med*. 2002b; 113: 728–733.
- Szeto CC, et al. Recurrent and relapsing peritonitis: causative organisms and response to treatment. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 702–710.
- Szeto CC, et al. Persistent symptomatic intra-abdominal collection after catheter removal for PD-related peritonitis. *Perit Dial Int*. 2011a; 31: 34–38.
- Szeto CC, et al. Repeat peritonitis in peritoneal dialysis: retrospective review of 181 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011b; 6: 827–833.
- Thodis E, et al. Decrease in Staphylococcus aureus exit-site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter exit site. *Perit Dial Int*. 1998; 18: 261–270.
- Troidle L, et al. Two gram intraperitoneal cefazolin for the treatment of peritonitis. *Perit Dial Int*. 1997; 17 (suppl 1): S40.
- Vychtil A, et al. Ultrasonography of the catheter tunnel in peritoneal dialysis patients: what are the indications? *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 722–727.
- Williams AJ, et al. Tenckhoff catheter replacement or intraperitoneal urokinase: a randomized trial in the management of recurrent continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis. *Perit Dial Int*. 1989; 9: 65–67.
- Yu AW, et al. Neutrophilic intracellular acidosis induced by conventional lactate-containing peritoneal dialysis solutions. *Int J Artif Organs*. 1992; 15: 661–665.
- Zimmerman SW, et al. Randomized controlled trial of prophylactic rifampin for peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18: 225–231.

Заливка диализного раствора в перитонеальную полость сопровождается повышением интраабдоминального давления (ИАД). Главными детерминантами его выраженности являются объем диализата и положение пациента во время задержки. В горизонтальном положении ИАД наиболее низкое при данном объеме диализата, в положении сидя – самое высокое. Кроме того, физическая активность, такая как кашель, наклоны и натуживания, приводит к транзиторному повышению ИАД. Это повышение может вести к различным механическим осложнениям у пациентов на ПД.

I. ОБРАЗОВАНИЕ ГРЫЖ

А. Частота и этиологические факторы. Трудно оценить частоту и распространенность грыж у пациентов на ПД. Грыжи могут быть бессимптомными, их можно пропустить при поверхностном обследовании. Считается, что у 10–20% пациентов на ПД в то или иное время развивается грыжа.

Потенциальные факторы риска перечислены в табл. 28.1 и включают в себя большие объемы диализата и физическую активность, которая предполагает изометрическое напряжение. Кроме того, ослабление мускулатуры абдоминальной стенки увеличивает растяжение и предрасполагает к образованию грыж.

28.1

Возможные факторы риска грыжеобразования

Большие объемы диализата
Положение сидя
Физические упражнения с напряжением брюшной стенки
«Проба Вальсальвы» (кашель, напряжение при дефекации)
Недавняя абдоминальная хирургия
Перикатетерная протечка и гематома
Ожирение
Нарушение развития
Частые роды
Врожденные анатомические дефекты

ТАБЛИЦА
28.2

Типы грыж, наблюдаемых у пациентов на перитонеальном диализе

Вентральная
 Эпигастральная
 Перикатетерная
 Пупочная
 Паховая (прямая и косая)
 Бедренная
 Отверстия Моргани
 Цистоцеле
 Спигелиевой линии (Spigelian)
 Рихтера
 Энтероцеле

- В. Типы грыж.** У пациентов на перитонеальном диализе описаны различные типы грыж. Они перечислены в табл. 28.2.

Косые паховые грыжи являются результатом давления кишки или диализата в зоне *processus vaginalis*, который у некоторых пациентов сохраняется проходимым, а не облитерируется, как в норме. Это чаще происходит у мужчин. Если выявляется незаращение *processus vaginalis* с одной стороны (что вызывает грыжу), вероятнее всего, картина с противоположной стороны аналогична, и восстановление брюшной стенки (см. ниже) следует делать билатерально.

- С. Диагноз.** Как отмечено выше, грыжи могут быть клинически скрытыми. Чтобы их лучше выявлять, следует осматривать пациента в положении стоя и просить его напрячься, что вызывает повышение ИАД и делает грыжу видимой. Перикатетерные грыжи следует дифференцировать от гематомы, серомы или абсцесса. При ультразвуковом обследовании легко разграничить содержащую плотные ткани грыжу от указанных жидкостных образований. Увеличение объема мошонки при косой паховой грыже требует проведения дифференциального диагноза с гидроцеле (поступление жидкости/диализата в серозную полость мошонки по незаращенному *processus vaginalis*) и собственно патологии мошонки и яичек.

Визуализацию грыжи можно выполнить при помощи компьютерной томографии с контрастом. Сначала 100 мл Омнипака 300 добавляется в 2-литровый пакет с диализирующим раствором и вводится в перитонеальную полость. **Важно, чтобы пациент был как можно более физически активен следующие два часа, чтобы облегчить проникновение контраста в грыжевой мешок.** Выполняется сканирование. В случае наличия паховой грыжи важно, чтобы в зону обследования попали половые органы. КТ может указать, является ли отек мошонки результатом проникновения жидкости по *processus vaginalis* или по подкожной клетчатке (см. ниже). Эта процедура помогает отделить грыжу передней стенки живота от изолированной протечки. При других типах грыж, таких как пупочная, в КТ нет необходимости, поскольку диагноз обычно очевиден.

Магнитно-резонансная томография может помочь в диагностике протечек по передней брюшной стенке или в подкожную клетчатку половых органов. МРТ может быть полезной в диагностике у пациентов с непереносимостью контраста. Сам диализат выглядит ярко-белым на МРТ.

- D. **Малые грыжи**, особенно пупочные, несут в себе наибольший риск ущемления кишечника. Их следует исправлять хирургически. Пациенту следует объяснить, что, если грыжа перестает выправляться, и особенно, если остается плотной, требуется экстренная консультация с хирургом. **Каждого пациента с перитонитом необходимо обследовать на наличие небольших ущемленных грыж, поскольку они могут приводить к трансмуральному проникновению бактерий и развитию перитонита.** Большие грыжи можно исправлять хирургически, так же, как и цистоцеле и энтероцеле. Проплапс матки (в действительности не грыжа) может иногда лечиться пессарием, но в конце концов часто требуется гистерэктомия.

После хирургического исправления грыжи ИАД следует поддерживать на минимально возможном уровне, чтобы облегчить заживление. Если пациент имеет значимую остаточную функцию почки (например, 10 мл/мин или более), можно остановить диализ на неделю и затем восстановить с меньшими объемами (например, 1 литр). За пациентом следует наблюдать на предмет развития уремических симптомов или гиперкалиемии. Если доступен АПД, пациента можно лечить в горизонтальном положении, тем самым понижая ИАД. Если у пациента нет остаточной функции почек, после операции проводится перитонеальный диализ малыми объемами. Альтернативой является перевод на ПД, пока полностью не заживут раны (2–3 недели).

Возможными вариантами для пациента с повторным образованием грыж являются снижение физической активности, более частые обмены с меньшими объемами или перевод на ГД.

Если пациент слишком тяжел или отказывается от хирургического вмешательства, на грыжу можно воздействовать механической поддержкой (корсет). Пациента следует предупредить о риске ущемления грыжи.

- II. **ПРОТЕЧКИ В БРЮШНУЮ СТЕНКУ И ПЕРИКАТЕТЕРНЫЕ.** Точная частота этих осложнений неизвестна, но они развиваются реже, чем грыжи. Факторами риска являются те же, что перечислены в табл. 28.1. Неудовлетворительная хирургическая техника может играть роль в развитии перикатетерных протечек.

- A. **Диагноз.** Протечки в брюшную стенку трудно диагностировать клинически. Если при дренировании объемы получаются меньше залитых, ситуацию можно ошибочно принять за несостоятельность ультрафильтрации (глава 21). Вес растет, поскольку диализат накапливается в тканях брюшной стенки. Диагноз устанавливается по снижению объему дренирования, набору веса, увеличению объема живота при отсутствии генерализованных отеков. Пациент должен стоять во время обследования, поскольку при этом можно увидеть асимметрию живота. Абдоминальная стенка может приобрести дряблый вид с глубокими вдавлениями от ремня, диализных магистралей и т. п.

Перикатетерные протечки обычно диагностируются по намоканию повязок на месте выхода катетера. Мочевые полоски, приложенные к месту протечки, демонстрируют сильно позитивную реакцию на глюкозу. Диагноз может быть подтвержден на КТ-сканировании, что обсуждено в разделе I.C.

- B. **Лечение.** Перикатетерные протечки обычно происходят как послеоперационные осложнения после имплантации катетера. Пациента следует дренировать, а пе-

ритонеальный диализ остановить по меньшей мере на 24–48 часов. Чем дольше пациент сможет оставаться без перитонеального диализа, тем с большей вероятностью протечка будет устранена. При необходимости пациент может получать гемодиализ, а ПД можно рекомендовать через несколько дней. В большинстве случаев протечки закрываются самостоятельно. При персистенции катетер следует удалить и вновь установить в другом месте. Следует уделить особое внимание технике имплантации катетера. Профилактика антибиотиками обычно не требуется при перикатетерной протечке, если нет явных признаков инфекции.

В противоположность перикатетерным, протечки в брюшную стенку могут происходить в ранний или поздний период. АПД в горизонтальном положении обычно приводит к разрешению ситуации. Если протечка является результатом нарушения целостности абдоминальной стенки, пациента следует перевести на АПД с сухим днем или на гемодиализ. Иногда дефект абдоминальной стенки заживает после временного курса АПД с сухим днем и можно вернуться к ПАПД. В некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство. Другие протечки могут происходить в результате проникновения диализата по дефектам фасций и требовать перевода пациента на АПД с сухим днем или гемодиализ.

III. ОТЕКИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

- A. **Патогенез.** Диализат может достичь гениталий двумя путями. Первый – проникая вниз через незарращенный *processus vaginalis* в *tunica vaginalis*, что приводит к образованию гидроцеле. В этом случае диализат также может проникнуть через стенку *tunica vaginalis*, вызывая отеки мошонки или, реже, половых губ. Второй – через дефекты абдоминальной стенки, часто связанные с катетерным трактом. В этом случае диализат опускается вниз по брюшной стенке. Это вызывает отек крайней плоти и мошонки или половых губ и лобка.
- B. **Диагноз.** Это осложнение часто болезненно, вызывает неудобства у пациента, и он быстро сообщает об этом медицинскому персоналу. Компьютерная перитонеография выполняется для разграничения путей проникновения диализата. Альтернативно в диализат можно ввести меченный техницием альбумин 3–5 мКи, чтобы увидеть путь проникновения на скинтиграфии.
- C. **Лечение.** Перитонеальный диализ следует временно остановить. Полезно горизонтальное положение с возвышенным изголовьем кровати. Временный АПД с малыми объемами в условиях горизонтального положения пациента часто можно проводить, не вызывая повторного накопления генитальных отеков. При необходимости временно проводится гемодиализ.

Протечка через незарращенный *processus vaginalis* может быть исправлена хирургически. Если протечка происходит по передней брюшной стенке, требуется замена катетера. АПД в горизонтальном положении с низкими объемами без дневной заливки позволяет сохранить невысоким ИАД и снизить вероятность повторной протечки.

IV. ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

- A. **Гидроторакс.** Под воздействием повышенного ИАД диализат может проникать из перитонеальной в плевральную полость, приводя к формированию гидроторакса, образуемого диализатом.

1. **Частота и этиологические факторы.** Частота гидроторакса неизвестна, поскольку его объем может быть мал и не давать симптоматики. Он встречается реже, чем грыжи.

Существуют дефекты в полусферах диафрагмы, которые позволяют диализату проникать в плевральную полость. Дефекты могут быть врожденными (в этих случаях гидроторакс образуется с начала диализа) или приобретенными (гидроторакс может быть поздним осложнением). Гидроторакс почти исключительно развивается справа, возможно потому, что левая полусфера почти вся покрыта сердцем и перикардом.

2. **Диагноз.** Симптомы гидроторакса варьируют от бессимптомного накопления жидкости до тяжелой одышки. При остром возникновении одышки с началом терапии ПД следует предположить этот диагноз. Торакоцентез можно выполнить для диагностики и/или для облегчения симптоматики. Самой яркой особенностью плевральной жидкости является высокий уровень глюкозы, хотя это обнаруживается не всегда. В этих случаях жидкость является трансудатом с различным числом лейкоцитов.

Радиоизотопное сканирование с технецием может помочь в этой ситуации. Меченный технецием альбумин (5 мКи) добавляется в пакет с диализирующим раствором, который заливается в пациента. Производится сканирование в заднем виде на нулевой, 10, 20, 30-й минутах, а также в переднем виде на 30-й минуте. Важно, чтобы после заливки пациент активно двигался, для того чтобы повысить ИАД и позволить раствору занять всю перитонеальную полость. Поздние, через 2–3 часа, скинтиграммы могут потребоваться, если на ранних снимках движение радиоизотопной метки в плевральную полость не зафиксировано. Можно также провести контрастное исследование перитонеальной полости.

3. **Лечение.** При наличии дыхательной симптоматики перитонеальный диализ следует прервать немедленно. Может потребоваться торакоцентез. В этом случае диагноз может быть подтвержден измерением глюкозы в плевральной жидкости.

Лечение предполагает закрытие дефектов в диафрагме или облитерацию плеврального пространства (плевродез). Редко диализат сам по себе выступает раздражителем для плевральной полости и вызывает плевродез; тогда ПД можно возобновить через 1–2 недели. Иногда удается проводить АПД с

28.3

Хирургические возможности лечения гидроторакса

Плевродез

Тальк

Окситетрациклин

Аутокровь

Апротинин-фибриновый клей

Восстановление диафрагмы

Ушивание дефекта

Укрепление заплатками

низкими объемами в горизонтальном положении без повторного образования гидроторакса. Движение жидкости в плевральную полость происходит под давлением, поэтому полезно сохранить горизонтальное положение пациента. Хирургические возможности лечения гидроторакса перечислены в табл. 28.3.

- В. Нарушение механики дыхания.** Функция дыхания остается неизменной у пациентов на ПД, за исключением легкого снижения функциональной остаточной емкости легких. Наблюдали легкое и преходящее снижение оксигенации артериальной крови в начале ПАПД.

Перитонеальный диализ не ухудшает дыхательной симптоматики у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Постоянное давление, приложенное к диафрагме повышенным ИАД, в действительности может облегчить механику дыхания у этих пациентов.

V. БОЛИ В СПИНЕ

- А. Патогенез.** Присутствие диализата в перитонеальной полости не только повышает ИАД, но и смещает центр тяжести тела вперед, создавая лордозное усилие на поясничных позвонках и мышцах спины. У предрасположенных к этому пациентов измененная механика спины может приводить к обострению ишиаса или фасеточного синдрома. Расслабление передней мускулатуры живота усиливает эффект.
- В. Лечение.** Отдых в постели и анальгетики важны при острой симптоматике. Некоторые пациенты выигрывают от проведения более частых обменов с меньшими объемами. По возможности можно рекомендовать АПД с малыми дневными заливками или без них, поскольку диализ в горизонтальном положении снимает лордозную нагрузку на поясничные позвонки. В идеале пациенту следует выполнять силовые упражнения на брюшную стенку и спину, но это не всегда возможно.

- VI. ПЕРЕПОЛНЕНИЕ.** Переполнение определяется как клиническая ситуация, при которой подъем ИАД происходит при высоком отношении объема задержки к объему заливки. Переполнение становится значимым, если отношение превышает 2,0; например, в конце задержки интраперитонеальный объем составляет 4 литра, в то время как пациент заливает 2 литра. Симптоматика обычно представлена остро возникшим абдоминальным дискомфортом и одышкой. Большинство эпизодов возникает из-за ситуации, когда объем диализного раствора вводится без адекватного дренирования после предыдущей задержки. Это может происходить случайно, но чаще всего связано с неудовлетворительной функцией катетера. Свой вклад может вносить и высокая ультрафильтрация. Значимое переполнение часто возникает у детей, у пациентов на АПД, особенно часто при приливном режиме и при отключении тревоги по минимальному объему дренирования. В новых циклах труднее начать заливку без полного дренирования после дневной задержки, и контролируется дренирование суммарного ультрафильтрата. Бессимптомные эпизоды переполнения, вероятно, достаточно часты. Редко с переполнением связаны летальные исходы.

VII. ИНКАПСУЛИРУЮЩИЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗ

- А. Частота и этиологические факторы.** Инкапсулирующий перитонеальный склероз (ИПС) является редким, но тяжелым осложнением продолжительного перитонеального диализа; его частота составляет 1–3%. Ранняя воспалительная

фаза характеризуется неопределенным дискомфортом в животе, изменением перитонеального транспорта в сторону высокого, кровянистым диализатом, признаками воспаления, включая эритропоэтин-резистентную анемию и повышение С-реактивного белка. Воспалительная фаза может переходить (с или без «второго удара», такого как перитонит) в склерозирующую фазу, когда фиброзный кокон медленно инкапсулирует в тонкий кишечник. В эту вторую фазу пациент обычно демонстрирует потерю веса тела и повторные эпизоды непроходимости кишечника.

Самым значимым фактором риска для ИПС является длительность ПД. Хотя общая частота ИПС низкая, она становится значимой после пяти лет и тем более после десяти. Молодой возраст в начале диализа также является независимым фактором риска. Пациенты, перешедшие на гемодиализ или трансплантированные, остаются под риском.

Нет явной связи ИПС с типом или частотой эпизодов перитонита или с типом и концентрацией растворов ПД. Предрасположенностью могут характеризоваться пациенты с аутоиммунными/воспалительными заболеваниями, такими как СКВ и васкулит.

- В. Диагноз и лечение.** Воспалительную фазу ИПС можно заподозрить, когда пациент на длительном ПД демонстрирует кровянистый диализат, боли при сливе или заливке или общий дискомфорт в животе. На склерозирующую фазу указывают повторные эпизоды кишечной непроходимости. Как отмечено, пациент не может оставаться на ПД. Уровень воспалительных маркеров может быть повышен.

Визуализация полезна в склерозирующую фазу, когда наблюдается образование кокона вокруг кишечника, параллельно с утолщением, спайками и кальцификацией перитонеальной мембраны. **Утолщение перитонеальной мембраны наблюдается у всех пациентов с долговременным ПД, и само по себе не указывает на диагноз ИПС.** Регулярное выполнение КТ у пациентов на долгосрочном ПД не оказалось полезным в диагностике.

Наилучшей терапией воспалительной фазы ИПС являются умеренные дозы кортикостероидов. Инфекционные причины должны быть исключены перед началом этой терапии. Длительность терапии неясна, ее можно определять по динамике симптомов. Некоторые исследования предлагают добавлять тамоксифен или mTog-ингибиторы с учетом их антифибротического эффекта. Как и при любом склеротическом процессе, лучшим терапевтическим окном является воспалительная фаза, а не период, когда формируются распространенные спайки.

Неясно, следует ли переводить пациентов на гемодиализ. С одной стороны, это снижает экспозицию процессам, которые привели к ИПС. С другой стороны, если оставить перитонеальную полость пустой, остановится «отмывка» от воспалительных медиаторов.

Пациентам с уже сформировавшимся перитонеальным коконом и повторными эпизодами непроходимости может потребоваться хирургическое вмешательство. Важно привлекать хирургов, знакомых с этой ситуацией, поскольку очень высоки риски повреждения кишечника, калового перитонита и интраоперационной летальности.

Ссылки и рекомендуемая литература

Balda S, et al. Impact of hernias on peritoneal dialysis technique survival and residual renal function. *Perit Dial Int.* 2013; 33: 629–634.

- Chow KM, et al. Management options for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2003; 16: 389–394.
- Cizman B, et al. The occurrence of increased intraperitoneal volume events in automated peritoneal dialysis in the U.S.: role of programming, patient/user actions and ultrafiltration. *Perit Dial Int.* 2014; 34: 434–442.
- Davis ID, et al. Relationship between drain volume /fill volume ratio and clinical outcomes associated with overfill complaints in peritoneal dialysis episodes. *Perit Dial Int.* 2011; 31: 148–155.
- Dimitriadis CA, Bargman JM. Gynecologic issues in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2011; 27: 101–105.
- Goldstein M, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: a guide to imaging appearances and complications. *Insights Imaging.* 2013; 4: 85–92.
- Goodlad C, et al. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1374–1379.
- Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 13–18.
- Martinez-Mier G, et al. Abdominal wall hernias in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28: 391–396.
- Prischl F, et al. Magnetic resonance imaging of the peritoneal cavity among peritoneal dialysis patients, using the dialysate as «contrast medium». *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 197–203.
- Shah H, Chu M, Bargman JM. Perioperative management of peritoneal dialysis patients undergoing hernia surgery repair without the use of interim hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 684–687.

В то время как перитонеальный диализ обеспечивает эффективный контроль над многими последствиями уремии, он сам имеет специфический эффект на несколько метаболических параметров, значимых для состояния здоровья пациентов с терминальной ХПН.

1. **ГИПЕРГЛИКЕМИЯ.** При перитонеальном диализе ультрафильтрация обеспечивается созданием кристаллоидного осмотического или онкотического давления на границы перитонеальной мембраны. Градиент достигается содержанием в перитонеальном растворе сверхфизиологических концентраций глюкозы; некоторые режимы включают использование айкодекстрина или аминокислот один раз в день. Все эти вещества всасываются в системный кровоток в течение периода задержки, приводя к системным метаболическим эффектам. Терапия растворами, содержащими глюкозу или айкодекстрин, приводит к неизбежной абсорбции 50–150 г углеводов. Эта абсорбция выше при большем использовании гипертонических растворов и у пациентов с более высоким перитонеальным транспортом. Абсорбированный айкодекстрин метаболизируется не до глюкозы, а до различных олигосахаридов и дисахарида мальтозы (Moberley, 2002). У некоторых пациентов с диабетом абсорбция глюкозы приводит к плохому контролю гликемии и требует существенной коррекции терапии. Она может включать в себя увеличение общей суточной дозы инсулина, начало терапии инсулином или другими гипогликемическими средствами, которые ранее пациент не получал. Следовательно, необходимо интенсифицировать домашний мониторинг уровня глюкозы в течение первых нескольких недель после начала ПД, а также в любое время, когда концентрация глюкозы в диализирующем растворе возрастает. Неудовлетворительный контроль гликемии связан с худшими исходами для пациентов на ПД, хотя и неясно, является ли это ассоциативной или причинной связью (Duong, 2011). Существуют ограниченные данные, насколько сильно ПД увеличивает частоту новых случаев диабета, но одно китайское исследование указывает, что диабет развивается у 8% пациентов, ранее его не имевших (Szeto, 2007). Следовательно, у пациентов без диабета на ПД уровень глюкозы следует измерять каждые 1–3 месяца.

Поскольку глюкозосодержащие растворы могут ухудшать контроль гликемии, режимы с ограничением глюкозы могут улучшать его. Режимы с ограничением глюкозы обычно представляют собой замену одного обмена с глюкозой на обмен с айкодекстрином; более высокая ультрафильтрация с айкодекстрином в течение длинной задержки может позволить снизить концентрацию глюкозы в других обменах (Paniagua 2008). Замена еще одного глюкозосодержащего раствора на раствор с аминокислотами позволяет дополнительно снижать всасывание

глюкозы. В рандомизированном исследовании IMPENDIA¹ у пациентов, леченных режимом с заменой двух пакетов с глюкозой на пакеты с айкодекстрином и аминокислотами, уровень гликированного гемоглобина был на 0,6% ниже в сравнении с таковым у пациентов, полностью лечившихся на глюкозных растворах (Li, 2013). Назначение режимов с ограничением глюкозы следует рассматривать у пациентов на ПД с диабетом, когда трудно достичь контроля гликемии.

II. НАБОР ВЕСА. Эффект увеличения веса тела у пациентов на ПД сложный. У гемодиализных пациентов увеличение веса связано с улучшением выживаемости. Но данные для ПД противоречивы, и существуют опасения, что ожирение может predispose к проблемам с катетером и инфекциям места выхода катетера (Johnson, 2012). Пациенты часто набирают вес после начала диализа независимо от модальности; обычно это отражает накопление жира, а не тощей массы тела. Этот набор веса, по крайней мере отчасти, является результатом увеличения поступления энергии белков после разрешения уремической анорексии с началом диализа. У пациентов, леченных ПД, часть набора веса относится к неизбежному системному всасыванию углеводов. Однако большое прямое сопоставление не поддерживает предположение о том, что пациенты на ПД более склонны набирать вес, чем пациенты на гемодиализе (Lievense, 2012). Замена глюкозы айкодекстрином во время длительного дневного обмена на АПД или ночного обмена на ПАПД приводит к меньшему набору веса, но это может отражать разницу в общем количестве воды тела, а не количестве жира. Ограниченные данные свидетельствуют, что места отложения избытка жира отличаются для ПД и ГД с большим отложением висцерального жира у пациентов на ПД; клинические последствия этого неясны (Choi, 2011). Хотя и существует некоторая неопределенность, разумно ограничить экспозицию более гипертоническим раствором глюкозы для предотвращения избыточного набора веса.

III. ПОТЕРИ БЕЛКА С ДИАЛИЗАТОМ. При ПД белки из крови – преимущественно альбумин – перемещаются по градиенту концентрации в диализат и затем удаляются при дренажировании. Суточная потеря белков с диализатом составляет в среднем 6–8 г и существенно возрастает во время эпизодов перитонита. В результате этих неизбежных потерь уровень альбумина в сыворотке у пациентов, начинающих ПД, снижается и часто бывает ниже, чем у пациентов на ГД.

Эту суточную потерю белков невозможно изменить, и ее клиническое значение не ясно. Свидетельства связи более высоких потерь белков с повышенной летальностью, сердечно-сосудистыми событиями или белково-энергетической недостаточностью, по меньшей мере, неубедительны (Balafa, 2011). Более того, представляется, что более низкий сывороточный альбумин у пациентов на ПД не ставит их под какие-либо повышенные риски в сравнении с пациентами на ГД. Эти данные свидетельствуют, что ПД можно безопасно продолжать у пациентов, благополучных в остальном, но с умеренно сниженной альбуминемией.

IV. ДИСЛИПИДЕМИИ. Дислипидемия широко распространена среди пациентов на диализе и отражает общий эффект состояния уремии, основного заболевания (диабетическая нефропатия, другие протеинурические заболевания) и различные потенциальные эффекты диализной модальности. Неизбежная абсорбция углеводов и потери белков с диализатом могут негативно сказаться на липидном профиле у

¹ IMPENDIA – Improved Metabolic Control of Physioneal, Extraneal, Nutrineal (P-E-N) versus Dianeal Only in DIAbetic continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis (APD) Patients

пациентов на ПД. Нарушения липидного профиля включают в себя повышение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, липопротеина(а) и аполипопротеина В (Prichard, 2006).

Вклад липидных аномалий в высокие сердечно-сосудистые риски в настоящее время неизвестен. Исследование SHARP² – единственное изучавшее эффект гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые события и летальность, в которое были включены пациенты на перитонеальном диализе: на момент включения из 9270 пациентов 496 получали перитонеальный диализ. Хотя лечение симvastатином/ezetимибом было связано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий, не продемонстрирован значимый эффект как на сердечно-сосудистую, так и на общую летальность (Baigent, 2011). В частности, в подгруппе пациентов на ПД не было различий в исходах. Результаты этого исследования предполагают, что выигрыш от гиполипидемической терапии при ХБП, включая пациентов на ПД, не столь существенен, как в общей популяции. Важно отметить, однако, что тяжелая гипертриглицеридемия у пациентов на ПД связана с высоким риском панкреатита и требует терапии, чтобы этот риск понизить.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что лекарственная терапия дислипидемии так же эффективна у пациентов на ПД, как и в общей популяции. В некоторых исследованиях анализировался вопрос, может ли модификация режима ПД улучшить липидный спектр. Замена одного обмена в день с глюкозой на один обмен с айкодекстрином имела умеренный эффект на уровень общего холестерина. В исследовании IMPENDIA диализный режим с ограничением глюкозы, который включал один обмен с айкодекстрином и один обмен с аминокислотами, приводил к значимому снижению как триглицеридов, так и аполипопротеина В (Li, 2013). Эти модификации режима ПД можно рассмотреть у отдельных пациентов с указанными липидными аномалиями.

- V. ГИПОКАЛИЕМИЯ/ГИПЕРКАЛИЕМИЯ.** От 10 до 30% пациентов на ПД имеют гипокалиемию. Существует несколько потенциальных причин гипокалиемии на ПД. Они включают в себя повышенное удаление калия на диализе, поскольку растворы не содержат калия, неадекватное питание, перемещение калия в клетку под действием инсулина, освобождаемого в ответ на неизбежное всасывание глюкозы из раствора, почечные потери у пациентов, получающих диуретики, и потери через кишечник при использовании слабительных (Zanger, 2010).

Наблюдательные исследования продемонстрировали связь гипокалиемии с частотой грамотрицательных перитонитов, увеличенным риском общей, сердечно-сосудистой и инфекционной летальности у пациентов на ПД (Torlen, 2012). Уменьшает ли коррекция гипокалиемии какие-либо из этих рисков – неизвестно. Простейшим и самым безопасным способом скорректировать гипокалиемию являются пероральные добавки. Интраперитонеальное введение калия хлорида корректирует гипокалиемию, но оно подвергает пациентов повышенному риску перитонитов из-за возможной контаминации. Хотя применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактона) представляется привлекательной возможностью, у пациентов на ПД от этих препаратов не получено эффекта. Значимая гиперкалиемия нетипична для пациентов на ПД и, как правило, связана с неприверженностью режиму лечения.

- VI. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ.** Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек при ХБП связано с уменьшением выведения кислот. Следовательно, метаболиче-

² SHARP – Study of Heart and Renal Protection

ский ацидоз часто имеется у пациентов, начинающих диализ. Обычные растворы с глюкозой и айкидекстрином содержат лактат в качестве буфера. В ходе каждого обмена бикарбонат выделяется в раствор из крови и удаляется при дренировании, а лактат абсорбируется в системный кровоток. Всосавшийся лактат метаболизируется в бикарбонат, что корректирует метаболический ацидоз. В ряде стран доступны коммерческие растворы с бикарбонатом в качестве буфера. У пациентов, получающих лечение этими растворами, всасывание бикарбоната в системный кровоток обеспечивает коррекцию метаболического ацидоза.

Независимо от используемого буфера ПД обеспечивает более полную коррекцию метаболического ацидоза, чем трехразовый гемодиализ. Тем не менее коррекция остается неполной у небольшой, но существенной части пациентов. Имеются свидетельства тому, что неполная коррекция ацидоза вносит вклад в развитие белково-энергетической недостаточности и остеопении. Недавние исследования продемонстрировали, что персистирующий ацидоз связан с повышенными рисками общей и сердечно-сосудистой летальности (Vasishta, 2013). Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости коррекции метаболического ацидоза у пациентов на ПД.

Ряд исследований оценивали клинический эффект от коррекции метаболического ацидоза у пациентов на ПД (Mehrotra, 2009; Stein, 1997). Они продемонстрировали, что коррекция приводит к положительному азотистому балансу, значимому набору веса тела, увеличению окружности мышц в середине плеча и снижению частоты госпитализаций. Остается неизвестным, оказывает ли коррекция ацидоза какой-либо эффект на летальность. У пациентов на ПД наиболее эффективным способом коррекции метаболического ацидоза является пероральное применение бикарбоната натрия. Целевой уровень стандартных бикарбонатов в крови – 22 ммоль/л.

VII. ГИПО/ГИПЕРНАТРИЕМИЯ. Гипонатриемия часто встречается у пациентов на ПД. Один центр сообщил о распространенности в 15% (Dimitriadis, 2014). Транслокационная гипонатриемия (вследствие перемещения бедной натрием жидкости из клеток во внеклеточное пространство) может происходить из-за гипергликемии: уровень натрия снижается на 1,3 ммоль/л при подъеме гликемии на 6 ммоль/л. Айкидекстрин вызывает падение натриемии на 2–3 ммоль/л по тому же механизму. Гипонатриемия разведения (дильуционная) у диализных пациентов отражает обычно избыточное потребление воды, но недавние исследования показали, что на ПД гипонатриемия является маркером сниженной клеточной массы и связана с потерей веса, истощением запасов калия, белково-энергетической недостаточностью (Cherney, 2001; Dimitriadis, 2014). Требуется, следовательно, проведение у пациента нутриционной оценки. Редко гипонатриемия может быть неистинной, когда уровень натрия измеряется на пламенном фотометре при наличии тяжелой гипертриглицеридемии.

При лечении ПД возможно развитие и гипернатриемии. При перитонеальном диализе жидкость выделяется или по аквапоринам, или по межклеточным целям перитонеальных капилляров (смотри главу 21). Относительный вклад аквапоринов в ультрафильтрацию выше на ранней фазе обмена; удаление воды по аквапоринам никак не связано с удалением натрия и других растворенных веществ. Поэтому при АПД с короткими обменами (особенно при высоких концентрациях глюкозы) удаляется больше воды, чем натрия, что может привести к гипернатриемии. Если о распространенности гипернатриемии при ПАПД ничего не известно, то при АПД с часовыми обменами при использовании гипертонических растворов гипернатриемия развивается в 10% случаев. Гипернатриемия может вызывать жажду и стимулировать дальнейшее потребление воды. Поэтому благоразумно

воздержаться от частых обменов с гипертоническими растворами при назначении режима ПД.

VIII. АНОМАЛИИ МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА. Обсуждение всего спектра аномалий смотри в главе 36. Ниже отмечены аспекты, относящиеся к ПД. Исследования, выполненные два десятилетия назад, указывали на большую распространенность адинамической болезни кости при ПД, чем при ГД. Небольшие и относительно низкого качества исследования указывают, что эти риски можно ослабить, используя низкокальциевый диализат (1,25 ммоль/л [2,5 мЭкв/л]). Подавляющее большинство пациентов в настоящее время используют именно такой диализирующий раствор; при этом увеличивается доля пациентов, получающих бескальциевые фосфат-связывающие препараты. Таким образом, ситуация меняется. Нет современных исследований, оценивающих костную морфологию у пациентов на ПД, поэтому распространенность адинамической болезни кости в настоящее время неизвестна.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Baigent C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 2181–2192.
- Balafoutis O, et al. Peritoneal albumin and protein losses do not predict outcomes in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 561–566.
- Cherney DZ, et al. A physiological analysis of hyponatremia: implications for patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2001; 21: 7–13.
- Choi SJ et al. Changes in body fat mass after starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2011; 31: 67–73.
- Dimitriadis C, et al. Hyponatremia in peritoneal dialysis: epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. *Perit Dial Int*. 2014; 34: 260–270.
- Duong U, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1041–1048.
- Fried L, et al. Recommendations for the treatment of lipid disorders in patients on peritoneal dialysis. ISPD guidelines/recommendations. *Perit Dial Int*. 1999; 19: 7–16.
- Johnson DW. What is the optimal fat mass in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int*. 2007; 27 (suppl 2): S250–S254.
- Li PK, et al. Randomized controlled trial of glucose sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1889–1900.
- Lieverse H, et al. Relationship of body size and initial dialysis modality on subsequent transplantation, mortality and weight gain of ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3631–3638.
- Mehrotra R, et al. Effect of high-normal compared with low-normal arterial pH on protein balances in automated peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 1532–1540.
- Mehrotra R, et al. Adverse effects of systemic glucose absorption with peritoneal dialysis: How good is the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22: 663–668.
- Moberley JB, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002; 81: S23–S33.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_lipids/toc.htm (Last accessed, August 25, 2014).
- Paniagua R, et al. Icodextrin improves fluid and metabolic management in high and high-average transport patients. *Perit Dial Int*. 2009; 29: 422–432.
- Prichard SS. Management of hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis: current approaches. *Kidney Int Suppl*. 2006; 103: S115–S117.
- Stein A, et al. Role of an improvement in acid base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int*. 1997; 52: 1089–1095.
- Szeto CC, et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2119–2126.
- Szeto CC, et al. New onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 524–532.
- Torlen K, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1272–1284.
- Vashishta T, et al. Dialysis modality and correction of metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 254–264.
- Zanger R. Hyponatremia and hypokalemia in patients on peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2010; 23: 575–580.

ЧАСТЬ IV

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Пациенты с конечной стадией хронической болезни почек (ХБП 5Д) подвергаются воздействию многочисленных психосоциальных стрессов, таких как бремя болезни и ее лечения, ограничения жизнедеятельности, сексуальная дисфункция, необходимость соблюдения строгой диеты, временные ограничения и страх смерти. Кроме того, могут возникать супружеские конфликты, напряженные межличностные отношения с членами семьи, административным или медицинским персоналом, а также тревожные социоэкономические аспекты, касающиеся стоимости лечения и безработицы.

Приблизительно у 10% пациентов с ХБП 5Д при стационарном лечении выявлялись сопутствующие психические расстройства, а их частота была выше, чем среди других хронических больных. Наиболее общими проблемами являются депрессия, деменция и делирий, психозы, расстройства личности и тревожные расстройства, злоупотребление психотропными веществами.

1. **ДЕПРЕССИЯ.** Депрессия – наиболее распространенная и наиболее важная проблема у диализных пациентов вследствие риска некомплаентности пациента к режиму диализа и/или медикаментозной терапии и риска суицида. Депрессия повсеместно недостаточно выявляется и пролечивается. Согласно последней версии Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM¹ 5), диагноз депрессивного расстройства считается установленным, если в течение как минимум 2 недель пациент практически ежедневно находится в подавленном настроении или теряет интерес / не получает удовольствия от обычной деятельности, а также при наличии по крайней мере 4 из следующих симптомов: а) значительная потеря/увеличение массы тела или нарушение аппетита, б) нарушение сна, включая бессонницу или гиперсомнию, в) психомоторное возбуждение или заторможенность, г) повышенная утомляемость, д) чувство бесполезности или сильной вины, е) снижение способности к концентрации, ж) навязчивые мысли о смерти или самоубийстве. Наиболее специфичным является последний критерий (ж), так как часть перечисленных симптомов могут быть связаны с уремией как таковой.

Отдельные авторы полагают, что депрессия развивается у 10–50% пациентов на диализе. Инструменты скрининга включают Индекс депрессии Бека (BDI²) и Шкалу депрессии Гамильтона. У пациентов, не имеющих сопутствующих меди-

¹ Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder

² Beck Depression Inventory

цинских проблем, показатель BDI <9 баллов предполагает отсутствие депрессии или ее минимальную степень, 10–18 баллов характеризуют степень депрессии от легкой до средней, 19–29 баллов – от средней до тяжелой и ≥ 30 баллов свидетельствуют о тяжелой депрессии. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуемые границы оценки депрессии выше, показатели BDI ≥ 14 –16 баллов уже расценивают как наличие значимой болезни.

Скрининг пациентов в диализной популяции на выявление депрессии является важным элементом плана лечения. Депрессия влияет на исходы несколькими путями – может приводить к несоблюдению назначенной диализной программы, вести к анорексии, нарушениям нутритивного и иммунного статуса и риску суицида. У пациентов на ПД депрессивные аффекты связаны с более высокой частотой перитонитов. Имеющиеся данные по влиянию депрессии на увеличение смертности пока противоречивы. Отдельные исследования показали, что исходная депрессивная симптоматика ассоциируется с повышенной смертностью, даже с учетом поправок на влияние различных медицинских факторов риска в многофакторном анализе.

Суицидальное поведение пациентов с ХБП 5Д может проявляться иначе, чем при других хронических заболеваниях. В США уровень суицидов в данной категории выше, чем в общей популяции. Важными факторами риска являются предшествующее психическое заболевание, недавняя госпитализация, возраст >75 лет, мужской пол, белая или азиатская раса, алкогольная или наркотическая зависимость. Пациенты на диализе способны совершить суицид или попытку суицида путем несоблюдения программы диализа или при помощи манипуляций с сосудистым доступом.

А. Лечение депрессии. Применяют фармакотерапию, психотерапию, включая когнитивную поведенческую терапию и электросудорожную терапию. К сожалению, данные об эффективности применения антидепрессантов при ХБП 5Д ограничены, поскольку такие пациенты, как правило, исключаются из крупных клинических исследований.

1. Фармакотерапия

- а. **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА).** Терапевтический эффект СИОЗС можно оценить только после 4–6 недель лечения. При его отсутствии целесообразна замена лекарственного препарата на другой антидепрессант того же или другого класса. У СИОЗС менее выражен антихолинергический эффект, чем у ТЦА, и нет связи с нарушениями проводимости сердца. Кроме того, при передозировке ТЦА возможен летальный исход, следовательно, они могут использоваться с целью суицида. Побочным эффектом СИОЗС является повышенный риск кровотечения, что актуально для пациентов, уже имеющих качественные дефекты тромбоцитов вследствие уремии. Препараты данной группы могут усугублять тошноту и рвоту, симптомы, которые и без того часто наблюдаются в диализной популяции.

СИОЗС метаболизируются преимущественно в печени и отличаются высоким сродством к белкам крови. Назначаемая доза не должна превышать 2/3 от дозы, рассчитанной для больных с нормальной функцией почек. Дополнительным преимуществом СИОЗС является уменьшение постуральной и интрадиализной гипотонии через воздействие на сосудистый тонус. Первый и наиболее изученный препарат в группе СИОЗС – флуоксетин, суточная доза которого в 20 мг обычно эффективна.

ности заранее составить медицинское завещание³, желательно до возникновения тяжелых осложнений, способных ухудшить способность принимать решения. Очень полезны рекомендации по совместному принятию решений и составлению такого документа на интернет-портале Американской ассоциации врачей нефрологов.

III. ТРЕВОЖНОСТЬ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА – нередкое явление у пациентов на заместительной терапии. Из 70 обследованных пациентов в одном из центров диализа 45% имели тревожные расстройства. Агрессию, направленную на персонал, проявляет лишь малая часть из них, но от нее страдают все присутствующие в отделении. В этом случае важно разобраться, почему пациент озлоблен, и понять реальную причину его гнева. Для лечения тревожных состояний может оказаться полезной психотерапия и когнитивная поведенческая терапия. Однако следует установить рамки и обозначить границы неподобающего поведения и строго пресекать поведение пациента, выходящее за рамки установленных правил, которое может представлять опасность для него самого или окружающих. Враждебность и агрессивное поведение бывает проявлением таких психиатрических симптомов, как паранойя, референтное мышление или делирий. В таких случаях необходимо вмешательство психиатра.

При отсутствии эффекта от психотерапии может быть полезным курсовое применение бензодиазепинов с коротким сроком действия, таких как лоразепам или алпразолам. Эти препараты метаболизируются в печени, как и в случае с СИОЗС, разумно начать их применение с низких доз. Бензодиазепины, имеющие активные метаболиты, такие как диазепам и хлордиазепоксид, не применяют у диализных пациентов из-за опасности кумулятивного действия при накоплении метаболитов. Барбитураты также не рекомендованы таким пациентам, поскольку удаляются диализом, что затрудняет подбор дозы. Для купирования острого возбуждения допустимо назначать нейролептики, например, галоперидол в уменьшенной дозе. Эффекты других нетипичных нейролептиков, таких как рисперидон или оланзапин, в этой популяции изучены плохо. Для лечения тревожности применяют габапентин (не одобрен к использованию в США по этому показанию). Препарат выводится почками в неизменном виде, поэтому плазменный клиренс габапентина на диализе снижен. Пациентам с биполярными расстройствами, получающим терапию препаратами лития, показан частый мониторинг уровня лития в плазме. Поскольку литий – маленькая молекула и практически полностью выводится за сеанс диализа, препарат следует применять после процедуры. Вальпроевая кислота – еще один стабилизатор настроения для лечения биполярного расстройства. При нарушении функции почек сывороточный уровень препарата повышен. Проблематичным может быть применение глюкокортикоидов после пересадки почки у пациентов с психозами в анамнезе, так как возрастает риск развития индуцированного стероидами психоза. Этим пациентам по возможности следует назначать стероид-сберегающие препараты.

IV. ПРОЧИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

A. Семейные проблемы. Супружеские отношения у пациентов с терминальной стадией ХПН изучены слабо. По результатам одной из работ на эту тему, более 50%

³ Advanced directives – в данном документе подробно прописывают, на какие виды помощи больной заранее дает согласие, а в каких случаях нужно прекратить диализное лечение. В США такой документ имеет юридическую силу. – *Прим. переводчика*

пар, где один из супругов был пациентом на диализе, испытывали проблемы в браке. Конфликт в семье для пациента является важным стрессором, влияет на восприятие пациентом бремени болезни и степень приверженности лечению. Особенно важно семейное благополучие для женщин. В одном из исследований женщины – диализные пациентки с высоким уровнем удовлетворенности браком демонстрировали лучшую выживаемость, тогда как у мужчин такой корреляции не наблюдалось.

- B. **Сексуальная дисфункция.** Пациенты на диализе часто испытывают сложности в интимной жизни. Среди причин как наличие уремии, полинейропатии, вегетативной дисфункции, патология сосудов, депрессии и воздействия медикаментов, так и нарушения в гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси. Проявления сексуальной дисфункции включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, нарушения менструального цикла и бесплодие. Считается, что импотенция развивается примерно у 70% мужчин на диализе, поэтому все мужчины, начинающие лечение, должны быть проконсультированы по поводу возможности развития данного осложнения. Информированный пациент будет более склонен к диалогу с врачом, тем самым снижая вероятность развития депрессии. У женщин на диализе частыми расстройствами являются прекращение менструаций и снижение фертильности. У многих после начала заместительной терапии нарушается менструальный цикл вследствие ановуляции. Лечение этих состояний рассматривается в главе 39.
- C. **Социально-экономические вопросы.** Более половины пациентов после начала заместительной почечной терапии теряют работу. Способность вернуться к трудовой деятельности в значительной мере зависит от социально-экономического статуса человека, его профессии, возможности установить гибкий график работы. Безусловно, безработица негативно воздействует на психику человека, повышая вероятность депрессии.
- D. **Реабилитация.** В улучшении общего самочувствия и повышении качества жизни важную роль играет физическая активность. Разработаны специальные программы упражнений для лиц с физическими ограничениями, следует активно внедрять такие программы в диализном центре при медицинских обходах. Кроме того, существуют специальные упражнения для снижения стресса, релаксации и биологической обратной связи, успешно применяемые для нестабильных и склонных к агрессии пациентов.
- E. **Качество жизни (КЖ).** Как для медицинского персонала, так и для семьи пациента имеет значение, насколько он удовлетворен качеством своей жизни. Это особенно важно при принятии решения о начале или прекращении заместительной почечной терапии. Пациенты с более высокой оценкой качества жизни и самочувствия, скорее всего, будут более привержены программе лечения. Существуют различные методики оценки качества жизни пациентов на диализе: SF-36, опросник влияния болезни⁴, шкала Карновского, шкала удовлетворенности жизнью⁵, KD-QOL⁶. Все методики преимущественно основаны на субъективной оценке, поскольку считается, что она более важна для определения КЖ. Внедрение в клиническую практику эритропоэтина положительно сказалось на качестве жизни диализных пациентов. Пациенты после успешной

⁴ Illness Effects Questionnaire

⁵ Satisfaction with Life Scale

⁶ KD-QOL – Kidney Disease Quality-of-Life Scale

трансплантации почки оценивают свое качество жизни выше, чем пациенты с утраченной функцией трансплантата и на диализе. В ряде недавних работ оценивалось влияние интенсификации диализа на восприятие самим пациентом качества жизни при сравнении диализа шесть раз в неделю со стандартной схемой 3 раза в неделю. При диализе 6 раз в неделю отмечалось значимое улучшение ряда доменов качества жизни при оценке по шкале SF-36 и улучшение показателей индекса депрессии Бека. Врач обязан учитывать влияние принимаемых медицинских решений на качество жизни пациента, подробно обсуждать это с пациентами и семьями. Следует помнить, что общая удовлетворенность пациента лечением является важным аспектом повышения качества жизни и ее необходимо объективно оценивать.

Ссылки и рекомендуемая литература

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Atalay H, et al. Sertraline treatment is associated with an improvement in depression and health-related quality of life in chronic peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42: 527–536.
- Blumenfeld M, et al. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med*. 1997; 27: 71–78.
- Castaneda C, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 607–616.
- Chertow GM, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2287–2300.
- Cohen SD, et al. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 1332–1342.
- Cukor D, et al. Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 3042–3055.
- Cukor D, et al. Anxiety disorders in adults treated by hemodialysis: a single-center study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 128–136.
- Cukor D, et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 196–206.
- Danecker B, et al. Depression and marital dissatisfaction in patients with end-stage renal disease and in their spouses. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 839–846.
- Dheenan S, et al. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 624–630.
- Dogan E, et al. Relation between depression, some laboratory parameters, and quality-of-life in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2005; 27: 695–699.
- Finkelstein FO, et al. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1911–1913.
- Friend R, et al. Group participation and survival among patients with end-stage renal disease. *Am J Public Health*. 1986; 76: 670–672.
- Geer CB, et al. Couples coping in response to kidney disease: a developmental perspective. *Semin Dial*. 2005; 18: 103–108.
- Hedayati SS, et al. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2012; 81: 247–255.
- Holley JL. Palliative care in end-stage renal disease: focus on advance care planning, hospice referral, and bereavement [Review]. *Semin Dial*. 2005; 18: 154–156.
- Kimmel PL. Just whose quality-of-life is it anyway? Controversies and consistencies in measurements of quality-of-life. *Kidney Int*. 2000; 57 (suppl 74): 113–120.
- Kimmel PL, et al. Marital conflict, gender and survival in urban hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1518–1525.
- Kimmel PL, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000; 57: 2093–2098.
- Kimmel PL, et al. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dial*. 2005; 18: 73–79.
- King K, et al. The frequency and significance of the «difficult» patient: the nephrology community's perceptions. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004; 11: 234–239.
- Kolewaski CD, et al. Quality-of-life and exercise rehabilitation in end stage renal disease. *CANNT J*. 2005; 15: 22–29.
- Kouidi E, et al. Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron*. 1997; 77: 152–158.

- Kurella M, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2127–2133.
- Kurella M, et al. Suicide in the end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 774–781.
- Lopes AA, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int*. 2002; 62: 199–207.
- Moss AH, et al. Palliative care [Review]. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 172–173.
- Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005 [Review]. *Hemodial Int*. 2005; 9: 218–235.
- Patel SS, et al. Psychosocial variables, quality of life and religious beliefs in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 1013–1022.
- Patel S, et al. The impact of social support on end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2005; 18: 89–93.
- Renal Physicians Association. *Shared decision making (guideline regarding withdrawal from dialysis and palliative care)*. Available at <http://www.renalmd.org/>. Accessed September 12, 2006.
- Shidler NR, et al. Quality-of-life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 557–566.
- Snow V, et al. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 738–742.
- Tawney K. Developing a dialysis rehabilitation program. *Nephrol Nurs J*. 2000; 27: 524–539.
- Turk S, et al. Treatment with antidepressive drugs improved quality-of-life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006; 65: 113–118.
- Unruh ML, et al. Health-related quality-of-life in nephrology research and clinical practice. *Semin Dial*. 2005; 18: 82–90.
- Watnick S, et al. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 105–110.
- Wilson B, et al. Screening for depression in chronic hemodialysis patients: comparison of the Beck Depression Inventory, primary nurse, and nephrology team. *Hemodial Int*. 2006; 10: 35–41.
- Wu AW, et al. Changes in quality-of-life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 743–753.
- Wuerth D, et al. Chronic peritoneal dialysis patients diagnosed with clinical depression: results of pharmacologic therapy. *Semin Dial*. 2003; 16: 424–427.
- Wu cation and treatment of depression in patients maintained lysis. *Semin Dial*. 2005; 18: 142–146.
- Wuerth D, et al. The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis. *Semin Dial*. 2005; 18: 142–146.

I. ПРИЧИНЫ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (БЭН) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП).

Нарушения метаболизма и питания широко распространены у пациентов с ХБП 5, особенно у пациентов, получающих диализную терапию (Ikizler, 2013). Данные нарушения называются белково-энергетической недостаточностью (БЭН). Пациент с наличием этого синдрома демонстрирует повышенную частоту госпитализаций и уровень смертности (Kalantar-Zadeh, 2004). Существуют многочисленные этиологические причины (табл. 31.1), вызывающие БЭН: это метаболические расстройства – метаболический ацидоз, повышенный катаболизм, связанный с диализом, уремические токсины, а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и болезни сердечно-сосудистой системы (Carrero, 2013). БЭН затрагивает примерно одну треть больных на гемо- и перитонеальном диализе (Pupim, 2006). Последствия БЭН при болезнях почек включают недомогание, утомляемость, неудовлетворительную реабилитацию, нарушение заживления ран, повышенную восприимчивость к инфекциям, больший риск сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение госпитализации и смертности. Во многих случаях возрастает уровень воспалительных маркеров в сыворотке крови и имеются многочисленные источники хронического воспаления (Kaysen, 2001). Противовоспалительные цитокины могут вызывать анорексию, что ведет к снижению потребления нутриентов (Kaizu, 2003). Хроническое воспаление также связано с опосредованным цитокинами гиперметаболизмом и резистентностью к анаболическому действию инсулина, что ведет к увеличению катаболизма белка (Siew, 2010). Дезинтеграция оси гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 приводит к снижению синтеза белка. Повышение концентрации лептинов может усилить анорексию через центральные эффекты.

A. Ожирение. Поскольку уровень смертности резко возрастает при потере мышечной массы, основное внимание уделяют пациентам ХБП, вес которых ниже должного, либо со сниженным индексом массы тела. Однако среди пациентов, начинающих диализ, возрастает и доля больных с ожирением (Kramer, 2006). Хотя ожирение традиционно определяется по индексу массы тела (ИМТ), часть диализных пациентов с нормальной или слегка избыточной массой в соответствии с ИМТ имеют ожирение, которое выявляется увеличенным процентом жира в организме (Gracia-Iguacel, 2013). Исследования о влиянии ожирения на выживаемость у пациентов, находящихся на диализе, сложно интерпретировать из-за наблюдательного дизайна исследований, вытекающих отсюда предвзятостей, разницы в методах анализа и разногласий в определении понятия ожирения (Stenvinkel, 2013).

ТАБЛИЦА
31.1

Причины потери массы тела при болезнях почек

Снижение потребления пищи

Чрезмерные ограничения в диете

Задержка опорожнения желудка и диарея

Интеркурентные заболевания и госпитализации

Снижение потребления пищи в дни гемодиализа

Медикаменты, вызывающие диспепсию (фосфат-биндеры, препараты железа)

Снижение потребления пищи за счет нагрузки глюкозой диализата на перитонеальном диализе

Неадекватный диализ

Финансовые затруднения

Невозможность приготовить или приобрести продукты из-за физических ограничений

Плохое состояние зубов или тяжелое заболевание десен

Неврологические расстройства, вызывающие нарушение приема пищи/глотания

Депрессия

Изменение вкусовых ощущений

Увеличение потерь

Потери крови через желудочно-кишечный тракт (100 мл крови = 14–17 г белка)

Интрадиализные потери азота (гемодиализ: 6–8 г аминокислот за процедуру;

перитонеальный диализ: 8–10 г белка в день)

Тяжелая протеинурия (>8–10 г/день)

Повышение катаболизма белка

Интеркурентные заболевания и госпитализации

Другая сопутствующая патология, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции

Метаболический ацидоз (усиливает катаболизм белка)

Катаболизм, связанный с гемодиализом (вызванный активацией провоспалительных цитокинов)

Дезинтеграция эндокринной оси гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1. Резистентность к инсулину

Катаболический эффект других гормонов (паратиреоидный гормон, кортизол, глюкагон)

II. ОЦЕНКА ПИТАНИЯ

- A. **Опрос пациента и физикальное обследование.** Симптомы тошноты, рвоты и анорексии, а также изменение массы тела должны тщательно оцениваться для установления причины. Также должны учитываться причины, не связанные с уремией, такие как выраженная сердечная недостаточность, диабет, различные заболевания ЖКТ и депрессия. Кроме того, диспепсия и другие желудочно-кишечные симптомы могут быть вызваны приемом фосфат-биндеров и препаратов железа.
- B. **Оценка потребления пищи.** Отчет пациентов о потребляемых продуктах должен содержать информацию как в диализные, так и в междиализные дни в течение определенного времени (Korpple, 2001); т. к. потребление пищи в дни диализа уступает таковому в недиализные дни приблизительно на 20% (Burrowes, 2003). Полезную информацию могут дать опросники о частоте приема пищи (Kalantar-Zadeh, 2002).

- C. **Скрининговые методы нутритивной оценки.** Существуют различные способы оценки состояния питания: такие как универсальный способ оценки малнутришн¹ (USOM), мини-оценка питания² (МОП) и др. Все эти способы требуют краткого опроса пациента. Вопросы, общие для всех способов, включают информацию об изменении веса за определенный промежуток времени, количестве потребленной пищи или наличии анорексии. Из-за простоты и надежности скрининговая оценка малнутришн (COM) удобнее в применении, чем более сложный USOM и предлагается в качестве первоначального способа. COM включает два вопроса о потере веса и один – об аппетите. Когда баллы ответов складываются и результат получается больше 2, это означает, что пациент находится в зоне риска, и рекомендуется углубленная оценка состояния питания.

D. **Способы оценки питания**

1. **Состав тела**

- a. **Вест тела и индекс массы тела.** Необходимо сравнивать идеальный или средний стандартный вес (см. Приложение В) с фактической массой тела. Важны сравнения с прежними показателями, поскольку и вес тела, и индекс массы тела у пациентов на гемодиализе со временем снижаются (Di Filirpo, 2006; Россо, 2004). Хотя ИМТ легко рассчитывается и используется в многочисленных руководствах по питанию, следует подчеркнуть, что данный показатель является недостаточно информативным в оценке жировой массы и ее распределения в организме, особенно у пациентов с ХБП.
- b. **Антропометрия.** Соотношение талии и бедер (СТБ) и толщина кожной складки более информативны по сравнению с ИМТ в правильной оценке наличия ожирения у пациентов с ХБП. Толщина кожной складки над бицепсом и трицепсом дает информацию о жировой массе, в то время как окружность плеча может использоваться для оценки мышечной массы. Эти показатели можно сравнить со значениями, полученными при обследовании диализных пациентов с нормальным питанием (Chumlea, 2003). Пациенты с показателями ниже 25-го персентилля от должных показателей окружности плеча, либо от толщины кожной складки над трицепсом, скорее всего имеют сниженное питание.
- c. **Биоимпеданс.** Биоимпедансные методы основаны на определении сопротивления и реактивного сопротивления тканей организма при прохождении переменного тока постоянной силы. Эмпирически разработанные формулы используются для вычисления общего количества воды в организме по показателям сопротивления и общей массы тела по данным соотношения «сопротивление / реактивное сопротивление» или его геометрической производной – фазового угла. Показатель фазового угла находится в значимой корреляции с другими показателями адекватности питания, такими как антропометрические данные и уровень альбумина сыворотки крови. Для оценки состояния питания биоимпедансный метод должен проводиться в течение 120 минут после окончания диализа (Di Iorio, 2004). Низкие показатели фазового угла связаны с повышенным риском смертности (Mushnick, 2003). Международное исследование с использованием биоимпедансной спектроскопии отметило ухудшение показателей индекса тощей массы у диализных пациентов с дефицитом

¹ Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

² Mini Nutritional Assessment (MNA)

массы тела, причем данный показатель оказался лучше у пациентов на перитонеальном диализе по сравнению с гемодиализом (van Biesen, 2013).

- d. **Двойная энергетическая рентген-абсорбциометрия³ (ДЭРА).** Данный тест разработан для измерения плотности кости, но также его можно использовать для определения количественного состава мягких тканей, включая жировую и безжировую массу тела. Для его выполнения требуется всего 6–15 минут, лучевая нагрузка при этом минимальна, следовательно, тест может использоваться неоднократно, чтобы наблюдать за изменениями. В настоящее время метод ДЭРА в основном применяют в исследовательских целях; он достаточно дорогостоящий, и нет данных об отдаленных результатах применения ДЭРА у пациентов на поздней стадии ХБП 5Д. Также требуют дополнительного уточнения результаты ДЭРА у пациентов с гипергидратацией.

2. **Составные показатели.** Субъективная глобальная оценка⁴ (СГО) – это клинический метод для определения статуса питания. Он включает анамнез, изучение симптомов и физикальное обследование. Сбор анамнеза должен отражать 5 направлений: а) % потери массы тела, утраченной за последние 6 месяцев; б) изменения в питании; в) наличие анорексии, тошноты, рвоты, диареи, болей в животе; г) функциональные возможности и д) степень метаболического стресса с учетом основного заболевания. Дополнительно проводится физикальное обследование, которое включает оценку потери подкожно жировой клетчатки; потерю мышечной массы в височной области, в дельтовидной мышце и четырехглавой мышце; наличие отеков голеней или крестцовой области и наличие асцита. Метод СГО имеет высокую воспроизводимость и хорошо коррелирует с результатами других оценок состояния питания у пациентов с терминальной ХПН (Duerksen, 2000). Другие методы подсчета, которые были предложены, включают модифицированный метод СГО (Churchill, 1996), индекс малнутришн на диализе и индекс малнутришн-воспаления (Kalantar-Zadeh, 2001), все они используют комбинацию объективных и субъективных факторов. Гериатрический нутритивный индекс риска⁵ состоит только из 3 объективных параметров – вес тела, рост и уровень содержания альбумина в сыворотке; данный индекс прогнозирует летальность (Kobayashi, 2010).

Е. Лабораторные тесты

1. **Сывороточный альбумин.** Низкий уровень альбумина в сыворотке является серьезным предиктором смертности, а когда уровень становится ниже 4,0 г/дл (40 г/л), резко и логарифмически возрастает риск госпитализаций. Расхождение результатов различных методик определения альбумина может достигать 20%. Уровень альбумина в сыворотке слабо коррелирует с индексами питания и актуальным индексом калорийности рациона, а гипоальбуминемия может быть вызвана снижением потребления пищи, потерей белка, повышенным катаболизмом или сочетанием всех этих причин. Для назначения адекватного лечения необходима дополнительная оценка, которая включает (но не ограничивается этим) физикальный осмотр, опрос

³ Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA)

⁴ Subjective global assessment (SGA)

⁵ Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

пациента о характере питания и измерение белков острой фазы (например, уровень С-реактивного белка).

2. **Преддиализный уровень азота мочевины сыворотки (SUN⁶).** Преддиализный уровень SUN отражает баланс между генерацией мочевины и ее удалением. Поэтому низкий уровень азота мочевины до диализа возможен как у пациента с хорошим потреблением белка на интенсивном диализе, так и у пациента с недостаточным потреблением белка на неадекватном диализе. Кроме того, низкий уровень мочевины может отражать существенную остаточную функцию почек или значимый анаболический статус (как во время быстрого восстановления от интеркуррентного заболевания). Поэтому трудно установить уровень потребления белка только по уровню азота.
3. **Генерация азота мочевины (g).** Данный показатель используется для определения уровня потребления белка, поскольку при отсутствии значимого катаболизма или анаболизма скорость продукции мочевины отражает потребление белка. У пациентов в состоянии катаболизма или анаболизма потребление белка будет избыточным или недостаточным соответственно, как обсуждалось в главе 3, у диализных пациентов показатель **g** может быть рассчитан с использованием уровня мочевины до и после диализа. У пациентов с ОПП показатель **g** может определяться измерением мочевины в двух временных точках, обычно в течение 24 часов после определения общей массы воды тела. Другой метод определения показателя **g**, используемый при компьютерных расчетах для пациентов как на гемо-, так и на перитонеальном диализе, состоит в сборе проб отработанного диализата и мочи и измерении количества азота мочевины в каждой.
4. **Белковый эквивалент общей продукции азота (PNA⁷).** Существует несколько формул для расчета PNA по показателю **g**, с учетом того, что в среднем процент азота из белка, выводимый в виде мочевины, известен. Программы кинетического моделирования обычно нормализуют PNA до «кинетической» массы тела; последний определяется как объем распределения мочевины, деленный на 0,58. Кинетический вес (который чаще используется внутри программы и не попадает в отчеты) обычно, но не всегда близок к фактической массе тела. Деление PNA на кинетический вес дает «нормализованную» PNA, или **pPNA**, в единицах г/кг веса тела в день.
5. **Клиническое применение pPNA.** Полезность PNA для прогноза клинических исходов подвергается сомнению. В исследовании НЕМО, как и в наблюдательных исследованиях, если контролировались альбумин и креатинин в сыворотке, то PNA имел лишь незначительную, предсказательную силу, если вообще ее имел. Согласно НЕМО, PNA был очень слабым предиктором потребления белка с пищей. Предположительно это связано с тем, что метод опроса пациента о питании недостаточно чувствителен, чтобы выявить взаимосвязь, но возможны и альтернативные объяснения.
6. **Другие лабораторные параметры.** На уровень содержания **трансферрина сыворотки** влияют изменения запасов железа, наличие воспаления и изменения баланса жидкости, он снижен почти у всех пациентов на диализе и не является хорошим индикатором нутритивного статуса. Уровень **преальбумина** в сыворотке может повышаться вследствие взаимодействия преальбумина

⁶ Serum urea nitrogen

⁷ Protein equivalent of total nitrogen appearance

с ретинол-связывающим белком на фоне сниженного почечного клиренса. **C-реактивный белок (СРБ)** – это острофазный белок, который отрицательно коррелирует с альбумином и другими висцеральными пулами белка. Если уровень альбумина и преальбумина в сыворотке снижен, необходимо проверить уровень СРБ, чтобы выявить потенциальное скрытое воспаление. Уровень СРБ очень вариабелен у пациентов с ХБП, и это снижает его практическую значимость, хотя динамика показателей СРБ может давать ценную информацию.

III. ТРЕБОВАНИЯ К ДИЕТИЧЕСКОМУ ПИТАНИЮ. Рекомендуемые средние значения потребления пищи приведены в табл. 31.2 и включают в себя рекомендации, в целом согласующиеся с Клиническими рекомендациями KDOQI⁸ Национального почечного фонда США (NKF⁹, 2001) по питанию и Европейскими рекомендациями наилучшей практики по питанию¹⁰ (Dombros, 2005).

А. Необходимость индивидуального подхода. Диета пациентов на гемодиализе имеет множество ограничений, придерживаться ее трудно, и это зачастую приводит к недостаточности питания. Назначенная диета должна разрабатываться индивидуально, с учетом личных предпочтений пациента, вкусовых качеств и стоимости продуктов питания, имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний. Специальные вопросы, касающиеся питания диализного пациента, обсуждаются в главе 32. Следует избегать слишком больших ограничений, поскольку они могут привести к недостаточному поступлению нутриентов. За соблюдением диеты помимо диетолога должны следить все медицинские работники, участвующие в лечении пациента. Соблюдение диеты должно оцениваться постоянно, но особенно часто в начале лечения диализом – не реже чем раз в месяц, особенно у пациентов, ранее не склонных выполнять диетические рекомендации.

В. Средний, а не актуальный вес тела. Одной из проблем при назначении диетических рекомендаций у диализных пациентов, многие из которых имеют сниженное питание, является подбор массы тела, которая будет использоваться при расчетах. Например, если пациент сильно похудел и его вес составляет 50 кг, а ранее был 90 кг, то потребление «адекватных» количеств белка и калорий, которые необходимы для поддержания актуального веса пациента, может быть недостаточным для восстановления первоначального веса. Рекомендации потребления белка и калорий должны базироваться на среднем стандартном весе (см. табл. В.1, В.2 в Приложении В) здорового человека одинакового пола, роста, возраста и телосложения с пациентом. С другой стороны, у тучных пациентов должен использоваться уточненный вес: (уточненный = нормальный вес + $0,25 \times (\text{фактический вес} - \text{нормальный вес})$).

Пример. Мужчина 35 лет с выраженным нарушением питания, находящийся на гемодиализе весит 60 кг, рост 183 см. Используя таблицы в Приложении В, находим, что вес такого человека со средним телосложением (будь он здоровым) с ростом 183 см должен составлять приблизительно 84 кг. По данным кинетического моделирования мочевины продукция азота мочевины у него составит 1,2 г/кг в день. Как обсуждалось выше, в основе этого количества

⁸ Kidney Disease Outcome Quality Initiative

⁹ National Kidney Foundation's

¹⁰ European best practice guidelines for nutrition

31.2

Диетические рекомендации суточного потребления продуктов питания для пациентов на диализе^a

Питательное вещество	Гемодиализ	Перитонеальный диализ
Белок (г/кг)	>1,2	>1,2; >1,5
Калории (сидячий образ жизни, ккал/кг)	30–35 ^b	30–35 ^{b, c}
Белок (%)		15–25
Углеводы (%)	50–60 ^d	50–60 ^{e, d}
Жиры (%)		25–35
Холестерин	<200 мг (0,52 ммоль)	
Насыщенные жиры (%)	<7	
Грубые волокна (г)	20–30	
Натрий	80–100 ммоль ^e	
Калий	<1 ммоль/кг, если повышен	Обычно в норме
Кальций	2,0 г (50 ммоль) ^f	
Фосфор	0,8–1,0 г (26–32 ммоль) ^g	
Магnezия	0,2–0,3 г (8–12 ммоль)	
Железо	См. главу 34	
Витамин А	нет	
β-каротин	нет	
Ретинол	нет	
Тиамин (мг)	1,5	
Рибофламин (мг)	1,7	
Витамин В ₆ (мг)	10	
Витамин В ₁₂ (мг)	0,006	
Ниацин (мг)	20	
Фолиевая кислота (мг)	>1,0	
Пантотеновая кислота (мг)	10	
Биотин (мг)	0,3	
Витамин С (мг)	60–100	
Витамин Е (мг)	нет	
Витамин D (мг)	См. главу 36	
Витамин К	См. текст	

^a Все потребление пищи рассчитывалось на основе нормализованной массы тела (т. е. средний вес обычного здорового человека того же возраста, роста и пола, как и пациент).

^b 35 ккал/кг веса в день для лиц <60 лет; 30–35 ккал/кг – для пациентов >60 лет.

^c Включает глюкозу, абсорбируемую из перитонеального раствора.

^d Потребление углеводов необходимо уменьшать у пациентов с гипертриглицеридемией.

^e Уменьшение потребления натрия до 1,0–1,5 г (43–65 ммоль) может привести к лучшему контролю артериального давления и к уменьшению нагрузки глюкозой из диализата у пациентов на перитонеальном диализе, поэтому рекомендуется, если это не ведет к сокращению потребления калорий.

^f Общая доза элементарного кальция, которая обеспечивается кальцийсодержащими фосфат-биндерами, не должна превышать 1500 мг (37 ммоль) в день, и общее потребление кальция (включая кальций в пище) не должно превышать 2000 мг (50 ммоль) в день.

^g Для пациентов с уровнем фосфора в сыворотке >5,5 мг/дл (1,8 ммоль/л) применяют фосфат-связывающие препараты.

находится кинетический вес пациента. Получает ли этот пациент достаточное количество белка?

Мы можем узнать величину для моделирования V по программе и разделить значение на 0,58 для установления «гипотетического» веса, который использовался программой. Предположим, что он составляет 60 кг. Тогда $1,2 \text{ г/кг в день} = 1,2 \times 60 = 72 \text{ г в день}$ для его PNA, что означает, что установленное потребление белка также 72 г в день. Для расчета PNA, который является нормой для пациента обычного веса, мы делим 72 на 84 кг. Сейчас его PNA/нормальный вес только $72/84 = 0,86 \text{ г/кг в день}$, потребление белка недостаточное.

- C. **Адекватность диализа.** Недостаточная доза диализа может создавать проблемы в достижении рекомендуемых показателей потребления белка и энергии, снижая аппетит, потребление пищи и другие показатели. Обеспечение адекватной дозы диализа позволяет снизить выраженность связанных с уремией анорексии и гиперкатаболизма. В исследованиях НЕМО у диализных пациентов, получавших высокую дозу диализа ($eKt/V \sim 1,65$) не наблюдалось увеличения потребления белка или энергии по сравнению с пациентами, получавшими диализ со стандартной дозой ($eKt/V \sim 1,25$). Вес одинаково снижался в обеих группах, хотя снижение по некоторым антропометрическим показателям было чуть менее выражено в группе пациентов, получавших более высокие дозы диализа (Россо, 2004). Пациенты, попавшие в группу с высокой дозой диализа, по нутритивному статусу имели незначительные преимущества. Несмотря на единичные публикации о значительных улучшениях в питании пациентов, переведенных с трехразового на более частый график диализа, два рандомизированных исследования более частого диализа¹¹ не показали улучшения ни по уровню альбумина в сыворотке, ни по тощей массе тела, в обеих стратах короткого ежедневного, либо длительного ночного диализа (Kaysen, 2012). Высказывались предположения об улучшении питания пациентов, получавших интермиттирующие процедуры гемофильтрации или гемодиализа, но доказательств также недостаточно.
- D. **Белок.** Согласно рекомендациям KDOQI, пациенты, находящиеся на гемодиализе и перитонеальном диализе, должны получать 1,2 г белка на килограмм должной массы тела в день. По крайней мере, 50% поступающего с пищей белка должно быть высокой биологической ценности. Такого уровня потребления белка бывает трудно добиться на практике; от 30 до 50% пациентов на гемодиализе потребляют менее 1,0 г белка на 1 кг (Россо, 2004).
- E. **Энергетическая ценность.** По рекомендации KDOQI, все диализные пациенты моложе 61 года должны получать 35 ккал/кг в день. Для пациентов старше 60 лет рекомендуется 30–35 ккал/кг в день, и еще меньше для пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни. Отмечается, что уровень потребления включает любые калории, в том числе полученные от диализных процедур. Более высокая калорийность показана пациентам с дефицитом веса, работа которых связана с большими нагрузками, а также госпитализированным пациентам, больным с перитонитом или тем, у кого имеются другие причины для катаболического стресса. Такую калорийность питания сложно получить на практике; так, например, в исследовании НЕМО, согласно опросу пациентов, потребление калорий в среднем составляло 23–27 ккал/кг. Эти данные коррелируют со средним расходом энергии в покое 24,6 ккал/кг в день у пациентов на гемодиализе.

¹¹ Frequent Hemodialysis Network trials

31.3

Оценка калорийности абсорбированной глюкозы при различных режимах перитонеального диализа

Вливаемый объем	% глюкозы при экспозиции в дневное время	% глюкозы при экспозиции в ночное время	Абсорбируемые ккал
ПАПД			
4 × 2,0 л	1,5%	2,5%	332
4 × 2,5 л	1,5%	7,5% айкодекстрин	187
4 × 2,5 л	1,5%	2,5%	386
4 × 3,0 л	1,5%	2,5%	432
АПД (дневная заливка)^а			
3 × 2,0 и 2,0	2,5%	1,5%	299
3 × 2,5 и 2,5	2,5%	1,5%	350
3 × 3,0 и 3,0	2,5%	1,5%	396
3 × 2,5 и 2,5 + 2,5	оба 1,5%	1,5%	342
3 × 2,5 и айкодекстрин	7,5% айкодекстрин	1,5%	144

АПД — аппаратный перитонеальный диализ.

^а АПД с длительностью 9 часов ночью — 3 обмена за ночь и 1 дневной в режимах 1, 2, 3 и 5 для АПД, режим 4 АПД включает последний заполненный мешок и 1 обмен в середине дня.

Адаптировано из Burkart J. Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2004 17: 498–504. Эти оценки не учитывают потери глюкозы во время экспозиции айкодекстрина или ккал, полученные в результате метаболизма полиглюкозы.

лизе в Японии (Kogirima, 2006). Рекомендуемый уровень потребления белка и калорий, согласно KDOQI, был отмечен у некоторых пациентов, получавших более частый гемодиализ (Россо, 2013).

У пациентов на перитонеальном диализе значительное количество глюкозы, ежедневно абсорбируемой из диализата, способствует потреблению необходимого количества калорий (табл. 31.3), точное количество которых зависит от % глюкозы в растворе, используемой при конкретной заливке, продолжительности экспозиции, объема заливаемого раствора, количества обменов и от транспортных свойств брюшины.

1. **Процент углеводов.** Табл. 31.2 отражает общепринятый взгляд, что 50–60% потребления (включая глюкозу, абсорбируемую из диализата) должны составлять углеводы. Это примерно 1000 ккал, или 250 г углеводов для рациона в 2000 ккал. Учитывая, что 300–400 ккал обычно абсорбируется из глюкозы при большинстве процедур ПД, то процент углеводов, поступающих с пищей у таких пациентов, должен уменьшаться на такое же количество. Гипертриглицеридемия и нарушение толерантности к глюкозе часто наблюдаются у пациентов на перитонеальном диализе и нередко у пациентов на гемодиализе. Для таких пациентов процентное содержание углеводов в диете необходимо снижать, а дефицит калорийности восполнять в первую очередь за счет увеличения потребления белков и мононенасыщенных жиров (Агота, 2005).

Е. **Липиды.** Уровень липопротеидов низкой плотности у диализных пациентов должен составлять <100 мг/дл (2,6 ммоль/л), а уровень триглицеридов <500 мг/дл (5,7 ммоль/л). Терапия, направленная на достижение этих целей, включает ди-

ету, снижение веса, увеличение физической активности, воздержание от алкоголя и лечение гипергликемии, если она присутствует. Однако у пациентов на диализе низкий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не имеет четкой связи с улучшением состояния сердечно-сосудистой системы или выживаемостью. Таким образом, эти рекомендации не имеют доказательной базы и получены у пациентов с нормальной функцией почек. Что касается жирового состава диеты, то насыщенные жиры в ней должны составлять <7%, полиненасыщенные жиры <10% от общей калорийности и мононенасыщенные жиры <20% от общей калорийности, с общим количеством жиров 25–35% от всех калорий. Вредное воздействие насыщенных жиров в настоящее время подвергается сомнению (Chowdhury, 2014). Углеводы не должны превышать 50–60% от общей калорийности у пациентов на гемодиализе, у пациентов на перитонеальном диализе этот процент должен быть еще ниже. У всех пациентов на диализе в рацион должно входить 20–30 г клетчатки, что поможет снизить дислипидемию, уменьшить транзитное время пребывания пищи в ЖКТ, что способствует снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Многие уремические токсины, такие как индоксила сульфат и p-крезол, могут вырабатываться бактериями в желудке, а снижение времени транзита пищи в ЖКТ может ограничить экспозицию, в течение которой бактерии в желудке могут вырабатывать эти токсины. Липидный обмен будет более детально обсуждаться в главе 38.

- Г. Натрий и вода.** Излишек жидкости накапливается за счет потребления избыточного натрия, и диетические рекомендации должны способствовать информированности пациентов и их семей о важности ограничения потребления натрия. У части больных причины набора жидкости не связаны с натрием, такие причины должны быть выявлены и предпринято необходимое лечение. Ранее полагали, что здоровые люди (не имеющие ХБП) должны ограничивать потребление натрия до 2,3 г (100 ммоль) в день, а для лиц пожилого возраста, афроамериканцев или пациентов с заболеваниями почек ограничение должно составлять до 1,5 г (65 ммоль) в день (Institute of Medicine, 2004). Однако вопрос, ведет ли снижение употребления натрия к улучшению состояния сердца и сосудов и до какой степени, до сих пор вызывает споры (Institute of Medicine, 2013). На перитонеальном диализе, несмотря на возможность удалять потребляемую вследствие стимуляции натрия жидкость ценой использования более высокого содержания глюкозы в растворе, это может привести к излишней глюкозной нагрузке с потенциальным вредным воздействием на брюшину, а также способствовать развитию ожирения и гипертриглицеридемии, поэтому в любом случае желательно более низкое потребление натрия. У ануричных пациентов с ТХПН потребление жидкости обычно должно ограничиваться ~1,0–1,5 л в день. Пациент может позволить себе дополнительное количество жидкости при сохранении остаточной функции почек, однако количество этой жидкости должно соотноситься с ежедневным объемом выделяемой мочи.
- Н. Калий.** Умеренное ограничение калия (4 г, или 100 ммоль, в день) – это все, что нужно пациенту с наличием умеренной остаточной функции почек. Гиперкалиемия у таких пациентов может стать проблемой только при наличии ацидоза или гипоальдостеронизма, или на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов рецепторов альдостерона или бета-блокаторов.

У пациентов с анурией на перитонеальном диализе гиперкалиемия наблюдается редко благодаря тому, что используемые растворы обычно не содержат калий. Таким пациентам достаточно умеренно ограничивать калий (до 4 г, или 100 ммоль, в день), или ограничений не требуется вовсе. У пациентов на гемодиализе с резко сниженной остаточной функцией почек, чтобы предотвратить преддиализную гиперкалиемию, часто требуется более жесткое ограничение потребления калия (2 г, или 50 ммоль, в день). Особое внимание нужно обратить на необходимость ограничения применения диализирующих растворов с очень низким уровнем калия (0 или 1 ммоль К), т. к. применение таких растворов ассоциировано с аритмиями и повышенным риском развития внезапной смерти.

- I. **Кальций и фосфор.** Потребление кальция и фосфора и борьба с гиперфосфатемией обсуждаются в главе 36. Необходимо помнить, что рекомендации по потреблению белка должны учитывать не только фосфор из белковых источников, но также фосфор в добавках и консервантах в готовых пищевых продуктах, количество которого может быть значительным (Kalantar-Zadeh, 2010).

- I. **Витамины**

1. **Водорастворимые витамины.** Дефицит водорастворимых витаминов у пациентов на диализе является довольно частым, если их не возмещать. Нехватка витаминов связана с недостаточным питанием, влиянием на абсорбцию вследствие влияния лекарств и уремии, нарушением метаболизма и потерями в диализат. Все пациенты на диализе должны получать дополнительно фолиевую кислоту и витамины группы В в дозах, приведенных в табл. 31.2. Терапия витаминами должна быть усилена у пациентов на высокопроницаемом диализе из-за увеличения потерь (Kasama, 1996). При этом высокие дозы фолиевой кислоты не приводят к значительному снижению уровня гомоцистеина (Ghandour, 2002). Дополнительный прием аскорбиновой кислоты должен быть ограничен до 60–100 мг в день, поскольку более высокие дозы могут привести к накоплению метаболитов аскорбиновой кислоты, в частности оксалатов. Внутривенное введение витамина В₁₂ у пациентов с низким уровнем кобаламина в сыворотке для снижения потребности в эритропоэтине обсуждается в главе 34.
2. **Жирорастворимые витамины.** Жирорастворимые витамины невозможно удалить ни при гемодиализе, ни при перитонеальном диализе, поэтому мультивитаминные добавки не должны их содержать. Дозы витамина D обсуждаются в главе 36. Витамин Е считается антиоксидантом у пациентов на программном ГД, хотя его назначение не приводило к каким-либо изменениям маркеров воспаления или оксидативного стресса (Himmelfarb, 2014), несмотря на обнадеживающие результаты ранних исследований. Необходимо тщательно проверять все мультивитамины для пациентов с ТПН, чтобы убедиться, что они не содержат витамин А. Высокие уровни витамина А могут привести к многочисленным серьезным нежелательным явлениям даже у людей, не страдающих уремией. У пациентов на диализе с гипервитаминозом А могут возникнуть анемия и нарушения липидного и кальциевого обмена. Последнее время большое внимание уделялось дефициту витамина К и нарушению усвоения витамина К у пациентов с ХБП 5Д в качестве потенциальной причины, ускоренной кальцификации сосудов. Витамин К существует в 2 доступных формах: филлохинон (К1) – в овощах с зелеными листьями, и менахинон (К2) – в ферментированных молочных продуктах. Филлохинон может превращаться в менахинон. Потребление менахино-

на обратно коррелирует с уровнем инактивированной формы ингибитора кальцификации, дефосфолированного, некарбоксилированного матриксного Gla белка (dp-uc-MGP; Calluwe, 2014). В настоящее время проводятся 2 рандомизированных исследования (Calluwe, 2014; Krueger, 2014), в которых пациентам на диализе назначены менахион (K2) либо филлохинон (K1), чтобы установить, задержит ли это прогрессирование кальциноза сосудов.

IV. ТРЕБОВАНИЯ К ПИТАНИЮ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК

- А. Потребности в энергии у госпитализированных диализных пациентов.** Большинству пациентов с ОПП, требующей диализа, достаточно потреблять от 30 до 40 ккал/кг. Большая калорийность рациона не является полезной с точки зрения питания, поскольку ухудшает баланс азота и может привести к гиперкапнии, особенно у пациентов с нарушением легочной функции. Самый простой способ – установить базовую энергетическую потребность от 30 до 35 ккал/кг в день, а затем умножить на коэффициент от 1,1 до 1,7, в зависимости от клинического состояния больного (табл. 31.4). Независимо от поправки энергетическая потребность у острых больных не выше, чем у пациентов в критических состояниях с нормальной функцией почек (Soor, 1989).
- В. Потребности в белке.** Аминокислоты, которые применяются в критических состояниях, вводятся с целью предотвращения распада белка, а не как дополнительный источник калорий, следовательно, они не рассматриваются как источник энергии. Количество аминокислот, назначаемое пациентам с острой или хронической почечной недостаточностью, находящимся на лечении диализом или продленными методиками ЗПТ, обычно находится в пределах 1,1–1,2 г/кг массы тела в день. Выяснилась бесполезность более интенсивного назначения белковых добавок даже при высокой потере азота, поскольку при этом дополнительного улучшения баланса азота не происходит, напротив, повышается образование мочевины и других токсичных продуктов азотистого обмена.

ТАБЛ. 31.4 Коэффициенты для определения энергетической потребности

Клиническое состояние	Коэффициент
Механическая вентиляция	
Без сепсиса	1,10–1,20
С сепсисом	1,25–1,35
Перитонит	1,15
Инфекции	
Слабая	1,00–1,10
Умеренная	1,10–1,20
Сепсис	1,20–1,30
Травма мягких тканей	1,10
Переломы костей	1,15
Ожоги (% площади поверхности тела)	
0–20%	1,15
20–40%	1,50
40–100%	1,70

- С. Потребность в липидах.** Потребность в энергии, как правило, невозможно удовлетворить только введением одной глюкозы. Ежедневное введение глюкозы не должно превышать 5 г/кг массы тела, т. к. большие дозы приведут к ее неполному окислению и превращению глюкозы в жиры. Поэтому баланс калорийности обеспечивается липидами, которые имеют высокую энергетическую ценность и низкую осмоляльность. Ежедневное поступление жиров в количестве 1,0 г/кг массы тела или меньше обычно позволяет избежать дефицита эссенциальных жирных кислот, что снижает риск развития гипертриглицеридемии.

V. ЛЕЧЕНИЕ

- А. Общие комментарии.** Необходимо тщательно отслеживать и корректировать причины обратимой БЭН у пациентов с ХБП (см. алгоритм лечения, разработанный Международным обществом по почечному питанию и метаболизму¹², рис. 31.1). Недостаточное поступление белка и энергии – основная причина БЭН у таких пациентов (Wang, 2003), и эта причина часто является вторичной, вызванной анорексией. Причины анорексии многообразны. Проведение адекватного диализа является первоочередной мерой в улучшении нутритивного статуса; однако по данным Россо (2013), проведение более частых процедур с большей дозой не улучшает параметры питания. Другие заболевания, особенно инфекции или воспаление, ацидоз, интеркуррентные заболевания, а также сердечно-сосудистая патология должны по возможности выявляться и лечиться. Метаболический ацидоз вызывает БЭН вследствие потери белков за счет увеличения катаболизма мышечных белков, а также за счет стимуляции окисления незаменимых аминокислот. Поэтому следует стремиться к преддиализному значению бикарбоната 22–24 ммоль/л у пациентов с БЭН на гемодиализе и более 22 ммоль/л у пациентов на перитонеальном диализе (Stein, 1997). Причины воспаления, в том числе связанные с использованием центральных венозных катетеров на гемодиализе, необходимо лечить или устранять по возможности. Терапия заболеваний ЖКТ – диабетического пареза кишечника, колита и недостаточности функции поджелудочной железы – может также способствовать улучшению нутритивного статуса. Помимо этого, следует учитывать социальные моменты, такие как доступность пищевых продуктов, способность самостоятельно их приготовить, этнические и личные предпочтения пациента, наличие зубных протезов и/или мостов. После выявления и устранения причин недостаточности питания можно назначать лечебное питание в пероральных и парентеральных формах.
- В. Когда начинать применять лечебное питание.** Международное общество по почечному питанию и метаболизму недавно опубликовало рекомендации по проведению и поддержке питания для пациентов с ХБП (Ikizler, 2013). Если превентивные и предварительные корректирующие подходы не дали результата, то показания к применению нутритивных сапплементов включают следующее (рис. 31.1).
1. Плохой аппетит или недостаточный прием пищи.
 2. Поступление белка с диетой (DPI) <1,2 г/кг в день, калорийность диеты (DEI) <30 ккал/кг в день.
 3. Уровень альбумина в сыворотке <3,8 г/дл или (пациент с анурией) уровень преальбумина в сыворотке <28 мг/дл.
 4. Неумышленная потеря веса >5% от идеального веса или постдиализного веса за 3 месяца.

¹² International Society of Renal Nutrition and Metabolism



РИСУНОК 31.1. Алгоритм лечения и нутритивной поддержки у пациентов с ХБП. (Печатается с разрешения MacMillan Publishers Ltd: Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84: 1096–1107). ИМТ – индекс массы тела; DEI – потребление энергии с пищей; DPI – пищевое потребление белка; ПП – парентеральное питание; CBM – синдром воспаления – малнутриши; БЭН – белково-энергетическая недостаточность; ЗППТ – заместительная почечная терапия; альб. – альбумин в сыворотке; преальб. – преальбумин в сыворотке; СГО – субъективная глобальная оценка, ЧЭГ – чрескожная эндоскопическая гастростомия

5. Ухудшение показателей питания.
6. Субъективная глобальная оценка (СГО) указывает на БЭН.

Начинать терапию следует специальными добавками для пациентов с ХБП, с целевым потреблением белков $>1,2$ г/кг в день для пациентов с ТПН на диализе и $>0,8$ г/кг в день для пациентов с ХБП, не находящихся на диализе; потребление энергии 30–35 ккал/кг в день; уровень альбумина в сыворотке 3,8 г/дл первоначально, в дальнейшем $>4,0$ г/дл.

В случае отсутствия эффекта при приеме пероральных пищевых смесей следует усиливать терапию, включая питание через зонд, чрескожную эндоскопическую гастростому или еюностому (Сапо, 2009), и парентеральное введение. Парентеральное питание во время диализа назначается пациентам, которые не переносят или не реагируют на пероральное питание и которым невозможно питание через зонд (Сапо, 2006). Может рассматриваться адъювантная терапия с применением анаболических гормонов, стимуляторов аппетита, противорвотной терапии и физических упражнений.

- C. **Оральные саплементы.** Добавки аминокислот, принимаемые либо во время гемодиализа (Kalantar-Zadeh, 2013), либо 2–3 раза в день (лучше через 1 час после приема пищи), как правило, улучшают общий метаболизм белков тела в ближайшем, а СГО, альбумин и преальбумин в сыворотке – в отдаленном периоде (Stratton, 2005), а также исходы (Weiner, 2014).

Доступен ряд лечебных смесей для приема внутрь, специально разработанных для пациентов на диализе. При выборе лечебного питания следует учитывать стоимость, вкусовые качества и переносимость лактозы.

D. Парентеральное питание на диализе (ППНД)

1. **Показания и преимущества.** Данный вид питания показан пациентам с БЭН на адекватном гемодиализе, если они плохо усваивают пищу через ЖКТ. ППНД улучшает анаболизм белка при острых состояниях. Существуют противоречивые данные о пользе такого питания; представляется, что существует корреляция между ответом на лечебное питание и выраженностью БЭН и количеством полученных питательных веществ (Сапо, 2007).
2. **Состав, введение и осложнения.** Раствор для парентерального питания обычно состоит из 8,5% раствора аминокислот, смешанных с 250 мл 50% глюкозы. Он вводится в виде капельной инфузии через венозную ловушку в течение всей процедуры. Дополнительная калорийность может обеспечиваться вливанием эмульсии липидов; пациенты получающие липиды, должны тщательно проверяться на наличие гипертриглицеридемии, изменение печеночных ферментов или возможной патологии ретикулоэндотелиальной системы. Обычный состав раствора дан в табл. 31.5.

При слишком быстром введении раствора ППНД с высокой осмоляльностью могут возникать болезненные судороги в верхних конечностях (возможно, понадобится удлинение сеанса диализа). Возможна гипогликемия при резком прекращении введения раствора, содержащего глюкозу. Пациентам следует принимать внутрь углеводы в течение последних 30 минут инфузии, чтобы предотвратить гипогликемию. Если применяется диализирующий раствор без глюкозы, то введение парентеральной смеси нельзя прекращать до завершения процедуры.

3. **Потенциальный риск ППНД.** Следует ожидать развитие гипо- и гипергликемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, что необходимо соответствен-но лечить. Длительное применение парентерального питания повышает

ТАБЛ.
31.5

Состав «типичного» раствора для парентерального питания во время диализа

Компоненты	Количество
50% D-глюкоза	125 г (250 мл)
8,5% кристаллических аминокислот (заменяемые и незаменимые)	42,5 г (500 мл)
20% липидов	50 г (250 мл)
Электролиты	Натрий, фосфат, сульфат калия, хлор, магний с количеством на 1 емкость ППНД, регулируемого уровнем электролитов в сыворотке
Витамины	См. текст и табл. 31.2
Инсулин, регулярно	Регулируемый уровень глюкозы в крови
Содержание калорий	
50% глюкозы	425 ккал/сеанс
20% липидной эмульсии	500 ккал/сеанс
В целом	925 ккал/сеанс

ППНД — парентеральное питание на диализе

риск инфекций, может вести к нарушению липидного профиля и накоплению жировой, а не мышечной массы. Если аминокислоты применяются как часть парентерального питания, обычно происходит снижение Kt/V на 0,2 (McSann, 1999). Полагают, что снижение Kt/V вызвано резким увеличением генерации мочевины в связи с введением аминокислот, что увеличивает ее концентрацию после диализа.

Е. Полное парентеральное питание (ППП). Данный вид питания применяют у пациентов с выраженной недостаточностью питания, которые не могут получать питание за счет пероральных пищевых добавок, использования содержащих аминокислоты перитонеальных растворов или парентерального питания на диализе. Общие рекомендации по составу типичного раствора PPP даны в табл. 31.6.

- 1. Углеводы.** Приблизительно 50–70% не связанной с белком калорийности при общем парентеральном питании обеспечивается глюкозой. Глюкоза обычно представлена 70% раствором D-глюкозы, чтобы уменьшить количество вводимой жидкости. Точное количество D-глюкозы зависит от рассчитанной потребности калорийности для конкретного пациента. Каждый миллилитр 70% глюкозы обеспечивает 2,38 ккал.
- 2. Аминокислоты.** Мнения относительно оптимальной пропорции заменяемых и незаменимых аминокислот в растворе для PPP противоречивы. Некоторые авторы считают, что незаменимые аминокислоты могут быть более эффективны, чем смесь незаменимых и заменимых аминокислот, в то время как другие сообщают о появлении тошноты, рвоты и метаболического ацидоза при использовании растворов с только незаменимыми аминокислотами. Наиболее часто используемые коммерческие растворы аминокислот содержат смесь незаменимых и заменимых аминокислот.
- 3. Липиды.** При полном парентеральном питании липиды должны обеспечивать до 50% небелковой калорийности. Липидные эмульсии обычно доступны в виде 10 или 20% раствора, последний имеет энергетическую ценность

31.6

Состав типичного раствора для полного парентерального питания госпитальных пациентов с почечными заболеваниями

Компонент	Количество	
70% Д-глюкоза	350 г (500 мл)	
8,5% кристаллических аминокислот (заменимых и незаменимых)	42,5 г (500 мл)	
20% липидов или 10% липидов	100 г или 50 г (в 500 мл)	
Электролиты (приблизительно)³		
Натрий	См. текст	
Хлориды	См. текст	
Калий	<35 ммоль/д	
Ацетат	35–40 ммоль/д	
Кальций	5 ммоль/д	
Фосфор	5–10 ммоль/д	
Магний	2–4 ммоль/д	
Железо	2 мг/д	
Витамины	см. текст и табл. 31.2	
Содержание калорий		
Раствор		
Скорость введения лекарства	40 мл/ч или 960 мл/день	60 мл/ч или 1,440 мл/д
70% глюкозы	762 ккал/д	1,142 ккал/д
20% липидной эмульсии (ЛЭ)	640 ккал/д	960 ккал/д
Общий объем ЛЭ 20%	1,402 ккал/д	2,102 ккал/д
70% декстрозы	762 ккал/д	1,142 ккал/д
10% липидной эмульсии	352 ккал/д	528 ккал/д
Общий объем ЛЭ 10%	1,114 ккал/д	1,670 ккал/д

^a Приведенные в таблице количества электролитов могут изменяться с учетом состояния пациента и концентрации электролитов в сыворотке. Рекомендации включают электролиты, которые поступают с аминокислотами. При полном парентеральном питании уровень натрия около 140 ммоль/л позволяет предотвратить гипонатриемию, но при этом требуется либо ежедневный диализ, либо и продленная заместительная терапия для адекватного контроля жидкости.

2,0 ккал/мл. Растворы липидов должны вводиться в течение 12–24 часов для снижения риска подавления ретикулоэндотелиальной системы. Некоторые авторы рекомендуют наполовину снижать дозу липидов больным с сепсисом или угрозой его развития. Имеются противоречивые данные относительно оптимального соотношения насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных в острых состояниях; большинство авторов рекомендует соотношение от 1,0 до 2,0. При развитии у пациента выраженной гипертриглицеридемии вместо ежедневных инфузий липидов можно проводить их один или два раза в неделю.

- 4. Электролиты.** Количество натрия и хлора, двух основных ионов, зависит от того, проводится ли продленная ЗПТ или интермиттирующий гемодиализ. При ПЗПТ уровень натрия в растворе для полного парентерального питания, как и в большинстве других вводимых растворов, должен быть близок к

140 ммоль. При интермиттирующем ГД в растворах для ППП часто используют меньшую концентрацию натрия (40–80 мм), чтобы снизить риск перегрузки объемом и отека легких. При длительном малоэффективном диализе (SLED), проводимом ежедневно, используется более высокая концентрация натрия в ППП-растворах для профилактики гипонатриемии. Когда требуется ощелачивание сыворотки, в раствор для ППП традиционно добавляется ацетат, который метаболизируется в бикарбонат. Высокая нагрузка глюкозой плюс анаболизм, вызванный растворами ППП, может привести к гипокалиемии, гипофосфатемии и гипомagneмией, что ведет к внутриклеточному сдвигу этих ионов. Поэтому уровень этих электролитов в крови необходимо постоянно контролировать и по необходимости добавлять в растворы ППП или вводить отдельно.

5. **Витамины.** Потребность в витаминах у пациентов с ОПП исследована недостаточно. В целом витаминные добавки при ППП должны быть такими же, как и для пациентов на диализе (табл. 31.2).
6. **Минералы и микроэлементы.** Для эффективной поддержки эритропоэза необходимо вводить железо. Иногда назначаются препараты цинка, который ускоряет заживление ран. Скорее всего, нет необходимости в добавлении других микроэлементов, если пациент получает парентеральное питание менее трех недель.

F. Парентеральное введение аминокислот у пациентов на перитонеальном диализе

1. **Показания и преимущества.** Раствор с аминокислотами показан на перитонеальном диализе для пациентов с БЭН, которым не подходят питательные смеси, принимаемые внутрь, или они их не переносят. Мнения о преимуществах диализата с аминокислотами противоречивы; успех терапии более вероятен, когда присутствует значимая гипоальбуминемия (Jones 1998).
2. **Состав, введение и осложнения.** В состав данного раствора обычно входят незаменимые и заменимые аминокислоты. Для максимальной абсорбции аминокислот пациентам на ПАПД он вводится во время ночного обмена, а пациентам на АПД – во время дневной заливки. Осмотический эффект 1,0% раствора аминокислот такой же, как 2,0% раствора глюкозы. Осложнения включают в себя анорексию, тошноту, рвоту и повышение уровня мочевины в сыворотке и чаще встречаются при двух заливках раствора с аминокислотами в сутки, а не при одной.

- G. **Вспомогательная терапия и физические упражнения.** Другие способы лечения включают назначение гормона роста, анаболических стероидов, стимуляторов аппетита, физическую нагрузку и противовоспалительные вмешательства. Но доказательства эффективности данных интервенций очень слабы. У пациентов на программном ГД физические упражнения улучшают утилизацию глюкозы, снижают уровень инсулина; помимо этого, снижается уровень триглицеридов и возрастает уровень липопротеинов высокой плотности. Другие преимущества физических упражнений включают увеличение мышечной массы и силы, а также улучшение выносливости.

Ссылки и рекомендованная литература

- Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab.* (Lond). 2005; 2: 16.
- Burrowes JD, et al. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: cross-sectional results from the HEMO study. *J Ren Nutr.* 2003; 13: 191–198.

- Caluwe R, et al. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1385–1390.
- Cano N, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2006; 25: 295–310.
- Cano NJ, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583–2591.
- Cano NJ, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2009; 28: 401–414.
- Carrero JJ, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013; 23: 77–90.
- Chowdhury R, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 398–406.
- Chumlea WC, et al; Nutritional status assessed from anthropometric measures in the HEMO study. *J Ren Nutr*. 2003; 13: 31–38.
- Churchill DN, Taylor W, Keshaviah PR. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 198–207.
- Di Filippo S, et al. Reduction in urea distribution volume over time in clinically stable dialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 69: 754–759.
- Di Iorio BR, et al. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int*. 2004; 65: 2435–2440.
- Dombros N, et al. for the EBPAG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (suppl 9): ix28–ix33.
- Duerksen DR, et al. The validity and reproducibility of clinical assessment of nutritional status in the elderly. *Nutrition*. 2000; 16: 740–744.
- Ghandour H, et al. Distribution of plasma folate forms in hemodialysis patients receiving high daily doses of L-folinic or folic acid. *Kidney Int*. 2002; 62: 2246–2249.
- Gracia-Iguacel C, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (suppl 4): iv175–iv181.
- Himmelfarb J, et al. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 623–633.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013; 84: 1096–1107.
- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: water, potassium, sodium, chloride, and sulfate*. Washington, DC, National Academy Press, 2004.
- Jones M, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 761–769.
- Kaizu Y, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in longterm hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 295–302.
- Kalantar-Zadeh K, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 1251–1263.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr*. 2002; 12: 17–31.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 299–307.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 519–530.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2013; 23: 157–163.
- Kasama R, et al. Vitamin B₆ and hemodialysis: the impact of high flux/high-efficiency dialysis and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1996; 8: 680–686.
- Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1549–1557.
- Kaysen GA, et al; and the FHN Trial Group. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: frequent Hemodialysis Network Trial. *Kidney Int*. 2012; 82: 90–99.
- Kobayashi I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3361–3365.
- Kogirima M, et al. Low resting energy expenditure in middle-aged and elderly hemodialysis patients with poor nutritional status. *J Med Invest*. 2006; 53: 34–41.
- Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (suppl 2): S66–S70.

- Kramer HJ, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1453–1459.
- Krueger T, et al. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1633–1638.
- McCann L, et al. Effect of intradialytic parenteral nutrition on delivered Kt/V. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1131–1135.
- Mushnick R, et al. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 87 (suppl): S53–S56.
- National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure.* New York, NY: National Kidney Foundation, 2001.
- Pupim LB, Cuppari L, Ikizler TA. Nutrition and metabolism in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006; 26: 134–157.
- Rocco MV, et al; for the HEMO Study Group. The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO study. *Kidney Int.* 2004; 65: 2321–2334.
- Rocco MV. Does more frequent hemodialysis provide dietary freedom? *J Ren Nutr.* 2013; 23: 259–262.
- Siew ED, Ikizler TA. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2010; 23: 378–382.
- Soop M, et al. Energy expenditure in postoperative multiple organ failure with acute renal failure. *Clin Nephrol.* 1989; 31: 139–145.
- Stein A, et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 1089–1095.
- Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD – What Should Nephrologists Know? *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1727–1736.
- Stratton RJ, et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 387–405.
- van Biesen W, et al. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2620–2628.
- Wang AY, et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with Inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 834–841.
- Wang W, et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 591–600.
- Weiner DE. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 276–285.

В США более 40% всех новых пациентов, поступающих на диализ, – больные сахарным диабетом. Проведение хронического диализа таким пациентам может быть сложной задачей. Заболеваемость и смертность у диализных пациентов с диабетом значительно выше, чем в остальной диализной популяции, при этом основными причинами смерти являются сердечно-сосудистые заболевания и инфекции. В США 3-летняя выживаемость диализных пациентов с сахарным диабетом составляет только примерно 50% (USRDS, 2013).

- I. **КОГДА НАЧИНАТЬ ДИАЛИЗ.** По литературным данным, раннее направление больного сахарным диабетом и почечной недостаточностью к нефрологу улучшает прогноз. Согласно предшествующим рекомендациям, начинать диализ таким пациентам следовало до появления явных клинических проявлений уремического синдрома (при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин на 1,73 м²). Однако недавнее рандомизированное исследование IDEAL, где треть пациентов была с сахарным диабетом, не обнаружило разницы в уровне смертности между группами с ранним и поздним началом диализа (Cooper, 2010).
- II. **РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ГЕМОДИАЛИЗОМ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДИАЛИЗОМ.** Возможные проблемы, связанные с тем или иным видом диализа, перечислены в табл. 32.1. Длительный перитонеальный диализ (ПД) у пациентов с диабетом может осложнять контроль гликемии вследствие нарушения гомеостаза глюкозы за счет большого количества глюкозы, поступающего с перитонеальным раствором. Кроме того, абсорбция глюкозы из брюшной полости угнетает аппетит. Многие пациенты на ПД, страдающие диабетом, испытывают трудности с приемом должного объема пищи, необходимого для обеспечения поступления адекватного количества белка (1,2 г/кг ежедневно). С другой стороны, частота и тяжесть гипогликемических эпизодов у пациентов на ПАПД или аппаратном перитонеальном диализе (АПД) ниже, чем у пациентов на гемодиализе, благодаря постоянному или почти постоянному наличию глюкозы в брюшной полости. Частота инфекционных осложнений (перитониты, инфекции выходного отверстия катетера и туннельные инфекции) и частота замены катетера у больных на ПД одинакова у пациентов с диабетом и без такового. Назначение инсулина внутривнутрибрюшинно (интраперитонеально), видимо, немного повышает риск развития перитонита у пациентов на ПД, и хотя и является привлекательным по физиологическим механизмам, в настоящее время применяется реже. Сопутствующее диабету поражение сосудов часто является препятствием для формирования адекватного, долгосрочного сосудистого доступа

ТАБЛИЦА
32.1

Виды, преимущества и недостатки диализа для больных сахарным диабетом

Виды	Преимущества	Недостатки
Гемодиализ	Высокая эффективность Частое медицинское наблюдение (в центре) Отсутствие потери белка в диализат	Возможна плохая толерантность у больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией Часто требуются многократные хирургические вмешательства для формирования артериовенозного доступа; риск тяжелой ишемии конечности Относительно высокая частота гипотензивных эпизодов на диализе Склонность к гипогликемии Предиализная гиперкалиемия
ПАПД	Хорошая сердечно-сосудистая толерантность Не требуется сосудистый доступ Хороший контроль калия сыворотки Низкий уровень риска гипогликемии	Перитониты, туннельная инфекция и инфекция места выхода (частота, как и у больных без диабета) Потери белка с диализатом Повышение внутрибрюшного давления (грыжи, подтекание раствора и т. д.) Часто требуется помощник (например, слепым пациентам)
АПД	Хорошая сердечно-сосудистая толерантность Не требуется сосудистый доступ Хороший контроль калия крови Ниже риск гипогликемии Удобен для слепых пациентов Риск перитонита несколько ниже, чем при ПАПД	Потери белка с диализатом

ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ; АПД — аппаратный перитонеальный диализ.

для гемодиализа. У диабетиков срок функционирования артериовенозных фистул и сосудистых протезов значительно снижен. У небольшого количества пациентов с диабетом после создания ипсилатеральной артериовенозной фистулы возможно развитие тяжелой ишемии кисти, которая может привести к гангрене и ампутации, в таких случаях показано немедленное лигирование фистулы. Из-за дисфункции вегетативной нервной системы или диастолической дисфункции сердца у больных диабетом повышен риск гипотензии на гемодиализе. Проблемы с сосудистым доступом и риск развития гипотензии у диабетиков могут приводить к снижению дозы диализа (в единицах фракционного клиренса мочевины $[Kt/V]$).

Ампутация нижних конечностей является достаточно частым осложнением у пациентов с диабетом как на гемо-, так и на перитонеальном диализе. Также нет разницы в скорости прогрессирования ретинопатии между этими группами. Хотя нарушение зрения осложняет обучение ПАПД и делает его проведение затруднительным, даже слепые пациенты могут научиться самостоятельно и без помощи выполнять обмены. При условии хорошей подготовки риск развития перитонита у слепых пациентов лишь незначительно выше, чем у зрячих. Чтобы облегчить

слабовидящим пациентам соединение катетера с магистральями, создан ряд специальных приспособлений (см. главу 22). Аппаратный перитонеальный диализ – это лучший терапевтический выбор для слепых пациентов, так как многие программы АПД требуют только один раз в сутки соединить и разъединить систему.

Ранее в отчетах¹ в США приводились данные, что смертность среди пациентов с диабетом, и особенно женщин, выше на ПД, чем на гемодиализе. Причиной этого мог быть неадекватный ПД и/или селекция пациентов. В результате последующего анализа было установлено, что смертность была действительно выше на гемодиализе, чем на перитонеальном диализе, среди молодых диабетиков без сопутствующих заболеваний, но ниже на гемодиализе у пожилых пациентов, особенно с тяжелой коморбидностью (Vonesh, 2004). Несомненно, что и эти выводы не лишены влияния тенденциозности в отборе пациентов. Сопутствующие заболевания и малнутриция гораздо в большей степени влияют на смертность, чем модальность диализа. Тщательное наблюдение и профилактика сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений могут вести к значительному улучшению показателей выживаемости.

III. ДИЕТА. Вне зависимости от вида диализа пациенты с диабетом в общей массе имеют признаки истощения и недостаточности питания. Это происходит вследствие многих факторов, включая хроническое воспаление, недостаточное потребление пищи, диабетический гастропарез и энтеропатию, а также катаболический стресс на фоне частых интеркуррентных заболеваний. В случаях серьезных заболеваний пациенты с диабетом часто нуждаются в ранней и интенсивной нутритивной поддержке.

А. Обычные диетические назначения. Диеты, рекомендованные для пациентов на ГД и ПД в главе 31, также применимы и для пациентов с диабетом. У больных с анурией, находящихся на гемодиализе, должны быть строгие ограничения натрия, калия и жидкости, описанные в главе 31. Также особое внимание необходимо уделять ограничению потребления сахара и насыщенных жиров.

- 1. Процентное содержание углеводов.** Общие рекомендации по диете у пациента с диабетом подразумевают, что углеводы должны составлять 50–60% пищевой ценности, или даже меньше (Aroga, 2005). У пациентов на ПД калории из глюкозы диализного раствора (обычно около 400 ккал) должны быть вычтены из рекомендованного количества потребления углеводов, и возможно, некоторым пациентам с гипертриглицеридемией может быть полезен запрет употребления всех углеводов с высоким гликемическим индексом.
- 2. Диетические «гликотоксины» из конечных продуктов гликозирования (AGEs²).** Уровень AGE повышается в пище, приготовленной при высокой температуре, особенно если в пище имеется высокое содержание жира. Потребление диетических гликотоксинов способствует нарушениям липидного профиля и росту воспалительных маркеров у пациентов с диабетом (Uribarri, 2005) и увеличению сывороточных уровней AGEs при ХБП 5Д с возможным повышением риска тромбозов доступа. Любое строгое ограничение в диете у пациентов с ХБП 5Д должно проводиться с осторожностью, так как это очень часто ведет к недоеданию; тем не менее для минимализации образования AGEs при приготовлении пищи следует избегать сильного обжаривания, фритирования и чрезмерного нагревания.

¹ U.S. Renal Data System

² Advanced glycosylation end products

В. Диабетический гастропарез и энтеропатия. Диагноз «диабетический гастропарез» часто ставится на основании таких симптомов, как тошнота, рвота, раннее чувство насыщения и ощущение послеобеденного переполнения желудка. Так как другие потенциально излечимые состояния могут иметь сходные симптомы, для верификации диагноза «гастропарез» необходима эзофагогастроуденоскопия. Традиционный «золотой стандарт» для постановки диагноза «гастропарез» – скинтиграфия опорожнения желудка. Однако недостатком этого метода является лучевая нагрузка, поэтому данный метод не очень подходит для повторных исследований (с целью контроля ответа на терапию). Решением этой проблемы может быть дыхательный тест с применением октановой кислоты и ацетата, меченного изотопом углерода ^{13}C . Диабетический гастропарез может быть ассоциирован с плохим питанием, непредсказуемой абсорбцией питательных веществ; в результате возникает чередование гипо- и гипергликемий.

Таким пациентам показано частое (до 6 раз в день), дробное питание небольшими порциями, способное улучшить симптоматику. Медикаментозное лечение диализных пациентов с гастропарезом малоэффективно. Первым назначают метоклопрамид в небольшой начальной дозе (5 мг до еды), с постепенным повышением дозы до наступления клинического эффекта. Однако этот препарат при применении у диализных пациентов, особенно в больших дозах, часто вызывает экстрапирамидные расстройства, а клинический эффект кратковременный. Возможно применение и других «прокинетических» препаратов для улучшения моторики кишечника, таких как домперидон (агонист мотилина) или ондансетрон.

Диабетическая энтеропатия возникает в результате функционального нарушения нервной системы кишечника, что ведет к нарушению моторики тонкой и толстой кишки, и соответственно, к ускорению либо замедлению пассажа пищи через кишечник. Диабетическая энтеропатия, проявляющаяся диареей, также может приводить к плохому потреблению пищи, истощению и гипогликемии. Тяжелые случаи диабетической энтеропатии могут лечиться при помощи антимикробных препаратов широкого спектра действия (например, доксициклин в суточной дозе 50–100 мг) для борьбы с бактериальной перегрузкой кишечника. Для снижения моторики толстой кишки также полезно назначение лоперамида гидрохлорида (до 10 мг/сут).

IV. КОНТРОЛЬ САХАРА В КРОВИ

А. Изменение метаболизма инсулина. У пациентов с уремией (как с диабетом, так и без него) секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы снижена, а чувствительность периферических тканей (например, мышц) к инсулину угнетена. Резистентность к инсулину развивается практически у всех пациентов с почечной недостаточностью, что ведет к гипергликемии. Согласно данным литературы, продукция глюкозы печенью и ее захват при уремии не нарушены, а основным сайтом резистентности к инсулину является скелетная мускулатура, возможно, вследствие пострецепторного дефекта (Castellino, 1992). Тем не менее при почечной недостаточности сохраняются многие эффекты инсулина, такие как транспорт калия в клетку и ингибирование протеолиза.

У здоровых людей метаболизм инсулина происходит преимущественно в почках. Инсулин свободно фильтруется клубочками, при этом 60% выводится за счет гломерулярной фильтрации и 40% – путем удаления из перитубулярных сосудов; менее 1% профильтровавшегося инсулина экскретируется с мочой в неизменном виде. Ежедневно почками расщепляется 6–8 единиц инсулина,

что составляет примерно 25% от ежедневной продукции инсулина поджелудочной железой. Ренальный метаболизм у больных, получающих экзогенный инсулин, повышен, поскольку введенный инсулин, минуя печень, поступает сразу в системную циркуляцию. Скорость катаболизма инсулина падает вследствие уменьшения почечной массы, и таким образом, период полураспада любого инсулина, циркулирующего в крови, замедляется. Снижение клиренса инсулина происходит также при нарушении печеночного метаболизма. Все эти нарушения лишь отчасти поддаются коррекции после начала поддерживающей диализной терапии.

1. **Отклонения в пробах на толерантность к глюкозе у всех диализных пациентов.** У диализных пациентов тесты на толерантность к глюкозе не могут использоваться для диагностики сахарного диабета, так как вследствие связанной с уремией резистентностью к инсулину у них отмечается значительно более выраженное и продолжительное по времени повышение сывороточного уровня глюкозы по сравнению с нормой. Однако уровень глюкозы натощак у диализных пациентов без диабета обычно нормальный; высокий уровень свидетельствует о наличии диабета. У пациентов на ПАПД истинное состояние «натощак» практически недостижимо из-за постоянной абсорбции глюкозы из диализирующего раствора. В этой группе больных, даже при наличии перитонита, уровень глюкозы натощак редко превышает 160 мг/дл (8,9 ммоль/л), даже при использовании диализирующего раствора с 4,25% содержанием глюкозы; более высокий уровень свидетельствует в пользу диабета. У пациентов на ПАПД, использующих айкодекстрин, показатели глюкозы крови при определении дегидрогеназным методом на автоматических анализаторах могут повышаться (Tsai, 2010).
2. **Повышенная чувствительность к инсулину.** У диализных пациентов с диабетом, получающих экзогенный инсулин, снижение его катаболизма существенно превосходит пониженную чувствительность к нему, поэтому воздействие экзогенного инсулина усиливается и пролонгируется. Таким образом, следует использовать более низкие дозы, чем обычно. Болюсное введение относительно небольших доз (например, 15 МЕ обычного инсулина), даже при наличии кетоза, может привести к тяжелой гипогликемии. Гипогликемия также может наблюдаться после введения пролонгированных инсулинов, таких как изофан-инсулин (NPH) или инсулин-гларгин.
3. **Гипергликемия.** Клиническая картина гипергликемии при почечной недостаточности меняется. Отсутствие «клапана безопасности» в виде глюкозурии иногда может приводить к развитию тяжелой гипергликемии (уровень глюкозы в сыворотке >1000 мг/дл [56 ммоль/л]). Тяжелая гиперосмолярность с сопутствующими психоневрологическими расстройствами нехарактерна для данной группы больных, так как отсутствует потеря жидкости, как это бывает при осмотическом диурезе. Действительно, даже тяжелая гипергликемия у диализных пациентов часто протекает бессимптомно (Al-Kudsi, 1982). Тем не менее клиническая манифестация может включать жажду, быструю прибавку массы тела и иногда отек легких или кому (Tzamaloukas, 2004). Кроме того, у инсулин-зависимых пациентов может развиваться диабетический кетоацидоз, часто сопровождающийся тяжелой гиперкалиемией и комой. Лечение гипергликемии с кетоацидозом или без него отличается от такового у пациентов без почечной недостаточности тем, что назначение большого количества жидкости не только не требуется, но, как правило,

противопоказано. Все клинические и лабораторные отклонения гипергликемии корригируются только назначением инсулина, что зачастую является единственным необходимым методом лечения. Для лечения тяжелой гипергликемии может назначаться постоянная инфузия небольших доз инсулина (начиная с 2 МЕ/ч), при тщательном клиническом мониторинге и определении глюкозы и калия в сыворотке каждые 2–3 часа. При наличии тяжелой гиперкалиемии необходима также электрокардиография. Пациентам с гипергликемией, сочетающейся с угрожающей жизни гиперкалиемией или тяжелым отеком легких, может потребоваться экстренный диализ.

4. **Гипогликемия.** Попытка избежать гипогликемии часто мешает достижению хорошего уровня гликемического контроля. Лечение гипогликемии может вызывать рикошет гипергликемии и неустойчивый гликемический контроль. Многие факторы способствуют развитию гипогликемии, такие как недостаточность питания вследствие анорексии; снижение клиренса инсулина; угнетение глюконеогенеза в почках из-за уменьшения массы действующих нефронов; нарушение высвобождения противорегуляторного гормона норадреналина вследствие вегетативной нейропатии при почечной недостаточности; снижение печеночного метаболизма инсулина; нарушение метаболизма лекарственных препаратов и токсинов, которые могут способствовать снижению концентрации глюкозы в плазме, таких как алкоголь, пропранолол и другие неселективные адреноблокаторы. Отсутствие гипогликемической настороженности и гастропарез также увеличивают риск гипогликемии. У пациентов с диабетом на гемодиализе необходимо всегда применять диализирующий раствор с содержанием 90 мг/дл (5 ммоль) глюкозы; при использовании раствора без глюкозы может наступить тяжелая гипогликемия в ходе или сразу после гемодиализа (Burmeister, 2012). Более высокие (200 мг/дл, 11 ммоль) уровни глюкозы в диализирующем растворе могут повышать частоту гипергликемии (Roimann, 2012) и не имеют преимуществ в профилактике гипогликемии по сравнению с раствором глюкозы 90 мг/дл.
- В. **Инсулинотерапия.** Достижение и поддержание должного уровня глюкозы без эпизодов гипогликемии у диализных пациентов с диабетом является достаточно сложной задачей. Целевым уровнем у таких больных считается показатель глюкозы в крови натощак менее 140 мг/дл, менее 200 мг/дл через час после еды и гликозилированный гемоглобин HbA1c от 7 до 8%. По данным нескольких крупных исследований, не обнаружено значимой корреляции между гликемическим контролем и выживаемостью, при этом риск гипогликемии увеличивается при более строгом гликемическом контроле (Williams, 2010). Целевое значение HbA1c, которое ассоциировалось бы с лучшими исходами у пациентов на диализе, не установлено (KDOGI, 2005). Предполагается, что в данной популяции более точно оценить гликемический контроль позволяет измерение гликированного альбумина, поскольку на этот показатель не влияет уровень гемоглобина, однако данный тест малодоступен в клинической практике. Еще одна проблема состоит в том, что применение стимуляторов эритропоэза и препаратов железа может уменьшать уровень HbA1c (Ng, 2010).

Медленно, но необратимо формируются соединения, образующиеся при неэнзиматическом гликозилировании белков, так называемые AGEs или конечные продукты гликозилирования, при этом происходит повреждение структуры и функции базальных мембран сосудов, стимулируется продукция факторов роста и нарушается функция внутриклеточных белков. При перито-

неальном диализе депозиты AGE в брюшине повышают ее проницаемость, что приводит к увеличению потери белка с диализатом (Nahamoto, 2002).

1. **Схема введения инсулина.** При заболеваниях почек рекомендованы следующие дозы инсулина (Snyder, 2004):
 - а) СКФ выше 50 мл/мин – не требуется коррекция дозы;
 - б) СКФ 10–50 мл/мин – уменьшение дозы инсулина на 25%;
 - в) СКФ менее 10 мл/мин – уменьшение дозы на 50%.
2. **Пример использования гларгина и короткого инсулина.** Если средняя суточная доза инсулина в пересчете на вес пациента составляет 0,6 МЕ/кг (Murphy, 2009), то при снижении ее на 50% для больного с ТХПН изменяем ее до 0,3 ед/кг дневной дозы инсулина (Baldwin, 2012), при этом половина дозы должна быть введена как базовый (продолгованный) инсулин и половина болюсно во время приема пищи. Это означает, что 0,15 ед/кг вводится утром как основная (базовая) доза, затем оставшаяся доза (0,15 ед/кг) разделяется на количество приемов пищи и вводится в виде простого инсулина; например, 0,05 ед/кг в завтрак, обед и ужин. Для пациента весом 70 кг общая доза инсулина рассчитывается так: $70 \text{ кг} \times 0,3 \text{ ед/кг} = 21 \text{ единица}$. Половина, т. е. примерно 10 МЕ, вводится как базовый (продолгованный) гларгин один раз в день, оставшиеся 11 МЕ вводят в виде простого инсулина по 3–4 МЕ на прием пищи.
3. **Пример использования инсулина-изофана НПХ (NPH) плюс короткий инсулин.** При использовании NPH с инсулином короткого действия общая суточная доза будет той же (21 единица), при этом $\frac{2}{3}$ ее (14 единиц) составит NPH, из них $\frac{2}{3}$ (9 МЕ) вводят перед завтраком, а оставшиеся 5 МЕ NPH – перед сном. Оставшаяся суточная доза (7 единиц) в виде простого инсулина вводится перед завтраком (3 МЕ) и перед ужином (4 МЕ). Введение инсулина перед ланчем (обедом) не требуется, так как действие утреннего NPH достигает в это время максимума и перекрывает данный прием пищи.
4. **Другие комбинации инсулина.** Предполагается, что в 2015 г. станут доступны в клинической практике новые аналоги продолгованного и простого инсулина, но их действие еще не изучено у пациентов с терминальной ХПН (Danne, 2011).
5. **Время приема инсулина.** Обычно инсулин вводят примерно за 5 минут до еды, однако некоторые пациенты предпочитают применять его сразу после приема пищи. Это в какой-то мере более безопасно, поскольку позволяет уменьшить дозу инсулина, если не была съедена вся пища. Например, если съедено только 50% от обычной порции, доза инсулина должна быть уменьшена вдвое. Точный расчет дозы инсулина на прием пищи включает модификацию подсчета углеводов (если пациент желает изучить и применять этот метод), и путем уменьшения или увеличения дозы инсулина, используя шкалу коррекции (если пациент проверяет уровень глюкозы перед каждым приемом пищи).
6. **Контроль глюкозы крови.** Для индивидуального подбора дозы инсулина крайне важен тщательный мониторинг глюкозы крови. Пациенты на амбулаторном режиме должны проверять уровень глюкозы по крайней мере дважды в сутки: утром и перед сном. При обеих описанных выше схемах введения рекомендуемая «корректирующая доза» равна 1 МЕ дополнительной суточной дозы короткого инсулина на каждые 50 мг/дл повышения глюкозы крови (например, норма может быть 150 мг/дл) для данного пациента.

7. **Влияние гемодиализа на дозу инсулина.** Доказано, что гемодиализ улучшает как чувствительность тканей к инсулину, так и секреторный ответ инсулина на глюкозу (DeFronzo, 1978). Механизм подобного изменения остается неясным, но, возможно, этому способствует улучшение состояния кислотно-щелочного статуса пациента. После начала ГД потребность в инсулине у любого пациента может меняться, в зависимости от соотношения между повышением чувствительности тканей и улучшением печеночного метаболизма инсулина. При этом невозможно заранее предсказать потребность пациента в инсулине, что вызывает необходимость тщательного мониторинга.

Для достижения клинического контроля у пациентов на гемодиализе применяются различные схемы введения инсулина. Лечение можно начать с описанных выше схем с применением гларгина и НПХ изофан-инсулина. Некоторые специалисты считают, что следует избегать применения пролонгированного инсулина, тогда как другие полагают, что они должны использоваться, но не существует данных по прямому сравнению разных схем лечения у диализных пациентов.

Отличие инсулинотерапии в день диализа от междиализных дней заключается в том, что базовая доза вводится как обычно, однако из-за диализа меняется время приема пищи, и соответственно, время введения дозы короткого инсулина.

8. **Влияние перитонеального диализа на дозу инсулина.** Глюкоза, содержащаяся в перитонеальном растворе, увеличивает потребность в сахароснижающей терапии, и обычно требуются большие дозы инсулина на фоне инсулин-резистентности и глюкозной нагрузки вследствие адсорбции из гипертонического раствора. Например, диализирующий раствор с 1,5% декстрозы (моногидрат глюкозы, MW³ 198) имеет концентрацию глюкозы (MW180) $1500 \times (180/198) = 1368$ мг (76 ммоль/л), что гораздо выше, чем в плазме. С другой стороны, некоторым пациентам требуется меньше инсулина, чем ожидалось, что можно объяснить уменьшением поступления углеводов с пищей и пролонгированным действием инсулина в условиях снижения почечного и печеночного клиренса инсулина.

Чтобы поддерживать близкий к нормальному уровень глюкозы в крови у пациентов на ПАПД и АПД, можно применять интраперитонеальное введение инсулина, хотя это практикуют очень редко. Интраперитонеальный способ введения инсулина имеет преимущества в связи с постоянным или почти постоянным присутствием инсулина, отсутствием потребности в инъекциях и более физиологичным поступлением инсулина в печень через порталную вену, имитирующим путь, по которому инсулин из поджелудочной железы достигает печени (Tzamaloukas, 1991). Недостатками этого способа является потенциальная контаминация диализата во время инъекции инсулина в мешки с раствором, потребность в увеличении суточной дозы из-за потерь инсулина при опорожнении брюшной полости и, что вызывает наибольшее беспокойство, риск перитонеальной пролиферации фибробластов и субкапсулярного стеатоза печени (Maxwell, 1991). При интраперитонеальном введении инсулина рекомендуется вводить его не в порт для инъекций, а непосредственно в контейнер, используя длинные иглы – 3,8 см (1,5"), чтобы полная доза инсулина гарантированно попала в раствор, а не оказалась запертой в пространстве инфузионного порта.

После введения инсулина контейнер необходимо несколько раз перевернуть, чтобы обеспечить хорошее перемешивание. Протоколы интраперитонеального введения инсулина описаны в предыдущем издании этого руководства.

Следует помнить, что айкодекстрин и мальтоза, содержащиеся в некоторых растворах для перитонеального диализа, могут давать ложно завышенные показатели глюкозы при методах самоконтроля, что ведет к неверной интерпретации результатов и к ошибкам в лечении (Tsai, 2010; Firanek, 2013).

9. Использование инсулиновой помпы. Пациентам с сахарным диабетом 1-го типа со склонностью к гипогликемиям, определенное преимущество дает постоянное подкожное введение инсулина при помощи помпы. В таких случаях введение инсулина прекращают приблизительно за 1 час до гемодиализа и возобновляют вскоре после окончания сеанса диализа (Atherton, 2004).

С. Пероральные сахароснижающие препараты и неинсулиновые инъекционные лекарственные средства. Являются полезным дополнением при лечении пациентов с сахарным диабетом и используются многими нефрологами. Препараты и их дозы перечислены в табл. 32.2. Опрос диализных пациентов с сахарным диабетом в США (2010 г.) выявил, что 80% получали сахароснижающую терапию, 49 из 80 получали только инсулин, 8 из 80 – инсулин плюс какой-либо пероральный препарат, и 23 из 80 назначалась только пероральная терапия. Подавляющее большинство из пероральных средств, применявшихся в 2010 году, составляли либо препараты сульфонилмочевины, либо тиазолидиндионы, но эти данные могут изменяться, так как становится доступно все больше информации о новых препаратах и опыте их использования.

1. Препараты сульфонилмочевины являются стимуляторами секреции инсулина, связанными с рецепторами сульфонилмочевины, части калиевого канала в бета-клетках поджелудочной железы. Препараты блокируют калиевые каналы с последующей деполяризацией мембраны, что, в свою очередь, вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов. Это способствует резкому росту внутриклеточного кальция и ведет к высвобождению накопленного ранее инсулина из внутриклеточных секреторных гранул. Пер-

32.2

Сахароснижающие препараты при хронической болезни почек

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии	Доза на диализе (в % от обычной)

Инсулины

Короткого действия

Обычный	0,2–1 ед/кг/сут подкожно 2–4 р/сут	Уменьшить дозу (25–50%)
Лиспро	0,2–1 ед/кг/сут подкожно 2–4 р/сут	Уменьшить дозу (25–50%)
Аспарт	0,2–1 ед/кг/сут подкожно 2–4 р/сут	Уменьшить дозу (точно не определено)

Средней продолжительности действия

НРН	0,2–1 ед/кг/сут подкожно 1–2 р/сут	Уменьшить дозу (точно не определено)

Длительного действия

Гларгин	0,1–1 ед/кг/сут подкожно ежедневно	Уменьшить дозу (точно не определено)
Детемир	0,1–1 ед/кг/сут подкожно ежедневно	Уменьшить дозу (точно не определено)

ТАБЛИЦА
32.2

Сахароснижающие препараты при хронической болезни почек (окончание)

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии	Доза на диализе (в % от обычной)
Производные сульфонилмочевины		
Глипизид	2,5–20 мг перорально 1–2 р/сут	2,5–10 мг ед/кг/сут перорально 1–2 р/сут (50%)
Глимеперид	1–8 мг перорально ежедневно	1–4 мг перорально ежедневно (50%)
Толбутамид	250–3000 мг перорально ежедневно	То же (100%)
Глибурид	1,25–10 мг перорально ежедневно	Не применять при почечной недостаточности
Тиазолидиндионы^a		
Розиглитазон	4–8 мг перорально ежедневно 1–2 р/сут	То же (100%)
Пиоглитазон	15–30 мг перорально ежедневно	То же (100%)
Ингибиторы альфа-глюкозидазы		
Акарбоза	50–100 мг перорально 3 р/сут	Не рекомендуется при почечной недостаточности
Миглитол	50–100 мг перорально 3 р/сут	Не рекомендуется при почечной недостаточности
Миглитиниды		
Репаглинид	0,5–8 мг перорально 3 р/сут	0,5–4 мг перорально 3 р/сут (50%)
Натеглинид	60–120 мг перорально 3 р/сут	Не применять при почечной недостаточности
Бигуаниды		
Метформин	850–2550 мг перорально 1–2 р/сут	Не применять при почечной недостаточности
Аналоги амилаина		
Прамлинтид	30–120 мкг подкожно до еды	То же (100%) Нет данных по диализным пациентам
Ингибитор SGLT-2		
Канаглифлозин	100–300 мг/сут	При рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м ² , 100 мг Не применять при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м ²
Ингибиторы DPP-4		
Ситаглиптин	100 мг/сут	При рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ² и <50 мл/мин/1,73 м ² , 50 мг (50%) При рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , 2,5 мг (25%)
Саксаглиптин	2,5–5 мг/сут	При рСКФ <50 л/мин/1,73 м ² , 2,5 мг (50%)
Линаглиптин	5 мг/сут	То же
Алоглиптин	25 мг/сут	При рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ² и <50 мл/мин/1,73 м ² , 12,5 мг (50%) При рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , 6,25 мг (25%)
Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1		
Экзенатид	2 мг/нед. подкожно До 10 мкг 2 р/сут подкожно	Не применять при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Лираглутид	До 1,8 мг/сут подкожно	Ограниченный опыт использования на поздней стадии болезни почек; назначать с осторожностью

^a Вызывает задержку жидкости у пациентов с ХБП до диализа; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

вое поколение препаратов на основе сульфонилмочевины (ацетогексамид, хлорпропамид, толазамид и толбутамид) в настоящее время практически не применяют. Следующее поколение (глипизид, глибурид и глимепирид) все еще широко распространено. Все средства на основе сульфанилмочевины второго поколения подвергаются печеночному метаболизму с небольшим процентом почечной экскреции (Spiller, 2000). У глибурида и глимепирида имеются активные метаболиты, экскретирующиеся почками, с относительно долгим периодом полураспада, поэтому они не показаны для лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Глипизид имеет короткий период полувыведения (2–4 ч) и минимальную гипогликемическую активность. Таким образом, несмотря на высокую почечную экскрецию (80–85%), из всех препаратов сульфонилмочевины глипизид является препаратом выбора для пациентов, находящихся на диализе. Однако применение производных сульфонилмочевины довольно часто вызывает гипогликемию, кроме того, многие препараты, часто используемые у диализных больных, могут угнетать (фенитоин, никотиновая кислота, диуретики) или усиливать (салицилаты, варфарин, этанол) гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины. Еще одна причина, по которой производные сульфонилмочевины не являются оптимальными для пациентов с терминальной стадией ХПН, проистекает из механизма их действия (содействие высвобождению инсулина), что предполагает выработку пациентом некоторого количества собственного эндогенного инсулина. У пациентов с диабетом 2-го типа количество эндогенного инсулина, измеренного с помощью C-пептида, было выше, если диабет диагностирован недавно, и постепенно снижалось с увеличением продолжительности заболевания (Duckworth, 2011). Так как большинство диализных пациентов страдают диабетом в течение длительного времени, выработка эндогенного инсулина у них минимальна или отсутствует, соответственно, терапия препаратами сульфонилмочевины им противопоказана.

2. **Метформин.** Метформин, относящийся к бигуанидам, является самым распространенным пероральным препаратом в лечении сахарного диабета 2-го типа у пациентов с нормальной функцией почек и имеет некоторые преимущества перед другими препаратами. При применении метформина очень редко регистрируется гипогликемия, он вызывает потерю веса, а не его увеличение, и благоприятно влияет на содержание липидов в сыворотке. Механизм его действия направлен на резкое снижение выработки глюкозы печенью путем кратковременного ингибирования цепи респираторных ферментов в митохондриях. Однако при лечении метформином зарегистрированы редкие случаи угрожающего жизни лактоацидоза. Причина этой взаимосвязи до конца не ясна, ацидоз наиболее часто проявляется у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, тем не менее пациенты со значительно сниженной функцией почек являются группой повышенного риска. Метформин не метаболизируется, 90% его выводится почками в неизменном виде (Spiller, 2006). Таким образом, уровень метформина плазмы у пациентов со сниженным клиренсом креатинина значительно выше (Lipska, 2011). Данные относительно безопасности применения метформина у пациентов на преддиализных стадиях ХБП противоречивы; в инструкции по применению препарата в США не рекомендуется применять метформин при креатинине сыворотки более 1,5 мг/дл (130 мкмоль/л) у мужчин и 1,4 мг/дл

(124 мкмоль/л) у женщин, хотя есть данные об относительной безопасности использования метформина при СКФ 45 мл/мин. Не следует использовать метформин у пациентов на диализе.

3. **Ингибиторы α-глюкозидазы.** В США доступны 2 препарата ингибиторов α-глюкозидазы: акарбоза и миглитол. Они конкурентно обратимо ингибируют ферменты желудка, превращающие олигосахариды в простые сахара, тем самым уменьшая их всасывание. Постпрандиальные пики глюкозы уменьшаются без стимуляции эндогенного инсулина, соответственно, риск гипогликемии относительно невысок. Абсорбция акарбозы невелика, но она интенсивно метаболизируется в кишечнике, и примерно треть метаболитов, часть из которых активны, всасывается (Spiller, 2006; Reilly, 2010). У пациентов со сниженной функцией почек концентрация акарбозы и ее метаболитов в плазме может повышаться. Абсорбция миглитола значительно больше, чем акарбозы. Миглитол не метаболизируется, экскретируясь с мочой в неизменном виде (Spiller, 2006; Reilly, 2010). У пациентов с СКФ менее 25 мл/мин на 1,73 м² применение акарбозы и миглитола не изучено и в целом их применение на диализе не рекомендовано.
4. **Селективные агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR-γ⁴).** Агонисты PPAR-γ включают такие препараты, как розиглитазон и пиоглитазон. Эти препараты снижают резистентность к инсулину тканей-мишеней, увеличивают поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью и уменьшают продукцию глюкозы в печени. Также возможны положительные противовоспалительный, ангиопротективный и метаболический (гиполипидемический) эффекты.

Пиоглитазон преимущественно метаболизируется печенью. В исследовании на протяжении 96 недель было показано, что он безопасен и эффективен и как монотерапия, и в качестве дополнения к другим пероральным антидиабетическим агентам для лечения пациентов на гемодиализе (Abe, 2010). Снижение дозы не требуется. Есть данные, что пиоглитазон ассоциирован с раком мочевого пузыря, в США не рекомендуют назначать пиоглитазон пациентам с активной стадией рака мочевого пузыря и стараются соотносить риск с пользой назначения препарата пациентам с данной формой рака в анамнезе.

Росиглитазон подобно пиоглитазону преимущественно метаболизируется печенью. Препарат был эффективен при всех стадиях ХБП (Chapelsky, 2003). В одной из работ отмечено увеличение интрадиализного веса при применении росиглитазона, но данное исследование проводилось без контрольной группы (Chiang, 2007). У пациентов на диализе не отмечалось значимого изменения фармакокинетики препарата или различий в концентрации препарата в плазме в диализные и междиализные дни (Thompson-Culkin, 2002), что позволяло не изменять дозу в связи со снижением функции почек. Однако в одной из работ период полувыведения росиглитазона у пациентов на ПАПД был увеличен по сравнению со здоровыми добровольцами (Aramwit, 2008). В 2007 г., после обзора данных из разных источников, связывавших применение росиглитазона с повышением риска возникновения инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смертностью, использование данного препарата в США было ограничено (Nissen, 2007). FDA частично сняло ограни-

⁴ Peroxisome proliferator-activated receptor

чение в ноябре 2013-го, но росиглитазон до сих пор не разрешен в Европе и некоторых других странах. И пиоглитазон, и росиглитазон ассоциированы у пациентов без уремии с увеличением веса, отеками, хронической сердечной недостаточностью, возможный механизм развития которых связан с задержкой натрия и жидкости. Описана острая миопатия при применении глитазонов в сочетании с фибратами.

5. **Меглитиниды. Репаглинид** является стимулятором секреции инсулина. Он имеет сродство с рецепторами сульфонилмочевины, и его действие подобно препаратам сульфонилмочевины, но он имеет дополнительный участок связывания β -клеток, и соответственно, другой профиль связывания (Hartorp, 2000). Он отличается от препаратов сульфонилмочевины рядом характеристик. Во-первых, в отличие от производных сульфонилмочевины у него гораздо короче продолжительность действия с периодом полувыведения 1–1,5 часа и несколько меньше риск гипогликемии. Во-вторых, он почти полностью метаболизируется печенью и выводится с желчью или калом в виде неактивных метаболитов. Лишь 8% препарата экскретируется с мочой. Подобно препаратам сульфонилмочевины репаглинид в высокой степени связывается с белком. В нескольких исследованиях, изучавших влияние болезни почек на фармакокинетику репаглинида (Marbury, 2000; Schumacher, 2001; Hatorp, 2002), выявлено, что на ранних и средних стадиях ХБП такого влияния нет. Однако на поздних стадиях (при СКФ <30 мл/мин) площадь под кривой, отражающая концентрацию препарата в плазме, возрастала, что связано с увеличением периода его полувыведения. Несмотря на эти данные, влияние на гипогликемию на разных стадиях ХБП минимально, и репаглинид не противопоказан пациентам с болезнью почек, но должен использоваться с осторожностью, начиная с низкой дозы (0,5 мг) с постепенной титрацией ее в сторону увеличения. Исследования не включали пациентов с СКФ <20 мл/мин на 1,73 м² и пациентов на диализе. Применение репаглинида, как и сульфонилмочевины, может быть неэффективно, если эндогенный инсулин не вырабатывается.

В отличие от репаглинида, преимущественно выводящегося с калом, другой представитель меглитинидов – **натеглинид** на 90% экскретируется почками в виде активных метаболитов (Spiller, 2006; Reily, 2010). Поэтому рекомендуется избегать его применения у пациентов на диализе или применять его с большой осторожностью.

6. **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1⁵ (ГПП-1).** Доступны 2 агониста рецептора глюкагоноподобного пептида: эксенатид (доступный как в пролонгированной форме с приемом раз в неделю, так и дважды в сутки) и лираглутид. ГПП-1 – это природный пептидный гормон кишечника, который секретируется L-клетками толстого кишечника в ответ на прием пищи. Его множественное действие включает стимуляцию секреции эндогенного инсулина, ингибирование секреции эндогенного глюкагона, задержку опорожнения желудка и подавление аппетита. Влияние на инсулин и глюкагон является глюкозозависимым, то есть проявляется только при гипергликемии. Результатом является улучшение контроля гликемии с незначительным риском развития гипогликемии (при монотерапии) и потери веса. ГПП-1 быстро разрушается дипептидил пептидазой 4 (ДПП-4). Однако и эксенатид, и

⁵ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

лираглутид резистентны к деградации и слабо подвержены системному метаболизму.

Эксенатид экскретируется преимущественно почками, его период выведения растёт по мере снижения почечной функции. Препарат в основном хорошо переносится и не требует коррекции дозы при небольшой или средней степени почечной недостаточности, но не у пациентов с терминальной стадией ХПН из-за тошноты и рвоты (Linnebjerg, 2007). Он не рекомендован при СКФ <30 мл/мин на 1,73 м². С осторожностью его следует применять реципиентам почечного трансплантата. В исследовании на крысах эксенатид вызывал более высокий процент опухолей С-клеток щитовидной железы по сравнению с контролем. Вызывает ли препарат опухоль С-клеток (включая медуллярную карциному) щитовидной железы у людей, неизвестно, тем не менее, он противопоказан пациентам с данной патологией в личном или семейном анамнезе, а также пациентам с синдромом множественной эндокринной неоплазии II типа. В постмаркетинговых исследованиях были выявлены случаи развития панкреатитов как возможное неблагоприятное последствие назначения эксенатида.

В отличие от эксенатида только около 6% **лираглутида** (в виде метаболитов) выводится почками; фармакокинетика препарата мало изменяется при болезни почек (Jacobsen, 2009). Тем не менее наблюдается повышенная частота тошноты у больных с СКФ <60 мл/мин на 1,73 м², хотя число наблюдений было небольшим (Davidson, 2011). Корректировка дозы не требуется инструкцией в США, и все же препарат следует использовать с осторожностью у людей с тяжёлым поражением почек из-за недостатка опыта применения. Лираглутид, как и эксенатид, несёт те же риски в отношении медуллярного рака щитовидной железы, синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа и панкреатита.

7. **Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)**⁶. В США в настоящее время доступны 4 ингибитора ДПП-4: ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Эта группа препаратов ингибирует фермент (ДПП-4), ответственный за расщепление эндогенного гормона инкретина. Важнейший инкретин – это глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), кишечный гормон, который стимулирует секрецию инсулина, подавляет глюкагон, замедляет опорожнение желудка и снижает аппетит.

Примерно 75–80% пероральной дозы **ситаглиптина** выводится с мочой в неизменённом виде, и его концентрация значимо повышается по мере снижения функции почек (Bergman, 2007), поэтому рекомендуется корректировать дозу на основании СКФ. Суточная доза 100 мг назначается, если СКФ >50 мл/мин на 1,73 м². Дозу снижают до 50 мг при СКФ ниже 50 мл/мин на 1,73 м², и до 25 мг при СКФ ниже 30 мл/мин на 1,73 м² и если пациент находится на диализе (Arjona Ferreira, 2013). При применении этих доз ситаглиптин был столь же эффективен для достижения хорошего гликемического контроля, как и глипизид, но реже вызывал тяжёлую гипогликемию (0% против 7,7%) у пациентов на диализе. Эти данные подтверждают более раннее исследование, по данным которого гипогликемия реже появлялась при применении ситаглиптина (4,6% у пациентов, получавших ситаглиптин по сравнению с 23% пациентов, которых лечили глипизидом) (Chan, 2008).

⁶ Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors

Фракция, удаляемая гемодиализом, относительно мала, 13 и 4% при начале гемодиализа через 4 и 48 часов соответственно после приема дозы, поэтому ситаглиптин может применяться без учета графика процедур ГД (Bergman, 2007).

Саксаглиптин – второй ингибитор ДПП-4 на фармацевтическом рынке, его основной активный метаболит – 5-гидроксисаксаглиптин в 2 раза менее действенный, чем исходное соединение (Boulton, 2011). Примерно 75% экскретируется с мочой; 24% – в виде саксаглиптина и 36% – в виде 5-гидроксисаксаглиптина и незначительного количества метаболитов. Концентрация саксаглиптина и 5-гидроксисаксаглиптина растет параллельно снижению функции почек, причем содержание метаболитов растет быстрее, чем саксаглиптина, поэтому требуется коррекция дозы. Полную дозу саксаглиптина 5 мг применяют при СКФ >50 мл/мин на 1,73 м², при дальнейшем снижении СКФ доза должна быть уменьшена до 2,5 мг. Интересно, что у пациентов на диализе концентрация саксаглиптина слегка понижена по сравнению со здоровыми людьми, а содержание 5-гидроксисаксаглиптина намного выше. Предполагается, что это происходит из-за эффективного удаления саксаглиптина диализом. Поскольку за 4-часовой гемодиализ удаляется около 23% саксаглиптина, препарат должен приниматься после процедуры. Саксаглиптин превосходил плацебо в улучшении гликемического контроля у пациентов с начальной или умеренной почечной недостаточностью, но не отличался от плацебо у пациентов с терминальной ХПН (Nowicki, 2011). Количество гипогликемий было равным у принимавших саксаглиптин (28%) и плацебо (29%) (Nowicki, 2011).

Выведение третьего доступного ингибитора ДПП-4, **линаглиптина**, не зависит от функции почек. Почечная экскреция неизмененного линаглиптина составляет менее 7%, соответственно, степень поражения почек не влияет на его концентрацию. Суточная доза линаглиптина 5 мг не требует коррекции при болезнях почек (Graefe-Mody, 2011). Однако опыт применения препарата у пациентов с тяжелым поражением почек ограничен.

Около 10–20% **алоглиптина** метаболизируется печенью до соединений с небольшой фармакологической активностью. Примерно 63% экскретируется в неизмененном виде почками. При снижении СКФ до 30–50 мл/мин суточную дозу алоглиптина снижают вдвое от 25 мг/сут (12,5 мг/сут) и на 3/4 (до 6,25 мг/сут) при СКФ <30 мл/мин на 1,73 м² или при терминальной ХПН, требующей гемодиализа (Golightly, 2012).

Возрастание применения антидиабетических препаратов на основе усиления продукции инкретина привлекло внимание к вопросам безопасности их действия на поджелудочную железу. Американское агентство FDA и Европейское медицинское агентство (EMA), работая параллельно, выполнили обзор доклинических токсикологических исследований, данных клинических испытаний и эпидемиологических данных, касающихся этих препаратов. Обе организации согласились и опубликовали заявление о том, что утверждения о причинно-следственной связи между использованием медикаментов на основе стимуляции инкретина и развитием панкреатита или рака поджелудочной железы являются противоречивыми и не подтверждаются проверкой данных (Egan, 2014).

8. **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.** Канаглифлозин и дапаглифлозин являются ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Эти препараты снижают порог экскреции глюкозы почками, что

приводит к осмотическому диурезу за счет увеличения экскреции глюкозы с мочой, и как следствие, снижению концентрации глюкозы в плазме у пациентов с гипергликемией. В связи с их почечно-зависимым механизмом действия эти препараты неэффективны для пациентов с тяжелым поражением почек.

9. **Прамлинтид.** Прамлинтид является синтетическим аналогом человеческого амилина. Амилин – это природный гормон, который синтезируется β -клетками поджелудочной железы и секретируется вместе с инсулином в ответ на прием пищи. Прамлинтид, подобно амилину, предотвращает постпрандиальный подъем глюкозагона и усиливает чувство насыщения, таким образом уменьшая потребление калорий. Кроме того, препарат замедляет опорожнение желудка. Прамлинтид трансформируется до активного метаболита преимущественно в почках. Коррекция дозы для пациентов с почечными нарушениями требуется после снижения СКФ менее 20 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Практически нет данных о применении препарата у пациентов на диализе.

V. ГИПЕРКАЛИЕМИЯ. Гиперкалиемия – частое явление у пациентов с диабетом, находящихся на программном гемодиализе. К этиологическим факторам гиперкалиемии относят дефицит инсулина и резистентность к нему (что приводит к нарушению поступления калия в клетку), дефицит альдостерона (ведущий к уменьшению кишечной и остаточной почечной экскреции), метаболический ацидоз (приводящий к усилению протонно-калиевого обмена и выходу калия из клеток), прием препаратов, вызывающих гиперкалиемию, перемещение жидкости из клетки в межклеточное пространство вследствие гипергликемии (что ведет к выходу воды и калия из клетки) и избыточное потребление калия с диетой. Тяжелая гиперкалиемия гораздо реже встречается у пациентов с сахарным диабетом на перитонеальном диализе. В целом лечение гиперкалиемии у больных сахарным диабетом не отличается от лечения других пациентов на диализе и обсуждается в главах 10 и 11.

VI. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИПЕРТЕНЗИЯ

- A. **Гипертензия.** Гипертензия часто встречается у диализных пациентов с сахарным диабетом. Контроль артериального давления чрезвычайно важен для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и ухудшения зрения. Большинство больных сахарным диабетом имеют объем-зависимую гипертензию, поддающуюся коррекции путем ограничения натрия и жидкости и удалением избытка жидкости на диализе. Лечение гипертензии у больных сахарным диабетом аналогично лечению пациентов всей диализной популяции и детально обсуждается в главе 33.
- B. **Ишемическая болезнь сердца.** Несмотря на увеличение доли больных сахарным диабетом, результаты аортокоронарного шунтирования у диализных пациентов непрерывно улучшаются. Тем не менее уровень смертности остается почти втрое выше, чем у пациентов без уремии (Parkin, 2010). См. главу 38.
- C. **Поражение периферических сосудов** (см. главу 38). У диализных пациентов с диабетом очень высок риск ампутаций (O'Hate, 2003). Минимизировать этот риск возможно посредством регулярного наблюдения у специалиста по диабетической стопе и профилактикой образования трофических язв.

VII. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ. Частота инсультов у пациентов с диабетом выше, чем у диализных пациентов без диабета. Хотя показано, что применение аспирина

уменьшает риск у лиц с нормальной функцией почек, успешность такой терапии у диализных пациентов с диабетом не установлена, а применение аспирина теоретически увеличивает риск внутриглазных кровоизлияний. Применение антикоагулянтов кумаринового ряда также повышает риск кровотечения в большей степени, чем у пациентов с диабетом без уремии, и связано с дополнительным риском кальциноза сосудов и кальцифилаксии.

VIII. ПРОБЛЕМЫ СО ЗРЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ НА ДИАЛИЗЕ

А. Диабетическая ретинопатия. Ретинопатия выявляется почти у всех пациентов с диабетом I типа и терминальной ХПН. Если обследование сетчатки (включая флуоресцентную ангиографию) не выявило никаких отклонений у таких пациентов, необходимо искать другую причину болезни почек. Ситуация у пациентов с диабетом II типа не так однозначна. По результатам одного из исследований, диабетическая ретинопатия присутствовала только у 15 из 27 пациентов (56%) с диабетическим гломерулосклерозом, подтвержденным биопсией (Parving, 1992). Согласно другому исследованию, наблюдалась корреляция между наличием тяжелой ретинопатии и обнаружением в биоптате узелков Киммельстилла–Вильсона, тогда как у пациентов без ретинопатии выявлялся мезангиальный, а не узелковый склероз. Таким образом, возможно, наличие ретинопатии повышает вероятность более серьезного поражения почек (Schwartz, 1998).

Гипертензия, также имеющая место у большинства диализных пациентов, ускоряет развитие диабетической ретинопатии и может сама по себе становиться причиной кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело. Сосудистые поражения, вторичные по отношению к гипертонической ретинопатии (окклюзия отводящих вен сетчатки из-за обструкции в месте артериовенозных перекрестов), могут вызвать внезапное ухудшение зрения. Адекватный контроль АД может предотвратить это осложнение, так же как и более редкое осложнение – окклюзии центральных вен и артерий сетчатки.

Ретинопатия, в конечном итоге прогрессирующая до пролиферативной стадии, считается вторичной по отношению к локальной гипоксии и характеризуется интенсивной пролиферацией новых сосудов в сетчатке. Проплиферация сосудов, расположенных в поверхностном слое сетчатки, вызывает потерю зрения вследствие кровоизлияний в стекловидное тело, искривления и отслойки макулы. Наличие пролиферативной ретинопатии является показанием к лазерной терапии, позволяющей снизить риск отслойки и уменьшить потребность в кислороде (путем разрушения менее важных частей сетчатки). Кровоизлияния в стекловидное тело вследствие пролиферативной ретинопатии являются препятствием для прохождения света и ведут к отслоению сетчатки и слепоте. Витрэктомия и другие микрохирургические вмешательства (удаление мембран сетчатки, реплантация сетчатки) могут улучшить зрение у трети или даже половины пациентов. Появились свидетельства о роли ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при этих состояниях (Osquadon, 2014). В этой ситуации важную роль играет активное сотрудничество с офтальмологами, владеющими методом лазерной фотокоагуляции. К моменту начала диализа большинство пациентов с диабетом уже имеют ретинопатию. В этой ситуации дополнительная лазерная терапия и регулярный скрининг по выявлению глаукомы являются важным компонентом комплексного лечения диализных пациентов с диабетом.

⁷ Vascular endothelial growth factor

- В. Другие офтальмологические проблемы.** Пациенты с сахарным диабетом подвержены и другим осложнениям со стороны органов зрения, характерным для всей диализной популяции. **Конъюнктивиты и кератиты** лечатся офтальмологическими препаратами, содержащими антибиотики, противогрибковые или противовирусные агенты в обычных дозах. Доза антибиотиков должна быть скорректирована для диализа. Другим осложнением, выявляющимся у диализных пациентов как с диабетом, так и без него, имеющих неконтролируемую гиперфосфатемию, является **лентовидная кератопатия** (корнеально-конъюнктивальная кальцификация). Это заболевание часто сопровождается «**синдромом красных глаз**» вследствие раздражения конъюнктивы отложениями кристаллов фосфата кальция. Для лечения рефрактерных процессов может применяться поверхностная кератэктомия или хелация кальция из депозитов при помощи местного применения этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA). **Глаукома и катаракта** у диализных пациентов лечатся так же, как и в общей популяции. Активное офтальмологическое наблюдение и вмешательство эффективны для сохранения как минимум амбулаторного зрения⁸ практически у всех диализных пациентов с сахарным диабетом.
- IX. ИМПОТЕНЦИЯ.** Импотенция – распространенное явление среди диализных пациентов с диабетом. Причиной этого является автономная нейропатия и поражение периферических сосудов, а также возможное влияние уремического окружения.
- X. НАПРАВЛЕНИЕ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ.** Для пациентов с сахарным диабетом, не имеющих противопоказаний к пересадке почки, трансплантация является методом выбора, так как обеспечивает лучшие показатели выживаемости (трехлетняя выживаемость трансплантированных пациентов приблизительно 80% против 50% на диализе). Пациентам на додиализной стадии, не имеющим противопоказаний, показана трансплантация до начала диализа, предпочтительнее от живого донора. Как часть предоперационной подготовки необходимо дополнительное обследование: коронарография или как минимум стресс-эхокардиография с добутамином, если тест отрицательный, этого может быть достаточно по крайней мере у части пациентов (на преддиализной стадии при риске контраст-индуцированной нефропатии).
- XI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ.** Среди пациентов с уремией и диабетом распространена адинамическая болезнь кости (глава 36).
- XII. АНЕМИЯ.** Ответ на лечение эритропоэтином вполне адекватен как у пациентов на ГД, так и на ПД (см. главу 34).
- XIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение больных диабетом при терминальной почечной недостаточности является непростой задачей. Помимо команды медработников диализного центра требуются усилия других специалистов (сосудистых хирургов, специалистов по диабетической стопе, офтальмологов, неврологов, трансплантологов). Желательно формирование диабетической команды из смежных специалистов под руководством нефролога и эндокринолога для оказания всесторонней помощи для данной популяции пациентов.

⁸ Остаточное зрение, достаточное лишь для безопасной ходьбы пешком. – Прим. переводчика

Ссылки и рекомендуемая литература

- Abe M, et al. Clinical effectiveness and safety evaluation of long-term pioglitazone treatment for erythropoietin responsiveness and insulin resistance in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11: 1611–1620.
- Adamis AP, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006; 113: 23–28.
- Agrawal A, Sautter M, Jones N. Effects of rosiglitazone maleate when added to a sulfonylurea regimen in patients with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate renal impairment: a post hoc analysis. *Clin Therap*. 2003; 25: 2754–2764.
- Al-Kudsi RR, et al. Extreme hyperglycemia in dialysis patients. *Clin Nephrol*. 1982; 17: 228–231.
- Aramwit P, Supasynh O, Sriboonruang T. Pharmacokinetics of single-dose rosiglitazone in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Clin Pharm Therap*. 2008; 33: 685–690.
- Arjona Ferreira JC, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 579–587.
- Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 16.
- Atherton G. Renal replacement and diabetes care: the role of a specialist nurse. *J Diab Nursing* 2004; 8: 70–72.
- Baldwin D, et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency *Diabetes Care*. 2012; 35: 1970–1974.
- Beardsworth SF, et al. Intraperitoneal insulin: a protocol for administration during CAPD and review of published protocols. *Perit Dial Int*. 1988; 8: 145.
- Bergman AJ, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1862–1864.
- Boulton DW, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50: 253–265.
- Burmeister JE, Campos JF, Miltersteiner DR. Effect of different levels of glucose in the dialysate on the risk of hypoglycaemia during hemodialysis in diabetic patients. *J Bras Nefrol*. 2012; 34: 323–327.
- Castellino P, et al. Glucose and amino acid metabolism in chronic renal failure: effect of insulin and amino acids. *Am J Physiol*. 1992; 262: F168–F176.
- Chan JCN, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10: 545–555.
- Chapelsky M, et al. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43: 252–259.
- Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabet Metab*. 2000; 26 (suppl 4): 73–85.
- Chiang C, et al. Rosiglitazone in diabetes control in hemodialysis patients with and without viral hepatitis infection effectiveness and side effects. *Diabetes Care*. 2007; 30: 3–7.
- Cooper BA, et al. The IDEAL Study: a randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 609–619.
- Czock D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lispro-insulin in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41: 492–497.
- Daniels ID, Markell MS. Blood glucose control in diabetics: II. *Semin Dial*. 1993; 6: 394.
- Danne T, Bolinder J. New insulins and insulin therapy. *Diabetes Care*. 2011; 34: 661–665.
- Dasgupta MK. Management of patients with type 2 diabetes on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2005; 21: 120–122.
- Davidson J, et al. Mild renal impairment has no effect on the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract*. 2011; 17: 345–355.
- DeFronzo RA, et al. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest*. 1978; 62: 425–435.
- Duckworth W, et al; for the VADT Investigators. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2011; 25: 355–361.
- Egan AG, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014; 370: 794–797.
- Firanek CA, Jacob DT, Sloand JA. Avoidable iatrogenic hypoglycemia in patients on peritoneal dialysis: the risks of nonspecific glucose monitoring devices and drug-drug interaction. *J Patient Saf*. 2013 Sep 27.
- Flynn CT. The Iowa Lutheran protocol. *Perit Dial Bull*. 1981; 1: 100.
- Goldberg T, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104: 1287–1291.
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 5: 501–514.

- Graefe-Mody U, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 939–946.
- Graham GG, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50: 81–98.
- Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide [Review]. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 471–483.
- Iglesias P, Diez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 613–621.
- Jackson MA, et al. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 30–34.
- Jacobsen L, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharm.* 2009; 68: 898–905.
- K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (suppl 3): S1.
- Khanna R, et al. The Toronto Western Hospital protocol. *Perit Dial Bull.* 1981; 1: 101.
- Legrain M, Rottembourg J. The “Pitie-Salpetriere” protocol. *Perit Dial Bull.* 1981; 1: 101.
- Lin CL, et al. Improvement of clinical outcomes by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail.* 2003; 25: 455–464.
- Linnebjerg H, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharm.* 2007; 64: 317–327.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1431–1437.
- List JF, et al. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32: 650–657.
- Little R, et al. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem.* 2002; 48: 784–785.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; (suppl 1): S25–S29.
- Marbury T, Ruckle J, Hatorp V. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Therap.* 2000; 67: 7–15.
- Maxwell R, et al. Insulin influence on the mitogenic-induced effect of the peritoneal effluent in CAPD patients. In: Khanna R, et al., eds. *Advances in Peritoneal Dialysis*. Toronto, Canada: University of Toronto Press; 1991: 161–164.
- McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005; 173: 502–504.
- Murphy DM, et al. Reducing hyperglycemia hospitalwide: the basal-bolus concept. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2009; 35: 216–223.
- Nakamoto H, et al. Effect of diabetes on peritoneal function assessed by peritoneal dialysis capacity test in patients undergoing CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 1045–1054.
- Ng JM, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2310–2313.
- Nissen S, Wolsky K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med.* 2007; 356: 2457–2471.
- Nowicki M, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 1232–1239.
- O'Hare AM, et al. Factors associated with future amputation among patients undergoing hemodialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 162–170.
- Oomichi T, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1496–1500.
- Osaadon P, et al. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2014; 28: 510–520.
- Parikh DS, et al. Perioperative outcomes among patients with end-stage renal disease following coronary artery bypass surgery in the USA. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 2275–2283.
- Parving HH, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 1992; 41: 758–762.
- Phakdeekitcharoen B, Leelasa-nguan P. Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 738–746.
- Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (suppl 1): S92–S96.
- Raimann JG, et al. Metabolic effects of dialyzate glucose in chronic hemodialysis: results from a prospective, randomized crossover trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1559–1568.
- Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010; 23: 163–168.

- Schomig M, et al. The diabetic foot in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1153–1159.
- Schumacher S, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 147–152.
- Schwartz MM, et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 2547–2552.
- Shurraw S, et al. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 875–884.
- Sloan L, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 579–587.
- Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004; 17: 365–370.
- Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63: 929–938.
- St Peter W, Weinhandl ED, Flessner MF. Sitagliptin – another option for managing type 2 diabetes in dialysis patients? *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 532–535.
- Thompson-Culkin K, et al. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with endstage renal disease. *J Int Med Res.* 2002; 30: 391–399.
- Tsai CY, et al. False elevation of blood glucose levels measured by GDH-PQQ-based glucometers occurs during all daily dwells in peritoneal dialysis patients using icodextrin. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 329–335.
- Tzamaloukas AH, Oreopoulos DG. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin in the management of diabetics on CAPD: a review. *Adv Perit Dial.* 1991; 7: 81–85.
- Tzamaloukas AH, et al. Serum tonicity, extracellular volume and clinical manifestations in symptomatic dialysis-associated hyperglycemia treated only with insulin. *Int J Artif Organs.* 2004; 27: 751–758.
- Uribarri J, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects [Review]. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043: 461–466.
- U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
- Vonesh EF, et al. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004; 66: 2389–2401.
- Williams ME, et al. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1595–1601.
- Windus DW, et al. Prosthetic fistula survival and complications in hemodialysis patients: effects of diabetes and age. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19: 448–452.
- Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts [Review]. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (suppl 1): S7–S10.
- Yale JF, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 463–473.

Лечение гипертензии представляет собой важный раздел для снижения сердечно-сосудистого риска у диализных больных.

- I. **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИЗМЕРЕНИЕ АД.** Артериальное давление (АД) обычно измеряется на протяжении сеанса гемодиализа, но пред- и постдиализные измерения АД неадекватно отражают общее бремя гипертензии. Действительно, измерения, сделанные непосредственно перед диализом, переоценивают усредненное фоновое АД, и это же справедливо с обратным знаком для АД после диализа. Таким образом, мониторинг АД вне диализа является предпочтительным методом диагностики гипертензии и мониторинга АД у диализных больных. Можно использовать как домашний контроль АД, так и суточный 24-часовой мониторинг АД (СМАД), однако СМАД редко используется в рутинном гемодиализе, если нет подозрений на какие-либо нестандартные проблемы с АД. Оценки на основе домашних измерений являются более воспроизводимыми, чем АД до и после диализа, и лучше соотносимы со СМАД, чем измерения перед диализом (Agarwal, 2012). Кроме того, домашний мониторинг лучше отражает поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, ГМЛЖ) и кардиоваскулярный прогноз, чем пре- и постдиализное измерение АД (Agarwal, 2009). Два ежедневных измерения в домашних условиях, одно в первой половине дня, а другое перед сном в междиализные дни в середине недели в течение 4 недель считаются достаточными для диагностики артериальной гипертензии (Agarwal, 2009). Частота измерений должна быть выше, если есть лабильность (нестабильность) АД. Медиана интрадиализного АД в междиализные дни середины недели является более чувствительным индикатором преобладающей гипертензии (то есть усредненный СМАД), чем АД до или после диализа, и может использоваться, когда измерения в домашних условиях неосуществимы (Agarwal and Light, 2010). Когда проводится СМАД, период измерения в идеале должен охватывать весь междиализный интервал (44 часа с графиком процедур 3 раза в неделю, начиная с сеанса в середине недели). Несмотря на то что 2-суточный длительный СМАД, как правило, плохо переносится пациентами, он может дать ценную информацию о ночном профиле АД, который часто изменен у диализных больных, но эффективные средства коррекции отсутствия ночного снижения АД в этой популяции пока не установлены.

Определение гипертензии зависит от метода измерения АД. Критерии назначения антитерапии (табл. 33.1) зависят от метода измерения (усредненное по результатам нескольких измерений домашнее АД >135/85 мм рт. ст.; СМАД >130/80 мм рт. ст.; медиана интрадиализного АД в междиализные дни в середи-

33.1

Определение гипертензии и показания к гипотензивной терапии у гипертензивных диализных больных

Определение

Гипертензия у диализных пациентов должна диагностироваться преимущественно на основе измерений в домашних условиях или 24 ч СМАД в диализный интервал в середине недели. Для таких показателей могут быть адаптированы пороговые значения, предложенные Европейским обществом исследования гипертензии и Европейским обществом кардиологов.

Измерение домашнего АД: САД >135 мм рт. ст. и/или ДАД >85 мм рт. ст.

Суточные измерения (междиализный интервал в середине недели): САД >130 мм рт. ст. и/или ДАД >80 мм рт. ст.

Если невозможно проведение СМАД, то гипертензия диагностируется как **медиана интрадиализного давления** в середине недели в междиализный день: САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст., при достигнутом «сухом весе» (см. текст).

Цели лекарственной терапии

Целевое АД устанавливается индивидуально, с учетом возраста, коморбидности, сердечной функции и неврологического статуса.

Целевые значения лечения: домашнее АД $<135/85$ мм рт. ст. или 24-СМАД $<130/80$ мм рт. ст. или интрадиализная медиана АД в середине недели $<140/90$ мм рт. ст.

АД — артериальное давление

не недели $>140/90$ мм рт. ст.). Усредненное по нескольким измерениям значение домашнего АД $>135/85$ мм рт. ст. считается пороговым для определения гипертензии у больных как на гемодиализе, так и на перитонеальном диализе. Высокая вариабельность АД от визита к визиту часто встречается у пациентов с ТХПН и является четким предиктором смертности (Rossignol, 2012). Методы снижения вариабельности АД у данной категории больных систематически не исследовались.

II. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

А. Задержка внеклеточной жидкости и натрия остается основной причиной гипертензии. Хорошо известна взаимосвязь между хронической перегрузкой жидкостью и смертностью (Wizemann, 2009). Существует ассоциация между перегрузкой внеклеточной жидкостью и диастолической дисфункцией у диализных пациентов (Joseph, 2006), но не всегда ясно, в какой степени перегрузка объемом является причиной, а не маркером тяжелой сердечной недостаточности. Последнее время много внимания уделяют неосмотическому накоплению натрия в подкожной клетчатке и в других органах. У пациентов с артериальной гипертензией также обнаружено неосмотическое накопление натрия в мышечной ткани (Корр, 2013), что уже было документировано более 30 лет назад у диализных больных (Montanari, 1978). Последствия неосмотического накопления натрия в разных тканях не до конца известны, но повышенное содержание натрия в депо может влиять на процессы воспаления и фиброза в сердце через сосудистый эндотелиальный фактор роста C (Mallamaci, 2008; Machnik, 2010) и за счет других механизмов.

- В. Повышение сосудистого тонуса.** Накопление натрия в клетках гладкой мускулатуры артерий может способствовать снижению эластичности сосудов. Ночное апноэ – состояние, которое характеризуется высокой симпатической активностью и часто наблюдается у диализных пациентов, – связано с вазоконстрикцией и ночной артериальной гипертензией. Симпатическая гиперреактивность, вызванная афферентным сигналом, возникающим в пораженных почках, может вести к вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы, что, возможно, играет роль в повышении периферического сосудистого сопротивления при ТХПН. Действительно, есть сообщения, что после билатеральной нефрэктомии у диализных пациентов резко снижается и АД, и симпатическая активность (Converse, 1992), а радиочастотная абляция симпатических нервных волокон почек имеет такой же эффект (Schlaich, 2013). Асимметричный диметил-аргинин (АДМА), эндогенный ингибитор синтазы окиси азота, повышен у диализных пациентов, и его высокий уровень ассоциирован с повышенной активностью симпатической нервной системы (Mallamaci, 2004).
- С. Гипертензия и гипертрофия левого желудочка.** Обычными целями лечения артериальной гипертензии являются уменьшение риска инсульта и сердечно-сосудистых осложнений. Одним из популярных суррогатных маркеров сердечно-сосудистых исходов и смертности является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), и многие исследования, изучавшие снижение объемной перегрузки и/или проводя антигипертензивную терапию у диализных пациентов, фокусировались на изменении массы миокарда левого желудочка. Важно понимать, что ГМЛЖ может присутствовать у диализных пациентов даже при нормальных уровнях АД (Mominadam, 2008) и что оптимизация внеклеточного объема жидкости проводится не только для контроля АД, но и с целью улучшения структуры и функции сердца.

III. ЛЕЧЕНИЕ

А. Профилактика

- Ограничение натрия и жидкости.** Потребление жидкости обусловлено главным образом потреблением поваренной соли, рекомендации по питанию обсуждаются в главе 31. Пациентов следует убеждать ограничивать потребление хлорида натрия до 5 г в сутки (2 г или 87 ммоль натрия). Другим источником натрия является его поступление из диализного раствора вследствие диффузии, когда концентрация натрия в диализном растворе выше, чем его уровень в плазме до диализа. Во многих диализных отделениях, как правило, используют один и тот же уровень натрия в диализном растворе для всех диализных больных, независимо от исходного уровня натрия в плазме больных, в то время как уровень натрия до диализа у различных пациентов может находиться в диапазоне 130–145 ммоль/л. Использование натрия в диализате выше, чем в плазме, может улучшить гемодинамическую переносимость удаления жидкости, но увеличивает жажду и набор жидкости после диализа. Это приводит к увеличению междиализной прибавки веса, что требует более высокой скорости ультрафильтрации в ходе следующего диализа. Некоторые нефрологи предпочитают использовать «профилирование натрия», при котором с помощью современных гемодиализных аппаратов можно начать процедуру диализа с уровнем натрия в растворе выше, чем исходный уровень натрия плазмы пациента, а затем постепенно снижать натрий в растворе во время процедуры, так, что в конце диализа натрий в диализате станет ниже исходного уровня в плазме. Профилирование натрия

может предложить некоторые преимущества более высокого уровня натрия с точки зрения гемодинамической стабильности, при этом минимизируя междиализный набор веса, но только если усредненный по времени уровень натрия диализата во время сеанса не превышает исходный уровень в плазме пациента.

Предварительные данные свидетельствуют, что снижение уровня натрия в диализате (со 140 до 137 мм) может привести к снижению междиализной прибавки веса, а также к снижению числа госпитализаций, связанных с гипергидратацией пациента (Lacson, 2011).

2. **Длительные и/или более частые сеансы диализа.** Эти вопросы обсуждаются в главе 16. Частые диализные процедуры и длительный ночной диализ могут существенно улучшить контроль АД у больных с артериальной гипертензией на диализе и уменьшить гипертрофию миокарда левого желудочка. Помимо частоты увеличение времени сеанса диализа позволяет снизить скорость ультрафильтрации и за счет удлинения процедуры обеспечить достижение целевого веса после диализа.
- В. Коррекция перегрузки соли и гипергидратации**
1. **Клиническая оценка сухого веса.** В идеале диализное лечение должно вернуть пациента к нормальному внеклеточному объему. В клинической практике «сухой вес» определяется как такой постдиализный вес, ниже которого дальнейшее удаление жидкости будет вызывать гипотонию, мышечные судороги, тошноту и рвоту. Однако наличие таких симптомов зависит от того, как быстро удаляется жидкость, от программы диализа, гидратационного статуса перед процедурой и от особенностей сопутствующей лекарственной терапии (многие гипотензивные препараты ухудшают рефлекторный ответ сердечно-сосудистой системы на удаление жидкости).
 - а. **Задержка снижения АД по времени после коррекции перегрузки жидкостью.** Может быть временная задержка между нормализацией внеклеточного объема и коррекцией повышенного АД (Charra, 1998). По этой причине, если АД не уменьшается после достижения «сухого веса», это не исключает гиперволемию как причины гипертензии. Так называемый лаг-феномен полностью соответствует гипотезе неосмотического накопления натрия у диализных пациентов. Хотя удаление натрия из различных тканей может занять значительное время (этот вопрос детально пока хорошо не изучен), более вероятно, что задержка нормализации АД после коррекции длительной гипергидратации происходит вследствие ремоделирования сосудов (в частности, снижения ранее повышенного общего периферического сопротивления сосудов. – *Прим. переводчика*)
 - б. **Необходимость частой повторной оценки.** «Сухой вес» и статус питания должен часто перепроверяться, потому что потеря мышечной массы из-за малнутриши или сопутствующих заболеваний может привести к перегрузке жидкостью. Например, когда пациент возвращается в отделение диализа после госпитализации, ранее определенный «сухой вес» почти всегда должен быть снижен, в связи с интеркуррентной потерей тощей массы тела.
 2. **Технологии**
 - а. **Биоимпедансный анализ (БИА).** Оценка «сухого веса» основана на субъективной клинической оценке оптимального сухого веса с помощью обычных клинических критериев (наличие отеков, выбухание яремных вен, хрипы в легких) бывает сложно. Более того, отеки могут быть незаметными,

пока интерстициальный объем не повысится примерно на одну треть выше нормы (например, на 5 л). Мультичастотная биоимпедансная спектроскопия появилась сейчас в качестве надежного метода для измерения жидкости тела. Монитор для измерения состава массы тела (ВСМ¹) – одно из таких устройств, которое успешно апробировано на диализных пациентах (Moissl, 2006). Применение тактики лечения на основе данным ВСМ направлено на снижение перегрузки жидкостью и использовалось для контроля гипертензии в условиях диализа (Moissl, 2013). В рандомизированных контролируемых исследованиях подход к контролю объема жидкости на основе ВСМ привел к отчетливому улучшению показателя массы миокарда левого желудочка и эластичности сосудов (Hur, 2013). Однако до сих пор не было представлено никаких доказательств, что использование уточненного с помощью ВСМ сухого веса увеличивает выживаемость и снижает количество госпитализаций, связанных с гипергидратацией.

- б. **Другие методы.** Постоянная регистрация гематокрита во время диализа (крит-лайн монитор²) считается полезным методом, но клиническое исследование, проведенное для подтверждения гипотезы о том, что систематическое использование данного прибора улучшает клинические исходы, выявило скорее более высокий, чем сниженный уровень госпитализации и смертности, как связанный, так и не связанный с осложнениями сосудистого доступа по сравнению со стандартным мониторингом (Reddan, 2005). Показатели измерений диаметра нижней полой вены и диаметра левого предсердия по данным ультразвукографии чувствительны к изменениям объема, но не отражают вариации АД во время диализа (Agarwal, 2011) и поэтому имеют ограниченную ценность в определении сухого веса. Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП³) в сыворотке в значительной степени отражает массу миокарда левого желудочка (Zoccali, 2001) и не подходит для мониторинга объема (Agarwal, 2013). Застой в легких можно выявить и мониторировать с помощью простого в использовании, надежного ультразвукового метода, который можно проводить практически любым ультразвуковым аппаратом и датчиком (Mallamaci, 2010). Застой в легких является сильным предиктором смерти и сердечно-сосудистых событий (Zoccali, 2013). Использование УЗИ легких с целью установить сухой вес у диализных пациентов с болезнью сердца теоретически привлекательно, однако возможность улучшить твердые исходы, такие как госпитализация и смертность, пока еще не изучена.

С. Общие клинические проблемы

1. **Избыточная ультрафильтрация.** Чрезмерная ультрафильтрация может спровоцировать тяжелую гипотонию и катастрофические последствия со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как инфаркт миокарда, мозговой инсульт и мезентериальная ишемия. Частые гипотензивные эпизоды во время диализа связаны с повышенной смертностью, хотя непонятно, является ли данная связь причинно-следственной (Shoji, 2004). Интрадиализная гипо-

¹ The Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Germany

² Crit-line Monitor

³ Brain natriuretic peptide (BNP)

тония также связана со «станнингом» или оглушением миокарда (проявляющимся аномалиями движения стенок сердца) и с трудноуловимыми ишемическими изменениями белого вещества головного мозга, отвечающими за настроение и восприятие (Selby, 2014). Интенсификация ультрафильтрации без заметного удлинения времени диализа улучшает контроль гипертензии, но увеличивает количество госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями, а также риск тромбоза артериовенозных фистул (Curatola, 2011). Возможно, что может возрасти частота падений пациентов. Быстрые темпы ультрафильтрации повышают риск интрадиализной гипотензии, а в одном исследовании уровень ультрафильтрации более чем 12,4 мл/кг в час был связан с повышением смертности (Movilli, 2007). Методы уменьшения риска гипотензии во время диализа обсуждаются в главе 12. Еще одна проблема, связанная со снижением объема внеклеточной жидкости, как на гемо-, так и на перитонеальном диализе, связана с падением остаточного объема мочи. Данный объем мочи важен для того, чтобы избежать резких пиков изменений объема внеклеточной жидкости, а также для удаления фосфора, более крупных фракций средних молекул и уремических токсинов, связанных с белком. У пациентов со значительным объемом остаточной мочи не ясно, до какой степени возможно достичь оптимального внеклеточного объема, чтобы при этом еще и поддерживать остаточную функцию почек. Возможно, что потеря остаточной функции почек при таких обстоятельствах является той неизбежной ценой, которая должна быть оплачена.

2. **Интрадиализная гипертензия и гипертензия в конце процедуры** могут встречаться примерно у 15% диализных пациентов и связаны с повышенным риском смерти (Inrig, 2009). Это многофакторное расстройство и может отражать субклиническую перегрузку объемом. Активация симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, а также дисфункция эндотелия также связаны с данным состоянием. В настоящее время нет четких рекомендаций, как лечить такую гипертензию; в отдельных случаях у единичных пациентов работало снижение целевого сухого веса, но отнюдь не ясно, имеют ли все такие пациенты излишки жидкости.
3. **Рецидив гипертензии.** Если происходит рецидив гипертензии у пациента после длительного периода хорошего контроля АД удалением лишнего объема, то наиболее вероятное объяснение состоит в том, что пациент вернулся к состоянию гипергидратации.
- D. **Применение антигипертензивных препаратов.** У пациентов с исходной гипертрофией миокарда левого желудочка лечение УФ со снижением объема более эффективно, чем снижение АД антигипертензивными препаратами (Ozkahya, 2006). И все же значительное количество диализных пациентов принимают антигипертензивные препараты, а данные наблюдательных исследований свидетельствуют, что такое лечение снижает общую смертность, причем наилучшие результаты получены у пациентов, принимающих ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или бета-блокаторы. Среднее количество антигипертензивных препаратов, назначаемых новым пациентам на гемодиализе и на перитонеальном диализе, составляет 2,5 к шестому месяцу лечения диализом. Схемы назначения этих препаратов меняются в зависимости от модальности диализа, а значительные изменения в назначениях бета-блокаторов, антагонистов системы ренин-ангиотензин и блокаторов кальциевых каналов, проис-

ходят, начиная с шестого месяца. Более того, назначаемые классы препаратов варьируют в зависимости от коморбидности, расовой/этнической принадлежности, возраста, но не по полу (St Peter, 2013).

1. **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II.** Эти препараты обычно хорошо переносятся. Тот факт, что активность ренина плазмы в сыворотке значительно повышена у диализных пациентов, а у некоторых пациентов с гипергидратацией недостаточно снижена, обеспечивает убедительное патофизиологическое обоснование для использования данных лекарственных средств. Поскольку ангиотензин II вовлечен в развитие ГМЛЖ даже в отсутствие гипертензии, использование препаратов этого класса теоретически обоснованно и особенно желательное у диализных пациентов, так как большинство имеют ГМЛЖ еще с начала диализа. Однако рандомизированные исследования с плацебо-контролем с использованием рамиприла у нормотензивных диализных пациентов (Yu, 2006) и у пациентов с ГМЛЖ и нормальным или высоким АД (Zannad, 2006) не продемонстрировали регрессии ГМЛЖ. У гипертензивных диализных больных открытые рандомизированные исследования с кандесартаном (Takahashi, 2006) или с различными блокаторами рецепторов ангиотензина (кандесартан, лозартан или валсартан; Suzuki, 2008) по сравнению с плацебо показали значительное снижение риска смертности и сердечно-сосудистых заболеваний при применении блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) (около 30%), даже когда контроль АД у пациентов, принимающих БРА, был таким же, как и в контрольной группе. Одно большое открытое исследование с использованием олмесартана у диализных пациентов с гипертензией без исходных кардиоваскулярных осложнений не показало снижения смертности или числа кардиоваскулярных событий (Iseki, 2013).

- a. **Побочные эффекты и коррекция доз.** Ингибиторы АПФ, препятствуя распаду брадикинина, могут быть связаны с увеличением частоты анафилоктоидных реакций во время диализа. Ингибиторы АПФ связывают с развитием гиперкалиемии у пациентов с почечной недостаточностью, но они могут часто применяться у диализных пациентов с незначительной коррекцией содержания калия в диете, если это необходимо. Другими побочными эффектами являются кашель, кожная сыпь, изменение вкусовых ощущений и реже агранулоцитоз или отек Квинке. Снижение риска ангионевротического отека и кашля является основным фактором в пользу использования БРА. Усугубление анемии и резистентность к эритропоэтину – еще один предполагаемый побочный эффект ингибиторов АПФ, данный эффект зависит от накопления ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, физиологического ингибитора гемопоэза, деградация которого зависит от АПФ. Поскольку период полураспада в плазме многих ингибиторов АПФ (или их активных метаболитов) увеличивается при почечной недостаточности, то часто требуется снижение дозы. БРА метаболизируются главным образом в печени и не требуют корректировки дозы.
2. **Бета-, альфа/бета, и альфа-адреноблокаторы.** Бета-блокаторы нейтрализуют кардиоваскулярные эффекты высокой симпатической активности, снижают активность ренина в плазме и ангиотензина II, тех факторов, каждый из которых вносит вклад и является причиной высокого АД у диализных больных. Множество работ документально подтверждают кардиопротективный эффект при ишемии миокарда или инфаркте. Высокий уровень норадренали-

на в плазме связан с кардиоваскулярной смертностью при ХБП 5Д (Zoccali, 2002). Альфа/бета-блокатор карведилол снижает уровень заболеваемости и смертности у диализных больных с систолической дисфункцией (Cise, 2003). Лучшее кардиопротективное действие бета-блокатора атенолола по сравнению с ингибитором АПФ лизиноприлом было недавно продемонстрировано в исследовании HDPAL⁴ (Agarwal, 2014). В этом исследовании 200 диализных пациентов были рандомизированы для получения либо лизиноприла, либо атенолола, 44-часовой СМАД со временем снижался в обеих группах атенолола и лизиноприла (при этом отмечалось большее снижение постдиализного веса и потребность применения других антигипертензивных препаратов в группе лизиноприла). Важно отметить, что риск возникновения основных кардиоваскулярных событий был вдвое меньше в группе, принимавшей атенолол, чем в группе, принимавшей лизиноприл, и в определенный момент совет экспертов по мониторингу безопасности принял рекомендацию о досрочном прекращении исследования.

а. Побочные эффекты и коррекция дозы. Альфа-блокаторы могут вызывать постуральную гипотензию. Празозин может вызвать синкопальное состояние при приеме первой дозы, поэтому первая доза должна назначаться перед сном. Бета-блокаторы имеют высокую частоту побочных эффектов, таких как сонливость, апатия и депрессия. Неселективные бета-блокаторы необходимо принимать с осторожностью пациентам с тенденцией к развитию отека легких или астмы и пациентам, которые получают лечение блокаторами кальциевых каналов. Бета-блокаторы оказывают неблагоприятное воздействие на липиды в сыворотке крови, а также на поглощение калия клетками и способствуют повышению уровня калия в сыворотке. Они могут маскировать гипогликемию и усиливать инсулин-индуцированные симптомы гипогликемии. Все эти препараты могут вызывать брадикардию и препятствовать развитию рефлекторной тахикардии в ответ на гиповолемию.

Водорастворимые бета-блокаторы – атенолол, надолол и бисопролол – значимо удаляются гемодиализом и должны назначаться преимущественно после диализа.

3. Блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты часто применяются для лечения объем-резистентной гипертензии у диализных пациентов. Большой мета-анализ препаратов для снижения АД у пациентов с гипертонией и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что антагонисты кальция более эффективны, чем другие антигипертензивные препараты основных классов, в том числе бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензин II для снижения риска развития инсульта, также эффективны для профилактики осложнений при ИБС (Law, 2009). В рандомизированном двойном слепом исследовании у диализных пациентов, имеющих гипертензию, амлодипин вызвал снижение систолического давления на 9 мм рт. ст. и не изменял диастолическое давление на протяжении 19 месяцев наблюдения. Лечение амлодипином в этом исследовании было связано с уменьшением на 47% по вторичной комбинированной конечной точке (смертность по любой причине либо кардиоваскулярное событие), в то время как снижение

⁴ Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril

риска смертности ($\approx 35\%$, первичная конечная точка) не достигло статистической значимости (Terpe, 2008).

- a. **Побочные эффекты и коррекция доз.** Верапамил может привести к нарушению внутрисердечной проводимости, брадикардии и запорам. Блокаторы кальциевых каналов следует принимать очень осторожно в комбинации с бета-адреноблокаторами, так как может присоединиться застойная сердечная недостаточность. К другим побочным эффектам относятся отек голеней, головная боль, покраснение, учащенное сердцебиение и гипотония. Следует использовать препараты длительного действия. Блокаторы кальциевых каналов выводятся в первую очередь печенью, их фармакокинетический профиль (действие) не изменяется при хронической почечной недостаточности и с помощью диализа (табл. 33.2), и их дозировка не требует коррекции.
4. **Симпатолитические препараты** (например, метилдопа, клодинин, гуанабенз). Как отмечено выше, по-видимому, увеличивается тоническая симпатическая активность у диализных пациентов, поэтому использование симпатолитических препаратов центрального действия, которые ингибируют симпатический сигнал за счет стимулирования альфа-адренорецепторов в стволе головного мозга, теоретически оправданно. В использовании клонидина есть также польза при лечении диареи, обусловленной автономной полинейропатией. Кроме того, метилдопа и клодинин – относительно недорогие препараты, что часто является важным фактором. Моксонидин, добавляемый к другим антигипертензивным препаратам, лучше переносился в одном исследовании у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с нитрендипином, при этом был сравним с ним по эффективности (Vonend, 2003). Низкая, негипотензивная доза этого препарата вызывает устойчивое снижение симпатической активности у диализных пациентов (Hausberg, 2010).
- a. **Побочные эффекты и коррекция дозы.** Данный класс препаратов имеет побочные эффекты. У клонидина это седативный эффект, сухость во рту, депрессия и постуральная гипотензия. Последнее может представлять серьезную проблему для больных сахарным диабетом. Клонидин может привести к рикошетной гипертонии при резкой отмене. Такие побочные эффекты значительно уменьшаются при назначении трансдермальных форм. Гуанабенз и кванфасин меньше вызывают рикошетную гипертонию, но стоят существенно дороже. Крупное клиническое исследование моксонидина при сердечной недостаточности, MOXCON, было остановлено из-за большего количества летальных исходов в группе пациентов, получающих моксонидин (Cohn, 2003), что резко контрастирует с благоприятными эффектами бета-блокаторов при том же состоянии. Поэтому использование данного препарата у диализных пациентов с сердечной недостаточностью необоснованно. Метилдопа может привести к гепатотоксичности или положительному тесту Кумбса, препятствуя перекрестной пробе крови. Метилдопа, клодинин и кванфасин выводятся в основном почками, и может потребоваться снижение дозы. Метилдопа в значительной степени удаляется с помощью гемодиализа. Гуанабенз метаболизируется в печени и не требует корректировки дозировки при почечной недостаточности.

33.2

Антигипертензивные средства у диализных пациентов:
дозы и выведение в ходе диализа

Препарат	Доза в таблетке (мг)	Начальная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг)	Выведение в ходе гемодиализа
Антагонисты кальция				
Амлодипин	5	5, ежедневно	5, ежедневно	Нет
Дилтиазем повышенного высвобождения	120, 180, 240, 300, 360	120, ежедневно	120–300, ежедневно	Нет
Фелодипин	5, 10	5, ежедневно	5–10, ежедневно	Нет
Исрадипин	5	5, ежедневно	5–10, ежедневно	Нет
Никардипин (медленного высвобождения)	30	30, дважды в день	30–60, дважды в день	Нет
Нифедипин XL	30, 60	30, ежедневно	30–60, ежедневно	Нет
Верапамил	40, 80, 120	40, дважды в день	40–120, дважды в день	Нет
Ингибиторы АПФ				
Каптоприл	25, 50	12,5, ежедневно	25–50, ежедневно	Да ^a
Беназеприл	5, 10, 20, 40	5, ежедневно	5–20, ежедневно	Да ^a
Эналаприл	2,5; 5; 10; 20	2,5, ежедневно или через день	2,5–10, ежедневно или через день	Да ^a
Фозиноприл	10, 20	10, ежедневно	10–20, ежедневно	Да ^a
Лизиноприл	5, 10, 20, 40	2,5, ежедневно или через день	2,5–10, ежедневно или через день	Да ^a
Периндоприл	4	2, через день	2, через день	Да ^a
Квинаприл	5, 10, 20, 40	2,5, ежедневно	10–20, ежедневно	Нет
Рамиприл	1,25; 2,5; 5; 10	2,5–5, ежедневно	2,5–10, ежедневно	Да ^a
Бета-блокаторы				
Ацебутолол	200, 400	200, ежедневно	200–300, ежедневно	Да ^a
Атенолол	50, 100	25, через день	25–50, через день	Да ^a
Бисопролол	2,5	2,5, ежедневно	2,5, ежедневно	Да ^a
Карведилол	5	5, ежедневно	5, ежедневно	Да ^a
Метапролол	50, 100	50, дважды в день	50–100, дважды в день	Да ^a
Надолол	20, 40, 80, 120, 160	40, через день	40–120, через день	Да ^a
Пиндолол	5, 10	5, дважды в день	5–30, дважды в день	Да ^a
Пропранолол	10, 40, 80	40, дважды в день	40–80, дважды в день	Да ^a

ТАБЛИЦА
33.2Антигипертензивные средства у диализных пациентов:
дозы и выведение в ходе диализа (окончание)

Препарат	Доза в таблетке (мг)	Начальная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг)	Выведение в ходе гемодиализа
Адренергические модуляторы				
Клонидин	0,1; 0,2; 0,3; ТТС 0,2	0,1, дважды в день	0,1–0,3, дважды в день ТТС – еженедельно	Нет
Гуанабенз	4, 8	4, дважды в день	4–8, дважды в день	Нет
Кванфацин	1, 2	1, через день	1–2, ежедневно	Нет
Лабеталол	100, 200, 300	200, дважды в день	200–400, дважды в день	Нет
Празозин	1, 2, 5	1, дважды в день	1–10, дважды в день	Нет
Теразозин	1, 2, 5	1, дважды в день	1–10, дважды в день	Нет
Вазодилататоры				
Гидралазин	10, 25, 50, 100	25, дважды в день	50, дважды в день	Нет
Миноксидил	2,5; 10	2,5 дважды в день	2,5–10, дважды в день	Да ^a
Блокаторы рецепторов ангиотензина II				
Кандесартан	4, 8, 16, 32	4, ежедневно	8–32, ежедневно	Нет
Эпросартан	400, 600	400, ежедневно	400–600, ежедневно	Нет
Ирбесартан	75, 150, 300	75–150, ежедневно	150–300, ежедневно	Нет
Лозартан	50	50, ежедневно	50–100, ежедневно	Нет
Телмисартан	40, 80	40, ежедневно	20–80, ежедневно	Нет
Валсартан	80, 160	80, ежедневно	80–160, ежедневно	Нет

^a Доза препаратов, которые выводятся гемодиализом, назначается после диализа.

Ни один препарат, приведенный в таблице, не выводится полностью во время непрерывного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД).

ТТС – трансдермальная терапевтическая система.

5. **Вазодилататоры** (например, гидралазин, миноксидил). Это препараты второго ряда. К ним, как правило, требуется добавлять симпатолитики или бета-блокаторы, потому что они имеют тенденцию вызывать рефлекторную тахикардию. Побочные эффекты этих препаратов выражаются в сильном сердцебиении, головокружении и усилении стенокардии. Гидралазин является эффективным и недорогим препаратом, но он может привести к волчаночно-подобному синдрому при приеме более 200 мг в день. Из-за снижения почечной экскреции его активных метаболитов максимально допустимая доза должна быть снижена у диализных пациентов. Миноксидил связан с перикардитом, и его не следует назначать женщинам вследствие гипертрихоза. Миноксидил обычно резервируют для лечения резистентной артериальной гипертензии.

IV. ЭКСТРЕННАЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

А. Неотложное состояние при гипертензии. Термин «неотложные гипертонические ситуации» употребляется для пациентов с гипертензией, которые подвергаются риску развития серьезных осложнений, если их оставить без лечения в течение нескольких дней.

1. Лечение. Идеальная скорость снижения АД при гипертонических неотложных состояниях – это баланс между риском неадекватного снижения АД по сравнению с риском его резкого снижения. При хронической гипертензии повышен уровень церебральной саморегуляции, поэтому больной не в состоянии компенсировать внезапное снижение АД, что может спровоцировать инфаркт мозга и слепоту. По этой причине следует избегать агрессивных терапевтических мер. В качестве препарата первого ряда при лечении выраженной гипертензии в прошлом применялся нифедипин короткого действия, однако сейчас он больше не рекомендуется, так как имеется ряд публикаций о повышенной частоте ишемии миокарда, мозговой ишемии и ишемии сетчатки после его применения. Вместо этого в качестве препаратов первой линии терапии следует использовать нифедипин пролонгированного действия или другие пролонгированные антагонисты кальция или клоидина. Если пациент уже принимает такие препараты, то необходимо добавить бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или их комбинации. Если прием орально не дает результатов, то эти препараты назначаются парентерально (см. ниже).

В. Критические ситуации при гипертензии. Данное состояние определяется как критическое повышение АД, которое при продолжении в течение нескольких часов может привести к необратимым поражениям органов. Гипертензивная энцефалопатия, гипертензивная левожелудочковая недостаточность, гипертензия, связанная с нестабильной стенокардией / инфарктом миокарда, гипертензия с расслоением аорты, геморрагический и ишемический инсульт являются такими экстренными ситуациями. В таких критических ситуациях препараты назначаются парентерально. Обычно при сердечной недостаточности и расслоении аорты применяется нитропруссид в виде постоянной внутривенной инфузии (первоначально 0,3–0,8 мкг/кг в минуту, затем максимально увеличивая до 8 мкг/кг в минуту), однако такое лечение требует тщательного контроля, так как его токсичный метаболит (тиоцианат) задерживается при почечной недостаточности. Уровень цианида должен контролироваться каждые 48 часов и не должен превышать 10 мг/дл. К симптомам токсичности тиоцианата относятся тошнота, рвота, миоклония и судорожные припадки. В общем инфузия не должна превышать 48 часов. И нитропруссид, и его метаболиты легко удаляются с помощью диализа. Внутривенный лабеталол может также назначаться пациентам без признаков сердечной недостаточности, астмы или внутрисердечной блокады (2 мг/мин до 2 мг/кг) в общей сложности. Гидралазин в дозе 10–20 мг медленно вводят внутривенно, это хорошо испытанное средство, однако его следует избегать при ишемической болезни сердца.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal R. The controversies of diagnosing and treating hypertension among hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2012; 25: 370–376.
- Agarwal R. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 3082–3089.

- Agarwal R, Light RP. Median intradialytic blood pressure can track changes evoked by probing dry-weight. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 897–904.
- Agarwal R, et al. Home blood pressure measurements for managing hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2009; 30: 126–134.
- Agarwal R, et al. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1066–1072.
- Agarwal R, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril (HDPAL): a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 672–681.
- Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 720–724.
- Cice G, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1438–1444.
- Cohn JN, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003; 5: 659–667.
- Converse RL Jr, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1912–1918.
- Curatola G, et al. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *J Nephrol*. 2011; 24: 465–473.
- Grassi G, et al. Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 2620–2627.
- Hausberg M, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2010; 28: 1920–1927.
- Hur E, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 957–965.
- Inrig JK, et al. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 881–890.
- Iseki K, et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 1579–1589.
- Joseph G, et al. Extravascular lung water and peripheral volume status in hemodialysis patients with and without a history of heart failure. *ASAIO J*. 2006; 52: 423–429.
- Klassen PS, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287: 1548–1555.
- Kopp C, et al. Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2013; 61: 635–640.
- Lacson EK, et al. Lower dialysate sodium impacts weight gain and fluid overload hospitalizations [abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 93A.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.
- Machnik A, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension*. 2010; 55: 755–761.
- Mallamaci F, et al. Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 435–441.
- Mallamaci F, et al. Vascular endothelial growth factor, left ventricular dysfunction and mortality in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2008; 26: 1875–1882.
- Mallamaci F, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 586–594.
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281–1357.
- Moissl U, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1575–1582.
- Moissl UM, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006; 27: 921–933.
- Mominadam S, et al. Interdialytic blood pressure obtained by ambulatory blood pressure measurement and left ventricular structure in hypertensive hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2008; 12: 322–327.
- Montanari A, et al. Studies on cell water and electrolytes in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1978; 9: 200–204.

- Movilli E, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis: a 5-year prospective observational multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 3547–3552.
- Ozkahya M, et al. Long-term survival rates in haemodialysis patients treated with strict volume control. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3506–3513.
- Reddan DN, et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2162–2169.
- Rossignol P, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL. *Hypertension*. 2012; 60: 339–346.
- Schlaich MP, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 2214–2220.
- Selby NM, McIntyre CW. How is the heart best protected in chronic dialysis patients? Protecting the heart in dialysis patients – intradialytic issues. *Semin Dial*. 2014; 27: 332–335.
- Shoji T, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004; 66: 1212–1220.
- St Peter WL, et al. Patterns in blood pressure medication use in US incident dialysis patients over the first 6 months. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 249.
- Suzuki H, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 501–506.
- Takahashi A, et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis – a randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2507–2512.
- Tepel M, et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 3605–3612.
- Vonend O, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens*. 2003; 21: 1709–1717.
- Wizemann V, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1574–1579.
- Yu WC, et al. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 478–484.
- Zannad F, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006; 70: 1318–1324.
- Zoccali C, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1508–1515.
- Zoccali C, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002; 105: 1354–1359.
- Zoccali C, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 639–646.

I. АНЕМИЯ

А. Этиология. Недостаточная продукция эритропоэтина (ЭПО) – основная причина анемии при хронической болезни почек (ХБП). Хотя ЭПО может вырабатываться разными тканями организма, ЭПО, необходимый для эритропоэза, в основном производится эндотелиальными клетками, проксимально к почечным канальцам. Когда выделительная функция почек падает, происходит относительное снижение продукции ЭПО, степень которой коррелирует со степенью уменьшения СКФ. Тяжесть анемии может варьировать, но при отсутствии лечения, характерное значение гематокрита при терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН) составляет 18–24%. Хотя дефицит ЭПО при ТХПН является неоспоримым первичным фактором в генезе анемии, есть и другие, играющие важную роль. Кроме того, у пациентов с ТХПН может встречаться анемия другой этиологии, как и в общей популяции.

В. Последствия анемии

- 1. Симптоматика.** Проявления анемии могут быть обусловлены как влиянием сниженной доставки кислорода к тканям, так и компенсаторными изменениями сердечного выброса. Наиболее явные симптомы анемии – это слабость и одышка. Симптомы развиваются медленно, и чтобы их компенсировать, пациенты постепенно сокращают свою физическую активность. Ухудшается общее самочувствие. К другим симптомам относятся трудности с концентрацией внимания, головокружение, нарушение сна, плохая переносимость холода и головные боли. Сердце, пытаясь поддерживать системную доставку кислорода тканям, реагирует на сниженную кислород-переносящую емкость крови повышением сердечного выброса и развитием гипертрофии левого желудочка. Пациенты отмечают усиление одышки и учащенное сердцебиение на этой стадии. Другие проблемы включают нарушение свертывания крови, снижение иммунитета, снижение когнитивной и половой функций. Можно также наблюдать обострение приступов стенокардии, перемежающейся хромоты и преходящих мозговых ишемических приступов.
- 2. Общий осмотр.** При первичном осмотре первым признаком анемии является бледность, которая лучше всего заметна на ладонях рук, ногтевых ложах и слизистой оболочке полости рта. Из-за повышенного сердечного выброса может регистрироваться систолический шум над всей поверхностью сердца.

С. Лечение

- 1. Лекарственная терапия.** Поскольку дефицит ЭПО является основной причиной анемии у пациентов с ХБП, препараты, замещающие эритропоэтин, играют

ведущую роль в ее лечении. Со времени последнего издания данного руководства предпочтительный термин для этой группы препаратов изменился на эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС). Препараты могут быть аналогами эритропоэтина или стимулировать эритропоэз другим способом. В настоящее время в США доступны различные аналоги эритропоэтина: эпозтин альфа (эпоген, прокрит) и дарбэпоэтин альфа (аранесп), а также метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (мирцера), широко используемый в Европе, будет доступен в ближайшее время. Пегинесатид (омонтис) в настоящее время не используется в США – после серии случаев аллергических реакций, связанных с его применением, причины которых в настоящее время изучаются. **Эпоэтин альфа** – это гликопротеид, аналогичный нативному эритропоэтину. Он производится при помощи рекомбинантной ДНК-технологии, имеет молекулярный вес 30 400 дальтон и период полувыведения после внутривенного введения примерно 8 часов. **Дарбэпоэтин альфа** представляет собой синтетический аналог эритропоэтина с повышенным содержанием углеводов, что увеличивает его молекулярную массу на 20% по сравнению с эндогенным эритропоэтином. В результате изменения структуры фармакокинетика препарата изменяется, и период полувыведения увеличивается почти в 3 раза (до 24 ч) по сравнению с эпоэтином альфа. У **Мирцеры** период полувыведения очень велик и составляет примерно 5,5 суток. **Пегинесатид** представляет собой синтетический пептид, присоединенный к полиэтиленгликолю, таким образом он имитирует структуру эритропоэтина, но не аналогичен ему по аминокислотной последовательности. Биологические аналоги ЭСС, так называемые биосимиляры, производятся и используются за пределами США. Безопасность этих препаратов различна, но под жестким контролем FDA биосимиляры ЭПО, вероятно, появятся и в США.

В настоящее время в стадии разработки находится новый класс ЭСС, действие которых направлено на стабилизацию индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1¹). Синтез HIF возрастает при гипоксии, его действие заключается в активации транскрипции ЭПО. HIF быстро деградирует в условиях нормоксии, и препараты, стабилизирующие HIF, увеличивают продукцию эндогенного эритропоэтина даже у ренопривных больных. Если безопасность и эффективность этой группы препаратов будет доказана, они станут новым важным классом ЭСС.

2. Преимущества лечения анемии ЭСС

- a. **Влияние на исходы лечения.** Данные перекрестных и ретроспективных исследований свидетельствуют, что анемия у диализных пациентов ведет к увеличению смертности, особенно при концентрации гемоглобина <10 г/дл (100 г/л). Анализ больших управленческих и клинических баз данных показывает, что смертность, частота и длительность госпитализаций продолжает снижаться даже при повышении уровне гемоглобина >11 г/дл (110 г/л). В отличие от этих обсервационных исследований интервенционные исследования не выявляют улучшения исходов после нормализации гемоглобина с помощью ЭСС. В частности, согласно этим исследованиям, сердечно-сосудистые исходы в целом оказались хуже (см. ниже).
- b. **Сокращение частоты осложнений, связанных с переливанием крови.** До внедрения ЭПО в клиническую практику до 20% пациентам на диализе требовались

¹ Hypoxia inducible factor-1

регулярные переливания крови, что повышало риск немедленных трансфузионных реакций, вирусных инфекций, перегрузки железом и сенсбилизации. С началом применения ЭСС гемотрансфузии на диализе значительно сократились.

- с. **Повышение качества жизни и улучшение общего самочувствия.** Качество жизни и функциональный статус пациентов с ТХПН, получающих лечение ЭСС, возрастает, что подтверждается различными методами оценки. Пациенты отмечают снижение утомляемости и повышение толерантности к физическим нагрузкам. Симптомы, препятствовавшие реабилитации больных в эпоху до ЭСС, теперь легко корригируются. Тем не менее целевой уровень гемоглобина для оптимального качества жизни до сих пор является предметом дискуссий. Остается неясным, ведет ли рост целевых значений гемоглобина к дальнейшему повышению качества жизни. В части исследований утверждается, что улучшение может продолжаться до достижения нормального уровня гемоглобина, тогда как другие не выявляли повышения качества жизни, несмотря на более высокие целевые значения гемоглобина.
3. **Риски ЭСС-терапии.** Несколько больших рандомизированных контролируемых исследований проверяли безопасность ЭСС-терапии, целью которой было достижение относительно высоких показателей гемоглобина (13–15 г/дл, или 130–150 г/л) у больных ХБП. В этих исследованиях контрольные группы либо получали ЭСС для достижения более низких показателей гемоглобина, либо в одном из исследований контрольная группа получала плацебо. Заслуживают особого внимания следующие 4 исследования: The Normal Hematocrit Trial (Besarab, 1998), CREATE (Drueke, 2006), CHOIR (Singh, 2006), и TREAT (Pfeffer, 2009). Только одно из этих исследований (Besarab, 1998) было выполнено у диализных пациентов, тогда как в три других включались пациенты с ХБП, не находящиеся на диализе, с СКФ, нормализованной на 1,73 м², 15–35 мл/мин (CREATE), 15–20 мл/мин (CHOIR) или 20–60 мл/мин (TREAT). Хотя результаты были в чем-то противоречивы, наблюдалась четкая общая тенденция к увеличению кардиоваскулярного риска, включая риск смерти, при лечении ЭСС для достижения высоких целевых показателей гемоглобина.

Механизм негативного воздействия ЭСС при попытках повысить гемоглобин >13 г/дл неизвестен. Соотношение пользы и риска при терапии ЭСС для достижения более низких целевых значений гемоглобина формально не изучено в рандомизированных исследованиях. Анализ *post hoc* контролируемых исследований с высокими целевыми значениями гемоглобина демонстрирует, что сам по себе достигнутый уровень гемоглобина, возможно, не является причиной возрастания риска. Эти исследования показывают повышение смертности у пациентов, получавших большие дозы ЭСС; тем не менее не ясно, является ли эта связь причинно-следственной. Пациенты, которым были необходимы большие дозы ЭСС, так называемые ЭСС-резистентные, имели высокий уровень коморбидности, включающий хакексию и повышенный уровень воспалительных маркеров, поэтому резистентность к ЭСС у них сочеталась с плохим прогнозом. В одном из вышеупомянутых рандомизированных исследований (TREAT) риск инсульта оказался вдвое выше, и также повышался риск злокачественных новообразований в группе пациентов с высоким целевым уровнем гемоглобина. Результаты этих

исследований побудили FDA включить в инструкцию-вкладыш к ЭСС особое предупреждение в хорошо заметной рамке², это же стало сигналом для различных экспертных групп по разработке клинических рекомендаций пересмотреть целевые показатели гемоглобина в сторону их снижения, чтобы проводить лишь частичную коррекцию анемии с минимальными дозами ЭСС.

4. **Показания к назначению ЭСС и целевые значения гемоглобина.** В целом ЭСС-терапия должна назначаться больным с ХБП при снижении гемоглобина менее 10 г/дл (100 г/л). Оптимальный уровень гемоглобина для пациентов с ТХПН неизвестен. Рекомендации по анемии KDIGO³ (2012) предписывают, чтобы гемоглобин у диализных пациентов не превышал 11,5 г/дл (115 г/л). Это находится в некотором противоречии с текущим предписанием FDA для США⁴, рекомендующим сохранять лечение ЭСС при уровне гемоглобина >11,0 г/дл (110 г/л). Представляется, что разумный целевой гемоглобин для пациентов на диализе должен составлять 9,5–11,5 г/дл (95–115 г/л).

- а. **Влияние гидратационного статуса на целевой гемоглобин.** Когда гемоглобин исследуется перед гемодиализом, внеклеточный объем жидкости, как правило, повышен, и благодаря разведению значение гемоглобина находится на относительно низком уровне. Преддиализные показатели гемоглобина в понедельник/вторник самые низкие и на 0,3 г/дл (3 г/л) меньше, чем значения в середине недели. Показатели гемоглобина сразу после диализа могут быть значительно выше преддиализного уровня. Таким образом, ориентируясь на преддиализный уровень гемоглобина, можно существенно недооценить его усредненный по времени недельный показатель. У больных с выраженными флуктуациями перегрузки жидкостью изменения преддиализного гемоглобина скорее будет отражать изменения в состоянии гидратационного статуса организма, чем изменение количества красных клеток крови. Это потенциальное разведение необходимо иметь в виду при мониторинговании уровня гемоглобина и использовании данных для коррекции дозы ЭСС. По этой же причине изменение графика диализа с 3 раз в неделю на более частый график может привести к умеренному повышению гемоглобина, что является скорее свидетельством уменьшения объема внеклеточной жидкости, чем увеличения эритроцитарной клеточной массы. И наконец, если пытаться определить разницу значений гемоглобина у пациентов с ХБП на преддиализной стадии и пациентов, получающих диализ, то целевой гемоглобин 11 г/дл (110 г/л) у больных ХБП может соответствовать более низким целевым значениям у диализных пациентов из-за эффекта разбавления.

5. Способ введения

- а. **Подкожный или внутривенное введение ЭСС.** Подкожный способ введения ЭСС короткого действия повышает эффективность терапии, что позволяет уменьшить дозу препарата (примерно на 25%), особенно эпоэтина альфа (Kaufman, 1998). При внутривенном способе короткий период полувыведения препарата может приводить к тому, что некоторое количество эпоэтина не успевает связываться с рецепторами в связи с его клиренсом

² “Black box” warnings

³ The Kidney Disease: Improving Global Outcomes

⁴ В РФ инструкцией ко всем ЭСС целевой гемоглобин рекомендован в диапазоне 10–12 г/дл (прим. переводчика)

из кровотока. При подкожном введении период полувыведения эпоэтина продлевается, обеспечивая более эффективное связывание с рецепторами и больший эритропоэз-стимулирующий эффект. Несмотря на снижение дозы при подкожном введении, большинство пациентов, находящихся на гемодиализе в США, продолжают получать препарат внутривенно. Основная причина этого – дискомфорт при подкожных инъекциях, тогда как выгода от экономии дозы напрямую не копится у пациента на его счету. ЭСС с большим периодом полувыведения обеспечивает длительное время пребывания его в кровотоке, что дает препарату больше возможности связаться с рецепторами эритропоэтина. Вероятно, нет преимуществ при подкожном введении метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета, пегинесатида, и возможно, даже дарбэпоэтин-альфа. Для уменьшения дискомфорта гемодиализных пациентов внутривенное введение любого из этих препаратов представляется лучшим выбором, чем подкожные инъекции эпоэтина альфа. У пациентов на ПД подкожное введение остается методом выбора.

6. Дозы

- a. **Начальная доза.** В идеале начинать лечение препаратами ЭСС, если это необходимо, лучше до развития ТХПН. Если лечение становится необходимым уже на диализе, рекомендуемые стартовые дозы эпоэтина альфа 2000–3000 МЕ 3 раза в неделю для ГД, и 6000 МЕ раз в неделю для ПД. Стандартная доза дарбэпоэтина альфа около 25 мкг в неделю для ГД и 25 мкг 2 р/мес для ПД. Мирцера вводится один раз в месяц в средней дозе 150 мкг. Выбор конкретной дозы зависит от клинического статуса пациента и стартового уровня гемоглобина. Следует избегать слишком быстрого роста гемоглобина, так как это может привести к усугублению гипертензии.
- b. **Первичный ответ и эффект «плато».** Во время начальной фазы лечения гемоглобин необходимо контролировать каждые 1–2 недели с последующей коррекцией дозы ЭСС. В начале лечения нередко встречается так называемый эффект плато – когда или гемоглобин перестает расти, или необходимо повышать дозу ЭСС для достижения целевых значений. Этот период плохого ответа на терапию часто связан с развитием дефицита железа. После того как целевой уровень гемоглобина достигнут, его значение контролируют каждые 2–4 недели. На поддерживающей стадии терапии дозы ЭСС корректируют в соответствии с динамикой гемоглобина (рис. 34.1).

Необходимо обязательно оценивать чувствительность к ЭСС. Большинство пациентов для поддержания гемоглобина выше 10 г/дл (100 г/л) достаточно менее 5000 МЕ 3 р/нед. При этом какая-то часть пациентов будет иметь или разовьет со временем относительную резистентность к терапии. Такие больные подлежат комплексному обследованию с целью выявления причин плохого ответа. Восприимчивость пациентов к ЭСС следует мониторировать на постоянной основе, так как она может меняться с течением времени. По нашему опыту, развитие резистентности часто является сигналом о дефиците железа или наличии инфекции.

Данные по использованию ЭСС в США позволяют считать, что средняя недельная доза внутривенного ЭСС составляет примерно 7000 МЕ/нед., а для дарбэпоэтина – 25 мкг в неделю (Coritsidis, 2014). Побочные

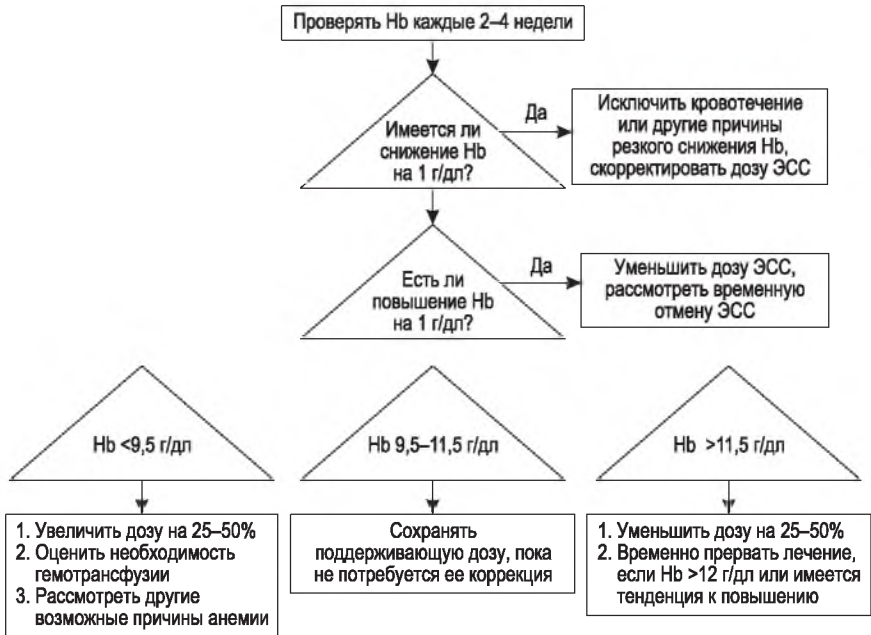


РИСУНОК 34.1. Алгоритм коррекции дозы ЭСС для диализных пациентов на основании уровня гемоглобина. Нб – уровень гемоглобина

эффекты ЭСС-терапии характерны для пациентов, получающих высокие дозы. ЭСС-резистентные пациенты являются обособленной группой с плохим прогнозом; однако можно предположить, что применение высоких доз *само по себе* ассоциировано с ростом побочных эффектов. Ответ на высокие дозы ЭСС имеет тенденцию к плато-эффекту, а применение сверхвысоких доз экономически нецелесообразно. По этой причине KDIGO 2012 не рекомендует превышать более чем в 4 раза рассчитанную по весу поддерживающую дозу при лечении ЭСС-резистентных пациентов (KDIGO Anemia, 2012).

- с. **Индивидуализация антианемической терапии.** Фармакодинамика применения ЭСС достаточно сложна, поскольку достигнутые уровни гемоглобина зависят не только от чувствительности к препарату, но и от средней продолжительности жизни эритроцитов у данного пациента. Разработан ряд алгоритмов, направленных на то, чтобы поддерживать гемоглобин на требуемом уровне в течение максимального времени. Задачу упрощает мониторинг гемоглобина на каждой процедуре ГД с помощью оптических или ультразвуковых датчиков крови. Полагают, что с помощью таких алгоритмов можно снизить как вариабельность гемоглобина, так и суммарные дозы ЭСС (Lines, 2012; Gaweda, 2014).

- Д. **Побочные эффекты ЭСС-терапии.** См. раздел 3, где обсуждаются кардиоваскулярные осложнения терапии ЭСС.

1. **Усугубление гипертензии.** Это распространенная проблема при частичной коррекции анемии на фоне терапии ЭСС. У некоторых пациентов при этом приходится увеличивать дозы гипотензивных препаратов. Тем не менее отмена ЭСС из-за неконтролируемой гипертензии – явление редкое. Факторы риска включают в себя предсуществующую гипертензию, быстрое повышение гемоглобина, наличие нефункционирующих нативных почек и тяжелую анемию до начала лечения. Причины развития гипертензии на фоне терапии ЭСС не вполне ясны. К факторам, которые могут иметь значение, относятся ослабление гипоксической вазодилатации при повышении гемоглобина, уменьшение выработки окиси азота, повышение уровня внутриклеточного ионизированного кальция, повышение уровня эндотелина, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и другие. Различные гипотензивные препараты, особенно блокаторы кальциевых каналов пролонгированного действия, эффективны в лечении артериальной гипертензии, связанной с введением ЭСС.
 2. **Судорожный синдром.** Встречается у небольшого числа пациентов на стадии быстрого повышения гемоглобина в сочетании с гипертензией. При использовании современных протоколов терапии ЭСС риск развития судорожного синдрома очень мал.
 3. **Тромбирование сосудистых протезов.** Повышение вязкости крови при повышении гемоглобина из-за ЭСС-терапии или по другим причинам теоретически может увеличивать риск тромбоза диализатора или сосудистого протеза. На сегодняшний день исследования, проводившиеся в этом направлении, не подтвердили справедливости такого предположения при повышении гемоглобина до 11–12 г/дл (110–120 г/л). Влияние еще более высокого уровня гемоглобина является спорным. Следует понимать, что у части пациентов наблюдается значительное сгущение крови во время гемодиализа или после него, что негативно влияет на вязкость крови и повышает риск развития тромбоза.
 4. **Инсульт.** В некоторых рандомизированных исследованиях ЭСС отмечалось увеличение риска инсультов при относительно высоких показателях целевого гемоглобина, но это не было отмечено во всех подобных исследованиях.
 5. **Влияние на Kt/V .** Во время диализа мочевины удаляется как из эритроцитов, так и из плазмы, поэтому повышение гемоглобина не влияет на клиренс мочевины и Kt/V . Креатинин и фосфор удаляются из плазмы только при пассаже крови через диализатор, соответственно, если гемоглобин повышен, скорость тока плазмы и клиренсы креатинина и фосфора будут пропорционально снижены при любой скорости кровотока.
- Е. ЭСС-терапия и онкология.** В исследованиях, касающихся лечения анемии, вызванной химиотерапией или злокачественной опухолью, имеются данные, что ЭСС-терапия сможет снизить и общую выживаемость без прогрессирования заболевания. Это привело к значительным изменениям в подходе к лечению больных раком ЭСС. Поскольку часть пациентов с ТХПН имеют или имели злокачественные новообразования, тема актуальна и влияет на принятие плана лечения (Hazzan, 2014).

Эти данные, однако, не вполне последовательны. Например, в опубликованном метаанализе 5 исследований не обнаружено неблагоприятного влияния ЭСС-терапии на полный ответ, на прогрессирование заболевания или на выживаемость без прогрессирования. Тем не менее исследования отдельных

специфичных форм рака действительно выявили неблагоприятные эффекты, например, у пациентов с раком головы и шеи, получающих лучевую терапию. Следует отметить, что в исследованиях, демонстрирующих потенциальное вредное воздействие, ЭСС-терапия применялась для достижения относительно высоких значений гемоглобина (до 16 г/дл у мужчин). И хотя метаанализ внушает оптимизм, неблагоприятные явления ЭСС в некоторых исследованиях должны настраивать на консервативный подход к лечению, пока вопрос не будет полностью прояснен.

Мы полагаем, что для пациентов с терминальной стадией болезни почек, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, терапия ЭСС должна применяться с осторожностью, а целевые значения гемоглобина должны быть такими же, как и у пациентов с ТХПН в целом, как указано выше. Для пациентов с активным онкологическим заболеванием, вне зависимости от того, проходит ли пациент в данный момент химиотерапию или нет, мы бы рекомендовали более консервативный подход к лечению. Эта рекомендация основана на неопределенности влияния на выживаемость без прогрессирования таких пациентов, а также с повышенным риском тромбозов у онкологических больных. Мы предлагаем понижать целевой гемоглобин до 9–10 г/дл (90–100 г/л) для таких больных. Для симптоматической, неотложной коррекции анемии следует применять гемотранфузии.

Е. Причины сниженного ответа на терапию ЭСС

1. **Дефицит железа.** Наиболее важной причиной недостаточного ответа на терапию ЭСС является дефицит железа. Дефицит железа может быть и при старте терапии, но чаще всего он развивается в ходе лечения как вследствие быстрого истощения запасов железа в процессе эритропоэза, так и в результате кровопотерь (табл. 34.1).

а. **Кровопотеря.** У диализных пациентов дефицит железа связан в первую очередь с хронической кровопотерей. С учетом крови, остающейся в магистралах и в диализаторе, потери крови при хирургических операциях, слу-

34.1

Причины дефицита железа у гемодиализных пациентов

- Истощение запасов железа
- Хроническая кровопотеря
 1. Кровь, остающаяся в магистралах и диализаторе
 2. Забор крови для лабораторных анализов
 3. Потери крови из сосудистого доступа
 4. Хирургические кровопотери
 5. Скрытые желудочно-кишечные кровотечения
- Снижение абсорбции железа из рациона
 1. Фосфат-биндеры ингибируют абсорбцию железа
 2. H₂-блокаторы, блокаторы протонной помпы и функциональная ахлоргидрия ухудшают всасывание железа
 3. При уремии нарушается всасывание железа в кишечнике
- Повышенная потребность в железе
 1. В связи с повышением скорости эритропоэза на фоне терапии ЭСС
 2. Нарушение высвобождения железа из тканевых депо (ретикулоэндотелиальная блокада)

чайных кровопотерь из сосудистого доступа, забора крови для лабораторных анализов и скрытых желудочно-кишечных кровотечений общая кровопотеря может быть довольно значительной. Вследствие высоких суммарных потерь крови у диализных пациентов чрезвычайно сложно поддерживать адекватные запасы железа, используя только пероральные препараты. Потери крови при перитонеальном диализе значительно меньше, поэтому для ПД-пациента часто достаточно назначения пероральных препаратов железа.

- b. **Функциональный дефицит железа.** В дополнение к снижению поступления железа из запасов на фоне лечения ЭСС возрастает потребность в железе для эритропоэза, что приводит к дальнейшему истощению его запасов в организме. После внутривенного введения ЭСС происходит усиление скорости эритропоэза, что ведет к срочному увеличению потребности в железе. В этих условиях дефицит железа может наблюдаться даже при нормальных общих запасах железа в организме. Этот феномен получил определение «функционального дефицита железа».
 - c. **Воспаление (ретикулоэндотелиальный блок).** Для больных с ТХПН характерно скрытое воспаление. Оно вызывает рост концентрации гепсидина в сыворотке, что ведет к снижению абсорбции железа в ЖКК и снижает доступность железа, депонированного в тканях.
 - d. **Нарушение всасывания железа, поступающего с пищей.** Дефицит железа у диализных пациентов может усугубиться плохой абсорбцией железа из пищи и медикаментов. Однако этот момент является спорным, и результаты исследований противоречат друг другу.
2. **Диагноз**

- a. **Сывороточный ферритин.** Ферритин представляет собой белок, необходимый для сохранения железа в клетке в нетоксичной форме. Свободное железо токсично для клеток, так как оно может генерировать свободные радикалы. Несмотря на то что большая часть ферритина находится в клетках, некоторое его количество поступает в циркуляцию и отражает запасы железа, хотя функция ферритина – запастись железом, а не транспортировать его. Поскольку ферритин метаболизируется в печени, при печеночной недостаточности его сывороточные уровни могут значительно увеличиваться. Более распространенной причиной повышенного содержания ферритина в сыворотке является любой вид воспаления, поскольку ферритин – это острофазный белок. Уровни сывороточного ферритина также могут быть высокими при некоторых видах рака и малнутриции. Вероятность дефицита железа велика, если уровень ферритина в сыворотке <200 мкг/л. Однако при наличии воспаления абсолютный дефицит железа может иметь место при гораздо более высоком уровне ферритина в сыворотке.
- b. **Насыщение трансферрина.** Трансферрин – это гликопротеин, который в норме переносит железо в крови. В диагностике анемии уровни трансферрина напрямую не измеряют. Вместо этого можно оценить общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) после нагрузки железом образца сыворотки. Этот тест показывает, сколько железа может перенести кровь в негемоглобиновой форме, и это косвенно отражает уровень трансферрина. Норма ОЖСС – 240–450 мкг/дл (43–81 мкмоль/л). Про-

цент насыщения трансферрина (TSAT⁵) рассчитывается путем деления значения сывороточного железа на ОЖСС, нормальное значение TSAT около 30%, с диапазоном 20–50%.

- c. **Использование ферритина и TSAT для диагностики причины анемии и ЭСС-резистентности.** Сывороточная концентрация ферритина и процент насыщения трансферрина – два основных теста для оценки обмена железа у диализных пациентов. Однако ни один из них не является абсолютно точным для диагностики дефицита железа в этой популяции пациентов, и они дают лишь приблизительную оценку состояния обмена железа. Таким образом, основываясь только на результатах этих показателей, нельзя агрессивно проводить терапию внутривенными препаратами железа. В рекомендациях по анемии NKF KDOQI указывается, что тесты на состояние обмена железа следует интерпретировать в контексте клинической картины, уровня Hb и чувствительности к ЭСС-терапии. Согласно рекомендациям по анемии при ХБП KDIGO 2012, показатели обмена железа (ферритин сыворотки и TSAT) на фоне терапии ЭСС следует оценивать минимум каждые три месяца; тем не менее при начале лечения, увеличении дозы ЭСС, потерях крови, мониторинге ответа после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться, контролировать запасы железа следует чаще.

Мы считаем, что интенсифицировать терапию препаратами железа у гемодиализных больных следует при показателях ферритина <200 нг/мл или TSAT <20%. На перитонеальном диализе мы бы рекомендовали поддерживать TSAT >20% и ферритин сыворотки >100 нг/мл. Лабораторные анализы, оценивающие состояние обмена железа, следует выполнять не ранее недели после последней инъекции препарата железа. **Функциональный дефицит железа** может манифестировать низким значением TSAT при нормальном или повышенном уровне ферритина. При воспалении и **ретикулоэндотелиальном блоке** уровень ферритина обычно повышен, но TSAT может оставаться нормальным, поскольку при воспалении снижены как железо сыворотки, так и трансферрин, соответственно, TSAT часто не снижается.

- d. **Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr).** Это еще один тест для оценки обмена железа, он более точно отражает доступность железа на уровне продукции эритроцитов (Brugnara, 2003). Часть исследований указывают на его хорошую диагностическую точность и экономическую эффективность, а также меньшую вариативность по сравнению с другими тестами на состояние обмена железа (Fishbane, 2001). При значении CHr <29–32 пг/клетку обычно имеется дефицит железа, и лечение внутривенными препаратами железа должно быть эффективным.
3. **Лечение**
- a. **Общие принципы.** Терапия препаратами железа является неотъемлемым компонентом лечения анемии у больных ТХПН. Внутривенное введение железа можно назначать периодически, по мере необходимости, при появлении признаков дефицита железа, или назначать его постоянно, небольшими поддерживающими дозами.

⁵ TSAT – transferrin saturation

- б. **Пероральные препараты железа.** Являются безопасными и относительно недорогими, но они малоэффективны и вызывают ряд побочных эффектов, таких как запор, диспепсия, метеоризм и диарея. В трех рандомизированных исследованиях сравнивали применение перорального железа у диализных пациентов либо с плацебо, либо с отсутствием терапии; и ни одно из них не смогло продемонстрировать какое-либо преимущество пероральной терапии. Поэтому пероральное железо не следует использовать у большинства пациентов на гемодиализе.

Для ПД-пациентов пероральный прием препаратов железа гораздо более удобен, чем внутривенное введение. Поскольку кровопотери у этих пациентов существенно меньше, для поддержания запасов железа обычно достаточно пероральных препаратов. Внутривенная терапия железом показана ПД-пациентам, резистентным к ЭСС, или при ферритине <100 нг/мл и TSAT $<20\%$.

- 1) **Назначения и дозы.** Пероральное железо обычно используется в виде сульфата, фумарата или глюконата железа, в дозе 200 мг элементарного железа в день. Время приема – важный фактор повышения эффективности лечения, препараты железа лучше принимать натощак. Большая часть железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тонкого кишечника, и выраженность побочных реакций пропорциональна количеству элементарного железа, находящегося одновременно в двенадцатиперстной кишке. Для уменьшения побочных симптомов может потребоваться смена препарата, назначение педиатрических доз с укороченным интервалом или даже прием препарата с пищей. Некоторые авторы предлагают назначать препарат во время сеанса диализа (например, в начале и в конце), чтобы быть уверенными, что пациент его принял. Альтернативной тактикой является назначение препаратов железа на ночь. Общей проблемой при пероральном приеме являются запоры, с которыми частично можно справиться при помощи смягчителей стула или слабительных. Некоторые препараты железа содержат небольшие дозы аскорбиновой кислоты для повышения абсорбции, однако их преимущества не доказаны. Ингибировать всасывание железа могут фосфат-связывающие препараты, антациды, антагонисты гистамина-2 и ингибиторы протонной помпы. С другой стороны, некоторые новые фосфат-биндеры, такие как трехвалентный цитрат железа, имеют железо в своем составе и служат не только для снижения сывороточного фосфора у диализных пациентов, но и для поступления определенного количества железа через желудочно-кишечный тракт, что может снизить потребность в препаратах внутривенного железа и ЭСС (Umanath, 2013).
- с. **Внутривенное железо.** В США доступны 4 препарата: декстран железа, глюконат железа, ферумокситол и сахарат железа. Внутривенная терапия железом более эффективна, чем пероральная, и без нее трудно достичь целевых показателей гемоглобина у пациентов на гемодиализе. Большинству из них требуется регулярное внутривенное введение препаратов железа. В то же время эти препараты дороже, и безопасность их ниже, чем у пероральных препаратов. Обычно используют две тактики дозирования внутривенного железа. Первая подразумевает коррекцию установленного дефицита железа насыщающей дозой 1000 мг, которая

вводится равными частями по 100 мг на каждой процедуре в течение 10 последовательных сеансов гемодиализа. В качестве альтернативы, так как пациенты, как правило, имеют дефицит железа, можно назначать еженедельную поддерживающую дозу 25–100 мг. Недавнее наблюдательное исследование показало, что метод насыщения более эффективен по сравнению с поддерживающим лечением (Kshirsagar, 2013a), и нет явных доказательств, что такой подход увеличивает риск сердечно-сосудистых событий (Kshirsagar, 2013b). Однако при тактике насыщения больше риск инфекции по сравнению с поддерживающей терапией (Brookhart, 2013). Пациентам на ПД, если им требуется внутривенное введение препарата, его применяют внутривенно капельно в дозе 250 мг железа в течение 1–2 часов.

- 1) **Безопасность внутривенного железа. Общие положения.** Безопасность внутривенного введения железа все еще недостаточно изучена. Нет исследований, касающихся длительности и достаточной дозы. Поскольку железо – это окислитель, прямое поступление его в циркуляцию может быть потенциально небезопасно. Без данных адекватных исследований трудно соблюдать баланс пользы и риска применения внутривенного железа.
- 2) **Безопасность внутривенного железа. Анафилаксия.** Наиболее хорошо изученное осложнение – это редко встречающиеся реакции анафилактоидного типа. Они характеризуются внезапным развитием гипотензии, одышкой, гиперемией и болями в спине. При использовании декстрана железа частота анафилаксий составляет 0,7% среди пролеченных больных. При применении недекстрановых форм железа такие реакции наблюдаются существенно реже и имеют более мягкое течение.
- 3) **Безопасность внутривенного железа. Инфекция.** Железо является фактором, необходимым для роста патогенных микроорганизмов, и внутривенное введение делает его более доступным. Кроме того, есть данные, что в исследованиях *in vitro* лечение железом может подавлять фагоцитарную функцию лейкоцитов. Ретроспективные исследования обнаружили более высокие уровни ферритина в сыворотке у пациентов на гемодиализе, что ассоциировано с повышенным риском развития инфекции. И наоборот, большое проспективное многоцентровое исследование (Hoep, 2002) не обнаружило никакой связи между высоким ферритином сыворотки или лечением внутривенным введением железа и риском бактериемии. На настоящий момент данные литературы по этому вопросу остаются непоследовательными (Brookhart, 2013), однако разумным подходом было бы избегать внутривенного введения железа во время острых инфекционных эпизодов.
- 4) **Безопасность внутривенного железа. Окисление.** Железо является сильным окислителем, и лечение внутривенными препаратами железа потенциально перегружает антиоксидантную систему организма. Окислительное повреждение тканей и молекул было четко продемонстрировано экспериментально, хотя клиническая важность этих данных не доказана (Fishbane, 2014). Потенциально вредное воздействие окисления на сосудистую стенку может проявляться ускорением атеросклеротических процессов.

d. **Внутривенные препараты железа**

- 1) **Декстран железа.** Из-за повышенного риска анафилаксии декстран железа продолжают применять только у пациентов, у которых давно и безопасно применялся данный препарат. Это, вероятно, относится ко всем имеющимся в настоящее время формам декстрана железа, но особенно к высокомолекулярному декстрану железа (Chertow, 2006). У пациентов без уремии, по данным литературы, также возможны немедленные аллергические реакции на внутривенный декстран железа. Как правило, анафилаксия развивается через 5 минут после начала введения, но иногда может проявляться через 45 минут и более. Поэтому при введении декстрана, должны быть под рукой норадреналин и другие препараты для лечения анафилаксии. Важно, что почти все тяжелые реакции появляются при введении тестовой или первой терапевтической дозы (Walters и Van Wyck (2005). Немедленные реакции средней степени тяжести включают в себя кожный зуд и крапивницу. Отложенные реакции могут проявляться лимфаденопатией, миалгией, артралгией, лихорадкой и головной болью.
- 2) **Натриевый глюконат железа.** Внутривенный препарат, не являющийся формой декстрана железа, применяется с 1999 года в США и уже несколько десятилетий в Европе. Как сказано выше, побочные реакции на него менее частые и менее серьезные, чем у декстрана железа. После первой дозы процент тяжелых осложнений составлял 0,04%, а при повторном введении 13 151 дозы 1321 пациенту серьезных побочных эффектов не наблюдалось (Michael, 2002; Michael, 2004). Диализным пациентам препарат назначается в суммарной дозе 1000 мг за 8 диализов (т. е. 125 мг за одно введение).
- 3) **Сахарат железа.** Используется в Европе в течение многих лет, в США одобрен к применению в 2000 году. Как и глюконат, сахарат железа является другой широко используемой вариантом недекстрановой формы железа, которая демонстрирует хорошую безопасность и эффективность. У 665 диализных пациентов, получивших 8583 дозы препарата, не наблюдалось никаких побочных реакций (Aronoff, 2004). Для восполнения запасов при дефиците железа препарат назначается по 100 мг на каждой из 10 процедур диализа или в недельной дозе 25–100 мг.
- 4) **Железо, добавляемое в диализат.** Пирофосфат железа (триферик) – это препарат, добавляемый в диализирующий раствор для поступления небольшого количества железа пациенту во время каждого сеанса диализа. III фаза исследования показала обнадеживающие предварительные результаты (Lin, 2013), особенно в отношении уменьшения дозы ЭСС. Триферик анонсирован для использования в США в 2014 году, и уже доступен для клинического применения.

e. **Другие причины резистентности к ЭСС**

- 1) **Кровотечения.** Одной из основных причин явной резистентности к ЭСС является кровопотеря. Иногда она может быть скрытой, как при желудочно-кишечном кровотечении. В других случаях кровотечение может быть явным: при хирургическом вмешательстве, менструациях или проблемах с сосудистым доступом. Жизненно важно сократить кровопотери всеми возможными способами. Полезно также исследо-

вание кала на скрытую кровь, если присутствует необъяснимая резистентность к ЭСС.

- 2) **Продолжительность жизни эритроцитов.** Хорошо известно, что продолжительность жизни эритроцитов (RBC) у пациентов, получающих как гемодиализ, так и ПД, в среднем на 20–30% короче, чем у здоровых людей. Недавно была обнаружена корреляция между степенью снижения продолжительности жизни эритроцитов и резистентностью к ЭСС, однако на настоящий момент не существует способов увеличения продолжительности жизни эритроцитов у этой группы пациентов (Doc, 2012).
- 3) **Воспаление и инфекция.** Как и в случае инфекционного процесса, воспаление ведет к резистентности к ЭСС-терапии. У пациентов на диализе причины воспаления могут быть неочевидны. Высвобождение цитокинов приводит к подавлению экспрессии рецепторов эритропоэтина на клетках – предшественниках эритроцитов. Кроме того, хроническое воспаление и инфекция повышают продукцию гепсидина, что ухудшает доступность железа путем снижения абсорбции железа в кишечнике и высвобождения его из ретикулоэндотелиальных клеток (D'Angelo, 2013). Не существует надежных маркеров для выявления скрытого воспаления, но определение С-реактивного белка (СРБ) остается полезным тестом для прогноза резистентности к ЭСС, вызванной воспалением (Kalantar-Zadeh, 2003). Нефункционирующий почечный аллотрансплантат может повышать уровень СРБ и быть причиной ЭСС-резистентности (Lopez-Gomez, 2004). ЭСС-резистентность увеличивается у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) (Betjest, 2009), но может парадоксально уменьшаться у пациентов, инфицированных гепатитом С (Seong, 2013). Кроме того, афроамериканским пациентам с анемией вследствие серповидноклеточной аномалии эритроцитов или гемоглобина С требуются несколько большие дозы ЭСС (примерно на 12%, Derebail, 2014).

У пациентов с необъяснимой ЭСС-резистентностью следует искать скрытую инфекцию. При наличии инфекционного процесса временную резистентность можно преодолеть увеличением дозы ЭСС. Скрытый очаг воспаления может быть в старом нефункционирующем сосудистом протезе, в этом случае лечение инфекции способствует обратному развитию резистентности (Nassar, 2002).

- 4) **Вторичный гиперпаратиреоз.** Гиперпаратиреоз – еще одна причина резистентности к ЭСС. Существует четкая взаимосвязь между повышенным уровнем паратормона (ПТГ) и снижением ответа на ЭСС. После успешной паратироидэктомии восприимчивость улучшается (Al-Hilali, 2007). Но это не означает, что именно паратормон сам по себе ингибирует эритропоэз. Патогенез процесса не до конца ясен, но скорее всего он представляет собой комплексное взаимодействие различных факторов патогенеза. Резистентным к ЭСС пациентам с повышенным уровнем иПТГ показана интенсификация лечения вторичного гиперпаратиреоза.
- 5) **Витамин D.** Данные литературы говорят о том, что уровень гемоглобина ниже у диализных пациентов с низким уровнем 25-гидроксивитамина D, поскольку витамин D – мощный супрессор гепсидина. Это дает

основание считать, что лечение витамином D может улучшить контроль анемии. Есть некоторые предварительные данные о пользе лечения витамином D, но результаты требуют подтверждения в серьезных рандомизированных исследованиях (см. Icardi, 2013).

- 6) **Относительный дефицит витамина В₁₂.** При необъяснимой резистентности к ЭСС следует исключить дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, возможно, нужен контроль этих показателей на постоянной основе. Многие диализные пациенты получают ингибиторы протонной помпы, которые, как известно, снижают уровень В₁₂. Помимо этого, доказано, что интенсивный высокопоточный гемодиализ и гемодиализ с ультрафильтрацией понижают содержание витамина В₁₂ в крови. В Австралийском исследовании (Killen, 2014), 91 из 142 пациентов на гемодиализе имели дефицит витамина В₁₂ (уровень в сыворотке менее 300 пмоль/л), а у 5 пациентов уровень был ниже 150 пмоль/л, что свидетельствовало о четко выраженном дефиците. Пациентам проводился короткий курс гидроксикобаламина 1000 мкг 3 раза в неделю. Если уровень витамина В₁₂ оставался ниже 300 пмоль/л, лечение повторялось. Лечение гидроксикобаламином позволило сократить более чем вдвое среднюю потребность в ЭСС (с 11 000 до 5000 МЕ в неделю). Потребности во внутривенном железе также сократились наполовину. Авторы также считают, что цианокобаламин (вид В₁₂, часто применяющийся как пероральная добавка) не следует применять пациентам с ТХПН из-за риска накопления цианида, препаратом выбора считается гидроксикобаламин. В данном исследовании В₁₂ вводили внутримышечно, приводит ли подкожное введение к таким же результатам, неясно.
- 7) **Неадекватный диализ.** Представляется, что существует слабая корреляция между высокими значениями доли снижения мочевины и увеличением гематокрита (в интервале ДСМ от 60 до 75%) (Ifudu, 2000). Кроме этого, тщательное рандомизированное исследование (FHN⁶ Trials), в котором изучались эффекты более частого или ночного гемодиализа, как амбулаторного, так и домашнего, не выявило никаких преимуществ в плане улучшения чувствительности к ЭСС.
- 8) **Инттоксикация алюминием.** Хотя проблемы с алюминием на гемодиализе уже не столь распространены, они все еще могут иметь значение, особенно у пациентов с большим диализным стажем. Влияние алюминиевой токсичности на эритропоэз проявляется микроцитарной анемией с нарушенной утилизацией железа. Интересно, что при дефиците железа всасывание алюминия в кишечнике значительно увеличивается. Показатель содержания алюминия в сыворотке дает только приблизительную оценку; если результаты заставляют заподозрить наличие алюминиевой интоксикации, то показано проведение дефероксамин-ового теста или биопсии кости.
- 9) **Ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).** Ингибиторы АПФ могут угнетать продукцию ЭПО у пациентов с хронической болезнью почек или у реципиентов почечного трансплантата. Однако исследования не показали влияния этих иАПФ на чувствительность к терапии ЭСС у пациентов на диализе.

⁶ FHN – Frequent Hemodialysis Network Trials

- 10) **Парциальная (истинная) красноклеточная аплазия.** Были описаны вспышки (в первую очередь, в Европе) иммуноопосредованной парциальной красноклеточной аплазии, связанной с терапией ЭСС. В первые 10 лет широкой доступности ЭСС в мире было только 3 случая среди более чем миллиона пролеченных пациентов. Впоследствии число описанных случаев значительно выросло, с 1998-го по 2003 год было зарегистрировано по меньшей мере 184 эпизода. При ЭСС-ассоциированной парциальной красноклеточной аплазии быстро снижается как гемоглобин, так и число ретикулоцитов. Пациенты становятся зависимыми от переливания крови, в костном мозге отсутствуют эритроидные прекурсоры. Причиной этого является выработка антител к ЭПО, которые нейтрализуют как терапевтический, так и эндогенный эритропоэтин. В Европе большинство случаев развивались после применения эпоэтина альфа, продаваемого под торговой маркой «Эпрекс». После пика этих осложнений в 2002 году их число существенно сократилось, но спорадически они все еще встречаются. Причина этого синдрома (почему вырабатываются антитела к эритропоэтину) так и не была полностью объяснена. Отдельные биоаналоги ЭСС ассоциированы с увеличением риска выработки антител к эритропоэтину, и поскольку распространенность биосимиляров растет, необходима определенная настороженность.
 - 11) **Другие гематологические заболевания.** Пациенты на гемодиализе подвержены риску развития тех же гематологических заболеваний, что и пациенты без уремии. Из-за того что основное внимание уделяется дефициту ЭСС, другие болезни могут оставаться нераспознанными. К возможным причинам, не упомянутым выше, относятся гемобластозы, миелодиспластические синдромы и гемолиз. Когда тщательное обследование пациента не позволяет выявить причины резистентности к ЭСС, в качестве последнего шага рассматривается консультация гематолога и биопсия костного мозга.
- Г. Переливание эритроцитарной массы.** Трансфузия эритроцитарной массы используется при тяжелой анемии с выраженной симптоматикой. Переливание не должно проводиться без одновременного обследования для выявления причин кровотечения.
- Н. Карнитин.** Было высказано предположение, что карнитин может повысить чувствительность к терапии ЭСС. Недавнее мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что применение карнитина не улучшало ответ на ЭСС-терапию (Mercadal, 2012). Рекомендации KDIGO 2012 по анемии при ХБП не поддерживают использование карнитина в качестве вспомогательного средства при терапии ЭСС.
1. **Аскорбиновая кислота.** Хотя данные литературы противоречивы, в некоторых работах утверждается, что внутривенное введение аскорбиновой кислоты улучшает ответ на терапию ЭСС у диализных пациентов. Стандартная схема применения витамина С внутривенно – трижды в неделю на диализе. Данные метаанализа Deved (2009) при небольшой выборке и недостаточной точности исследования выявили увеличение гемоглобина и уменьшение дозы ЭСС при применении аскорбиновой кислоты. Так как витамин С увеличивает продукцию оксалата, следует внимательно подходить к отбору пациентов и к продолжительности лечения.

II. ГЕМОЛИЗ

- А. Общие положения.** Разрушение эритроцитов, как внутри-, так и внесосудистое, может вносить свой вклад в выраженность анемии у диализных пациентов. В целом срок жизни эритроцитов при ХПН сокращается (примерно на 30% по сравнению со здоровыми людьми [Ly, 2004]). Вероятно, это обусловлено уремическим окружением, а не дефектом самих эритроцитов.
- В. Диагностика.** Хронический гемолиз можно заподозрить при явной резистентности к ЭСС в сочетании с высокими уровнями ЛДГ, неконъюгированного (прямого) билирубина в сыворотке или сниженным уровнем гаптоглобина. Дифференциальная диагностика хронического гемолиза охватывает широкий спектр и включает все причины гемолиза в общей популяции (табл. 34.2), а также причины, специфичные для диализных пациентов. Иногда тяжелый гемолиз может сопровождаться гипотензией или гипертензией, болями в брюшной полости, груди и/или в спине, одышкой, тошнотой, рвотой, диареей и энцефалопатией после процедуры диализа (Duffy, 2000).
- С. Этиология.** Наиболее частой и поддающейся коррекции причиной гемолиза являются проблемы с кровепроводящими магистралями для диализа. Дефектная магистраль или ее перегиб может стать причиной механического повреждения эритроцитов. Хлорамин в диализирующем растворе, гипотоничный или перегретый диализирующий раствор, загрязнение воды медью, цинком, нитратами, формальдегид, не удаленный из диализатора при промывке после повторного использования, – все это также может вызывать гемолиз. Вопросы, касающи-

34.2 Причины гемолиза у пациентов на диализе

Связанные с процедурой диализа

Диализирующий раствор

Загрязнения

Хлорамин

Медь, цинк

Нитраты, нитриты

Перегрев

Гипоосмолярность

Стерилизующие средства при реюзе (формальдегид)

Перегиб или дефект магистрали – травма эритроцитов

Травма эритроцитов в игле

Подключичные катетеры (шлемообразные клетки, шистогиты)

Неправильная работа искусственного клапана сердца

Неадекватный диализ

Гиперспленизм

Сопутствующие заболевания

Серповидно-клеточная анемия

Другие гемоглобинопатии

Заболевания соединительной ткани с васкулитом

Лекарственные препараты

Гипофосфатемия

еся аппаратуры для диализа и диализирующего раствора, обсуждаются в главах 4 и 5.

- D. **Лечение.** При подозрении на острый тяжелый гемолиз диализ должен быть немедленно прекращен. В случае необходимости следует обеспечить поддержку кровообращения, выполнить электрокардиографию для выявления изменений, связанных с гиперкалиемией (которые могут быть отсроченными) и острой ишемией миокарда. Необходимо исследовать уровни гемоглобина, гематокрита и биохимические показатели, особенно калий.

III. РАССТРОЙСТВА ГЕМОСТАЗА

- A. **Введение.** Формирование сгустка крови в ответ на повреждение сосуда – очень сложный и высоко организованный процесс у высших млекопитающих. Снижение числа тромбоцитов или их функций приводит к кровотечению из поверхностных структур – кожных покровов и слизистых. Нарушения системы коагуляции обычно вызывают кровотечение в более глубокие структуры, например, в мышцы и суставы. Склонность к кровоточивости у больных уремией была замечена задолго до появления диализа. Диализ частично устраняет расстройства гемостаза, но гематомы, острые кровотечения и длительные кровотечения из сосудистого доступа по-прежнему встречаются у пациентов на гемодиализе.
- B. **Патофизиология.** Расстройство гемостаза при уремии определяется сочетанием многих факторов, среди которых наиболее значимое – нарушение функции тромбоцитов (тромбастения). Количество тромбоцитов может быть несколько снижено, но обычно, если диализ адекватный, оно сохраняется на нормальном уровне, тяжелая тромбоцитопения встречается нечасто. Агрегация тромбоцитов снижена, возможно, за счет снижения уровней АДФ и серотонина в тромбоцитах и повреждения продукции тромбоксана A_2 . Функция тромбоцитов при уремии также может быть нарушена из-за повышения эндотелиальной продукции окиси азота (Remuzzi, 1990). Рецептор адгезии, комплекс гликопротеидов (ГП) IIb–IIIa, играет важную роль в регуляции формирования тромба. У пациентов с уремией активация этого рецептора нарушена, но на диализе возможно ее частичное восстановление. Было высказано предположение, что аномалия фактора фон Виллебранда (необходимого для поддержания адгезии тромбоцитов при быстром кровотоке) может играть роль в нарушении гемостаза при уремии, но результаты исследований в этом направлении противоречивы. Анемия как таковая способствует повышению риска кровотечений; нормализация времени кровотечения отмечается при увеличении гематокрита >30%. Помимо этого, и сама процедура гемодиализа может косвенно влиять на количество тромбоцитов и их функцию. Имеются данные, что полисульфоновые диализаторы, стерилизованные пучком электронов, вызывают уменьшение тромбоцитов, но этот эффект может варьировать в зависимости от способа изготовления мембраны, и такие данные непоследовательны. Применение антиагрегантов при ТХПН дополнительно отрицательно влияет на функцию тромбоцитов. Поэтому пациенты на гемодиализе более склонны к кровотечениям, чем общая популяция (Hiremath, 2009).
- C. **Оценка.** Расстройства гемостаза должны оцениваться с клинической точки зрения и проверяться по времени кожного кровотечения. Пациентам с гематомами, длительным кровотечением из сосудистого доступа или имеющим в анамнезе любое другое кровотечение (в том числе геморрагический перикардит) следует мониторировать количество тромбоцитов, протромбиновое время,

частичное тромбопластиновое время и время кровотечения. Время кровотечения повышается при тромбоцитопении, дисфункции тромбоцитов или повреждении сосудистой стенки. Риск кровотечений увеличивается, если время кровотечения превышает 10 минут.

- D. **Лечение.** Лечение диализных пациентов с кровотечениями требует: а) оценки тяжести кровопотери, б) стабилизации гемодинамики, в) гемотрансфузии при необходимости, г) идентификации источника кровотечения и д) лечения дисфункции тромбоцитов и других патологических состояний, способствующих геморрагическим осложнениям. Интенсификация диализа ведет к некоторому улучшению гемостаза. Введение криопреципитата (экстракта плазмы с высоким содержанием фактора фон Виллебранда) не приводит к стойкому улучшению функции тромбоцитов. В работе Triulzi (1990) только 2 из 5 пролеченных пациентов имели нормальное время кровотечения и благоприятный исход. Десмопрессин (синтетический аналог антидиуретического гормона) увеличивает высвобождение мультимеров фактора Виллебранда. Дозу 0,3 мкг/кг веса, разведенную на 50 мл физиологического раствора, вводят внутривенно в течение 30 минут. В одном из исследований с хорошим протоколом такая схема лечения привела к снижению времени кровотечения в течение часа с сохранением эффекта на последующие 8 часов. Препарат имеет небольшой сосудосуживающий эффект и не должен вызывать гипонатриемию у пациентов с ТХПН. И наконец, повторное внутривенное введение конъюгированных эстрогенов может значительно сократить время кровотечения. С практической точки зрения только один прием внутрь 25 мг конъюгированного эстрогена (Premarin) нормализует время кровотечения до 10 дней, что существенно больше относительно короткого периода действия криопреципитата или десмопрессина. Десмопрессин можно эмпирически рекомендовать при остром тяжелом кровотечении у пациента на гемодиализе. В противоположность ему конъюгированный эстроген скорее будет полезен для коррекции аномально высокого времени кровотечения в случаях планового хирургического вмешательства или для лечения желудочно-кишечных кровотечений у больных с телеангиэктазиями. В этих случаях используют препараты эстрогенов перорально, внутривенно или трансдермально (Sloand & Schiff, 1995), или комбинации эстрогенов и прогестерона (Boccardo, 2004).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Alarcon MC, et al. Hormone therapy with estrogen patches for the treatment of recurrent digestive hemorrhages in uremic patients. *Nefrologia*. 2002; 22: 208–209.
- Al-Hilali N, et al. Does parathyroid hormone affect erythropoietin therapy in dialysis patients? *Med Princ Pract*. 2007; 16: 63–67.
- Aronoff G, et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int*. 2004; 66: 1193–1198.
- Besarab A, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998; 339: 584–590.
- Betjest MGH, Weimar W, Litjens NHR. CMV seropositivity determines epoetin dose and hemoglobin levels in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2661–2666.
- Boven K, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (suppl 3): iii33–iii40.
- Brookhart MA, et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1151–1158.
- Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2003; 49: 1573–1578.
- Chertow GM, et al. Update on adverse effects associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 378–382.

- Coritsidis GN, et al. Anemia management trends in hospital-based dialysis centers (HBDCs), 2010 to 2013. *Clin Therap.* 2014; 36: 408–418.
- D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013; 48: 10–15.
- Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.* 2012; 82: 147–157.
- Derebail VK, et al. Sickle trait in African-American hemodialysis patients and higher erythropoiesis-stimulating agent dose. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 819–826.
- Deved V, et al; Alberta Kidney Disease Network. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1089–1097.
- Drüeke TB, et al, and the CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2071–2084.
- Dou Y, et al. Red blood cell life span and 'erythropoietin resistance'. *Kidney Int.* 2012; 81: 1275–1276.
- Duffy R, et al. Multistate outbreak of hemolysis in hemodialysis patients traced to faulty blood tubing sets. *Kidney Int.* 2000; 57: 1668–1674.
- Escobar G, Diaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present [Review]. *Curr Hematol Rep.* 2005; 4: 359–367.
- Fishbane S, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 2406–2411.
- Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 255–259.
- Foley RN, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000; 58: 1325–1335.
- Furuland H, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 353–361.
- Gaweda AE, et al. Determining optimum hemoglobin sampling for anemia management from every-treatment data. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1939–1945.
- Gaweda AE, et al. Individualized anemia management reduces hemoglobin variability in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 159–166.
- Gunnell J, et al. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 63–72.
- Hazzan AD, et al. ESA treatment and cancer. *Kidney Int.* 2014; 86: 34–39.
- Hiremath S, et al. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1347–1355.
- Hoen B, et al. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002; 57: 457–461.
- Icardi A, et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1672–1679.
- Ifudu O, et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 1166–1174.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 761–773.
- Kaufman JS, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998; 339: 578–583.
- Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006; 19: 317–322.
- Killen JP, Brenninger VL. Hydroxycobalamin supplementation and erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in haemodialysis patients. *Nephrology.* 2014; 19: 164–171.
- Kshirsagar AV, et al. The comparative short-term effectiveness of iron dosing and formulations in us hemodialysis patients. *Am J Med.* 2013a; 126: 541.
- Kshirsagar AV, et al. Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2013b; 8: e78930.
- Levin A, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 799–811.
- Lines SW, et al. A predictive algorithm for the management of anaemia in haemodialysis patients based on ESA pharmacodynamics: better results for less work. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2425–2429.
- Lin VH, et al. Soluble ferric pyrophosphate (SFP) administered via dialysate reduces ESA requirements in CKD-HD patients with ESA hypo-response, SA-OR082 [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 90A.
- Lopez-Gomez JM, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2494–2501.
- Ly J, et al. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 715–719.
- Macdougall IC, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2392–2395.

- Mercadal L, et al. L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARNIDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1836–1842.
- Michael B, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002; 61: 1830–1839.
- Michael B, et al. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1576–1580.
- Nassar GM, et al. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002; (80): 49–54.
- Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood.* 1999; 94: 2569–2574.
- Ofsthun N, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 1908–1914.
- Parfrey PS, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2180–2189.
- Pfeffer MA, et al, and the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2019–2032.
- Pillon L, Manzone T. Accuracy of anemia evaluation is improved in a wide variety of acute and chronically ill patients by accounting for volume status. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 164A.
- Pollak VE, Lorch JA. Macrocytosis in chronic hemodialysis (HD) patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 477A.
- Remuzzi G, et al. Role of endothelium derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest.* 1990; 86: 1768–1771.
- Rodrigue MF, et al. Relationship between eicosanoids and endothelin-1 in the pathogenesis of erythropoietin-induced hypertension in uremic rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41: 388–395.
- Roob JM, et al. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 539–549.
- Singh AK, et al and the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2085–2098.
- Sloand JA, Schiff MJ. Beneficial effect of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 22–26.
- Spinowitz BS, et al. The safety and efficacy of ferumoxytol therapy in anemic chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 1801–1806.
- Triulzi DJ, Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia. *Yale J Biol Med.* 1990; 63: 1–7.
- Umanath K, et al. Ferric citrate as a phosphate binder reduces IV iron and erythropoietin stimulating agent (ESA) use, SA-PO-521 [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 221A.
- Van Wyck DB, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 88–97.
- Walters BA, Van Wyck DB. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1438–1442.
- Xia H, et al. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1309–1316.

Дейвид Дж. Лихи, Жаклин Т. Фам, Тран Х. Тран
и Джозеф Р. Лентино

I. НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ УРЕМИИ

- A. **Этиология.** У диализных пациентов имеются нарушения многих функций лимфоцитов и гранулоцитов. Считается, что причиной являются неустоновленные уреимические токсины, определенный вклад вносят малнутришн или дефицит витамина D.
- B. **Клинические проявления**
1. **Повышенная восприимчивость к инфекции**
 - a. **Частота бактериальных инфекций.** Бактериальные инфекции чаще наблюдаются у диализных пациентов, чем у пациентов без уремии; это скорее связано с нарушением барьерной функции кожи и слизистых, чем со снижением иммунитета.
 - b. **Тяжесть бактериальных инфекций.** Из-за наличия сосудистого доступа инфекции у диализных пациентов нередко сопровождаются бактериемией, что значительно повышает риск серьезных осложнений, таких как эндокардит, остеомиелит и эпидуральный абсцесс. Использование катетера в качестве доступа для гемодиализа по сравнению фистулой и сосудистым протезом второе увеличивает частоту госпитализации и летальность от септических осложнений. У пациентов на перитонеальном диализе перитонит редко ассоциирован с системной инфекцией.
 - c. **Роль мембраны диализатора или перитонеального раствора.** Некоторые нарушения со стороны иммунной системы, которые ранее связывали с уремией, могут быть отчасти вызваны периодическим воздействием на кровь определенных диализных мембран или недостаточным удалением предполагаемых ингибиторов иммунитета через низкопроницаемые мембраны. Однако в исследовании НЕМО летальность, обусловленная инфекцией, не снижалась при использовании биосовместимых высокопроницаемых диализаторов (Allon, 2004). У пациентов на перитонеальном диализе функция перитонеальных нейтрофилов подавляется за счет удаления в диализат опсонинов (иммуноглобулинов и комплемента), регулярной экспозиции растворами с низким рН и высокой осмолярностью, а также из-за наличия продуктов деградации глюкозы в части диализных растворов.

II. РАССТРОЙСТВО ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ УРЕМИИ

- A. **Исходная гипотермия при уремии.** Примерно у 50% гемодиализных пациентов температура тела до диализа ниже нормы. Причина этого неизвестна.

- В. Снижение температурного ответа на инфекционный процесс.** Уремия как таковая не влияет на температурный ответ, вызываемый пирогенами. Кроме того, продукция интерлейкина-1 (IL-1) при стимуляции моноцитов уремических пациентов остается нормальной. Однако в связи с наличием гипотермии, и возможно, из-за часто сопутствующей белково-энергетической недостаточности, тяжелые инфекции у части диализных пациентов могут протекать со смазанной или отсутствующей температурной реакцией.

III. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А. Связанные с доступом

1. **Пациенты на гемодиализе.** Профилактика, диагностика и лечение инфекций сосудистого доступа описаны в главе 9 (венозные катетеры) и главе 8 (фистулы и протезы). Здесь акцентируется внимание на нескольких дополнительных клинических моментах.
 - а. **Бактериемия в сравнении с пирогенной реакцией.** У диализных пациентов с бактериемией обычно наблюдаются озноб, лихорадка и интоксикация. Однако иногда выраженность этих симптомов незначительна, или они отсутствуют. Помочь определить источник инфекции может наличие покраснения, болезненности или экссудации в области доступа, хотя во многих случаях место инфицирования доступа может оставаться неизменным. Позднее начало терапии сепсиса у диализных пациентов является одной из основных причин заболеваемости и смертности. В целом пациенты с центральными венозными катетерами и лихорадкой должны рассматриваться как имеющие катетер-ассоциированную бактериемию, и им необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия еще до получения результатов посева крови.
 - б. **Пирогенная реакция.** Небольшое повышение температуры во время гемодиализа скорее связано с наличием пирогенов в диализирующем растворе, чем с наличием острой инфекции. Температурная кривая в какой-то степени помогает дифференцировать пирогенную реакцию от инфекции: у пациентов с пирогенной лихорадкой нет повышения температуры тела до диализа, но может быть лихорадка во время процедуры, которая проходит спонтанно после прекращения диализа. Если бактериемия связана с сосудистым доступом, повышение температуры тела возникает вне диализа, а при отсутствии лечения лихорадка продолжается и во время, и после процедуры. Есть одно исключение: лихорадка и озноб, возникающие сразу после манипуляций с катетером (например, начало или прекращение диализа) указывают на бактериемию, связанную с инфицированием катетера. Использование высокопроницаемых мембран (особенно при использовании бикарбонатного диализирующего раствора) в сочетании с повторным использованием диализаторов повышает частоту возникновения пирогенных реакций. Следует всегда брать кровь на посев у диализных пациентов с температурной реакцией и назначать антибактериальную терапию до момента исключения инфекции, даже когда причиной предполагаемой лихорадки является пирогенная реакция.
2. **Контаминация гемодиализных аппаратов или растворов.** Иногда бактериемия может быть следствием контаминации диализных аппаратов. В основном это грамотрицательные, а иногда грибковые инфекции. Вспышки таких инфекций вызваны неправильной дезинфекцией водоочистки,

или распределительного трубопровода, или установки для рекуза диализаторов. Также описана контаминация сливных дренажных портов гемодиализных аппаратов.

b. Профилактическое назначение антибиотиков

1. **Профилактика перед инвазивными манипуляциями с потенциальным риском бактериемии.** Хотя этому нет однозначных доказательств в литературе, но нашей принципиальной позицией является антибактериальная профилактика всем пациентам на гемодиализе перед инвазивной процедурой с повышенным риском бактериемии, по причине наличия противостоестественного сообщения артериального и венозного русла. Сюда входят стоматологические вмешательства (особенно удаление зубов); манипуляции на желудочно-кишечном тракте, такие как дилатация стриктуры пищевода, склеротерапия расширенных вен пищевода и эндоскопическая ретроградная холангиография при обструкции желчевыводящих путей (при обычной эндоскопии с биопсией или без нее профилактика не обязательна); урогенитальные вмешательства, включая цистоскопию, дилатацию уретры и трансуретральную резекцию простаты. Рекомендуемый противомикробный препарат – амоксициллин 2,0 г за 1 час до процедуры (или ампициллин 2,0 г внутримышечно или внутривенно за 30 минут до процедуры). Пациентам с аллергией на пенициллины подойдут следующие препараты: клиндамицин 600 мг перорально или внутривенно (стоматологические или эзофагальные вмешательства) или ванкомицин 1,0 г внутривенно (другие ЖКТ или урогенитальные вмешательства).
2. **Долгосрочная профилактика.** Носительство *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка) на коже и слизистой носовой полости у пациентов на гемодиализе составляет примерно 50%. Интраназальная мазь мупироцин эффективна для устранения носительства, и в неконтролируемых исследованиях ее применение снижало частоту возникновения стафилококковых инфекций. Проведенный анализ подтверждает, что еженедельное применение этого препарата у всех пациентов без предварительного скрининга экономически оправдано, поскольку снижает частоту инфекций (Bloom, 1996). Однако при постоянном использовании основной проблемой является развитие резистентности к мупироцину. В общем, доказательств явно недостаточно, чтобы рекомендовать рутинную деколониацию стафилококка, включая метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка (MRSA).

С другой стороны, использование местных противомикробных мазей для обработки места входа, профилактических растворов (замков) для заполнения браншей катетера, тщательный уход за катетером и скрупулезное следование протоколам обращения с доступом, включения их в программы качества ведет к снижению катетер-ассоциированных инфекций (Lok and Mokrzycki, 2011). Это особенно актуально для пациентов с назальным носительством золотистого стафилококка. Рекомендуются сухие стерильные марлевые повязки (вместо прозрачных самоклеющихся пленочных повязок), т. е. использование таких пленок чаще угрожает колонизации места выхода катетера. Хирургическая маска у пациента и медперсонала во время любых манипуляций с катетером снижает распространение воздушно-капельных инфекций и риск контаминации катетера.

- с. **Грамположительные инфекции, резистентные к ванкомицину.** Проблема роста распространенности резистентного к ванкомицину энтерококка (VRE) у госпитализированных пациентов привела к выработке рекомендации об ограничении применения ванкомицина у пациентов на диализе. Из-за сравнительно высокой частоты заболеваемости инфекциями, вызванными стафилококком, резистентным к пенициллинам и цефалоспорином, мы рекомендуем ванкомицин как препарат первого ряда при лечении угрожающей жизни доказанной стафилококковой инфекции (например, связанная с катетером бактериемия). Если результаты посева это позволяют, то лечение ванкомицином прекращают и затем продолжают длительную терапию альтернативным антибиотиком. Некоторые цефалоспорины (например, цефазолин) при терминальной хронической почечной недостаточности имеют очень продолжительный период полувыведения, и их удобно вводить после диализа.

2. Пациенты на перитонеальном диализе

- а. **Антибактериальная профилактика.** При отсутствии других показаний к антибактериальной профилактике мы обычно не используем антибиотики перед инвазивными процедурами, за исключением случаев наличия еще и сосудистого доступа. Длительная постоянная профилактика обсуждается в главе 27.

В. Инфекции, не связанные с доступом

1. **Инфекции мочевыводящих путей (ИМП).** У диализных пациентов высока частота заболеваний мочевыводящих путей, особенно при наличии поликистозной болезни почек.
 - а. **Клиническая картина.** У пациентов с олигурией симптомы цистита схожи с аналогичными симптомами у пациентов без уремии, хотя макрогематурия распространена чаще и встречается в одной трети случаев. У больных с анурией клиника цистита может проявляться дискомфортом надлобковой области, выделениями с запахом гноя из уретры и переходить в гнойный цистит (см. ниже).
 - б. **Диагностика.** Исследования мочи у пациентов с олигурией, даже если объем мочи составляет несколько миллилитров в день, обычно достаточно для диагностики. Катетеризация уретры и лаваж мочевого пузыря сами по себе могут стать причиной инфекции и применимы только для пациентов с острой анурией. Наличие пиурии не является основанием, чтобы установить или исключить инфекцию, так же как не исключает инфекцию отсутствие бактерийурии. Для верификации диагноза необходим посев мочи. Как и у пациентов с нормальной функцией почек, число колоний более 10^3 в правильно собранном образце мочи считается подтверждением инфекции мочевыводящих путей, однако убедительные исследования в этой области у диализных пациентов отсутствуют.
 - с. **Лечение.** Антибактериальная терапия в первую очередь должна базироваться на исследовании чувствительности микрофлоры. Если эмпирическая терапия подтверждается посевом, то следует применять пенициллин, ампициллин, цефалексин, фторхинолоны или триметоприм, т. е. они безопасны и обеспечивают адекватный уровень концентрации в моче у пациентов с ТХПН. Перед началом терапии триметоприм-сульфаметоксазолом мужчин из регионов риска (Азия, Средиземноморье) необходимо обследовать на дефицит глюкозо-6-фосфатазы. У женщин на диализе

триметоприм-сульфаметоксазол предпочтительнее для лечения рецидивирующих ИМП, чем ампициллин, так как комбинация триметоприм-сульфаметоксазола в меньшей степени вызывает развитие резистентности микрофлоры кишечника, основного источника ИМП у женщин.

Оптимальная схема лечения цистита у диализных пациентов не разработана до сих пор. Посев мочи следует повторять на третий-четвертый день лечения, и если не выявлен рост бактерий, терапию продолжают в общей сложности 5–7 дней. Пациентам со взрослым типом поликистоза почек необходим 10-дневный курс антибактериальной терапии из-за повышенной склонности к гнойным осложнениям ИМП. Контроль посева мочи необходим проводить через 7–10 дней после завершения лечения.

При лечении диализных пациентов препаратами тетрациклина, доксициклина, сульфизоксазола и аминогликозидов бывает трудно достичь нужной концентрации антибиотика в моче, поэтому данные препараты не рекомендуются для лечения цистита. Однако когда микроорганизм в моче резистентен к триметоприм-сульфаметоксазолу, цефалексину, фторхинолону и пенициллину, можно использовать один из этих альтернативных препаратов, если чувствительность к ним подтверждена данными посева. Налидиксовая кислота, нитрофугантоин, тетрациклин и метенамин противопоказаны пациентам с анурией в связи с длительным периодом полувыведения и накоплением их токсических метаболитов при почечной недостаточности.

Если повторные посевы мочи на чувствительность демонстрируют резистентность бактерий, следует вносить коррективы в антибактериальную терапию. При сохранении чувствительности к первоначальной антибактериальной терапии рекомендуется увеличить дозу или перейти к введению препарата интравезикально. Если выявлен источник инфекции, например, коралловидный камень, его удаляют во избежание постоянных рецидивов ИМП. Возвратной инфекцией считают рецидивирующую ИМП с тем же бактериальным агентом, возобновляющуюся сразу после окончания антибактериальной терапии. Причиной повторных атак могут быть инфицированные кисты, камни (например, коралловидный камень) или бактериальный простатит. Реинфекция – это инфекция, вызванная теми же или другими видами микроорганизмов, попадающими в мочевыводящие пути с разными интервалами времени. Реинфекция обычно связана не с какими-либо анатомическими изменениями, а скорее зависит от повторного проникновения бактерий из внешнего источника, чаще всего из прямой кишки. Редкими причинами реинфекции могут быть пузырно-вагинальные и пузырно-кишечные свищи.

Все пациенты с рецидивами должны обследоваться на предмет наличия остаточной мочи в мочевом пузыре, стеноза или стриктуры уретры. Диализным пациентам с явной бактериальной резистентностью показано УЗИ и послойная томография почек. КТ с контрастом или без может использоваться, если результаты УЗИ недостаточно ясны. При гематурии или для исключения энтеровезикальных свищей у пациентов с пневматурией показана цистоскопия. Если есть подозрение на персистирующую инфекцию, необходимо исследовать мочу, полученную при катетеризации мочевого пузыря. При обнаружении врожденных или приобретенных анатомических аномалий, являющихся причиной инфекции, прово-

дится их хирургическая коррекция. Безопасность длительной антибактериальной профилактики у диализных пациентов с частой реинфекцией не изучена. Скорее всего, самыми безопасными лекарственными средствами будут небольшие дозы триметоприм-сульфаметоксазола и цефалексина.

d. Инфекции верхних отделов мочевыделительной системы и пиогенные осложнения.

Поражения верхних отделов мочевыделительной системы у диализных пациентов развиваются чаще всего как результат ретроградной восходящей инфекции. Реже острый пиелонефрит у таких больных возникает гематогенным путем. Пациенты с кистами почек и особенно со взрослым типом поликистозной болезни особенно восприимчивы к инфекции верхних мочевых путей и ее осложнениям. У таких пациентов возможно инфицирование кист, пиелонефроз, почечные и околопочечные абсцессы.

При инфицировании почечных кист, паранефральном абсцессе или абсцессе почки может наблюдаться дизурия, возвратные инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, ночная потливость, боли в брюшной полости или в боку, или сепсис. Иногда встречается асимптоматичное течение заболевания. При пальпации боковых отделов живота может определяться болезненное плотное образование. На фоне общих симптомов может наблюдаться обезвоживание из-за малого потребления жидкости и пищи, потливости и лихорадки.

В анализах часто регистрируется лейкоцитоз. Посев мочи выявит микроорганизм, ответственный за возникновение инфекции, если ее очаг сообщается с собирательной системой. Однако если инфицированная киста не сообщается с мочевыделительным трактом или при полной обструкции мочеточника кистой или камнем, результаты посева могут оказаться отрицательными. Инфицированные кисты можно выявить с помощью УЗИ или КТ, что также послужит отправной точкой для определения ответа на антибактериальную терапию в дальнейшем. Сообщается о диагностической ценности визуализации лейкоцитов индием-111 (^{111}In) и трансаксиальной визуализации однофотонной эмиссионной КТ (SPECT) галлием-67 (^{67}Ga) для определения локализации инфицированной кисты в случаях, когда результаты ультрасонографии и КТ неинформативны.

У пациентов с кистами почек антибактериальная терапия инфекции верхних отделов мочевыводящих путей должна продолжаться не менее трех недель. Многие противомикробные препараты плохо проникают в кисты, степень проникновения зависит от локализации: происходит ли киста из проксимальных канальцев или из дистальных отделов нефрона. Жирорастворимые препараты, такие как триметоприм, цiproфлоксацин, метронидазол, клиндамицин, эритромицин, доксициклин, как доказано, достигают хороших бактерицидных концентраций в содержимом обоих видов кист и при условии чувствительности к ним являются препаратами выбора. Цiproфлоксацин стерилизует инфицированную кисту у части пациентов. Не жирорастворимые антибактериальные препараты, такие как аминогликозиды, цефалоспорины третьего поколения и пенициллин, как правило, неэффективны при лечении инфекции поликистозных почек, предположительно из-за плохой пенетрации в кисты, происходящие из дистальных отделов нефрона.

У пациентов со взрослым типом поликистоза почек при персистировании инфекции в одной и той же почке (что подтверждается исследованиями мочи, полученной из мочеточникового катетера) очаг инфекции необходимо удалять хирургическим путем. Пионефроз, абсцессы почки и паранефральные абсцессы нельзя лечить только антибактериальными препаратами, они требуют немедленного хирургического вмешательства. Чрескожное дренирование инфицированных кист под рентгенологическим контролем может применяться для нестабильных пациентов, но хирургическое вмешательство все еще остается методом выбора при абсцессах любой локализации. Возможно лапароскопическое дренирование при условии четкого понимания локализации нагноившейся кисты. Нефрэктомия показана в случае неэффективности антибактериальной терапии или дренирования кисты. Задержка нефрэктомии приводит к росту заболеваемости и смертности.

- e. **Пиоцистит.** У пациентов с нейрогенным мочевым пузырем (например, больные сахарным диабетом) пиоцистит (гной в нефункционирующем мочевом пузыре) может являться незаподозренным источником мочевой инфекции. Наличие пиоцистита можно заподозрить у пациента с анурией при наличии лихорадки неизвестной этиологии. Симптоматика может включать боль над лобком или в животе, зловонные выделения из уретры или сепсис. При тщательном осмотре можно обнаружить напряжение мышц над лобком и переполненный мочевой пузырь. В периферической крови часто определяется лейкоцитоз. Посев крови может быть как положительным, так и отрицательным. При катетеризации мочевого пузыря обнаруживается гной, его посев обычно выявляет смешанную флору. Лечение включает адекватное дренирование через установленный уретральный катетер, затем проводят периодическую катетеризацию и орошение мочевого пузыря антимикробными растворами до устранения инфекции. Парентеральная антибактериальная терапия, выбранная в соответствии с чувствительностью микрофлоры, назначается при генерализации инфекции. Цистоуретроскопия и при возможности цистометрография проводятся, чтобы исключить обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря, больших дивертикулов мочевого пузыря или нейрогенный мочевой пузырь. Редко, в рефрактерных к терапии случаях, возникает необходимость в хирургическом дренировании или даже цистэктомии.
2. **Пневмония.** Пневмония – важная причина смертности в диализной популяции; необходимо помнить о возможности граммотрицательной инфекции у пациентов, находящихся на диализе в условиях стационара. У диализных пациентов могут наблюдаться необычные инфильтраты в легких вследствие кальцификации (в настоящее время крайне редко), которые схожи с инфильтратами при пневмонии. Перегрузку жидкостью иногда ошибочно принимают за пневмонию, особенно при наличии двусторонних легочных инфильтратов; такие инфильтраты быстро исчезают после интенсификации ультрафильтрации. Плевральный выпот, как правило, имеет экссудативный характер из-за хронического воспаления, вызываемого уремией, даже при отсутствии инфекции.
3. **Интраабдоминальные инфекции.** Дивертикулез и дивертикулиты нередки у пациентов на диализе, особенно с поликистозом почек. Относительно часто

встречается ущемленная грыжа. У больных на перитонеальном диализе может вызывать затруднения дифференциальный диагноз между перитонитом, связанным с диализом, и перитонитом, обусловленным другим заболеванием (см. главу 27). Также описаны случаи некалькулезного холецистита. Инфаркт кишечника может возникнуть как осложнение гипотензии, как во время диализа, так и в междиализный период; при развитии необъяснимого рефрактерного к лечению септического шока нельзя забывать о возможности этой патологии.

4. **Туберкулез.** Заболеваемость туберкулезом среди диализных пациентов более чем в десять раз выше, чем в общей популяции. Туберкулез у гемодиализных пациентов часто протекает в виде внелегочных форм; диссеминированные формы могут протекать и при отсутствии рентгенологических изменений в легких. Диагностика таких форм затруднительна, так как туберкулиновые кожные пробы часто отрицательны или сомнительны вследствие ареактивности кожи. Новые иммунологические тесты с использованием наборов для анализа высвобождения гамма-интерферона являются перспективными для больных ТХПН (Segall and Kovic; 2010; Grant 2012). Клинически во многих случаях заболевание протекает в виде атипичных синдромов туберкулеза; например, у пациентов может наблюдаться только асцит и интермиттирующая лихорадка или гепатомегалия, потеря веса и анорексия. Диагноз внелегочного туберкулеза обычно подтверждается обнаружением типичных творожистых гранул при плевральной или печеночной биопсии или путем обнаружения микобактерий туберкулеза в биоптате. В случае когда вероятность туберкулеза представляется высокой, иногда принимается решение начать специфическую противотуберкулезную терапию *ex juvantibus*. Смертность диализных пациентов с туберкулезом достигает 40%.
5. **Листериоз.** Листериоз, редкая инфекция у пациентов без иммунодефицита, описан у гемодиализных пациентов с перегрузкой железом.
6. **Сальмонеллезная септицемия.** В отличие от пациентов с нормальной функцией почек, у которых сальмонеллезный энтерит редко прогрессирует до сепсиса, в диализной популяции встречается тяжелая форма сальмонеллезной септицемии.
7. **Иерсиниозная септицемия.** Эта инфекция описана у пациентов на диализе с перегрузкой железом, получающих дефероксамин.
8. **Мукормикоз.** Частота этой иногда фатальной инфекции необычно высока у пациентов, получающих дефероксамин.
9. ***Helicobacter pylori*.** Хотя при ТХПН часто наблюдаются осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, распространенность этой инфекции не выше, чем в общей популяции. Терапия такая же, как и для пациентов с нормальной функцией почек.

IV. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- A. **Гепатит А.** Заболеваемость гепатитом А у диализных пациентов аналогична таковой в общей популяции, что понятно, поскольку передача инфекции происходит фекально-оральным путем. Клиническое течение данного заболевания у диализных пациентов обычное. Переход в хроническую форму – явление редкое, если вообще случается.

В. Гепатит В

1. Эпидемиология

а. Пациенты на гемодиализе. Частота инфицирования вирусом гепатита В (HBV) в США в настоящее время невысока (Finelli, 2005). Это обусловлено более четким скринингом донорской крови на наличие инфекции и низкой потребностью в гемотрансфузиях из-за доступности эритропоэтина. Тем не менее вспышки гепатита В имели место в нескольких гемодиализных отделениях. Все пациенты на гемодиализе подлежат вакцинации против гепатита В при отсутствии противопоказаний. Но следует отметить, что лишь у 50–60% вакцинированных пациентов развивается ответ с достаточной выработкой защитных антител. Оптимальные схемы вакцинации описываются ниже.

б. Пациенты на перитонеальном диализе. В данной группе риск инфицирования гепатитом В низкий; тем не менее инфекция может передаваться через контакт с удаляемым из брюшной полости раствором.

2. Клиническая картина. Инфекция HBV у пациентов на диализе в основном протекает бессимптомно. Единственная жалоба – это общее недомогание. Появление видимой желтухи редко. Единственным проявлением инфекции может быть умеренное (в 2–3 раза) повышение аспарагиновой (АСТ) или аланиновой (АЛТ) трансаминаз в сыворотке крови. Уровни билирубина и щелочной фосфатазы могут оставаться нормальными или быть слегка повышенными.

3. Хронический гепатит В. Инфекция гепатита В у диализных больных часто протекает замедленно и в 50% случаев переходит в хроническое, HbsAg-позитивное состояние. Развитие клинически значимого персистирующего (или активного) гепатита нехарактерно. Риск развития такой формы выше у пациентов с высоким уровнем ферритина. Лечение показано для HbsAg-положительных пациентов с признаками вирусной репликации и нарушением уровня трансаминаз, предпочтительно в сочетании с гистологией печени. Уровень от 4 до 5 $\log_{10}$ копий/мл HBV ДНК обычно считается пороговым для начала лечения. Важно понимать, что е-антиген вируса гепатита В (HBeAg) может быть отрицательным, несмотря на активность заболевания. Для лечения хронического гепатита В применяют интерферон, ламивудин, адефовир или энтекавир. Энтекавир рекомендуют для диализных пациентов как препарат выбора первой линии терапии. Дозы противовирусных препаратов должны корректироваться в соответствии со степенью нарушения функции почек. Дозы ламивудина, адефовира и энтекавира составляют 100, 10 и 0,05 мг в день для приема внутрь соответственно. С учетом побочных эффектов интерферона для пациентов на диализе нуклеотидные или нуклеозидные аналоги являются лучшим выбором.

4. Регулярное обследование. При поступлении в амбулаторный гемодиализный центр или отделение стационара пациентам должен быть выполнен анализ на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), поверхностные антитела (anti-HBs) и на ядерные антитела (anti-HBcor). HBsAg должен затем проверяться ежемесячно у всех пациентов, восприимчивых к гепатиту В, включая пациентов, не ответивших на вакцинацию; титр anti-HBs антител следует определять ежегодно. Скрининг ПЦР вируса гепатита В обязателен у пациентов с положительным HBsAg и может быть показан при наличии anti-HBcor, но отрицательным HBsAg и anti-HBs, так как такие пациенты изредка могут быть заразными.

ТАБЛИЦА
35.1

Профилактика инфекций в центрах гемодиализа

1. Общие меры предосторожности для персонала и пациентов
 - a. Обследование на HBsAg и HBsAb (см. текст)
 - b. Изоляция HBsAg-позитивных пациентов (не требуется при ВИЧ-инфекции и гепатите С)
 - c. Дезинфекция поверхностей диализных аппаратов и обработка загрязненных кровью / биологическими жидкостями поверхностей 1% раствором гипохлорита натрия (хлорсодержащими растворами)
 - d. Запрет на повторное использование диализаторов у HBsAg-позитивных пациентов
 - e. Универсальные меры предосторожности (см. ниже)
 - f. Протокол при контакте с инфицированным материалом (см. ниже)
2. Универсальные меры предосторожности
 - a. Персонал должен носить водонепроницаемую одежду
 - b. Использовать перчатки, когда существует вероятность контакта с кровью или биологическими жидкостями
 - c. Менять перчатки и мыть руки после работы с каждым пациентом
 - d. Необходимо использовать защитные очки и щитки при опасности разбрызгивания крови (например, при подключении или отключении пациента, замене элементов контура крови)
 - e. Не закрывать колпачками использованные иглы, сразу же выбрасывать их в специальный контейнер для острых предметов
3. При контакте с кровью пациента
 - a. Обследование на HBsAg и HBsAb спустя 6 недель после инцидента
 - b. Обследование на ВИЧ (требуется согласие работника) сразу после случая и спустя 6 недель и 6 месяцев
 - c. Если пациент HBsAg-позитивен или не обследован, показано введение иммуноглобулина
 - d. Проверить пациента на ВИЧ (информировать пациента; его согласие на обследование не требуется)

5. Профилактика

- a. **Ограничение возможности контакта с вирусом.** Эпидемиологические мероприятия должны быть направлены на снижение риска инфицирования гепатитом В, как среди пациентов, так и среди персонала диализного отделения. В табл. 35.1 перечислены необходимые меры предосторожности. Некоторые центры рекомендуют домашний гемодиализ или перитонеальный диализ пациентам с антигеном вируса гепатита В, чтобы снизить возможность заражения других больных или персонала.
- b. **Вакцинация.** См. раздел V ниже.
- c. **Иммуноглобулин против гепатита В.** Должен назначаться после любого контакта с биологическими жидкостями человека, инфицированного вирусом гепатита В.
- c. **Гепатит С.** Частота обнаружения антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) у диализных пациентов выше, чем в здоровой популяции. По последним данным, 8–10% диализных пациентов США имеют антитела к вирусу гепатита С. Распространенность HCV в мире варьирует от 1 до 63%. Вместе с тем существует значительная разница в практике обследования на вирус гепатита С между различными диализными центрами (Meyers, 2003). Высокий уровень частоты новых случаев и распространенности данной инфекции среди диализных пациентов связан с несколькими факторами риска, такими как количество гемотрансфузий, длительность диализа, модальность диализа (риск ниже у

пациентов на перитонеальном диализе), наличие в анамнезе трансплантации почки или злоупотребление внутривенными наркотиками. С тех пор как в начале 1990-х годов появились тесты на HCV, уровень инфицированности вирусом гепатита С среди диализных пациентов в США существенно не изменился. В настоящее время нет подтверждений, что совместное использование гемодиализных аппаратов для всех, без разделения на чистых и инфицированных пациентов, применения определенного типа диализной мембраны или повторное использование диализаторов являются факторами риска. Поэтому центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC¹) не рекомендует выделение отдельных аппаратов, изоляцию пациентов или запрещение реюза у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Однако наблюдения показывают как большую частоту новых случаев гепатита С в отделениях с более высокой распространенностью вируса гепатита С, так и снижение количества пациентов с вирусом гепатита С в отделениях, которые проводят профилактические меры инфекционного контроля; поэтому в диализных отделениях с высокой распространенностью HCV-инфекции изоляция HCV-позитивных пациентов, использование отдельных аппаратов и ограничение реюза может быть оправдано (Agarwal, 2011). CDC рекомендует обследовать всех диализных больных на наличие анти-HCV-антител при поступлении, а пациентов с отрицательными тестами на антитела к HCV – каждые полгода.

Частота положительного теста анти-HCV-ат среди персонала диализных отделений не выше, чем в популяции (0–6%). Профилактика иммуноглобулином и/или интерфероном альфа после контакта с гепатитом С для медицинских работников не рекомендуется.

Течение гепатита С у диализных пациентов определить трудно, поскольку не было крупных исследований, при которых выполнялась бы биопсия печени. Взаимосвязь между ферментами печени (например, АЛТ) и тяжестью гистологии очень слабая. Многофакторный анализ показал повышение риска смерти у пациентов, инфицированных гепатитом С, с увеличением смертности от цирроза и рака печени.

До недавнего времени (Gentile, 2014) возможности лечения были ограничены. Лечение интерфероном альфа приводит к снижению уровня трансаминаз и улучшению результатов гистологии печени у большинства пациентов, с устойчивым ответом примерно у 40% пациентов, уровень ответа сравним с таковым у пациентов без заболевания почек. Тем не менее частота побочных эффектов значительна. Основные из них – миалгия, головная боль, утомляемость и депрессия, но были зарегистрированы и более серьезные побочные эффекты, включая супрессию костного мозга, панкреатит, сердечную недостаточность и лимфомы. Следовательно, соотношение выгоды и риска у диализных пациентов остается неясным. При терапии интерфероном (IFN- α 2a) и пегилированным интерфероном (IFN) излечение в данной популяции наступает от 30 до 50%. Добавление к лечению рибавирина может увеличить этот процент, но препарат плохо переносится пациентами с терминальной почечной недостаточностью (Esforzado and Campistol, 2012). Рибавирин выводится из организма почками и вызывает дозозависимый гемолиз, поэтому его следует применять у диализных пациентов крайне осторожно и в сниженной дозе.

¹ CDC – Centers for Disease Control and Prevention

Лечение гепатита С в настоящее время должно рассматриваться только для пациентов с серьезным заболеванием печени и с вероятностью длительного выживания, особенно у пациентов, которым планируется трансплантация. Недавний проведенный метаанализ показал, что доза интерферона ($\geq 3 \times 10^6$ трижды в неделю), лечение ≥ 6 месяцев, завершение полного курса лечения, снижение базового уровня РНК вируса гепатита С, принадлежность к женскому полу и ранний вирусологический ответ являются предвестниками устойчивого вирусологического ответа (Gordon, 2009). KDIGO 2008 года рекомендует применять монотерапию со стандартным интерфероном, т. е. доза с корректировкой на скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Возможная схема составляет 3 млн единиц интерферона α -2b, назначаемого подкожно 3 раза в неделю, в течение от 6 до 12 месяцев (при хорошей переносимости), со тщательным мониторингом побочных эффектов.

Появление в последние годы новых препаратов и схем без интерферона с использованием комбинации противовирусных препаратов прямого действия, таких как даклатасвир, асунапревир, дасабувир, софосбувир и АВТ-450/г-омбитасвир с рибавирином или без него значительно повысили шансы излечения от гепатита С у недиализных пациентов (Chung and Baumert, 2014; Gentile, 2014). Опыт применения этих новых комбинаций препаратов у диализных пациентов пока крайне мал, хотя многие из них выводятся преимущественно печенью. Потребуется какое-то время, чтобы узнать, как и в какой степени эти новые многообещающие противовирусные препараты против гепатита С можно использовать для пациентов с ТХПН.

- D. **Цитомегаловирус (ЦМВ) и мононуклеоз.** Эти вирусные инфекции могут имитировать гепатит В или С, но встречаются у диализных пациентов редко.
- E. **Грипп.** Диализные пациенты подвержены развитию осложнений во время инфекции гриппа и должны вакцинироваться. Использование противовирусных средств для профилактики гриппа и лечения обсуждается ниже.
- F. **Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)**
 1. **Заболеваемость и распространенность.** Распространенность ВИЧ-инфекции у диализных пациентов повышается, но только не намного больше, чем в общей популяции. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией пациентов с ТХПН в США остается стабильной. И частота, и распространенность, выше в крупных городских округах, обслуживающих различные меньшинства.
 2. **Клинические проявления.** ВИЧ-положительные диализные пациенты могут переносить инфекцию бессимптомно или с развернутым синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Поражение почек при СПИДе само по себе может приводить к почечной недостаточности. С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов заметно улучшился, поэтому многие ВИЧ-позитивные пациенты без других клинических проявлений могут годами жить на диализе.
 3. **Скрининг.** Мнения относительно того, должны ли ВИЧ-положительные диализные пациенты с клиническими проявлениями болезни регулярно обследоваться на ВИЧ, противоречивы. CDC не рекомендует такое обследование в качестве рутинного теста. Тем не менее некоторые диализные центры (особенно те, которые лечат популяцию с высоким риском) проводят обследование на ВИЧ-инфекцию. Необходим сбалансированный подход к проблеме соблюдения конфиденциальности и наличия риска для других пациентов и персонала.

4. **Диализ у ВИЧ-положительных пациентов.** Согласно рекомендациям CDC, наличие ВИЧ-инфекции не должно влиять на выбор между гемодиализом и перитонеальным диализом. Однако диализ в домашних условиях уменьшает риск для других пациентов и для персонала. Перитонеальный диализат от ВИЧ-положительных пациентов рассматривается как инфицированный, и обращаться с ним надо соответственно. При выборе гемодиализа, согласно рекомендациям CDC, нужно следовать обычным мерам предосторожности при работе с жидкостями тела инфицированного пациента, как и при обычном диализе. CDC не рекомендует выделение отдельных диализных аппаратов для ВИЧ-инфицированных больных, повторное использование диализаторов также не запрещено.

Часть диализных центров считают рекомендации CDC слишком либеральными и лечат ВИЧ-инфицированных пациентов так же, как и пациентов с положительным HBs-антигеном (см. табл. 35.1). Медицинские работники, заразившиеся ВИЧ-инфекцией при контакте кожи или слизистой оболочки с ВИЧ-инфицированной кровью, недооценивали важность соблюдения универсальных мер безопасности при проведении диализа.

V. ВАКЦИНАЦИЯ. У диализных пациентов антительный ответ на ряд часто используемых вакцин является субоптимальным. Тем не менее вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита показана почти всем диализным больным. В табл. 35.2 дается перечень основных вакцин и рекомендуемая частота их введения. Для всех вакцин, кроме гепатита В, дозы идентичны применяемым в общей популяции.

- A. Вакцинация против гепатита В.** Все диализные пациенты, за исключением HbsAg-положительных и тех, у кого имеются антитела к anti-Hbs, должны вакцинироваться против гепатита В. Для повышения шанса успешной вакцинации доза вакцины против гепатита В у диализных пациентов должна быть удвоена. Рекомендуется дополнительная доза, если есть снижение титра антител ниже 10 мМЕ/мл. В качестве первичной иммунизации рекомендуется серия из четырех внутримышечных инъекций 40 мкг HbsAg с интервалами в 0, 1, 2 и 6 месяцев в дельтовидную мышцу. Инъекция в ягодичную мышцу не рекомендуется, так как при этом антительный ответ снижен и происходит утрата антител в период от

35.2

Профилактические прививки, рекомендуемые для диализных пациентов

Вакцина	Частота назначения
Грипп А и В	Ежегодно
Столбняк, дифтерия	Бустеры каждые 10 лет
Пневмококк	Ревакцинация зависит от антительного ответа
Гепатит В	При первой вакцинации назначают в общей сложности четыре двойные дозы, каждая инъекция распределяется в левую и правую дельтовидные мышцы Требования к ревакцинации пока не известны, но она рекомендуется, если есть снижение титра антител (см. текст)

6 месяцев до года после иммунизации (как в общей популяции, так и у больных с уремией).

В целом процент успешной вакцинации против гепатита В у диализных пациентов ниже, чем в общей популяции, и составляет, по сообщениям, 50–60%. В некоторых случаях отсутствие ответа на вакцинацию можно связать с введением вакцины в ягодичную мышцу или с тем, что режим вакцинации не был завершен. Использование адъювантных вакцин и вакцин, вводимых внутримышечно, продолжает изучаться (Fabrizi, 2011).

IV. ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ. В табл. 35.3 дается перечень рекомендуемых доз наиболее часто используемых противомикробных, противогрибковых и противовирусных препаратов у пациентов на интермиттирующем гемодиализе и перитонеальном диализе. Из-за повышенного выведения при продленных методиках заместительной почечной терапии (CRRT) оптимальные дозы противомикробных препаратов при CRRT отличаются от традиционных диализных доз. Дополнительные рекомендации доз препаратов при CRRT даны в главе 15.

A. Пенициллин. Большинство пенициллинов в норме выводятся почками (40–80%) и умеренно удаляются при гемодиализе и перитонеальном диализе. Поэтому рекомендуется снижение дозы препарата у диализных больных и введение препаратов после процедуры. С практической точки зрения нет необходимости в дополнительной дозе после диализа, однако график введения препарата должен быть составлен таким образом, чтобы очередная доза вводилась непосредственно по окончании диализа. Исключениями для этого общего правила являются 2 препарата: нафциллин и оксациллин; поскольку они выводятся как печенью, так и почками, уменьшение дозы не требуется, если не нарушена функция печени. Учитывая высокий терапевтический индекс пенициллинов, мониторинг их содержания в сыворотке крови, как правило, не требуется.

Амоксициллин-клавуланат, тикарциллин-клавуланат, пиперациллин-тазобактам и ампициллин-сульбактам являются примерами пенициллинов в сочетании с ингибиторами β-лактамазы. Ингибиторы β-лактамазы замедляют распад β-лактамов бактериями с устойчивостью к пенициллину. Ингибитор β-лактамазы в этих комбинированных препаратах может иметь увеличенный период полувыведения при терминальной хронической почечной недостаточности. Ингибитор β-лактамазы клавуланат часто комбинируют с амоксициллином или тикарциллином. При почечной недостаточности период полувыведения клавуланата увеличивается с 0,75 до приблизительно 5,0 часов, но клавуланат диализируется. Дозы антибиотиков, рекомендованные в табл. 35.3, обычно такие же, как и комбинация противомикробных препаратов и клавуланата.

Тикарциллин в Соединенных Штатах и в Великобритании применяют в сочетании с клавуланатом. Рекомендваемая доза тикарциллина–клавуланата для пациентов на ГД составляет 2 грамма компонента тикарциллина каждые 12 часов; с добавлением 3,1 грамма (тикарциллин + клавуланат) после каждой процедуры. Можно чередовать 2 грамма каждые 8 часов без дополнительной дозы для тяжелых инфекций (Heinz, 2009). При продленных процедурах заместительной почечной терапии тикарциллин–клавуланат нельзя назначать с интервалами, превышающими 8 часов. Компонент клавуланата выводится печенью, и увеличение интервала более 8 часов может привести к потере подавления беталактамазы. У пациентов с массой тела менее 60 кг доза тикарциллина–клавуланата должна соответствовать массе тела.

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Антибиотики							
<i>Пенициллиновые</i>							
Амоксициллин п/о	250–500 мг каждые 8 ч	0,7–1,4	7–21	50–80	250–500 мг каждые 24 ч	ДПД	250–500 мг каждые 12 ч
Ампициллин в/в	1–2 г каждые 4–6 ч	1–1,8	7–20	50–80	1–2 г каждые 12–24 ч	ДПД	250 мг каждые 12 ч
Ампициллин/сульбактам в/в	1,5–3 г каждые 6 ч	См. ампициллин			1,5–3 г каждые 12–24 ч	ДПД	3 г каждые 24 ч
Диклоксациллин п/о	125–500 мг каждые 6 ч	0,6–0,8	1,3	95–100	250 мг каждые 6 ч	Нет	Та же
Нафциллин в/в	1–2 г каждые 4 ч	0,5–1	1,2	100	1–2 г каждые 4 ч	Нет	Та же
Оксациллин в/в	0,5–1 г каждые 4–6 ч	0,3–1	0,3–1,0	95–100	0,5–1,0 г каждые 4–6 ч	Нет	Та же
Пенициллин G в/в, в/м ^c	0,5–4 ед. каждые 4 ч	0,5–0,84	3,3–5,1	25–50	0,5–1 ед. каждые 4–6 ч или 1–2 ед. каждые 8–12 ч	ДПД	Та же
Пенициллин V п/о	250 мг каждые 6 ч	0,5	4,0	50	250 мг каждые 12 ч	Нет	Та же
Пиперациллин в/в	3–4 г каждые 4–6 ч	1,0	3,3–5,1	50–70	2 г каждые 8 ч	1 г	3–4 г каждые 8 ч

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения			Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты				
		(часы)						
Пиперацillin/тазобактам в/в	3,375–4,5 г каждые 6–8 ч	См. пиперацillin				2,25 г каждые 12 ч, для взрослых пациентов 2,25 г каждые 8 ч	0,75 г	Та же
Тикарциллин/клавуланат в/в	3,1 г каждые 4–6 ч	1,1	12	50–80	2 г (тикарциллин) каждые 12 ч или 2 г каждые 8 ч без дополнительной дозы		3,1 г	3,1 г каждые 12 ч
Цефалоспорины								
Цефаклор п/о	0,25–0,5 г каждые 8 ч	0,5–1	2,8	50–80	250 мг каждые 12 ч	250 мг		Та же
Цефадроксил п/о	0,5–1 г каждые 12 ч	1,4	22	25–50	1–2 г каждые 36 ч	0,5–1 г		Та же
Цефазолин в/в, в/м	1–2 г каждые 8 ч	2	40–70	50–80	0,5–1 г каждые 24 ч или 1–2 г каждые 48–72 ч	0,5–1 г		0,5 мг каждые 12 ч
Цефдинир п/о	600 мг в сутки или 300 мг каждые 12 ч	1,7	?	?	300 мг каждые 48 ч	300 мг		?
Цефепим в/в	1–2 г каждые 8–12 ч	2	13,5	25	1 г каждые 24 ч в 1-й день, затем 1–2 г каждые 48–72 ч или 2 г 3 р/нед.	ДПД		1–2 г каждые 48 ч

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Цефотаксим в/в	1–2 г каждые 4–12 ч	1–1,5	15–35	50	1–2 г каждые 24 ч	ДПД	1 г каждые 24 ч
Цефотетан в/в, в/м	1–2 г каждые 12 ч	3–5	13–25	80–95	0,25–0,5 г каждые 24 ч в дни между диализами	1 г	1 г каждые 24 ч
Цефокситин в/в, в/м	1–2 г каждые 6–8 ч	0,6–1	13–23	15	0,5–1 г каждые 12–48 ч	1–2 г	1 г каждые 24 ч
Цефподоксим п/о	100–400 мг каждые 12 ч	2,2	9,8	25	100–400 мг 3 р/нед.	ДПД	100–400 мг каждые 24 ч
Цефпрозил п/о	500 мг каждые 24 ч, или 250–500 мг каждые 12 ч, или 250 мг в день	1,3	6,0	45	250 мг каждые 24 ч	ДПД	?
Цефтаролин в/в	600 мг каждые 12 ч	2,7	?	33	200 мг каждые 12 ч	ДПД	?
Цефтазидим в/в, в/м	2 г каждые 8 ч	1–2	13–25	0–50	0,5–1 г каждые 24 ч или 1–2 г каждые 48–72 ч	1 г ^d	Доза 1 г, затем 500 мг каждые 24 ч
Цефтибутен п/о	400 мг каждые 24 ч	2	13–22	25–50	400 мг или 9 мг/кг (после каждой процедуры диализа)	ДПД	?
Цефтриаксон в/в	1–2 г каждые 12–24 ч	5–9	12–16	100	1–2 г каждые 12–24 ч	Нет	Та же
Цефураксим в/в	0,75–1,5 г каждые 8 ч	1–2	17	75	0,75–1,5 г каждые 24 ч	ДПД	Та же

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Цефуроксим п/о	250–500 мг каждые 12 ч	1–2	17	33	?	?	?
Цефалексин п/о	0,25–1,0 г каждые 6 ч	0,5–1,2	30	50–80	250 мг каждые 12–24 ч	ДПД	Та же
Карбапенемы/монобактамы							
Азтреонам в/в	1–2 г каждые 6–8 ч	1,7–2,9	6–8	50–80	Доза нагрузки 0,5; 1 или 2 г, затем 0,25–0,5 г каждые 6–8 ч; или 500 мг каждые 12 ч	Для тяжелых инфекций 125–250 мг после диализа	Та же
Дорипенем в/в	500 мг каждые 8 ч	1,0	18	48	250 мг каждые 24 ч, для пациентов с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 500 мг каждые 12 ч (в 1-й день), затем 500 мг каждые 24 ч	?	?
Эртапенем в/в, в/м	1 г каждые 24 ч	40	>4,0	50	500 мг каждые 24 ч	150 мг ^г	500 мг каждые 24 ч
Имипенем/циластин в/в, в/м	0,5 г каждые 6 ч	1,0	4	50	250–500 мг каждые 12 ч	ДПД	Дозировка по весу
Меропенем в/в	0,5–2 г каждые 8 ч	1–1,5	6–8	25	500 мг каждые 24 ч	ДПД	0,5–2 г каждые 24 ч

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремий ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремий	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Фторхинолоны							
Ципрофлоксацин в/в	400 мг каждые 12 ч	3–5	6–9	90–100	200–400 мг каждые 24 ч	?	?
Ципрофлоксацин п/о	IR 500–750 мг каждые 12 ч; ER 500–1000 мг каждые 24 ч	3–5	6–9	90–100	IR 250–500 мг каждые 24 ч; ER 500 мг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Гемифлоксацин п/о	320 мг каждые 24 ч	4–12	>7		160 мг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Левифлоксацин в/в, п/о	750 мг каждые 24 ч	6–8	76	25	750 мг однократно, затем 500 мг каждые 48 ч	ДПД	Та же
Моксифлоксацин в/в, п/о	400 мг каждые 24 ч	8–15 (в/в), 12–16 (п/о)	9–16	100	400 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Офлоксацин в/в, п/о	200–400 мг каждые 12 ч	4–5, затем 20–25	28–37	25	100–200 мг каждые 24 ч	ДПД	300 мг каждые 24 ч
Аминогликозиды							
Амикацин в/в	5–7,5 мг/кг каждые 12 ч	1,4–2,3	28–86	80	См. текст	См. текст	См. текст
Гентамицин в/в	1–25 мг/кг каждые 8–12 ч	1,5–3	36–70	50	См. текст	См. текст	См. текст

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Неомицин п/о	0,5–2 г каждые 6–8 ч	Избегать при почечной недостаточности					
Стрептомицин в/м	15–30 мг/кг каждые 24 ч	5	30–80	15	7,5–15 мг/кг 3 р/нед., в дни диализа	ДПД	См. текст
Тобрамицин в/в	1–25 мг/кг каждые 8–12 ч	2–3	5–70	30–75	1–2 мг/кг каждые 48–72 ч	См. текст	См. текст
Макролиды и кетолиды							
Азитромицин в/в, п/о	500 мг каждые 24 ч в 1-й день, 250 мг каждые 24 ч на 4 дня	68–72	?	100	500 мг каждые 24 ч в 1-й день, 250 мг каждые 24 ч на 4 дня	Нет	Та же
Кларитромицин п/о	250–500 мг каждые 12 ч	3–7	?	50	250 мг каждые 12 ч	ДПД	?
Эритромицин в/в, п/о	250–500 мг каждые 6–12 ч	1,5–2	5–6	80–95	250–500 мг каждые 6–12 ч	Нет	Та же
Телитромицин п/о	800 мг п/о каждые 24 ч	10	15		600 мг каждые 24 ч	ДПД	?
Гликопептиды							
Телаванцин в/в	10 мг/кг каждые 24 ч	6,6–9,6	?	?	?	?	?
Ванкомицин в/в	15–20 мг/кг каждые 12 ч	5–11	200–250	<10	1 г каждые 4–7 дней	См. текст	См. текст

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Тетрациклины							
Демеклоцилин п/о	150 мг каждые 6 ч или 300 мг каждые 12 ч	Избегать при почечной недостаточности					
Доксицилин в/в, п/о	100–200 мг каждые 12–24 ч	12–15	18–25	100	100–200 мг каждые 12–24 ч	Нет	Та же
Миноцилин в/в, п/о	200 мг доза нагрузки, 100 мг каждые 12 ч	11–22	?	100	100 мг п/о каждые 12 ч	Нет	Та же
Тетрацилин п/о	250–500 мг каждые 6 ч	8–11	57–108	80–95	?	Нет	?
Нитроимидазолы							
Метронидазол в/в, п/о	500 мг каждые 6–8 ч	8	18–32	0–50	500 мг каждые 8–12 ч	ДПД	250 мг каждые 6–8 ч или 500 мг каждые 12 ч
Тинидазол п/о	2 г каждые 24 ч	13	11,1–14,7	100	2 г каждые 24 ч	1 г	?
Диаминопиримидины							
Пириметамин п/о	25–50 мг каждые 24 ч	80–95		100	25–50 мг каждые 24 ч	Нет	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Триметоприм (Т)/оксасолсульфамет (S) в/в, п/о	См. текст	8–10 (Т) 35 (S)	26 (Т) 50 (S)	50	См. текст	См. текст	См. текст
Противотуберкулезные							
Этамбутол п/о	15 мг/кг каждые 24 ч	2,5–3,6	7–15	50	15 мг/кг каждые 48 ч или 15 мг/кг 3 р/нед.	ДПД	Та же
Изониазид в/в, п/о	300 мг каждые 24 ч	0,5–1,5 (быстрые ацетилаторы) 2,5–3,6 (медленные ацетилаторы)	2,3 7–15	100 ^c	300 мг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Пиразинамид п/о	15–30 мг/кг/д	9–10	?	50	25–35 мг/кг 3 р/нед.	ДПД	?
Рифабутин п/о	300 мг каждые 24 ч	45	не проводил.	50	150 мг каждые 24 ч	?	?
Рифампицин в/в, п/о	600 мг каждые 24 ч	3,5	4,0	100	600 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Разные антибиотики							
Колистин	1,25–2,5 мг/кг каждые 12 ч	2–3	48–72		1,5 мг/кг каждые 24–48 ч	ДПД	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты				
		(часы)					
Клиндамицин п/о	150–450 мг каждые 6 ч	2–3; 3,4–5,1 (пожилые люди)	4,0	100	Та же	Нет	Та же
Клиндамицин в/в	600–900 мг каждые 8 ч	2,3; 3,4–5,1 (пожилые)	4,0	100	400–900 г каждые 8 ч	Нет	Та же
Дапсон п/о	50–100 мг каждые 24 ч	10–50		100	Профилактика пневмоцистной пневмонии 50 мг каждые 12 ч	ДПД	?
Даптомицин в/в	4–6 мг/кг каждые 24 ч	8–9	30	50	4–6 мг/кг каждые 48 ч ¹ или 6 мг/кг 3 р/нед., после диализа	ДПД	Та же
Линезолид в/в, п/о	600 мг каждые 12 ч	4–5	6–8	70	600 мг каждые 12 ч	ДПД	Та же
Метенамин п/о	1 г каждые 6 ч (манделат) 1 г каждые 12 ч (гиппурат)	Избегать при почечной недостаточности					
Нитрофурантоин п/о	50–100 мг каждые 6 ч	Избегать при почечной недостаточности					

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Квинопристин/дальфопристин в/в	7,5 мг/кг каждые 8–12 ч	1,3–1,5	?	100	7,5 мг/кг каждые 8–12 ч	Нет	Та же
Спектиномицин в/м	2–4 г однократно	1,2–2,7	4,7–29,3	50	2–4 г однократно	Нет	Та же
Противовирусные							
Ацикловир в/в	5–10 мг/кг каждые 8 ч	3,0	19,5	15–20	2,5–5 мг/кг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Ацикловир п/о	200–800 мг 5 р/день	3,0	19,5	15–20	200 мг каждые 12 ч	ДПД	Та же
Амантадин п/о	100 мг каждые 12 ч	24	168–240	<10	200 мг каждую нед. ^д	Нет	Та же
Боцепревир	300 мг 3 р/день	3	3	100	300 мг 3 р/день	Нет	Та же
Цидофовир в/в	5 мг/кг еженедельно	Противопоказано при клиренсе креатинина ≤55 мл/мин или креатинине в сыворотке >1,5 мг/дл					
Фамцикловир п/о	125–500 мг каждые 8–12 ч	2–4	3–24	25	125–250 мг 3 р/нед.	ДПД	?
Фоскарнет в/в	60 мг/кг каждые 8 ч на 3 нед., затем 90–120 мг/кг каждые 24 ч	3,0	?	50–100	45–90 мг/кг 3 р/нед.	ДПД	?
Ганцикловир в/в	5 мг/кг/д каждые 12–24 ч	1,7–5,8	5–28	25	0,625–1,25 мг/кг/доза 3 р/нед.	ДПД	Та же

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Озельтамивир п/о	75 мг 2 р/день	6–10	Нет данных	<20	75 мг 3 р/нед.	ДПД	30 мг каждые 7 дней
Рибавирин п/о	800–1200 мг две разделенные дозы ежедневно	24 (капсулы), 120–170 (таблетки)	?	50	200 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Римантадин п/о	100 мг каждые 12 ч	25	40	50	100 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Валацикловир п/о	1–2 г каждые 8–12 ч	3,0	14	16	500 мг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Валганцикловир п/о	900 мг каждые 12–24 ч	Избегать у пациентов на гемодиализе					
Зинамивир п/о	10 мг 2 р/день	2,5–5	18,5	100	10 мг 2 р/день	Нет	Та же
Антиретровирусные препараты							
Абакавир п/о	300 мг каждые 12 ч или 600 мг каждые 24 ч	1–1,5	?	100	300 мг каждые 12 ч	Нет	?
Адефовир п/о	10 мг каждые 24 ч	7,5	15	10–30	10 мг каждые 7 дней	ДПД	?
Атазанавир п/о	300–400 мг каждые 24 ч	7,0	?	97,9	300 мг каждые 24 ч ^h	?	?
Дарунавир	800 мг каждые 24 ч	15	?	43	?	?	?
Делавердин п/о	400 мг каждые 8 ч	5,8	?	100	?	?	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты				
		(часы)					
Диданозин п/о	25–60 кг: 200 мг каждые 24 ч; >60 кг: 400 мг каждые 24 ч	1,3–1,5	2,5–5	65–80	<60 кг: капсулы не рекомендуются; >60 кг: 25 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Энтекавир п/о	0,5–1 мг каждые 24 ч	128–149	?	87	0,05–0,1 мг каждые 24 ч	ДПД	Та же
Эфавиренц п/о	600 мг каждые 24 ч	40–55	?	100	?	?	?
Элвитегравир/ кобистат/ эмтрицитабин/ тенофовир п/о	1 таблетка каждые 24 ч	4–13	?	?	Избегать у пациентов на диализе		
Энфувиртид п/к	90 мг каждые 12 ч	3,8		100	90 мг каждые 12 ч	Нет	?
Эмтрицитабин п/о	Капсулы 200 мг каждые 24 ч; Раствор 240 мг каждые 24 ч	10	>10	70	Капсулы 200 мг каждые 96 ч; Раствор 60 мг каждые 24 ч	ДПД	?
Фосампренавир п/о	1400 мг каждые 24 ч	7,7	?	?	1400 мг каждые 24 ч		?
Индинавир п/о	800 мг каждые 8 ч	1,4–2,2	?	100	?	?	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты				
		(часы)					
Ламивудин п/о	150 мг каждые 12 ч или 300 мг каждые 24 ч	3–7	15–35	76	50 мг LD, затем 25 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Лопинавир/ ритонавир п/о (1 таблетка = 200 мг лопинавир и 50 мг ритонавир)	2 таблетки каждые 12 ч	3,67		100	2 таблетки каждые 12 ч	Нет	?
Маравирок п/о	300 мг каждые 12 ч	14–18	?	100	300 мг каждые 12 ч	?	?
Нелфинавир п/о	1250 мг каждые 12 ч или 750 мг каждые 8 ч	3,5–5	?	100	1250 мг каждые 12 ч	?	Та же
Невирапин п/о	200 мг каждые 12 ч	25–30	?	56	?	200 мг	?
Ралтегравир п/о	400 мг каждые 12 ч	9	?	100	400 мг каждые 12 ч	ДПД	?
Рилпивирин п/о	25 мг каждые 24 ч	50	?	100	25 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Ритонавир п/о	600 мг каждые 12 ч	3–5	?	100	?	?	?
Саквинавир	1000 мг 2 р/день со 100 мг ритонавира 2 р/день	13	?	100	?	?	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения			Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты	Диализные пациенты			
		(часы)		Доза (в % от обычной)			
Ставудин п/о	≥60 кг: 40 мг каждые 12 ч; <60 кг: 30 мг каждые 12 ч	1,6	1,55–5,4	69	≥60 кг: 20 мг каждые 24 ч; <60 кг: 15 мг каждые 24 ч	ДПД	?
Телапревир п/о	1125 мг каждые 12 ч	4–11			?	?	?
Телбивудин п/о	600 мг каждые 24 ч	40–49	?		600 мг каждые 96 ч	ДПД	?
Тенофовир п/о	300 мг каждые 24 ч	17	?	90?	300 мг каждые 7 дней	ДПД	?
Типранавир п/о	500 мг каждые 12 ч	5,5–6	?	100	500 мг каждые 12 ч	?	?
Зидовудин п/о	300 мг каждые 12 ч	1,0	1,4	См. текст	100 мг каждые 6–8 ч		Та же
Противогрибковые							
Амфотерицин В комплекс сульфата холестерина (Амфотек)	3–4 мг/кг/день	28	?	100	?	?	?
Комплекс липидный амфотерицин В (Абельцет) в/в	5 мг/кг каждые 24 ч	173 (после множественных доз)	?	100	5 мг/кг каждые 24 ч	Нет	Та же

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты				
		(часы)					
Амфотерицин В липосомный (Амбизом) в/в	3–6 мг/кг каждые 24 ч	7–10 (после однократной 24-часовой интервальной дозы)	?	100	3–6 мг/кг каждые 24 ч	Нет	Та же
Анидулафунгин в/в	100–200 мг 1-й день, затем 50–100 мг каждые 24 ч	40–50	?	100	100–200 мг 1-й день, затем 50–100 мг каждые 24 ч	Нет	?
Каспофунгин в/в	70 мг LD, 50 мг каждые 24 ч	9–11	?	100	70 мг LD, 50 мг каждые 24 ч	Нет	Та же
Флуконазол в/в, п/о	150–800 мг каждые 24 ч	30	?	100	200–800 мг каждые 24 ч	ДПД	?
Флуцитозин п/о	50–150 мг/кг/день разделенными дозами каждые 6 ч	2–5	75–200	10–25	37,5 мг/кг каждые 24–48 ч	ДПД	0,5–1,0 г каждые 24 ч
Гризеофульвин п/о (микроразмер)	500 мг каждые 24 ч	9–24	?	100	?	?	?
Гризеофульвин п/о (ультрамикроразмер)	375–750 мг каждые 24 ч	9–24	?	100	?	?	?

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^а	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^б
		Пациенты без уремии	Диализные пациенты				
		(часы)					
Итраконазол п/о в капсулах	200–600 мг ежедневно разделенными дозами	21	?	100	200–400 мг ежедневно разделенными дозами	Нет	?
Итраконазол п/о в суспензии	100–200 мг каждые 24 ч	21	?	100	?	?	?
Кетоконазол п/о	200–400 мг каждые 24 ч	8,0	8,0	100	200–400 мг каждые 24 ч	Нет	?
Микафунгин в/в	50–150 мг каждые 24 ч	11–21	?	100	50–150 мг каждые 24 ч	Нет	?
Позаконазол п/о (таблетки с медленным высвобождением)	300 мг каждые 12 ч или каждые 24 ч	26–31	?	100	300 мг каждые 12 ч или каждые 24 ч	Нет	?
Позаконазол п/о, в суспензии п/о	100–400 мг каждые 12 ч или каждые 24 ч, или 200 мг каждые 8 ч (зависит от показаний)	20–66	?	100	100–400 мг каждые 12 ч или каждые 24 ч, или 200 мг каждые 8 ч	Нет	?
Позаконазол в/в	300 мг каждые 12–24 ч	Не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин или < 18 лет					
Тербинафин п/о	250 мг каждые 24 ч	Не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин					
Вориконазол в/в	6 мг/кг каждые 12 ч LD, 4 мг/кг каждые 12 ч	Не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин					

Препарат	Обычная доза при отсутствии уремии ^a	Период полувыведения		Доза (в % от обычной)	Обычная доза у диализных пациентов	Дополнительная доза после гемодиализа	Доза при перитонеальном диализе (ПАПД) ^b
		Пациенты без уремий	Диализные пациенты				
		(часы)					
Вориконазол п/о	≥40 кг: 200 мг каждые 12 ч; <40 кг: 100 мг каждые 12 ч	Переменный и дозозависимый		100	≥40 кг: 200 мг каждые 12 ч; <40 кг: 100 мг каждые 12 ч	Нет	Та же

ДПД — не требуется введения дополнительной дозы, но в дни гемодиализа по плану препарат вводится после ГД. IR — интервенционная радиология; ER — интенсивная терапия; п/к — подкожно;

п/о — перорально; в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно;

^a — обычные дозы, рекомендуемые для лечения умеренной и тяжелой инфекции

^b — так же, как и обычные дозы для диализных пациентов

^c — дозы с большой вариабельностью по показаниям

^d — продолжительный период полувыведения позволяет использовать дозы 3 раза в неделю после гемодиализа

^e — дополнительная доза может рассматриваться при начале лечения

^f — не требуется снижения дозы для пациентов с высокой способностью к ацетилированию

^g — лучше избегать длительного применения даже при мониторинговании сыровоточного уровня препарата

^h — рекомендуется только для пациентов, которых не лечили антиретровирусными препаратами, например, ритонавиром 100 мг один раз в день

ⁱ — если следующий планируемый диализ спустя 72 часа, добавить 9 мг/кг

^j — при введении <6 часов до гемодиализа дополнительно 150 мг после ГД

При почечной недостаточности тазобактам аккумулируется пропорционально пиперациллину, и доза должна соответствовать оптимальной дозе пиперациллина. При внутрибольничной пневмонии у пациентов на диализе пиперациллин-тазобактам вводят чаще (2,25 грамма каждые 8 часов). Пиперациллин-тазобактам выводится при всех видах CRRT. При продленной гемофильтрации (С-НF) рекомендуемая доза составляет 2,25–3,75 грамма каждые 6–8 часов, а при продленном гемодиализе (С-НD) доза немного выше – 2,25–3,75 грамма каждые 6 часов. Лечение резистентных микроорганизмов, таких как *Pseudomonas* (род подвижных, грамотрицательных, строго аэробных бактерий, возбудитель синегнойной инфекции), требует более высоких доз; и рекомендуется наращивать дозу на 4,5 грамма каждые 8 часов. При CRRT существует проблема аккумуляции тазобактама, с учетом его более низкого клиренса относительно пиперациллина, и использование только пиперациллина, особенно для С-НD-зависимых пациентов может уменьшить проблему. Ампициллин-сульбактам имеет схожие фармакокинетические свойства с пиперациллином-тазобактамом, и подбор дозы такой же.

- В. **Цефалоспорины.** Цефтриаксон является единственным цефалоспорином, который связывается с белками и метаболизируется печенью, поэтому не требуется корректировки дозы для диализных пациентов. Оставшиеся цефалоспорины выводятся преимущественно почками (30–96%), и большая часть диализируется в той или иной степени; поэтому для диализных пациентов почти всегда необходимо снижение дозы. Некоторые цефалоспорины длительного действия (например, цефазолин, цефтазидим) могут назначаться 3 раза в неделю (например, после каждого гемодиализа для пациентов на трехразовом ГД). У пациентов на интермиттирующем гемодиализе цефотетан назначается следующим образом: 25% от обычной дозы каждые 24 часа в междиализный промежуток и 50% от обычной дозы в день диализа.

Цефепим в высокой дозе 4 грамма в день применяют для лечения синегнойной инфекции *Pseudomonas* или других угрожающих жизни инфекций, чтобы максимально удлинить время выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) (Trotman, 2005). Доза цефепима 1 грамм каждые 8 часов достигает такой же стойкой концентрации, как и 2 грамма каждые 12 часов, при более низких затратах. Можно применять 2 грамма каждые 8 часов для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, с МИК ≥ 4 мг/л (Heintz, 2009). Цефтаролин – это новейший цефалоспорин пятого поколения и единственный цефалоспорин с активностью против золотистого стафилококка, резистентного к метициллину. Его применяют для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также для лечения внебольничной пневмонии. Подобно другим в своем классе он выводится почками и требует значительного снижения доз при ТХПН.

Цефалоспорин при продленном гемодиализе (С-НD) или при продленной гемодиализации (С-НDF) должен назначаться в дозе, как для пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин. Исследования подтверждают, что продленный гемодиализ не удаляет цефтазидим так же эффективно, как продленная гемофильтрация (Trotman, 2005). При ПГДФ цефтазидим назначают следующим образом: ударная доза 2 г, затем 3 г за 24 часа в/в непрерывного введения с поддержанием концентрации ≥ 4 раза МИК для чувствительной флоры (Heintz, 2009). Не все классы цефалоспоринов исследованы при продленных процедурах; однако можно экстраполировать дозы антибиотиков со схожими фармакокинетическими и молекулярными свойствами.

- С. Карбапенем/монобактамы.** Имипенем применяется в сочетании с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором фермента почечной дипептидазы, которая быстро разрушает имипенем. У пациентов с почечной недостаточностью циластатин аккумулируется более, чем имипенем. Период полувыведения циластатина увеличивается при почечной недостаточности с 1 часа до 15 часов, но циластатин диализируется. При продленной почечно-заместительной терапии (ППЗТ) рекомендуются дозы 250 мг каждые 6 часов или 500 мг каждые 8 часов; для более резистентных инфекций – увеличение дозы до 500 мг каждые 6 часов (Trotman, 2005).

Эртапенем, меропенем и дорипенем устойчивы к почечной деградации и не требуют сочетания с ингибитором дипептидазы. Эртапенем имеет широкий спектр действия, включая грамположительные, грамотрицательные и анаэробные бактерии. В отличие от других карбапенемов эртапенем не действует против *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Его преимущество – возможность применения один раз в сутки. При ХПН дозы должны быть уменьшены на 50%. Меропенем имеет схожее с имипенем/циластином действие, при CRRT рекомендуется 500–1000 мг каждые 12 часов. Дорипенем является самым новым карбапенемом, в течение 4-часового диализа выводится 52% препарата. Рекомендуемые дозы при интермиттирующем гемодиализе – 250 мг каждые 24 часа; при лечении *Pseudomonas* – 500 мг каждые 12 часов в первый день, а затем 500 мг каждые 24 часа.

Азтреонам является единственным монобактамным антибиотиком в своем классе, который действует только на грамотрицательную флору (включая *Pseudomonas*). Из-за стоимости препарата азтреонам является резервным для больных с реакцией в виде сыпи и на пенициллины, и на цефалоспорины, или для пациентов с аллергической реакцией немедленного типа (например, анафилаксия) на пенициллин. Для диализных больных нагрузочная доза 500 мг, 1 г, или 2 г, затем 25% от первоначальной дозы с обычным интервалом (каждые 6–8 часов). При тяжелых, угрожающих жизни инфекциях назначают 12,5% от первоначальной дозы после каждой процедуры диализа (дополнительно к поддерживающей дозе). Как альтернативный вариант азтреонам можно назначать диализным больным по 500 мг каждые 12 часов (Heintz, 2009).

- Д. Фторхинолоны.** Моксифлоксацин имеет лучший спектр против грамположительных патогенов (особенно *Streptococcus pneumoniae*) в сравнении с фторхинолонами предшествующих поколений. Большинство фторхинолонов могут назначаться как перорально, так и внутривенно. Моксифлоксацин является единственным антибиотиком в этой группе, который не требует корректировки дозы при гемодиализе или продленных методиках заместительной почечной терапии (ЗПТ). Левофлоксацин выводится при продленном гемодиализе (С-HD) и при продленной гемодиализации (С-HF), но не при интермиттирующем гемодиализе. Ципрофлоксацин при продленных методиках требуется в более высоких дозах. Ципрофлоксацин также считается пероральным препаратом длительного выведения, который назначается один раз в день, не является взаимозаменяемым с препаратами быстрого выведения и одобрен только для инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Датифлоксацин для перорального и внутривенного применения перестали выпускать в 2006 году в связи с риском тяжелой гипогликемии.
- Е. Колистиметаты.** Колистиметат (колистин) был вытеснен аминогликозидами 30 лет назад из-за риска дозозависимой нефро- и нейротоксичности. Данные послед-

них публикаций показывают, что частота острого почечного повреждения на фоне колистина может достигать 60% (Kubin, 2012). Однако колистин является одним из немногих препаратов, которые активны против мультрезистентной грамотрицательной флоры, например, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Это крупная молекула с высоким связыванием с тканями, и выведение ее диализом невелико. У пациентов с ожирением дозы рассчитываются исходя из идеальной массы тела, а рекомендованные дозы должны определяться на основе содержания колистина. При CRRT колистин назначают в дозе 2,5 мг/кг каждые 48 часов, однако в одной из публикаций отмечалось, что доза 2,5 мг/кг каждые 48 часов при скорости потока диализата 1 л/ч может быть недостаточной и что применение препарата с 24-часовым интервалом переносится хорошо. На основании фармакокинетического анализа при продленной гемодиализации (С-НФ) рекомендуется дозирование с 12-часовым интервалом (Li, 2005). Колистин также доступен в ингаляционной форме в виде небулайзера для применения при бронхоэктазии и легочной колонизации/инфекции у пациентов с муковисцидозом.

- Е. Аминогликозиды.** Процент почечной экскреции в норме составляет >90%, поэтому пациентам с дисфункцией почек требуется значительное увеличение интервала между дозами. Выведение аминогликозидов диализом около 50%, что требует дополнительного введения после процедуры или добавления аминогликозидов в перитонеальный раствор. Терапевтический индекс этих препаратов низкий, при этом основным риском для диализных больных является отовестибулярная токсичность. Встречается также потеря клинически значимой остаточной функции почек. Высокие дозы с большими интервалами введения также не рекомендованы для больных ТХПН. Дозирование всех видов аминогликозидов основано на идеальной массе тела, в том числе и для больных с ожирением.

1. Гентамицин и тобрамицин

- а. Гемодиализные пациенты.** При трехразовом диализе рекомендуется нагрузочная доза в 2–3 мг/кг, затем поддерживающая доза, в соответствии с показаниями: для легкой инфекции мочевыводящих путей или при синергии (используя синергический эффект аминогликозидов с другими одновременно назначаемыми антибиотиками) 1 мг/кг каждые 48–72 часа, при концентрации <1 мг/л до или после гемодиализа рекомендуется дополнительная доза. При ИМТ от умеренной до тяжелой рекомендованная доза 1–1,5 мг/кг каждые 48–72 часа, при концентрации <1,5–2 мг/л до диализа, или <1 мг/л после диализа рекомендуется дополнительная доза. При генерализованной инфекции, вызванной грамотрицательной флорой, рекомендуется 1,5–2 мг/кг каждые 48–72 ч; при концентрации <3–5 мг/л до диализа и <2 мг/л после диализа рекомендуется дополнительная доза. Хотя выведение гентамицина и тобрамицина происходит преимущественно почками, полагают, что у диализных больных существует и внепочечное выведение до 20–30 мг в день. Кроме того, следует учитывать наличие остаточной функции почек и выведение препарата с мочой. Постдиализная доза должна возмещать потери на диализе, внепочечным путем и с мочой. Таким образом, доза после диализа может значительно варьировать и регулироваться на основе результатов определения сывороточного уровня препарата (см. ниже).
- б. Пациенты на перитонеальном диализе.** Простейшим способом лечения перитонеальной инфекции у пациентов на постоянном амбулаторном пе-

ритонеальном диализе (ПАПД) и постоянном автоматизованном перитонеальном диализе (АПД) является назначение обычной насыщающей дозы внутривенно, а затем добавлении 4–6 мг/л в перитонеальный диализующий раствор. Хотя этот способ прост, его эффективность и безопасность требует уточнения, и существует проблема ототоксичности при длительном лечении. Альтернативой для пациентов на ПАПД и АПД является назначение обычной начальной дозы с последующим парентеральным (в/в или в/м) или внутриперитонеальным введением дополнительных малых доз в зависимости от концентрации препарата в сыворотке.

- с. **Продленная заместительная почечная терапия (CRRT).** CRRT эффективно выводит аминогликозиды. Период полувыведения аминогликозидов у пациентов на CRRT около 18–60 часов. При CRRT назначается нагрузочная доза в 2–3 мг/кг; затем 1 мг/кг каждые 24–36 часов (повторная доза при концентрации <1 мг/л) для легкой ИМТ или синергии; при средней или тяжелой ИМТ: 1–1,5 мг/кг каждые 24–36 часов (повторная доза при концентрации <1,5–2 мг/л), и при генерализованной граммотрицательной инфекции: 1,5–2,5 мг/кг каждые 24–48 часов (повторная доза при концентрации <3–5 мг/л). Также как и при любом дозировании аминогликозидов, необходимо учитывать уровень препарата в сыворотке, чтобы достичь лечебной концентрации и избежать токсичности.
- Г. **Амикацин.** Стратегия лечения амикацином аналогична таковой для дозирования гентамицина или тобрамицина. Нагрузочная доза должна быть 5,0–7,5 мг/кг. Дополнительная доза рекомендуется, когда концентрация до гемодиализа <10 мг/л или после гемодиализа <6–8 мг/л (Heintz, 2009). У пациентов на перитонеальном диализе ранее рекомендовали добавлять в перитонеальный раствор 18–25 мг/л амикацина. В настоящее время наблюдается тенденция использовать меньшие дозы (например, при перитоните, см. главу 27). Рекомендуемая доза амикацина при CRRT составляет 10 мг/кг с поддерживающей дозой 7,5 мг/кг каждые 24–48 часов и дальнейшей коррективкой по уровню препарата в сыворотке. При тяжелых граммотрицательных инфекциях целевая пиковая концентрация 15–30 мг/л и дополнительное введение при концентрации <10 мг/л (Heintz, 2009).
- Н. **Стрептомицин.** Половину нормальной (неуремической) дозы назначают после диализа. При ПАПД в перитонеальный раствор добавляется 20 мг/л. При CRRT назначаются дозы каждые 24–72 часа под контролем концентрации.
- І. **Мониторинг сывороточного уровня аминогликозидов.** Уровень препарата в сыворотке должен определяться у всех диализных пациентов, получающих аминогликозиды, за исключением случаев лечения перитонита внутриперитонеальным введением аминогликозидов. Мониторинг концентрации в сыворотке особенно важен при тяжелых инфекциях, когда крайне важна максимальная эффективность лечения, а также при длительном применении препаратов для профилактики отовестибулярной токсичности.
1. **Пиковые уровни аминогликозидов.** Объем распределения аминогликозидов у диализных пациентов аналогичен с тем, который наблюдается у пациентов без уремии; поэтому пиковые уровни в сыворотке также аналогичны, а назначение сходной дозы ведет к такому же снижению концентрации до введения следующей дозы. В идеале пиковый уровень должен сохраняться в течение 30 минут после окончания инфузии.

2. **Минимальные уровни аминогликозидов.** У пациентов с нормальной функцией почек интервал дозирования аминогликозидов корректируется на основе концентрации препарата перед введением следующей дозы, поскольку минимальные концентрации >2 мкг/мл (гентамицин, тобрамицин) или 10 мкг/мл (амикацин) чреваты развитием токсичности. У диализных пациентов изменение фармакокинетики аминогликозидов может привести к трудностям в дозировании, если принимать во внимание минимальные концентрации. Например, при введении гентамицина после гемодиализа величина последующей минимальной концентрации будет зависеть от частоты диализа, количества введенного препарата, а также от периода полураспада гентамицина. При ежедневном диализе или даже при проведении сеансов через день, терапевтические пиковые уровни составляют приблизительно 4,0–6,0 мкг/мл, но при этом преддиализная концентрация может быть $>2,0$ мкг/мл. Таким образом, возможно, придется принять как данность преддиализный уровень выше 2,0 мкг/мл, если требуется достичь терапевтических пиковых уровней. Может ли преддиализный уровень свыше 2 мкг/мл вызывать у диализных пациентов нарушения слуха, неизвестно. Это может быть проблемой при длительной терапии (более 7–10 дней).

Терапия пролонгированными аминогликозидами у пациентов на перитонеальном диализе с интраперитонеальным введением препаратов в поддерживающих дозах может приводить к превышению уровней: 2 мкг/мл (для гентамицина или тобрамицина) или >8 мкг/мл для амикацина. Например, добавление 6 мг/л гентамицина в диализат может привести к стабильному уровню в сыворотке 3–6 мкг/мл, что чревато развитием ототоксичности. Поэтому рекомендуется назначение аминогликозидов 1 раз в день или снижение дозировки при в/в лечении, когда показана длительная терапия.

3. **Когда МИК неизвестна.** Когда известен микроорганизм и определена МИК аминогликозидов, стратегия лечения состоит в том, чтобы достичь пикового уровня препарата в сыворотке, как минимум в 4 раза превышающего величину МИК. Конечно, нельзя превышать максимально безопасный пиковый уровень препарата, однако в некоторых случаях МИК бывает столь низким, что возникает возможность снизить дозу аминогликозидов и уровень препарата в сыворотке, не нарушая эффективности лечения.
4. **Макролиды и кетолиды.** Эритромицин на 5–20% выводится почками и не требует корректировки доз при наличии почечной недостаточности. Эритромицин в настоящее время в значительной степени вытеснен азитромицином и кларитромицином, которые имеют меньше побочных эффектов и меньше межлекарственных взаимодействий. Дозы кларитромицина должны снижаться на 50% для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин и назначаться после диализа. Дополнительные корректировки доз необходимы, если одновременно назначаются ингибиторы протеаз атазанвир и ритонавир, которые могут увеличивать концентрацию кларитромицина в сыворотке. Как и эритромицин, дозы азитромицина не требуют корректировки при интермиттирующем гемодиализе, перитонеальном диализе и непрерывной заместительной почечной терапии (CRRT) (Heintz, 2009).

Кетолиды представляют собой новый класс антибиотиков, аналогичных макролидам. На сегодняшний день телитромицин является первым и единственным препаратом этой группы на рынке в США. В сравнении с макролидами кетолиды обладают дополнительной активностью против мультирезистент-

ных пневмококков, золотистого стафилококка (только метициллин и эритромицин чувствительных изолятов), *Haemophilus influenzae*, *Moraxellacatarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Телитромицин в настоящее время одобрен для применения только для легкой и среднетяжелой форм внебольничной пневмонии; вопросы безопасности в связи с гепатотоксичностью и летальными случаями тяжелой миастении гравис вынудили FDA отменить ранее одобренные показания данного препарата для острых бактериальных синуситов и обострений хронического бронхита. При гемодиализе рекомендуемая доза составляет 600 мг 1 раз в день, при полиорганной (почечной и печеночной) недостаточности доза должна быть еще снижена – до 400 мг 1 раз в сутки.

- К. Гликопептиды.** Ванкомицин хорошо подходит для лечения тяжелой грамположительной инфекции у диализных пациентов. Поскольку он выводится из организма только почками и при использовании низкопроницаемых диализаторов препарат практически не диализируется, для пациентов на диализе интервалы введения значительно увеличены и составляют 7–10 дней. Однако сейчас, когда высокопроницаемые мембраны используются в рутинном диализе, может наблюдаться значительное снижение концентрации ванкомицина во время диализа, соответственно, это должно учитываться, и требуется добавочное введение препарата после гемодиализа.

Для обеспечения адекватного бактерицидного уровня и исключения ототоксичности при уремии необходимо измерение сывороточного уровня препарата. Ранее целевые пиковая и минимальная концентрации препарата были, как правило, 30–40 и 5–10 мкг/мл соответственно, и обычная схема представляла собой введение нагрузочной дозы 1 г, с последующим добавлением 500 мг после каждой процедуры. Однако такие дозы часто оказываются неадекватными, особенно для пациентов с высоким индексом массы тела. Кроме того, развитие резистентности требует более высоких доз ванкомицина (15–20 мкг/мл) (Vandecasteele and DeVriese, 2010). Пациентам в стационаре с опасной для жизни инфекцией сейчас рекомендуется 25–30 мг/кг (макс 2 г) нагрузочной дозы, с последующим введением дополнительной постдиализной дозы, ориентируясь на минимальный уровень концентрации. Рекомендовано добавление 500–1000 мг или 5–10 мг/кг ванкомицина после гемодиализа, когда уровень препарата в сыворотке менее 10–15 мкг/мл (Heintz, 2009). Альтернативная стратегия на основе преддиализной концентрации следующая: если концентрация до ГД менее 10 мкг/мл, то вводят 1000 мг после процедуры; если концентрация 10–25 мкг/мл, то вводят 500–750 мг, и если >25 мкг/мл, ванкомицин не вводят.

На перитонеальном диализе ванкомицин практически не выводится, поэтому доза аналогична таковой при гемодиализе. Ванкомицин вводят в перитонеальный раствор из расчета концентрации 15–30 мг/л в растворе. Системное введение для пациентов на перитонеальном диализе составляет 1000 мг нагрузочной дозы и 500–1000 мг каждые 48–72 часа со тщательным мониторингом уровня. У менее тяжелых больных, получающих лечение в амбулаторном гемодиализном центре, введение ванкомицина после каждой процедуры гемодиализа достаточно эффективно и поддерживает минимальную концентрацию (до следующей процедуры), поэтому регулярный мониторинг не обязателен (Pai and Pai, 2004).

При продленных процедурах рекомендуются следующие дозы ванкомицина: продленная гемофильтрация – нагрузочная доза 15–25 мг/кг; затем либо 1000 мг каждые 48 часов, либо 10–15 мг/кг каждые 24–48 часов; продленный

гемодиализ (С-HD) – нагрузочная доза 15–25 мг/кг, затем либо 1000 мг каждые 24 часа, либо 15–20 мг/кг каждые 24 часа; продленная гемодиализация (CHDF) – нагрузочная доза 15–25 мг/кг, затем либо 1000 мг каждые 24 часа, либо 7,5–10 мг/кг каждые 12 часов. Для всех форм непрерывной заместительной почечной терапии необходимо рассматривать дополнительное введение при концентрации ванкомицина $<10\text{--}15$ мкг/мл. Доза рассчитывается на основе фактической массы тела.

В 2009 г. для лечения тяжелых кожных инфекций стал доступен телаванцин, внутривенный гликопептид, активный против золотистого стафилококка, резистентного к метициллину (MRSA). Он обладает дозозависимой активностью и почти на 90% связан с белком. В 2013 г. он применен для лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией и пневмонией у пациентов, находящихся на ИВЛ, вызванной золотистым стафилококком. Его применение ограничено случаями, когда не подходит альтернативное лечение, поскольку отмечено повышение летальности у пациентов с уремией, леченных от пневмонии телаванцином по сравнению с ванкомицином (Rubinstein, 2011). В специальном предупреждении в инструкции к препарату указан риск нефротоксичности и потенциальной тератогенности. Пациенты с высокой исходной коморбидностью или получающие лекарственные средства с известным угнетающим действием на функцию почек, особенно предрасположены к нефротоксичности. Корректировка дозы препарата необходима для больных с клиренсом креатинина <50 мл/мин; однако производитель не предлагает никаких корректировок для пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин или для пациентов на гемодиализе из-за ограниченного количества исследований на эту тему.

- L. **Линезолид.** Линезолид разлагается преимущественно печенью на два неактивных метаболита. Хотя примерно треть дозы выводится почками в неизменном виде, корректировка дозы с учетом функции почек не требуется. Два основных метаболита могут накапливаться при уремии, но клиническое значение этого феномена неизвестно. При назначении на длительный период рекомендуется мониторинг гематологических (например, анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и неврологических (например, периферическая полинейропатия) побочных явлений. Если линезолид не вводят сразу после диализа, может потребоваться дополнительная доза, особенно в начале курса лечения. Тем не менее не рекомендуют дополнительное введение или коррекцию дозы для пациентов на интермиттирующем диализе, перитонеальном диализе или CRRT (Heintz, 2009; Trotman, 2005).
- M. **Даптомицин.** Даптомицин является крупной молекулой, которая, по всей видимости, не выводится при диализе или CRRT. Рекомендованы повышенные дозы 6 мг/кг каждые 24 часа при стафилококковой бактериемии. Для пациентов с ожирением доза должна рассчитываться на основе скорректированной массы тела. Корректированная доза для гемодиализа и CRRT совпадает с рекомендуемой дозой для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин (Trotman, 2005); однако эта стратегия, как оказывается, приводит к низкой максимальной концентрации $C_{\max}$ при CRRT. Поэтому пациентам, находящимся на CRRT, может потребоваться 4–6 мг/кг каждые 24 часа (или 8 мг/кг каждые 48 часов), в зависимости от вида или тяжести инфекции и в зависимости от реакции пациента на стандартную дозу (Heintz, 2009). В качестве альтернативы при интермиттирующем гемодиализе и перитонеальном диализе даптомицин может назначаться 6 мг/кг после гемодиализа 3 раза в неделю (Salama, 2020). При при-

еме дантомицина необходим базовый и еженедельный мониторинг КФК, чтобы исключить риск миопатии и рабдомиолиза.

- N. **Тетрациклины.** Пациентам с почечной недостаточностью обычно избегают назначать тетрациклины из-за антианаболического воздействия этих препаратов; использование тетрациклина может приводить к повышению уровня азота мочевины в плазме и усилению ацидоза. При необходимости применения данной группы препаратов обычно используют доксициклин. Хотя он также обладает антианаболическим действием, процент выведения доксициклина почками (в норме 40%) ниже, чем тетрациклина (60%). Доксициклин плохо выводится при диализе и не требует корректировки доз при интермиттирующем гемодиализе, перитонеальном диализе или CRRT. Миноциклин минимально выводится почками и может назначаться в стандартной дозе, но не превышающей 200 мг в сутки.
- O. **Глицилциклины.** Тигециклин является первым препаратом, одобренным FDA, из нового класса антибиотиков глицилциклинов. Он показан для тяжелых инфекций кожи, тяжелых внутриабдоминальных инфекций и внебольничных бактериальных пневмоний. Из-за того что в 2010 г. выявлен повышенный риск смерти при применении тигециклина, как при оправданном его назначении, так и без, тигециклин следует применять только когда невозможно альтернативное лечение. По структуре тигециклин аналогичен тетрациклину и получен из миноциклина. Он обладает грамположительной и грамотрицательной активностью, а также активен против метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Тигециклин выводится печенью и не требует корректировки почечной дозы при гемодиализе, перитонеальном диализе или CRRT.
- P. **Диаминопиримидины.** Триметоприм может повышать уровень креатинина у пациентов с почечной недостаточностью, влияя на канальцевую секрецию креатинина; это не сопровождается снижением клубочковой фильтрации (при измерении по клиренсу инулина). Триметоприм в норме на 80–90% выводится почками. Почечная экскреция сульфаметоксазола около 20–30%. Триметоприм и сульфаметоксазол хорошо выводятся при гемодиализе и плохо – при перитонеальном диализе. Для лечения инфекций мочевыводящих путей дважды в день назначают одну таблетку триметоприма (80 мг) и 400 мг сульфаметоксазола. При в/в введении высоких доз триметоприма/сульфаметоксазола (например, для лечения пневмоцистной пневмонии) диализным пациентам назначается 50% обычной дозы (последняя составляет 15–20 мг/кг/сут при пересчете на триметоприм) и дается как разделенная доза каждые 6–12 часов. У диализных больных возможны случаи лейкопении, поэтому необходим тщательный мониторинг. При CRRT рекомендуются дозы 2,5–7,5 мг/кг триметоприма каждые 12 часов, конкретная доза сильно зависит от показаний. Реанимационным пациентам с пневмоцистной пневмонией, получающим продленную ГДФ, может потребоваться до 10 мг/кг каждые 12 часов (Heintz, 2009).
- Q. **Противотуберкулезные препараты.** Рифампицин применяется при лечении инфицирования места выхода катетера золотистым стафилококком и при перитонитах. Для диализных пациентов не требуется корректировка доз, так как период полувыведения рифампицина у них не отличается, если доза менее 600 мг/сут. Согласно рекомендациям Международного общества перитонеального диализа, для лечения перитонита рифампицин назначают интраперитонеально, учитывая, что при пероральном приеме концентрация препарата в диализате низкая. Процент почечной экскреции изониазида зависит от скорости ацетилирования

препарата в организме пациента, медленно (почечная экскреция – 30%), или быстро (почечная экскреция – 7%), однако этот показатель, как выяснилось, не влияет на клинический результат. Изониазид хорошо диализируется (50–100%) и должен назначаться после процедуры. У диализных пациентов, как правило, применяется в стандартной дозе, поскольку снижение почечной экскреции уравновешивается выведением во время диализа. Однако некоторые авторы все же рекомендуют небольшое уменьшение дозы (например, 200 мг/сут вместо 300 мг/сут), так как при медленном ацетилировании препарата, может происходить его накопление при приеме 300 мг/сут.

Этамбутол у здоровых лиц и больных без уремии в основном выводится почками. У диализных пациентов требуется существенное удлинение интервала между приемом следующей дозы (см. табл. 35.3). Пациенты на диализе должны получать такую же дозу пиразинамида, как и пациенты с клиренсом креатинина <30 мл/мин.

- Р. Противовирусные.** Ингибиторы нейраминидазы занамивир и озельтамивир применяют для профилактики и лечения гриппа А и В, тогда как адамантин, амантадин и римантадин более не рекомендованы в США из-за высокого уровня резистентности (Fiore, 2011). Амантадин также применяется для лечения паркинсонизма и лекарственных экстрапирамидных симптомов. Амантадин следует использовать с большой осторожностью для лечения диализных пациентов, поскольку он выводится почти исключительно почками. Из-за большого объема распределения амантадин медленно выводится и гемодиализом, и перитонеальным диализом. Римантадин метаболизируется преимущественно печенью, почками без изменений выводится <25% и не диализируется.

Озельтамивир требует корректировки дозы при клиренсе креатинина <60 мл/мин и требует перерасчета дозы на массу тела для детей с почечной недостаточностью. Он не вызывает серьезных дозозависимых побочных эффектов (Aoki, 2012). Занамивир назначается ингаляционным путем, благодаря низкой вероятности системной абсорбции корректировка почечной дозы не нужна.

Ацикловир, фамцикловир и валацикловир лечат *Herpes simplex* и опоясывающий лишай и требуют снижения дозы при наличии почечной дисфункции. Ошибки в корректировке дозы ацикловира могут привести к тяжелой токсичности центральной нервной системы, особенно у пациентов на ПАПД (Stathouloulou, 1996). У пациентов с остаточной функцией почек в/в назначаемый ацикловир может вызывать образование нерастворимых кристаллов в почечных канальцах, что приводит к ОПН (Perazella, 2003). Риск ниже при длительном внутривенном введении в течение 1–2 часов (Laskin, 1983). Валацикловир является источником ацикловира с большей биодоступностью – на 55% (Perry and Faulds, 1996). Фамцикловир, принимаемый перорально, является пропрепаратом пенцикловира, последний доступен только в качестве препарата для местного применения. Фамцикловир обладает хорошей биодоступностью, которая требует корректировки при почечной дисфункции, и имеет сходный с ацикловиром профиль токсичности.

Несколько противовирусных препаратов (цидофовир, фоскарнет, ганцикловир, валганцикловир) применяют для лечения цитомегаловирусной инфекции и для ее профилактики у пациентов после трансплантации. Цидофовир имеет активный метаболит с периодом полураспада 65 часов, таким образом, есть возможность назначать его еженедельно. Он противопоказан пациентам с

клиренсом креатинина ≤ 55 мл/мин (Lea and Brysom, 1996). Наиболее значимым побочным эффектом является нефротоксичность, зависящая от дозы, которая проявляется симптомами, схожими с синдромом Фанкони. Риск снижается при в/в назначении 1 л физиологического раствора в течение 1–2 часов непосредственно перед введением цидофовира и назначением 2 г пробенецида перорально за 3 часа и 1 г через 2 и 8 часов после цидофовира.

Фоскарнет в основном используется для лечения цитомегаловирусной инфекции у пациентов, резистентных к ганцикловиру. Он применяется только внутривенно из-за плохой биодоступности пероральной формы. Применение фоскарнета на 10% повышает частоту случаев почечной недостаточности, что, вероятно, связано с прямым токсическим воздействием на клетки почечных канальцев (Trifillis, 1993). Высокопоточный диализ в течение 2,5 часа выводит 38% фоскарнета. Для фоскарнета была предложена индукционная терапия в дозе 60–90 мг/кг после диализа, с последующей поддерживающей дозой 45–60 мг/кг, для поддержания пиковой концентрации в плазме 400–800 ммоль/л. При CRRT доза должна быть такой же, как и для пациентов с клиренсом креатинина 10–50 мл/мин. Валганцикловир является пропрепаратом ганцикловира с лучшей биодоступностью, чем пероральный ганцикловир. Из-за слабкой биодоступности ганцикловир используется чаще внутривенно. Производитель рекомендует избегать применения валганцикловира для пациентов на диализе, вместо него применяется ганцикловир. При лечении пациентов любым из этих четырех противовирусных препаратов следует внимательно отслеживать признаки токсичности костного мозга.

5. **Антиретровирусные препараты.** Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) были первым поколением антиретровирусных препаратов, доступных для клинического использования. Зидовудин (азидотимидин, или АЗТ) был первым ингибитором НИОТ, одобренным для лечения ВИЧ/СПИДа. Он метаболизируется преимущественно в печени в неактивный метаболит GZDV и только 20% в неизмененном виде выводится почками. При почечной недостаточности изменение фармакокинетики может приводить к накоплению GZDV, поэтому нужно уменьшение дозы (как правило, на 50%), чтобы избежать токсичности. Наблюдалась тяжелая форма агранулоцитоза у пациентов с ТХПН после введения 100 мг препарата 3 раза в день. При гемодиализе или перитонеальном диализе не происходит существенного выведения препарата или его метаболитов. Другие НИОТ (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир, ставудин) также требуют снижения дозировок при почечной недостаточности (см. табл. 35.3). Абакавир является единственным препаратом НИОТ, который не требует корректировки доз. Как отмечалось, тенофовир вызывает нефротоксичность, что может быть важным для пациентов с остаточной функцией почек.

За исключением лопинавира/ритонавира и атазановира ни один из ингибиторов протеаз (дарунавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир) не требует корректировки доз для пациентов с почечной недостаточностью, которые не находятся на гемодиализе. Фармакокинетическая оценка большинства ингибиторов протеаз для пациентов на гемодиализе не проводилась. Исследования выявляют значительно более низкие концентрации атазановира, локинавира и ритонавира у диализных пациентов, несмотря на их выведение печенью. Бустерная терапия атазановиром 300 мг и ритонавиром 100 мг один раз в сутки рекомендуется для пациентов на диализе.

зе, не получавших ранее антиретровирусных препаратов. Но в комплексной антиретровирусной терапии у диализных пациентов, уже получающих лечение, следует избегать атазановира из-за умеренного увеличения его клиренса и снижения эффективной концентрации препарата на диализе. Ломинавир/ритонавир пациентам на гемодиализе следует назначать не менее 2 раз в день. Следует проявлять осторожность у пациентов с мутацией вируса ВИЧ и резистентностью к ингибиторам протеазы, так как уровни ломинавира и ритонавира могут быть неадекватно низкими для подавления вируса у диализных больных. Существуют многочисленные межлекарственные взаимодействия других препаратов с ингибиторами протеазы вследствие их метаболизма печеночной изоэнзимной системой цитохрома P450, поэтому требуется мониторинг этих взаимодействий.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапин, делавирдин, эфавиренз и рилпивирин являются гетерогенной группой относительно влияния на почечный клиренс (см. табл. 35.3). Для невирапина, делавирдина и эфавиренза корректировки доз для пациентов с ХБП, не получающих диализ, не предоставлены производителем из-за ограниченного количества исследований. Рекомендуется дополнительная доза в 200 мг для невирапина после каждого сеанса диализа. Рилпивирин имеет значительную связь с белками, что делает его выведение как гемодиализом, так и перитонеальным диализом маловероятным.

Энфувиртид относится к новому классу антиретровирусных препаратов (так называемые фьюжн, или шитые ингибиторы). Этот препарат предназначен только для пациентов, которым требуется резервная терапия и которые устойчивы ко всем классам антиретровирусных препаратов. Использование данного препарата ограничено ценой и необходимостью подкожного введения. При хронической болезни почек нет необходимости корректировать дозы энфувиртида.

Маравирок представляет собой антагониста корцептора хемокина, он не требует корректировки доз для начальной и умеренной хронической болезни почек. Однако пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин, получающим сильнодействующие ингибиторы цитохрома P450-3A или его индукторы, маравирок не показан. Гемодиализ незначительно влияет на клиренс препарата, но при возникновении постуральной гипотензии у пациентов с ТХПН дозу маравирока необходимо снизить до 150 мг 2 раза в день.

Ралтегравир и элвитегравир/кобицистат действуют посредством ингибирования интегразы – фермента, необходимого для включения вирусной ДНК в клетку хозяина. Поскольку ралтегравир не требует корректировки доз для легкой, средней и тяжелой форм хронической болезни почек, комбинацию элвитегравир/кобицистат и эмтрицитабин/тенофовир не рекомендуется назначать пациентам с клиренсом креатинина <70 мл/мин и следует прекратить лечение при клиренсе креатинина <50 мл/мин.

Чтобы уменьшить бремя лекарственной нагрузки антиретровирусной терапии, в настоящее время доступны несколько комбинаций с фиксированной дозой: эфавиренц/эмтрицитабин/тенофовир, зидовудин/ламивудин, рилпивирин/эмтрицитабин/тенофовир, абакавир/ламивудин, зидовудин/ламивудин/абакавир и эмтрицитабин/тенофовир. Общим правилом при гемодиализе является замена составных препаратов и корректировка дозы каждого препарата отдельно.

Т. Противогрибковые препараты. Использование деоксихолата амфотерицина В (обычный амфотерицин В), стандартного препарата для лечения грибковых инфекций в течение многих десятилетий, ограничено из-за его потенциальной нефротоксичности. FDA одобрены три препарата амфотерицина В на основе липидов, менее токсичные по сравнению с деоксихолатом амфотерицина В (Амфотек, Абелцет, Амбисом). Нефротоксичность должна приниматься во внимание у пациентов с остаточной функцией почек при длительном применении амфотерицина В. Все препараты амфотерицина плохо диализируются, соответственно, дозы не должны корректироваться при любой модальности диализа.

Системные противогрибковые препараты азола включают 2 группы: триазолы, в которые входят флуконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, и группу имидазола, куда входит кетоконазол. Имидазолы в значительной степени вытесняются триазолами за счет лучшей эффективности и большей безопасности, и FDA не рекомендует применение кетоконазола как терапию первого ряда для лечения грибковых инфекций. Необходимо тщательно проанализировать лекарственный профиль пациента с учетом множественных лекарственных взаимодействий, прежде чем назначать эти препараты, особенно учитывая систему фермента цитохром Р450.

У позаконазола широкий спектр активности и меньше взаимодействия с другими препаратами, однако его форма в виде пероральной суспензии имеет непредсказуемую биодоступность, зависящую от содержания жиров в пище. Он также доступен в качестве таблеток с медленным высвобождением, что дает возможность пациентам пропускать прием пищи. Внутривенная форма стала доступна в апреле 2014, но она не рекомендована для использования пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин. Итраконазол и вориконазол имеют неустойчивую биодоступность, которая несколько улучшается при использовании суспензии вместо капсул. Биодоступность вориконазола может также снижаться при питании с высоким содержанием жиров и также меняется под воздействием генетических факторов. Вориконазол является золотым стандартом для лечения инвазивного аспергиллеза. В то время как пероральный вориконазол не требует коррекции при почечной дисфункции, внутривенную форму нельзя назначать, если клиренс креатинина у пациента <50 мл/мин в связи с накоплением транспортных циклодекстринов. Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным заболеваниям, необходим мониторинг концентрации итраконазола при терапии аспергиллеза, гистоплазмоза или бластомикоза. Все чаще проводится мониторинг концентрации вориконазола и позаконазола при применении препарата с поддержанием минимальных концентраций между >1 мг/л, $<5,5$ мг/л и $\geq 0,7$ мг/л соответственно.

Флуконазол обладает отличной биодоступностью и активностью против дрожжевых грибов, хотя неэффективен против плесневых. Единственный противогрибковый азол, который требует корректировки дозы при почечной недостаточности – это флуконазол, в ряде случаев снижают наполовину дозу препарата, другим вариантом является увеличение интервала между приемом до 48 часов при сохранении той же дозы. Последнее представляется более выгодным в связи с дозозависимостью флуконазола (т. е. чем выше доза, тем выше концентрация препарата в сыворотке и вероятнее превышение минимальной ингибирующей концентрации микроорганизма). С учетом предсказуемой био-

доступности флуконазола его концентрацию обычно не мониторируют (Apdes, 2009).

Каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин относятся к классу противогрибковых препаратов, называемых эхинокандинами. Эти противогрибковые препараты воздействуют на клеточную мембрану грибка, в отличие от амфотерицина и противогрибковых препаратов азолового ряда, точка приложения которых – мембрана цитоплазмы. Преимуществом этого класса является эффективность против *Candida glabrata* и *Krusei*, резистентных к флуконазолу, и кроме того, они имеют меньше побочных эффектов в сравнении с другими противогрибковыми препаратами. Спектр действия эхинокандинов аналогичен, и все они рекомендованы FDA к применению для лечения кандидоза пищевода и инвазивного кандидоза. Более того, все препараты этого класса вводятся внутривенно и не требуют корректировки дозы при почечной дисфункции, только каспофунгин применяют, снижая дозу при умеренной форме печеночной недостаточности. В отличие от азолов эхинокандины не так значительно взаимодействуют с ферментом цитохрома P450, и лекарственные взаимодействия незначимы, тем не менее рекомендуется мониторинг концентрации ингибитора кальциневрина при одновременном назначении с каспофунгином и микафунгином.

- U. **Постдиализное введение.** Рекомендуемые постдиализные дозировки перечислены в табл. 35.3. Они должны назначаться дополнительно к перечисленным поддерживающим дозам. Рекомендованные в таблице дозы подходят только для обычного 4-часового сеанса гемодиализа. При коротких сеансах диализа малое выведение препарата может сделать ненужным постдиализное дополнительное введение, но рекомендуется так рассчитать время введения препарата, чтобы его поддерживающая доза вводилась после диализа. В целом на перитонеальном диализе препараты дозируются так же, как и на гемодиализе. Дозировка препарата во время CRRT ранее рассмотрена в другой главе (Heintz, 2009).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal SK. Hemodialysis of patients with HCV infection: isolation has a definite role. *Nephron Clin Pract.* 2011; 117: c328–c332.
- Allon M. Dialysis-catheter related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 779–791.
- Andes D, et al. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 24.
- Aoki FY, et al. AMMI Canada Guidelines, “The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners 2012/2013”. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012; 23: e79–e92.
- Ballantine L. Tuberculosis screening in a dialysis program. *Nephrol Nurs J.* 2000; 27: 489–499; quiz 500–501.
- Bloom S, et al. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 687–694.
- Bruchfeld A, et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat.* 2006; 13: 316–321.
- Chapman SW, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1801.
- Conly JM, Grieves K, Peters B. A prospective, randomized study comparing transparent and dry gauze dressings for central venous catheters. *J Infect Dis.* 1989; 159: 310–319.
- Degos F, et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1017–1023.
- Deray G, et al. Pharmacokinetics of 3'-azide-3 deoxy-thymidine (AZT) in a patient undergoing hemodialysis. *Therapie.* 1989; 44: 405.
- Dinitz-Pensy M, et al. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 997–1011.
- Esforzado N, Campistol JM. Treatment of hepatitis C in dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2012; 176: 54–65.

- Fabrizi F, et al. Intradermal vs intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 730–737.
- Finelli L, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005; 18: 52–61.
- Fiore AE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60: 1.
- Gentile I, et al. Interferon-free therapies for chronic hepatitis C: toward a hepatitis C virus-free world? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12: 763–773.
- Gordon CE, et al. Interferon for hepatitis C virus in hemodialysis – an individual patient meta-analysis of factors associated with sustained virologic response. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1449–1458.
- Grant J, et al. Interferon-gamma release assays are a better tuberculosis screening test for hemodialysis patients: a study and review of the literature. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012; 23: 114–116.
- Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 562–577.
- Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 2005; 67: 2508–2519.
- Kallen AJ, Jernigan JA, Patel PR. Decolonization to prevent infections with *Staphylococcus aureus* in patients undergoing hemodialysis: a review of current evidence. *Semin Dial.* 2011; 24: 533–539.
- Kubin CJ, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect.* 2012; 65: 80–87.
- Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin Pharmacokinet.* 1983; 8: 187.
- Lea AP, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs.* 1996; 52: 225.
- Li J, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4814–4815.
- Li, PK, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 393–423.
- Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011; 79: 587–598.
- Marr KA, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 275–280.
- Masuko K, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1485–1490.
- Messing B, et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988; 12: 185–189.
- Meyers CM, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 631–657.
- Novak JE, Szczech LA. Management of HIV-infected patients with ESRD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 102–110.
- Pai AB, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61: 1812–1816.
- Patel PR, et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56: 371–378.
- Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci.* 2003; 325: 349–362.
- Perry CM, Faulds D. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs.* 1996; 52: 754.
- Rubinstein E, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 31–40.
- Rao CY, et al. Contaminated product water as the source of *Phialemonium curvatum* bloodstream infection among patients undergoing hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 840–847.
- Salama NN, et al. Single-dose daptomycin pharmacokinetics in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1279–1284.
- Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1114–1122.
- Stathouloupoulou F, et al. Clinical pharmacokinetics of oral acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 1996; 74: 337.
- Tokars JJ, et al. National surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial.* 2002; 15: 162–171.
- Tong NKC, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 2298–2303.

- Trifillis AL, et al. Use of human renal proximal tubule cell cultures for studying foscarnet-induced nephrotoxicity *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 2496.
- Trotman RL, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1159–1166.
- Van Geelen JA, et al. Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron*. 1987; 45: 216.
- Vera EM, et al. Urinalysis in the diagnosis of urinary tract infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 21: 639A.
- Vidal L, et al. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *Br J Med*. 2005; 331: 263.
- Vistide prescribing information. Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA; 1996.
- Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327.
- Wheat LJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 807.
- Zampieron A, et al. European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J*. 2006; 32: 42–44.

У пациентов на диализе имеются системные нарушения минерально-костного обмена. В попытках коррекции данных нарушений обычно применяют ряд лекарственных средств: фосфат-биндеры, активные производные витамина D и сенсibilизаторы рецепторов кальция. Также нередко необходимы диетические ограничения, направленные на уменьшение количества абсорбируемого фосфора. Чтобы понять, как регулировать минерально-костные нарушения (МКН) при хронической болезни почек (ХБП), важно понимать патофизиологию этого процесса.

I. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. На ранних стадиях ХБП в поддержании гомеостаза кости в основном участвуют 3 гормона: FGF23¹, кальцитриол (также известный как 1,25D₃ или 1,25-дигидроксисолекальциферол) и паратиреоидный гормон (ПТГ). Эти гормоны, взаимодействуя с кальцием, фосфором и в меньшей степени с магнием, обеспечивают адекватную абсорбцию минералов из кишечника, экскрецию их почками и оптимальные условия для минерализации и ремоделирования кости.

По мере ухудшения функции почки теряют способность поддерживать гомеостаз минеральных веществ и нормальный обмен кости. Основной проблемой становится поддержание экскреции фосфатов, поступающих с пищей. Снижение количества функционирующих нефронов приводит к увеличению нагрузки фосфатами, фильтруемой каждым действующим нефроном. С целью повысить экскрецию фосфата и избавиться от этой дополнительной фосфорной нагрузки возрастает уровень гормона FGF23 (фактора роста фибробластов 23). FGF23, продуцируемый остеоцитами, угнетает функцию клеток почечных канальцев, посредством воздействия на Клото-FGF – рецепторный комплекс. FGF23 стимулирует фосфатурию за счет уменьшения экспрессии и снижения активности натрий-фосфатных котранспортёров в почечных канальцах. Эти транспортёры в норме обеспечивают реабсорбцию профильтровавшегося фосфора, соответственно, их подавление повышает экскрецию фосфора каждым нефроном, снижая перегрузку фосфором.

Вторым гормоном, вовлеченным в поддержание минерально-костного обмена, является кальцитриол. Кальцитриол синтезируется организмом в три этапа. Первый происходит в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, преобразуя гидроксистерин-7 в холекальциферол (витамин D₃). Холекальциферол представляет собой неактивный стероидный прогормон; его частичная активация происходит после гидроксирования стероидного кольца в позиции 25

¹ FGF23 – fibroblast growth factor 23, фактор роста фибробластов 23.

в печени. Этот так называемый 25-D₃ полностью активируется на третьем этапе после гидроксирования стероидного кольца в 1 позиции. Заключительный этап гидроксирования может происходить локально в различных тканях, но основное место синтеза 1,25-D₃ ферментом 1-α гидроксилаза – почечные каналы. Другое название 1,25-D₃ – кальцитриол. Кальцитриол влияет на минеральный обмен несколькими путями. Он увеличивает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, усиливает реабсорбцию кальция почками и подавляет синтез ПТГ в паращитовидных железах. Кроме того, кальцитриол способствует минерализации кости.

На ранних стадиях ХБП уровень кальцитриола снижается. Считается, что это происходит двумя путями: 1) повышение уровня FGF23, обусловленное необходимостью повысить экскрецию фосфора каждым нефроном, угнетает фермент 1-α гидроксилазу в почечных каналах, это блокирует преобразование 25-D₃ в 1,25-D₃; 2) конверсия 25-D₃ в 1,25-D₃ снижается из-за уменьшения количества функционирующей почечной массы. Дефицит 1,25-D₃ на ранних стадиях ХБП в какой-то степени является компенсаторным, так как замедление синтеза кальцитриола ведет к снижению абсорбции фосфатов в кишечнике, а это, в свою очередь, снижает нагрузку на оставшиеся нефроны при экскреции фосфатов. Снижение уровня 1,25-D₃ уменьшает абсорбцию кальция в кишечнике, а высокий уровень фосфора в сыворотке непосредственно ведет к снижению уровня кальция. Поэтому небольшая гипокальциемия нередко наблюдается при средней и тяжелой стадиях ХБП.

Третий гормон, участвующий в минеральном обмене, – паратиреоидный гормон (ПТГ). Это пептид, состоящий из 84 аминокислот, первичное связывание которого с рецептором определяется N-концевым участком молекулы с обязательным наличием двух первых аминокислот. Основным стимулятором секреции ПТГ является гипокальциемия за счет действия на кальций-чувствительные рецепторы паращитовидной железы. Одна из основных функций данного гормона состоит в поддержании уровня кальция. С этой целью действие ПТГ осуществляется несколькими путями: 1) ПТГ снижает реабсорбцию фосфата в почках, увеличивая экскрецию фосфора с мочой. Это приводит к снижению фосфора в сыворотке, вызывая повышение кальция; 2) ПТГ стимулирует активность почечной 1-α гидроксилазы, превращающей 25-D₃ в 1,25-D₃, соответственно увеличивается количество кальцитриола и больше кальция абсорбируется через кишечник; 3) ПТГ повышает скорость ремоделирования кости, высвобождая кальций из кости. Следует заметить, что хотя как ПТГ, так и FGF23 повышают выведение фосфора почками, они обладают противоположным действием на почечный фермент, производящий 1,25-D₃. По механизму обратной связи секреция ПТГ ингибируется ферментом 1,25-D₃ путем воздействия на рецепторы кальцитриола в паращитовидных железах. Эта петля обратной связи может быть использована в физиологии и фармакологии для подавления секреции ПТГ с помощью кальцитриола и его различных аналогов. Наконец, секреция ПТГ также стимулируется высоким содержанием фосфора в сыворотке.

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшения содержания 1,25-D₃ снижается абсорбция кальция и фосфора в кишечнике, тем самым помогая поддерживать минеральный гомеостаз. Конечный эффект изменений содержания FGF23, кальцитриола и ПТГ в процессе прогрессирования уремии состоит в том, чтобы поддерживать кальций и фосфор на нормальном уровне, вплоть до 4-й и 5-й стадий ХБП. Однако комплексное воздействие снижения 1,25-D₃, гипокальциемии и гиперфосфатемии стимулирует секрецию ПТГ и вносит вклад в прогрессирование гиперпаратиреоза. С переходом ХБП в терми-

нальную стадию и началом диализа эта стройная система гомеостаза нарушается, приводя к росту FGF23 и ПТГ, стабильно низкому уровню кальцитриола, гиперфосфатемии, и снижению уровню кальция.

Ниже показано, что эти гормональные изменения оказывают неблагоприятное влияние на физиологию кости. Гиперфосфатемия, распространенная у диализных пациентов, способствует развитию гиперпаратиреоза и поражению костей и может оказывать влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень фосфора в сыворотке может способствовать нарушению минерализации кости и усугублять кальцификацию сосудов и других тканей. Высокий уровень FGF23, вызванный гиперфосфатемией и другими факторами, способствует гипертрофии левого желудочка у животных в экспериментальных моделях.

II. КОНТРОЛЬ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ. Нормальное содержание фосфора в сыворотке составляет от 2,7 до 4,6 мг/дл (0,9–1,5 ммоль/л). У пациентов на диализе KDIGO рекомендует стараться поддерживать уровень фосфора на нормальном уровне на основании того, что, согласно наблюдательным данным, хороший контроль фосфатов улучшает прогноз. Кроме того, данные исследований на животных показывают, что гиперфосфатемия стимулирует гиперпаратиреоз и способствует кальцификации сосудов. В клинической практике большинство врачей и диетологов стараются поддерживать преддиализный фосфор в пределах 3,0–5,5 мг/дл (1,0–1,8 ммоль/л).

Гиперфосфатемия практически неизбежна у диализных пациентов с анурией, поскольку пул фосфора, выводимого 3-разовым диализом, составляет лишь часть фосфатов, поступающих с пищей. По этой причине почти всем пациентам с программой гемодиализа 3 раза в неделю, если они находятся на обычном питании, показаны какие-либо фосфатсвязывающие препараты (фосфат-биндеры) и ограничение фосфора в диете.

Гипофосфатемия нехарактерна для пациентов, получающих стандартный 3-разовый диализ, и обычно является следствием значительного снижения потребления пищи, если только причина не кроется в ошибке при взятии крови для анализа (например, проба взята после, а не до диализатора) или в чрезмерном потреблении фосфат-биндеров. У пациентов, имеющих постоянную преддиализную гипофосфатемию в отсутствие приема фосфат-связывающих препаратов, как правило, снижено потребление белка, и они нуждаются в консультации диетолога для коррекции диеты с целью увеличить в ней долю белка и фосфора. Использование пищевых добавок с фосфором показано, если уровень фосфора в сыворотке сохраняется менее 3,0 мг/дл (1,0 ммоль/л), к примеру, добавку K phos neutral, содержащую 8 ммоль (250 мг) фосфора, 13 ммоль натрия и 1,1 ммоль калия, назначают, начиная с 1 таблетки ежедневно.

A. Ограничения в питании. Ограничение потребления фосфатов в рационе от 800 до 1200 мг в день является ключевым фактором контроля фосфора. Неорганические фосфаты, добавляемые в качестве консервантов и усилителей вкуса в готовые пищевые продукты, усваиваются гораздо легче, чем фосфор из натуральной пищи (Gutkunst, 2011). Постоянное обучение пациентов основным принципам питания является самым лучшим способом формирования и сохранения правильных пищевых привычек. Продукты с высоким содержанием фосфора приведены в табл. 36.1 и Приложении В (Мое, 2011; Gutkunst, 2011). Хотя количество фосфора в рационе связано с содержанием белков, фосфор легче абсорбируется из животного, чем из растительного белка (Мое, 2011).

ТАБЛИЦА

36.1

Продукты с большим содержанием фосфора^a

Молочные продукты (молоко, йогурт, сыр)
 Органическое и обработанное мясо
 Фасоль/горох
 Орехи/семечки
 Цельнозерновой хлеб, отруби и крупы
 Многие безалкогольные напитки (особенно кола)

^a См. также Приложение В.

- В. Выведение фосфора диализом.** Независимо от преддиализного уровня за одну процедуру выводится около 800 мг фосфора. Применение высокопроницаемых диализаторов, увеличение площади мембраны и применение гемодиализации могут повысить клиренс фосфора в очень небольшой степени (Penne, 2010). Наиболее значимым фактором, влияющим на выведение фосфора, является недельное диализное время. В отличие от мочевины, концентрация которой снижается на протяжении всей процедуры, уровень фосфора через час от начала диализа стабилизируется на определенном сниженном уровне. В этом выведение фосфора диализом схоже с удалением средних молекул, когда увеличить клиренс можно только путем удлинения процедуры. Кратность диализа имеет дополнительный эффект на удаление фосфора, поскольку в первый час диализа уровень фосфора выше, чем в оставшееся время. В среднем для поддержания преддиализного фосфора ниже 4,5 мг (1,45 ммоль/л) без назначения фосфат-биндеров пациенту необходимо 24–28 часов диализа в неделю. Пациентам, получающим частые и длительные ночные диализы с недельным временем более 24–28 часов, как правило, необходимо добавлять фосфор в диализирующий раствор для профилактики гипофосфатемии.

На перитонеальном диализе выводится около 300 мг фосфора в сутки (ПАПД с 4 обменами по 2 литра). Это также значительно меньше, чем абсорбируется из рациона, поэтому большинству пациентов на перитонеальном диализе показано применение фосфат-биндеров.

- С. Остаточная функция почек.** Остаточная функция почек вносит значительный вклад в выведение фосфатов, поэтому пациентам с объемом мочи >500 мл в сутки обычно требуется значительно меньше фосфат-биндеров, и преддиализный уровень фосфора у них ниже, чем у пациентов с анурией (Penne, 2011).
- Д. Фосфат-биндеры.** Фосфатсвязывающие препараты в сочетании с диетическими ограничениями играют большую роль в контроле фосфора. Они связывают фосфор в желудочно-кишечном тракте путем формирования нерастворимого комплекса или путем соединения его со смолой. Несмотря на диетические ограничения и адекватный гемодиализ, около 90% диализных пациентов для контроля гиперфосфатемии нуждаются в приеме пероральных фосфатсвязывающих препаратов. Согласно последним наблюдательным данным, кроме простого снижения фосфора прием фосфат-биндеров коррелирует с улучшением выживаемости и улучшением статуса питания у пациентов на гемодиализе (Lopes, 2012; Cannata-Andia, 2013).

В табл. 36.2 приведены данные о наиболее используемых фосфатсвязывающих препаратах. Доступны два вида фосфат-биндеров: кальцийсодержащие (карбонат кальция, ацетат кальция) и не содержащие кальций (севеламер, лантан, карбонат магния, комплекс железа оксидгидроксида-сахарозы, цитрат трехвалентного железа и соединения, содержащие алюминий).

1. **Эквивалентная доза фосфат-биндеров.** Используя данные различных сравнительных исследований, можно примерно установить эквивалентную дозу для разных фосфат-биндеров по отношению к связывающей способности карбоната кальция (Daugirdas, 2011). Эта так называемая фосфатсвязывающая эквивалентная доза препарата (ФСЭД) позволяет сопоставить дозы у пациентов, принимающих разные препараты или несколько фосфат-биндеров одновременно. В США для пациентов на диализе с минимальной остаточной функцией почек средняя ФСЭД составляет 6 г/сут (Daugirdas, 2012). Это означает, что таким пациентам потребовалось бы 6 граммов карбоната кальция в день для контроля уровня фосфора. Пациентам с существенной остаточной функцией почек и некрупным пациентам требуется несколько меньшая ФСЭД, примерно 4–5 граммов в день; то же для женщин, поскольку они, как правило, едят меньше мясных продуктов, богатых фосфором, чем мужчины.
2. **Нагрузка кальцием в связи с приемом кальцийсодержащих фосфат-биндеров.** Ацетат кальция, содержащий лишь 25% элементарного кальция, примерно аналогичен по эффективности карбонату кальция (40% кальция) в соотношении грамм на грамм. Таким образом, доза карбоната кальция для сравнительно крупного пациента с анурией составила бы 6,0 г/сут и $0,4 \times 6,0 = 2,4$ г элементарного кальция в день. Это значительно превышает максимальную дозу общего кальция, рекомендуемую KDOQI² и KDIGO³. При использовании ацетата кальция нагрузка кальцием несколько меньше: $0,25 \times 6,0 = 1,5$ г в день. Согласно рекомендациям KDOQI, это верхний предел ежедневного поступления кальция, как из пищи, так и из фосфатсвязывающих препаратов. В связи с этим многие пациенты сочетают прием кальцийсодержащих и бескальциевых фосфат-биндеров.

Другой стратегией является сочетание соединений магния и кальция для связывания фосфора. В США магнебинд, смесь магния и карбоната кальция, продается как пищевая добавка и иногда используется в качестве фосфат-биндера. В Европе препарат, в состав которого входит карбонат магния и ацетат кальция, освоен, одобрен для использования в качестве фосфат-биндера на основании успешных клинических испытаний (de Francisco, 2010). Как показано в табл. 36.3, 6 г/сут эквивалентной фосфатсвязывающей дозы осварена ассоциированы с нагрузкой кальцием всего 0,5 г/сут. В дополнение к ограничению количества абсорбируемого кальция магнийсодержащие фосфат-биндеры обладают еще, по крайней мере, двумя потенциальными преимуществами: 1) магний является фактором, препятствующим кальцификации, и может замедлять сосудистую кальцификацию у диализных пациентов, хотя доказательства этому скудны (Spiegel, 2009); 2) у диализных пациентов с более высоким уровнем магния есть тенденция к снижению смертности, хотя неясно, необходимы ли добавки магния при достижении

² Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Рекомендации экспертов национального почечного фонда США)

³ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Международные рекомендации экспертов)

ТАБЛИЦА
36.2

Фосфат-биндеры

Лекарственное средство, МНН	Торговые названия	Доза (мг) на таблетку	Элементарный кальций	Максимальная доза в день	Комментарии
Карбонат кальция	Генериковые множественные названия	Различные дозы	40% элементарного кальция	1,5 г элементарного кальция в день	Назначается с едой в качестве фосфат-биндера; натошак как пищевая добавка
	TUMS	500 мг	200 мг/табл.	Как и выше (7 таблеток)	
	TUMS EX	750 мг	300 мг/табл.	Как и выше (5 таблеток)	
	TUMS Ultra	1000 мг	400 мг/табл.	Как и выше (3 таблетки)	
	TUMS 500	1250 мг	500 мг/табл.	Как и выше (3 таблетки)	
	Os-Cal 500	1250 мг	500 мг/табл.	Как и выше (3 таблетки)	
	Os-Cal+D	1250 мг	500 мг/табл.	Как и выше (3 таблетки)	200 ед. витамина D/табл.
	Caltrate	660 мг	240 мг/табл.	Как и выше (6 таблеток)	
Ацетат кальция	PhosLo	667 мг	169 мг элементарного кальция/табл.	Как и выше (9 таблеток)	Более дорогостоящий, чем карбонат кальция, отпускается по рецептам
Карбонат магния с карбонатом кальция	MagneBin D	200: 200 мг $MgCO_3$ с 400 мг $CaCO_3$	160 мг/табл.	Доза лимитирована уровнем магния в сыворотке и диареей	85 мг элемент. магния/табл., требуется корректировка концентрации магния в диализирующем растворе
Карбонат магния с карбонатом кальция	MagneBin D	300: 300 мг $MgCO_3$ с 250 мг $CaCO_3$	100 мг/табл.	Доза лимитирована уровнем магния в сыворотке и диареей	85 мг элемент. магния/табл., требуется корректировка концентрации магния в диализирующем растворе

Лекарственное средство, МНН	Торговые названия	Доза (мг) на таблетку	Элементарный кальций	Максимальная доза в день	Комментарии
Карбонат магния + ацетат кальция	Осварен Osvaren	435 мг карбоната магния и 235 мг ацетата кальция	60 мг/табл.		Снижение нагрузки кальцием; магний может препятствовать кальцификации, недоступен в США
Лантана карбонат	Фосренол Fosrenol	250 мг и 500 мг в таблетках и порошке	0	1250 мг дважды в сут. Более высокие дозы не изучались при длительном применении	Значительно дороже, чем другие препараты. Требуется разжевывание
Севеламера карбонат	Renvela Селамерекс ⁴	400 мг и 800 мг в таблетках и порошках	0	Тестирован до 14 г в день для здоровых людей, доза может быть ограничена в связи с побочными эффектами в виде дискомфорта в ЖКТ	Значительно дороже, чем другие препараты
Севеламера гидрохлорид	Ренагель Renagel	800 мг в таблетках	0	Тестирован до 14 г (17 табл. по 800 мг) у здоровых, нежелательных эффектов не отмечено	Дороже, чем другие препараты
Сахарозный комплекс оксгидроксида железа (III) и крахмала (PA21)	Велфоро Velphoro	500 мг	0	3 г/сут	Абсорбция железа минимальна в связи с нерастворимым действующим веществом
Цитрат железа (JTT-751)	Нет данных	210 мг железа	0	2,5 г/сут	210 мг элементарного железа в 1 табл., на 1 г цитрата железа. Ассоциирован со значительным повышением маркеров железа в сыворотке

⁴ Зарегистрирован и доступен исключительно в РФ, помещен в таблицу только в русском переводе руководства. — Прим. редактора перевода.

Жирным шрифтом выделены лекарственные средства, зарегистрированные в РФ на момент перевода.

ТАБЛИЦА
36.3

Дозы некоторых фосфат-биндеров, которые требуются для фосфатсвязывающей эквивалентной дозы (ФСЭД) в 6,0 г в день

Препарат	Единицы дозы (мг)	Доза в 1 табл., эквивалентная 1 г карбоната кальция	Доза препарата для достижения ФСЭД 6 г/д	Приблизительное количество таблеток для достижения ФСЭД 6 г/д	Граммы кальция в дозе 6 г/д ФСЭД
Карбонат кальция	750	0,75	6,0	8	2,4
Ацетат кальция	667	0,67	6,0	9	1,5
Осварен (Mg карбонат + Ca ацетат)	435/235 ^a	0,75	–	8	0,5
Лантан	500 ^b	1,0	3,0	6	0
Севеламера карбонат	800	0,60	8,0	10	0
Комплекс сахарозы/крахмала и оксигидроксида железа (III) (Велфоро)	500	1,6	1,5	3,75	0
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	0

Эквивалентная доза RA21 рассчитана на основании единственного рандомизированного исследования (сравнение с севеламером) (Floege, 2014), и таким образом, не столь точна, как для других препаратов, протестированных в большем количестве исследований.

Данные о цитрате железа представлены на основании единственного клинического контролируемого исследования (сравнение с севеламером и ацетатом кальция) (Lewis, 2014); в США Осварен недоступен.

^a Каждая таблетка содержит 435 мг карбоната магния и 235 мг ацетата кальция.

^b Таблетки продаются исходя из веса лантана, а не карбоната лантана.

его физиологического уровня. Также при приеме магнийсодержащих препаратов у диализных пациентов возможна перегрузка магнием, и это требует внимания.

Более эффективным методом решить проблему абсорбции кальция из фосфатсвязывающих препаратов является применение фосфат-биндеров, не содержащих кальция. Рекомендуется избегать кальция содержащих фосфат-биндеров в лечении пациентов, уже имеющих сосудистую кальцификацию или входящих в группу риска. Это трудная задача, поскольку большинство диализных пациентов, особенно страдающих диабетом, имеют признаки кальцификации на рентгенограмме брюшной полости или при визуализации клапанов сердца.

3. **Связь с приемом пищи.** Фосфатсвязывающие препараты гораздо более эффективны, когда они применяются с пищей и когда их количество соответствует нагрузке фосфором при каждом конкретном приеме пищи (Schiller, 1989). Некоторые препараты требуют одновременного приема нескольких таблеток, в то же время увеличение размера таблеток для снижения их количества создает сложности в проглатывании. Некоторые фосфат-биндеры выпускались как жевательные таблетки или в виде порошка, которым можно посыпать еду.

III. ИЗБРАННЫЕ ФОСФАТСВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

A. Кальцийсодержащие. Часто применяются на начальном этапе лечения гиперфосфатемии в связи с хорошей связывающей способностью и низкой стоимостью. Они используются также в качестве источника кальция, если такая добавка кальция показана. Однако титрация дозы ограничена тем, что по рекомендациям KDIGO количество элементарного кальция в сутки не должно превышать 1,5 г. Кроме того, чтобы избежать положительного баланса кальция на диализе, концентрируя кальций в диализирующем растворе должна составлять от 2,25 до 2,5 мЭкв/литр (1,12–1,25 ммоль). Одновременное назначение препаратов кальция и витамина D предрасполагает к гиперкальциемии приблизительно у 50% пациентов, такая практика требует тщательного контроля (Schaefer, 1992).

1. **Карбонат кальция** (40% элементарного кальция) доступен в виде нескольких препаратов с разными дозировками, включая: TUMS (200 мг элементарного кальция в табл.), caltrate (240 мг элементарного кальция в табл.) и Os-Cal 500 (500 мг элементарного кальция в табл.). Обычно начальная доза составляет 1–2 таблетки на прием пищи. Однако потребление более 1,5 г элементарного кальция в сутки ведет к избыточной нагрузке кальцием и риску гиперкальциемии, поэтому часто не удается контролировать фосфор только при помощи карбоната кальция без значительного превышения максимально рекомендованных доз.

Карбонат кальция обычно доступен в простой таблетированной форме для приема внутрь, хотя препарат под торговым названием TUMS выпускается в форме жевательных таблеток. Следует отметить, что карбонат кальция лучше диссоциирует в кислой среде, следовательно, его растворимость подавляется такими препаратами, как ингибиторы протонной помпы. Преимущество карбоната кальция в его легкой доступности и низкой стоимости. Наиболее частые побочные эффекты включают гиперкальциемию, запоры и тошноту.

2. **Ацетат кальция** (PhosLo, 25% элементов кальция) выпускается в таблетках 667 мг (169 мг элементарного кальция), рекомендуемая начальная доза –

2 таблетки на каждый прием пищи. Для достижения необходимого контроля гиперфосфатемии необходима титрация в возрастающей дозе, с этой целью дозу повышают каждые две-три недели до достижения 1,5 г/сут элементарного кальция. Эффективность карбоната и ацетата кальция сопоставима, однако поскольку карбонат содержит 40% кальция, а ацетат – 25%, использование кальция ацетата ассоциировано с меньшей кальциевой нагрузкой. Тем не менее для фактического достижения ФСЭД 6 г/сут применение только ацетата кальция приведет к потреблению тех же самых 1,5 г в день элементарного кальция. Препарат назначают в таблетках для приема внутрь, наиболее частые осложнения – гиперкальциемия, тошнота и запоры.

- В. Севеламера карбонат (Renvela; Селамерекс⁵)** – это фосфат-биндер, не содержащий алюминия и кальция, связывающий фосфор в кишечнике за счет ионного обмена и гидрогенного связывания. Препарат доступен в форме капсул по 400 и 800 мг, стартовая доза 800–1600 мг 3 раза/сут во время еды. Максимальная доза до 13 г/сут, хотя это значительно увеличивает медикаментозную и финансовую нагрузку на пациента. Прием других препаратов должен быть рекомендован за час до или через 3 часа после применения Севеламера. Основным преимуществом Севеламера является отсутствие кальция, что позволяет назначать его пациентам, предрасположенным к гиперкальциемии, и тем, кто достиг предела кальциевой нагрузки. Благоприятные плеiotропные и противовоспалительные эффекты Севеламера опосредуются не только снижением липопротеидов низкой плотности (Rastogi, 2013).

Основные побочные действия препарата – тошнота, диарея, диспепсия и запоры. Применение Севеламера может вызывать гипокальциемию, которую лечат добавлением кальция.

- С. Карбонат лантана (Fosrenol)** доступен в США с 2005 года. Как трехвалентный катион лантан связывает фосфор ионной связью. Не содержит кальция и алюминия. Доступен в виде жевательных таблеток в дозах 250, 500, 750 и 1000 мг, таблетки можно делить. Стартовая доза составляет 500 мг 3 раза/сут с последующим увеличением по необходимости, но не более 1250 мг 3 раза в сутки. Лантан в кишечнике абсорбируется в крайне малом количестве, и на сегодняшний день не имеется данных о токсичности при его накоплении или неблагоприятном воздействии на метаболизм костной ткани (Hutchison, 2009). Основные побочные эффекты аналогичны другим фосфат-биндерам и связаны с дискомфортом в кишечнике. Выпуск в виде жевательных таблеток удобен пациентам с большим количеством принимаемых медикаментов, но затруднен для тех, кто имеет проблемы со здоровьем зубов. В большом проспективном, рандомизированном многоцентровом Европейском исследовании сравнивали эффективность карбоната лантана и карбоната кальция. Контроль за фосфором был аналогичным в обеих группах, но частота гиперкальциемии в группе, принимавшей карбонат лантана, была значимо меньше, что делает его особенно полезным для пациентов с риском гиперкальциемии (Hutchison, 2005).

Лантан и Севеламер значительно дороже, чем другие доступные фосфат-биндеры. Хотя долгосрочная безопасность карбоната лантана ставилась под сомнение, последовательные отчеты через 1, 3 и 6 лет продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности (Hutchison, 2009).

⁵ Зарегистрирован и доступен исключительно в РФ, упоминается только в русском переводе руководства. – Прим. редактора перевода.

- Д. Фосфат-биндеры на основе магния/кальция.** К ним относятся Магнебинд (карбонат магния + карбонат кальция) и Осварен (карбонат магния + ацетат кальция), одобренный для применения у диализных пациентов в Европе. Потенциальные преимущества и риски приема магния обсуждались выше.
- Е. Сахарозно-крахмальный комплекс оксигидроксида железа (РА21, или Велфоро).** РА21 является железосодержащим фосфат-биндером, не содержащим кальция и алюминия. Препарат прошел 3-ю фазу клинических испытаний у диализных пациентов и был одобрен к использованию в США в 2013 году (Floege, 2014), а позже разрешен к применению в Евросоюзе и Российской Федерации. Он выпускается в форме жевательных таблеток по 500 мг; стартовая доза составляет 1,5 г в день (3 таблетки в сутки во время еды), максимальная рекомендованная доза – 3 г/сут. В отличие от цитрата железа, еще одного фосфат-биндера на основе железа, описанного ниже, при приеме Velphoro железо минимально абсорбируется в кишечнике.
- Ф. Цитрат железа.** Фосфат-биндер на основе железа, не содержит ни кальция, ни алюминия. Был одобрен для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП 3–5) и для пациентов с ХБП 5Д в Японии (Yokoyama, 2014a, 2014b) и США в 2014 году на основании результатов 3-й фазы 52-недельного клинического исследования (Lewis, 2014). Выпускается в форме таблеток, содержащих 210 мг трехвалентного железа на 1 г цитрата железа, максимальная доза – 12 таблеток в сутки (2,5 г трехвалентного железа). Пациенты, получавшие цитрат железа, демонстрировали как значительное улучшение показателей обмена железа (% насыщения трансферрина, ферритин), так и снижение (до 50%) потребности во внутривенном железе по сравнению с контрольной группой. Также на 24% снижалась потребность в ЭСА при сохранении уровня гемоглобина. Дозы и сравнительная фосфорсвязывающая способность препарата показаны в табл. 36.2 и 36.3. Цитрат железа может быть полезен для пациентов с гиперфосфатемией и дефицитом железа. Однако для пациентов с перегрузкой железом препарат не является оптимальным выбором.
- Г. Карбонат и гидроксид алюминия.** Фосфат-биндеры на основе алюминия были основными препаратами для лечения гиперфосфатемии вплоть до середины 80-х, когда обнаружилось, что накопление алюминия до токсического уровня приводит к гематологическим, неврологическим и костным осложнениям. Следовательно, эти препараты больше не должны применяться постоянно. Терапия фосфат-биндерами, содержащими алюминий, допустима на короткий период для снижения кальций-фосфорного произведения у пациентов с тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза и/или конкурентной гиперкальциемией. Кроме того, эти препараты по-прежнему являются важным инструментом для контроля гиперфосфатемии в развивающихся странах (Mudge, 2011). Одновременный прием цитрата (раствор Шольца, цитрат кальция, фруктовые соки, Алка-Зельтцер) значительно усиливает абсорбцию алюминия и может привести к острой алюминиевой нейротоксичности.
- Н. Использование более одного фосфатсвязывающего препарата.** Комбинированная терапия различными фосфат-биндерами может быть эффективна и экономически выгодна. Схема подбирается индивидуально для каждого пациента. При этом следует учитывать предпочтения пациентов, переносимость препаратов и финансовые соображения. Также должна учитываться суммарная суточная нагрузка элементарным кальцием и магнием. Сочетание кальцийсодержащих и бескальциевых фосфат-биндеров может обеспечить целевой уровень фосфора без риска избыточного накопления кальция.

IV. ОПТИМИЗАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ СЫВОРОТКИ. Нормальный уровень кальция в сыворотке составляет 8,4–10,2 мг/дл (2,10–2,55 ммоль/л), и в соответствии с рекомендациями KDIGO, необходимо поддерживать преддиализный уровень общего кальция в этих пределах. У пациентов существует большая вариабельность точки set point, такой концентрации кальция в сыворотке, при которой секреция ПТГ составляет 50% от максимальной.

Кальций в крови находится в свободном (ионизированном) и связанном с белком состоянии. Общий кальций в стандартных лабораторных тестах отражает обе циркулирующие в крови формы. Кальций, связанный с белком, пропорционален концентрации альбумина, являющегося основным протеином, связывающим кальций. В среднем общий кальций снижается на 0,8 мг/дл при снижении альбумина на 1,0 г/дл (0,20 ммоль/л для каждых 1,0 г/л). Следовательно, при гипоальбуминемии скорректированный уровень кальция вычисляется следующим уравнением:

$$\text{Скорректированный кальций (в мг/дл)} = \text{общий кальций} + (0,8 \times (4,0 - \text{альбумин [в г/дл]}))$$

$$\text{Скорректированный кальций (в ммоль/л)} = \text{общий кальций} + (0,20 \times (4,0 - \text{альбумин [в г/л]}))$$

У большинства начинающих диализ пациентов скорректированный и ионизированный кальций слегка снижен или на нижней границе нормы. Расчет скорректированного кальция применяется для определения уровня кальция у пациентов с гипоальбуминемией (повышен, в норме, понижен). К сожалению, скорректированный уровень кальция зависит от того, каким способом измеряется альбумин, и не более информативен, чем общий кальций в прогнозировании уровня ионизированного кальция (Gauci, 2008). Поэтому в практике диализа рекомендуется использовать уровень общего кальция, а анализ ионизированного кальция показан, когда результат может изменить лечение. В отличие от ранних рекомендаций KDOQI по костному метаболизму KDIGO не рекомендует в рутинной практике рассчитывать кальций с коррекцией на альбумин.

- A. Гиперкальциемия.** Обычно гиперкальциемия вызвана передозировкой кальций-содержащих фосфат-биндеров и/или применением агонистов рецептора витамина D, увеличивающих абсорбцию кальция в кишечнике. Самый высокий уровень кальция обычно имеют пациенты с низким ПТГ, что является признаком адинамической болезни кости (см. ниже) и слабой способности костной ткани накапливать кальций. Прогрессирование гиперпаратиреоза с ростом большой массы автономно функционирующей параситовидной ткани может быть причиной гиперкальциемии даже в отсутствие приема Са и витамина D. Такое состояние упоминается как третичный гиперпаратиреоз, или автономная нодулярная гиперплазия.
- B. Гипокальциемия.** Низкий уровень нескорректированного общего кальция часто обусловлен снижением альбумина в сыворотке. Также причиной может быть слабая абсорбция кальция в ЖКТ из-за дефицита витамина D, тяжелая гиперфосфатемия или лечение кальцимиметиками, например, цинакальцетом.
- C. Концентрация кальция в диализирующем растворе.** У большинства пациентов на хроническом гемодиализе концентрация кальция в диализирующем растворе должна быть 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль). Это обычно позволяет поддерживать нейтральный баланс кальция. С осторожностью допускается использование кальция 2,25 мЭкв/л (1,12 ммоль) для коррекции персистирующей гиперкаль-

циемии или стимуляции секреции ПТГ у пациентов с низким ПТГ, поскольку применение раствора с низким уровнем кальция может провоцировать гиперпаратиреоз и вести к деминерализации костной ткани. Также использование раствора с очень низким уровнем кальция связано с повышением риска дисперсии интервала QTs и внезапной смерти (см. главу 11).

Для большинства пациентов на перитонеальном диализе концентрация кальция в перитонеальном растворе должна составлять 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль). Допустима концентрация 3,5 мЭкв/л (1,75 ммоль), но такой раствор резервируют для пациентов, имеющих хроническую гипокальциемию. Повышенная концентрация кальция в диализате, особенно в сочетании с приемом кальций-содержащих фосфат-биндеров, создает постоянный положительный баланс кальция, подавляет ПТГ и может вызывать кальцификацию сосудов и тканей.

V. ОПТИМИЗАЦИЯ УРОВНЯ 25-D (25-ГИДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ). 25-D синтезируется в печени из холекальциферола и отражает запасы витамина D. У диализных пациентов часто снижен за счет недостаточного пребывания на солнце и соблюдения диеты для контроля уровня фосфора с ограничением молочных продуктов, обогащенных витамином D. Кроме того, дефицит витамина D выше у чернокожих пациентов, которые часто страдают непереносимостью лактозы и чья пигментация снижает образование витамина D под воздействием ультрафиолетового облучения. Тем не менее чернокожие пациенты, как оказывается, также имеют более низкий уровень D-связывающего белка в крови, что приводит к преобладанию биологически активного (свободного) гормона по отношению к связанному. Таким образом, дефицит витамина D у чернокожих пациентов не столь выражен, как показывают стандартные тесты.

Несмотря на потерю активности 1-альфа-гидроксилазы в почках, терапия дефицита пищевой формы витамина D необходима, поскольку этот фермент есть и в других тканях, которые вырабатывают кальцитриол для аутокринного и паракринного действия. Лечение витамином D, как показано, повышает уровень эндогенного кальцитриола, хотя и не до нормы (Jen, 2010). Цель терапии – насыщение витамином D и поддержание его на необходимом уровне. Запасы витамина D оцениваются путем определения 25(OH)D в крови. Уровень >30 нг/мл (>75 нмоль/л) считается нормальным, менее 30 нг/мл (<75 нмоль/л) требует лечения препаратами эргокальциферола и холекальциферола.

Принципы терапии при низком уровне 25-D в сыворотке различны в США и других странах. Наиболее логичным представляется назначение естественного предшественника 25-D, холекальциферола, соединения животного происхождения. Холекальциферол широко распространен в США как пищевая добавка, но он не одобрен FDA в качестве заместительной терапии. Поскольку нет рекомендованной суточной дозы, то прием 800–2000 МЕ холекальциферола в сутки представляется достаточным и безопасным. Эргокальциферол, растительный стерол, в США является лекарственным средством. С точки зрения структуры он несколько отличается от холекальциферола, но он гидроксилируется печенью в 25-м положении, затем дигидроксилируется в позиции 1-α, в результате превращаясь в биологически активное соединение (1,25-D₂), схожее по действию с кальцитриолом. Эргокальциферол обычно называют витамином D₂, а холекальциферол – витамином D₃. Большинство (но не все) пробы уровня 25-D в сыворотке обнаруживают наличие соединений 25-D₂ и 25-D₃. Эргокальциферол назначают еженедельно или ежемесячно в больших дозах или ежедневно меньшими дозами, конкретная доза зависит от степени дефицита и веса пациента. Мы обычно назначаем 50 000 МЕ/

мес. в течение 6 месяцев при уровне 15–20 нг/мл (37–72 нмоль/л) и 50 000 МЕ/нед. 2–3 месяца, а затем 50 000 МЕ/мес. при уровне <15 нг/мл (<37 нмоль/л). Пациентам с ожирением обычно требуются большие дозы или более длительный прием в связи с жирорастворимой природой витамина.

VI. БОЛЕЗНЬ КОСТИ ПРИ ХБП.оборот кости в норме скоординирован, клетки остеобласты продуцируют новые белки костного матрикса (остеоид), который в дальнейшем минерализуется, а остеокласты вызывают резорбцию кости. Классификация ренальной остеодистрофии основана как на статических, так и на динамических гистологических показателях, полученных при биопсии подвздошной кости. Оценка биопсии на основании скорости оборота, минерализации и объема кости, так называемая система TMV⁶, предложена в качестве оптимального метода классификации ренальной болезни кости. Флуоресцентные метки, тетрациклин и демеклоциклин, откладываются вдоль линий минерализации. Введение в течение 1–3 дней, а затем через 2–3 недели позволяет определить скорость обновления костной ткани. Например, при высоком обороте кости расстояние между двумя метками будет увеличиваться. Минерализация оценивается на основании объема остеоида, удлинения времени созревания остеоида или увеличения отсрочки минерализации. Объем костной ткани подвержен наибольшей погрешности, поскольку при биопсии костная ткань берется только в одном месте. Наличие депозитов алюминия проверяется при помощи обработки образца соляхром азурином.

A. Фиброзный остейт. Данная форма ренальной остеодистрофии возникает при стабильно высоком уровне ПТГ. Она характеризуется ускоренным образованием и резорбцией кости на фоне роста числа и активности остеобластов и остеокластов и усилением фиброза костного мозга. Тяжесть фиброзного остейта почти пропорциональна степени и длительности гиперпаратиреоза. Легкая форма фиброзного остейта более характерна для адинамической болезни (см. ниже), при которой прочность кости выше и менее выражены изменения минерального обмена. При тяжелом фиброзном остейте кость образуется так быстро, что не успевает правильно минерализоваться и структурироваться, что приводит к увеличению объема неминерализованного остеоида. Вместо упорядоченного пластинчатого рисунка формируются беспорядочные трабекулы коллагена. Минерализация такой «тканой» кости происходит больше за счет аморфного фосфата кальция, а не гидроксиапатита. Такая неупорядоченная кость больше подвержена переломам.

Основным симптомом тяжелой формы фиброзного остейта являются костные и суставные боли. Метастатическая кальцификация с отложением кальция вокруг суставов может вызывать острое воспаление суставов или боли и ограничение подвижности.

При умеренно выраженном фиброзном остейте рентгенологические признаки отсутствуют, но они всегда обнаруживаются при тяжелом заболевании. Поэтому диализным пациентам рентгенография костей обычно не рекомендована для диагностики формы ренальной остеодистрофии. Наиболее показательны при гиперпаратиреозе изменения костей на снимках кисти. Характерна потеря костной массы (резорбция кости) в субпериостальной зоне, наиболее выраженная с радиальной стороны второй и третьей фаланги пальцев. Могут также наблюдаться эрозивные изменения дистальных фаланг, что при тяжелой форме приводит к истончению (уплощению) ногтей и кончиков пальцев.

⁶ TMV – Turnover rate, Mineralization, and Volume

Последнее патогномично для имеющегося или бывшего фиброзного остеита. Рентгенологические признаки костной резорбции могут наблюдаться в любых костях скелета, в том числе в костях черепа, что придает им характерный вид «соль с перцем», и в трубчатых костях, особенно в малых вертлах бедренных костей.

Для фиброзного остеита характерно беспорядочное ускоренное формирование костной ткани, которое на рентгеновских снимках выглядит как остеосклероз. Сцинтиграфия с технецием показывает усиленное поглощение изотопа костной тканью. Соотношение поглощения изотопа костной тканью/мягкими тканями повышается; однако это исследование обычно малоинформативно для диагностики фиброзного остеита.

- В. Адинамическая болезнь кости.** Адинамическая болезнь кости характеризуется уменьшением количества остеобластов и остеокластов и снижением или полным прекращением образования костной ткани, что выявляется при помощи тетрациклиновых меток. В отличие от остеомалиции толщина остеоида нормальная или снижена. Характерно снижение ПТГ менее 100 нг/мл (11 ммоль/л), низкие уровни специфичной костной фракции щелочной фосфатазы и небольшое повышение уровня ионизированного кальция. Плотность позвонков и периферических костей обычно в норме или снижена.

Причины развития гистологической картины адинамии кости неизвестны, но основную роль в этиологии заболевания у диализных пациентов играет постоянно сниженный уровень ПТГ. Предрасположены к адинамической болезни пожилые пациенты, женщины, диабетики и люди европеоидной расы. Кроме того, данная патология часто встречается у пациентов на перитонеальном диализе, склонных к низким значениям ПТГ. Применение диализирующего раствора с концентрацией кальция 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль) может стимулировать ПТГ и уменьшить распространенность этого заболевания. Алюминиевая интоксикация в настоящее время редко является его причиной.

Сейчас установлено, что при адинамической болезни, ранее считавшейся бессимптомной и не требующей лечения, переломы возникают чаще, чем при фиброзном остеите. Кроме того, адинамическая болезнь кости ассоциирована с гиперкальциемией (вероятно, из-за нарушения способности костной ткани аккумулировать излишки кальция из сыворотки) и кальцинозом сосудов и мягких тканей. Такие симптомы, как боль от спонтанных переломов, обычно отсутствуют, пока болезнь не переходит в позднюю стадию.

- С. Остеомалиция.** Как и адинамическая болезнь, остеомалиция является заболеванием низкого оборота кости. Однако для остеомалиции характерен большой объем неминерализованного остеоида. В отсутствие почечной недостаточности дефицит витамина D является самой частой причиной заболевания, это следует учитывать у диализных пациентов со сниженной массой костной ткани и частыми переломами. Остеомалиция впервые была описана у пациентов с перегрузкой алюминия, накопление которого в костной ткани препятствовало минерализации и подавляло секрецию ПТГ. С учетом данных о токсичности алюминия его редко применяют в настоящее время в качестве фосфат-биндера для длительного лечения, он также не содержится в правильно приготовленном диализирующем растворе. Соответственно, частота остеомалиции, связанной с алюминиевой интоксикацией, значительно снизилась. Очень редко остеомалицию приписывают перегрузке железом.
- D. Смешанные поражения.** У некоторых пациентов при биопсии можно наблюдать гистологические признаки как фиброзного остеита, так и остеомалиции. Эти

пациенты часто имеют высокий уровень ПТГ и нарушения образования и минерализации костной ткани. Ранее данное состояние часто встречалось при алюминиевой интоксикации.

- E. **Остеопороз.** Возраст пациентов, начинающих диализ, продолжает увеличиваться, и многие из них уже имеют предшествующий остеопороз, подтвержденный денситометрией. Стандартная терапия остеопороза включает бисфосфонаты, селективные или неселективные эстрогены, терипаратид (forteo), при стабильно низком ПТГ, и витамин D. Ни один из этих методов лечения не был исследован на эффективность и безопасность у пациентов на гемодиализе, поэтому такое лечение следует назначать с осторожностью.

VII. УРОВЕНЬ ПАРИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

- A. **Исследование ПТГ.** Паратиреоидный гормон представляет из себя пептид, состоящий из 84 аминокислот – ПТГ(1-84), который активирует сигнальный каскад через рецептор ПТГ1 в различных тканях. N-терминальная зона пептида ответственна за связывание и активацию рецептора, в то время как большой C-терминальный участок с рецептором не связывается. Фрагменты ПТГ быстро выводятся почками, накапливаясь при почечной недостаточности. Большинство фрагментов не может активировать рецепторы ПТГ1 из-за потери N-терминальных зон; однако эти фрагменты определялись методом радиоиммунного анализа с использованием одного типа антител, который применялся в 80-е годы.

Для определения так называемого интактного ПТГ (иПТГ) используются 2 различных типа антител: эти тесты включают «захватывающие» антитела, которые реагируют на среднюю часть молекулы, и «обнаруживающие» антитела, которые связываются с биологически активным N-терминальным участком. Исследование интактного ПТГ значительно уменьшает, но не исключает влияние фрагментов ПТГ на результаты. Первоначально полагали, что такие пробы с двумя антителами чувствительны только к ПТГ(1-84). Однако несколько неполных фрагментов ПТГ, включая фрагмент ПТГ(7-84), также выявляются этой пробой, и на долю этих фрагментов приходилось около половины ПТГ, определяемого у диализных пациентов при помощи наборов первого поколения на интактный ПТГ.

Существует множество коммерчески доступных наборов для определения иПТГ, в каждом доля неактивных фрагментов в общем ПТГ различна. Соответственно, разные методы у диализных пациентов могут показывать очень разные значения иПТГ (Souberbielle, 2006; Cavalier, 2012), а при высоких показателях иПТГ расхождения в результатах становятся еще больше. Эта большая вариабельность данных означает, что единый целевой ПТГ не применим к разным анализам, и сравнение данных разных анализов у одного и того же пациента (например, в лабораториях больницы и в диализном центре) может привести к неправильной интерпретации результатов.

Для некоторых методов используются антитела, которые связываются на уровне или в непосредственной близости с первой аминокислотой и называются «биПТГ» («биоинтактные ПТГ») или «цельный ПТГ». Считают, что если эти пробы связаны исключительно с ПТГ(1-84), то определяемый уровень составляет приблизительно 55% от соответствующих значений иПТГ. Теоретически такие биоинтактные пробы должны быть более точными, чем интактные пробы ПТГ. Клиническая практика, однако, не показала, что такие методы лучше. В большинстве лабораторий продолжают использовать тест на иПТГ, а в соот-

ветствии с рекомендациями KDIGO по ХБП-МХН 2009 года следует использовать определение интактного ПТГ, а не теоретически более точную биоинтактную версию 1-84.

- В. Целевые значения ПТГ.** Лечение гиперпаратиреоза у диализных пациентов направлено на предотвращение развития тяжелой стадии заболевания, при которой возможно поражение костной системы, переломы и усугубление кальцификации тканей. Медикаментозное лечение гиперпаратиреоза имеет целью уменьшение потребности в паратиреоидэктомиях.

Лечение должно быть сбалансировано и учитывать риски, поскольку чрезмерная коррекция уровня ПТГ чревата развитием адинамической болезни, предрасполагающей пациентов к гиперкальциемии и сосудистой кальцификации.

В 2009 году KDIGO в рекомендациях по ХБП-МХН признало недостаточность контролируемых исследований с твердыми исходами для создания четких рекомендаций по лечению гиперпаратиреоза у диализных пациентов. Предписывается соблюдать баланс между потенциальными выгодами лечения и возможными рисками. Диализным пациентам рекомендуется поддерживать стабильный уровень ПТГ в пределах 2–9 норм (для большинства лабораторий это приблизительно 150–600 пг/мл [16–64 пмоль/л]), избегая при этом гипер- и гипокальциемии. Этот диапазон шире, чем рекомендованный ранее уровень в 150–300 пг/мл (16–32 пмоль/л; примерно 2–4 нормы). Целевой диапазон был расширен, поскольку оказалось, что у многих пациентов поддержание ПТГ в столь узком диапазоне ведет к чрезмерной супрессии оборота кости и гиперкальциемии.

У диализных пациентов иПТГ не должен быть ниже 150 нг/мл (16 пмоль/л), так как при этом велика вероятность развития адинамической болезни кости. Устойчиво низкий уровень ПТГ чаще всего связан с передозировкой активного витамина D, диакальцета или кальцийсодержащих фосфат-биндеров, а также с использованием диализирующего раствора с высоким содержанием кальция (например, >3,0 мЭкв/л [1,5 ммоль]).

Врачам следует помнить, что у каждого отдельного пациента уровень ПТГ не всегда коррелирует с типом ренальной остеодистрофии. Адинамическая болезнь встречается у пациентов с ПТГ выше целевого диапазона, фиброзный остит (хотя и менее тяжелый) нередко выявляется при уровне ПТГ, поддерживаемом в целевом диапазоне, а остеомалация обусловлена дефицитом витамина D и мало зависит от уровня ПТГ. Клинические события (переломы, гиперкальциемия), которые не коррелируют с результатами повторных анализов на ПТГ, требуют дальнейшего исследования и интерпретации.

- С. Костная фракция щелочной фосфатазы и общая щелочная фосфатаза.** KDIGO предлагает еще один маркер высокого костного обмена – содержание специфичной костной фракции щелочной фосфатазы (ЩФ). Для клинической практики этот тест слишком дорог, поэтому регулярно его определяют лишь в единичных центрах. Нормализация ЩФ, компонентом которой является ее костная фракция, может служить косвенным признаком отсутствия у пациента высокого оборота кости, хотя при этом нельзя исключить наличие адинамической болезни.

Общая ЩФ часто повышена у диализных пациентов, как правило, за счет ее костной фракции, вследствие гиперпаратиреоза с развитием фиброзного остита. Однако щелочная фосфатаза образуется и в других органах, таких как печень, кишечник и почки. Костную фракцию ЩФ определяют, если источник высокого содержания щелочной фосфатазы в сыворотке вызывает сомнение.

Как альтернативный вариант используют определение гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), ее повышение предполагает, что увеличение щелочной фосфатазы связано с болезнью печени, и следовательно, показано обследование печени и желчного пузыря. Если же ГГТ в норме, то скорее всего, причина увеличения щелочной фосфатазы – гиперпаратиреоз, и требуется интенсификация лечения. У диализных пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом обычно повышено содержание как общей ЩФ, так и ее костной фракции, но при успешном лечении можно добиться ее снижения. В клинической практике значение ПТГ, в 2–9 раз превышающее верхний предел нормы, в сочетании с нормальным уровнем общей ЩФ указывает либо на легкую форму гиперпаратиреоза, либо на его отсутствие, следовательно, дальнейшая интенсификация терапии для подавления ПТГ при этом не показана.

- D. **Способы понижения или повышения уровня ПТГ.** Как обсуждалось в начале этой главы, причинами гиперпаратиреоза при хронической болезни почек являются низкий уровень гормона 1,25-D (1,25-D подавляет паращитовидные железы), низкий уровень кальция в сыворотке (гипокальциемия стимулирует работу паращитовидной железы, продуцируя ПТГ) и высокий уровень фосфора в сыворотке (фосфор стимулирует работу паращитовидной железы). Соответственно, стимулирует рецепторы витамина D, повышая уровень кальция в сыворотке или активируя рецепторы, чувствительные к кальцию, в паращитовидной железе с помощью других средств или понижая фосфор, возможно снизить уровень ПТГ. Повышение уровня кальция крови до верхнего предела нормы, которое использовалось ранее, более не рекомендуется из-за риска развития или прогрессирования кальцификации сосудов.

Если ПТГ крови ниже желаемого уровня, на него можно воздействовать снижением дозы супрессоров ПТГ (активаторов рецепторов витамина D или дицинальцета) или с помощью небольшого понижения уровня кальция в сыворотке (например, за счет снижения кальция в диализирующем растворе или отмены фосфат-биндеров).

- E. **Активаторы рецептора витамина D.** Активный витамин D (кальцитриол) и агонисты рецепторов витамина D (см. табл. 36.4) обладают дозозависимым влиянием на уровень ПТГ. Чем выше уровень ПТГ до лечения, тем больше доза, необходимая для подавления ПТГ до желаемого уровня. Препараты обычно вводятся внутривенно во время каждого сеанса ГД, но возможен и пероральный прием 2–3 раза в неделю. Следует соблюдать осторожность при назначении данной группы пациентам с гиперфосфатемией, поскольку эти препараты увеличивают абсорбцию фосфора в кишечнике, требуется мониторинг уровня фосфора крови. Ряд наблюдательных исследований свидетельствуют, что использование кальцитриола или агонистов рецепторов витамина D повышает выживаемость (Duranton, 2013), однако рандомизированные исследования для подтверждения этого наблюдения еще не были проведены.

1. **Кальцитриол** (Calcijex; Rocaltrol), или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, является синтетическим аналогом природного соединения. Начальная доза составляет 1–2 мкг внутривенно на каждой процедуре гемодиализа или перорально 2–3 раза в неделю для пациентов на перитонеальном диализе. Этот препарат самый недорогой из активных соединений витамина D.
2. **Парикальцитол** (Земплар), или $19\text{-Nor-}1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$, является аналогом витамина D и обладает меньшим гиперкальциемическим и гиперфосфатемическим действием в исследованиях на животных. У людей данные о преимуществе

парикальцитол перед кальцитриолом ограничены. Большое ретроспективное когортное исследование (Teng, 2003) выявило улучшение выживаемости у диализных пациентов, получавших парикальцитол, по сравнению с получавшими кальцитриол. Начальная доза парикальцитола в микрограммах на сеанс диализа вычисляется путем деления иПТГ до начала лечения на 120. Также для пациентов на преддиализной стадии и на ПД доступна пероральная форма препарата. Начальная доза 1 мкг/сут или 2 мкг 3 р/нед. назначается пациентам с иПТГ ≤ 500 пг/мл (53 пмоль/л). Для пациентов с

36.4

Характеристика наиболее часто используемых аналогов витамина D

Медикаменты	Торговое имя	Способ приема	Информация по дозировке	Комментарии
Кальцитриол	Рокальтрол Rocaltrol	Перорально	Начальная доза 0,25 мкг ежедн. или 0,5 мкг три раза в неделю, дозы от 0,25 до 2 мкг/сутки, выпускается в таблетках 0,25 и 0,5 мкг	Мониторинг уровня кальция и фосфора, не реже 1 р/мес.
	Кальциджекс Calcijex	Внутривенно	0,02 мкг/кг (или 1–2 мкг) 3 раза в неделю, дозу титруют по 0,5–1 мкг каждые 2–4 недели	
Доксеракальциферол	Гекторол Nectorol	Перорально	Начальная доза: 2,5–5,0 мкг 3 раза в неделю, титруется по 2,5 мкг каждые 8 недель, выпускается в таблетках по 2,5 мкг	Прогормон витамина D, метаболизируется в печени до активного витамина D ₂ 1,25(OH) ₂ , у диализных пациентов пероральное назначение имеет больший гиперкальциемический и гиперфосфатеимический эффект, чем внутривенное введение
	Гекторол Nectorol	Внутривенно	Начальная доза: 2,5–5,0 мкг 3 раза в неделю, титруется по 1–2 мкг каждые 8 недель	
Парикальцитол	Земплар Zemplar	Перорально	Дозы: 1–2 мкг ежедневно или 2–4 мкг при схеме 3 раза в неделю, титруется по 1 мкг при ежедневной схеме, или по 2 мкг при схеме 3 раза в неделю	Вызывает минимальное изменение содержания кальция и фосфора, сравнимое с плацебо
	Земплар Zemplar	Внутривенно	0,04–0,1 мкг/кг или дозы, в мкг равные биоПТГ/40 или иПТГ/80, 3 раза в неделю, титруется по 30–50% с 4-нед. интервалами	

иПТГ >500 пг/мл (53 пмоль/л) начальная доза составляет 2 мкг ежедневно или 4 мкг 3 раза в неделю.

3. **Доксеракальциферол (Hectorol)**, или $1\alpha(\text{OH})\text{D}_2$ – это прогормон витамина D, который метаболизируется в печени до активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$. Начальная доза 2,5–5,0 мкг внутривенно или перорально на каждом сеансе ГД.

Коррекция дозы активных препаратов витамина D основана на контроле уровня ПТГ, при подборе дозы ежемесячно, а затем ежеквартально. Если развивается гиперкальциемия (кальций >10,2 мг/дл [2,55 ммоль/л]), то дозу снижают на 30–50% и сохраняют до коррекции гиперкальциемии, а затем продолжают лечение с более низкой дозой.

- F. **Кальцимиметики** воздействуют на рецепторы к кальцию в паращитовидной железе, повышая их чувствительность к ионизированному кальцию, это ведет к подавлению ПТГ, заметному снижению уровня кальция и небольшому снижению фосфора. В отличие от активных форм витамина D кальцимиметики обладают гипокальциемическим и гипофосфатемическим действием. Цинакальцет (Сенсипар; Мимпара), единственный доступный в настоящее время кальцимиметик⁷, выпускается в таблетированной форме по 30, 60 и 90 мг. Пик подавления ПТГ (на 60–80%) проявляется на 2–4-й час после приема, а снижение ПТГ на 30–50% в течение суток наблюдается у 2/3 пациентов. Уровень ПТГ рекомендуется измерять через 12–24 часа после приема препарата. Начальная доза цинакальцета составляет 30 мг ежедневно, независимо от уровня ПТГ, и терапия не должна начинаться, если уровень кальция <8,4 мг/дл (<2,1 ммоль/л). Далее дозу увеличивают по 30 мг до максимальной 180 мг/сут под контролем концентрации ПТГ (ежемесячно или ежеквартально), при условии что скорректированный кальций >7,8 мг/дл (1,95 ммоль/л). Снижение уровня кальция в сыворотке сопровождается подавлением ПТГ, гипокальциемия <7,5 мг/дл (1,87 ммоль/л) возникает примерно у 5% пациентов. Гипокальциемия, как правило, асимптоматична и поддается терапии пероральными добавками кальция (500–1000 мг элементарного кальция натошак), назначением или увеличением дозы активного витамина D или увеличением кальция в диализирующем растворе до 3,0 или 3,5 мЭкв/л (1,5 или 1,75 ммоль). Другими частыми побочными действиями цинакальцета являются тошнота и рвота (возникают у 30% пациентов) и сыпь.

Крупные исследования с твердыми исходами показали, что при лечении цинакальцетом достигается существенно лучший контроль уровня ПТГ по сравнению с плацебо (средний ПТГ 300 пг/мл по сравнению с 700 пг/мл [32 и 74 пмоль/л] за 6 месяцев) и значительное снижение уровня кальция (в среднем 9,1 мг/дл по сравнению с 9,9 мг/дл; 2,27 и 2,47 ммоль/л), но применение цинакальцета не вызвало снижения частоты сердечно-сосудистых событий или смертности (EVOLVE Trial Investigators, 2012).

VIII. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- A. **Бисфосфонаты.** Хотя эти препараты увеличивают плотность костной ткани при остеопорозе, их эффективность у диализных пациентов не исследовалась. Бисфосфонаты снижают резорбцию костной ткани путем ингибирования остеокластов, что может быть нежелательным для диализных пациентов, увеличивая риск развития адинамической болезни. В целом бисфосфонаты не показаны диализным пациентам.

⁷ В настоящее время в РФ зарегистрированы и доступны 2 кальцимиметика: цинакальцет (Мимпара) в таблетках для приема внутрь, и этелкальцитид (Парсавив) для внутривенного введения. – Прим. редактора перевода.

В. Терипаратид. Является синтетической формой ПТГ(1-34), вызывает значимое повышение плотности костной ткани у пациентов с остеопорозом при ежедневных подкожных инъекциях. Не исследован у диализных пациентов, но может быть полезен для лечения адинамической болезни кости, поскольку уровень ПТГ при данном заболевании снижен. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль терипаратида в лечении адинамической болезни, кроме того, препарат не был одобрен FDA для применения в диализной популяции.

IX. ПАРАТИРЕОИДЕКТОМИЯ. Несмотря на активные усилия по контролю уровня ПТГ, хирургическая паратиреоидэктомия (ПТЭ) до сих пор актуальна для пациентов с тяжелой формой гиперпаратиреоза. Процент ПТЭ выше у молодых пациентов, женщин, у пациентов без диабета (СД), на перитонеальном диализе и у пациентов с большим диализным стажем (Foley, 2005).

А. Показания. Неэффективность внутривенной терапии большими дозами активного витамина D и кальцимитетиками при лечении гиперпаратиреоза свидетельствует о значительном увеличении желез, плохо отвечающих на супрессивную терапию, что требует их удаления.

Показания к оперативному лечению перечислены в табл. 36.5. Когда паратиреоидэктомия рассматривается в качестве меры лечения резистентного фиброзного остита или гиперкальциемии, можно ожидать чрезвычайно высоких значений ПТГ (иПТГ более 1000 пг/мл [106 пмоль/л]), и важно задокументировать эти данные до проведения операции. При более низком уровне ПТГ может оказаться эффективной терапия кальцитриолом или аналогами активного витамина D. Кроме того, более низкий уровень ПТГ или нормальное значение костной фракции щелочной фосфатазы наводит на мысль: а необходима ли паратиреоидэктомия в данном случае? Для верификации диагноза требуется биопсия кости, которая должна выявить выраженный фиброзный остит с множеством остеокластов, увеличением тетрациклиновых меток и минимальным количеством алюминия.

В. Относительные противопоказания. Последние исследования показали, что после паратиреоидэктомии существенно усиливается накопление алюминия в зонах минерализации костной ткани, поэтому операция не показана пациентам с перегрузкой алюминием. Если в анамнезе есть длительное использование алю-

36.5 Показания к паратиреоидэктомии

1. Тяжелая форма прогрессирующего фиброзного остита с явной симптоматикой (боль в костях/или переломы), рефрактерная к медикаментозной терапии, включая кальцитриол и средства для коррекции гиперфосфатемии.
2. Очень высокий уровень ПТГ в сочетании с нижеперечисленным:
 - Персистирующая гиперкальциемия, если исключены другие причины
 - Тяжелый кожный зуд
 - Персистирующая тяжелая кальцификация мягких тканей, прогрессирующая, несмотря на усилия по коррекции гиперфосфатемии
 - Идиопатические диссеминирующие некрозы кожи (кальцифилиаксия)
 - Артрит с нарушениями движений, периартриты и спонтанные разрывы сухожилий

миния, то следует провести биопсию кости до паратиреоидэктомии, чтобы исключить накопление алюминия.

- С. **Хирургическая стратегия.** Паратиреоидэктомия – сложная операция, и должна производиться хирургом с опытом в данной области. Количество желез может быть различным, их может оказаться три, пять или даже шесть вместо типичных четырех, локализация желез может оказаться атипичной. Перед операцией возможно уточнение локализации желез при помощи ультразвукового исследования датчиком с частотой 10 МГц или сцинтиграфии с таллием и технецием, но это обычно не требуется.

До недавнего времени методом выбора считалась субтотальная паратиреоидэктомия: полная резекция трех желез и 75% четвертой. Альтернативным подходом может быть тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией части ткани паращитовидной железы на предплечье или, как стали делать недавно, подкожно в престермальную область (Kinnaert, 2000). Обе методики имеют свои недостатки, включая риск развития или рецидива гипопаратиреоза (или отсутствия эффекта) и гиперкальциемии. Частыми проблемами являются рецидив заболевания и неэффективность вмешательства, при этом часто не ясно, связано ли это с гиперфункцией оставленной железы или аутоотрансплантата или с наличием не выявленных дополнительных желез.

- Д. **Химическая абляция.** Для склерозирования паращитовидных желез и подавления секреции ПТГ используется введение этанола непосредственно в железы. Вмешательство выполняется под УЗИ-контролем с цветным монитором и показано пациентам с высоким риском оперативного вмешательства в центрах с соответствующим опытом (Kakuta, 1999). По данным литературы, риск повреждения нерва при этом невелик.

- Е. **Послеоперационная гипокальциемия.** В течение нескольких часов после паратиреоидэктомии, особенно в первые сутки после операции, развивается значимая гипокальциемия. Тяжесть ее зависит от выраженности фиброзного остита, что можно предсказать по степени повышения щелочной фосфатазы до операции и по гистологической картине костной ткани. Помимо перорального назначения препаратов кальция (2–4 г р/сут) для поддержания нормокальциемии может потребоваться в/в введение больших доз кальция (0,5–5,0 г р/сут) и назначение кальцитриола перорально или внутривенно (2–6 мкг/сут) (Dawborn, 1983). Некоторые авторы предлагают начинать прием кальцитриола и перорального кальция за несколько дней до процедуры даже у пациентов с гиперкальциемией.

- Х. **КАЛЬЦИНИРУЮЩАЯ УРЕМИЧЕСКАЯ АРТЕРИОЛОПАТИЯ (КУА)**, ранее известная как «кальцифилаксия», является редким осложнением, наблюдаемым преимущественно у диализных пациентов. К ранним проявлениям относится мраморность кожных покровов с пурпурным сетчатым сосудистым рисунком (livedo reticularis) и болезненные красные узелки, переходящие в некрозы и изъязвления. Факторы риска – женский пол, ожирение и европеоидная раса. Вероятно, уремическое окружение может быть причиной трансформации клеток гладкой мускулатуры сосудов и увеличения экспрессии факторов, участвующих в эктопической минерализации, таких как остеопонтин и связывающего с ядром фактора альфа (Moe & Chen, 2003). Дальнейшая минерализация вследствие повышенного уровня кальция и фосфора в конечном счете ведет к кальцификации артериол, их окклюзии и ишемии тканей. Для ранней диагностики данной патологии требуется высокая степень настороженности. Дифференциальная диагностика проводится между васкулитом,

некрозами кожи, вызванными приемом варфарина, криоглобулинемией, кальцинозом кожи и паникулитом. Сцинтиграфия костей хорошо показывала депозиты кальция при КУА в виде ранних кальциевых бляшек еще до их изъязвления в 97% (Fine & Zacharias, 2002). При биопсии кожи характерен кальциноз меди артериол.

После верификации диагноза необходимо отменить кальцийсодержащие фосфат-биндеры и аналоги витамина D, показана терапия бескальциевыми фосфат-биндерами для агрессивного контроля уровня фосфора. Паратиреоидэктомия рекомендована пациентам с КУА и повышением иПТТ (>500 пг/мл [53 пмоль/л]), однако гиперпаратиреоз не обязательно сочетается с КУА, и уровень иПТТ может быть нормальным или пониженным (Bleyer, 1998). Следует отменить кумадин (варфарин), ингибирующий кальций-регуляторный матричный gla-протеин. Сообщается, что при применении тиосульфата натрия в дозе 25 г внутривенно 3 раза в неделю в 26% повреждения полностью регрессируют, а в 47% наступает улучшение (Nigwekar, 2013). Механизм действия неизвестен (O'Neill & Hardcastle, 2012). Также назначение памидроната в описанном единичном наблюдении привело к быстрому клиническому улучшению (Monney, 2004). При наличии язвенных поражений особое значение приобретает уход за ранами, могут потребоваться хирургическая санация и назначение антибактериальной терапии. Гипербарическая оксигенация (Basile, 2002) и низкие дозы тканевого активатора плазминогена (Sewell & Pittelkow, 2004) в единичных случаях способствуют заживлению ран.

XI. АЛЮМИНИЕВАЯ ТОКСИЧНОСТЬ. В настоящее время практически не встречается в связи с улучшением очистки воды и появлением фосфат-биндеров без содержания алюминия. Среди пациентов, принимающих препараты на основе алюминия, в группе риска находятся диабетики, пациенты с дефицитом железа, дети и лица, длительно получавшие цитрат (что увеличивает абсорбцию алюминия). Алюминиевая токсичность проявляется диффузными болями в костях или переломами, низким уровнем иПТТ, гиперкальциемией при нормальной щелочной фосфатазе.

Подтверждение алюминиевой интоксикации при помощи теста на дефероксамин показано пациентам с уровнем алюминия $60\text{--}200$ мкг/л ($2160\text{--}7200$ пмоль/л), при наличии клинических проявлений алюминиевой интоксикации и перед паратиреоидэктомией у тех, кто получает препараты, содержащие алюминий. Сочетание низкого иПТТ и повышения уровня алюминия в сыворотке до 50 мкг/л (1800 пмоль/л) через 2 дня после введения 5 мг/кг дефероксамина (ДФО) позволяет заподозрить алюминиевую интоксикацию. Окончательно диагноз подтверждают данные биопсии кости с окрашиванием на наличие депозитов алюминия.

В случае доказанной алюминиевой интоксикации необходимо прекратить контакт с алюминием и прием алюминийсодержащих препаратов. Назначают дефероксамин в дозе 5 мг/кг еженедельно в течение 2 месяцев. Для профилактики развития энцефалопатии, обусловленной алюминиевой интоксикацией, пациентам с уровнем алюминия более 200 мкг/л (7200 ммоль/л) показана интенсификация диализа с использованием высокопроницаемых диализаторов. Если уровень алюминия меньше 200 мкг/л (7200 пмоль/л), то необходимо начинать лечение ДФО. Побочные действия ДФО включают ототоксичность, ретинопатию, фатальные грибковые инфекции (*мукомикоз*) и провоцирование энцефалопатии. Более детально см. 4-е издание данного справочника (D'Haese and DeBroe, 2007).

Ссылки и рекомендуемая литература

Armas LAG, et al. 25-hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1428–1434.

- Basile C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. *J Nephrol.* 2002; 16: 676–680.
- Bleyer AJ, et al. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 376–383.
- Cannata-Andia JB, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84: 998–1008.
- Cavalier E, et al. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1950–1956.
- Chertow GM, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245–252.
- Cicone JS, et al. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 1104–1108.
- Clark OH, et al. Localization studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Surgery* 1985; 98: 1083–1094.
- Coen G, et al. PTH 1–84 and PTH “7–84” in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 348–354.
- Cunningham J, Zehnder D. New Vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011; 79: 702–707.
- Daugirdas JT, et al; the Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial.* 2011; 24: 41–49.
- Daugirdas JT, et al; the FHN Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 727–738.
- Dawborn JK, et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Nephron.* 1983; 33: 100–105.
- D’Haese PC, DeBroe ME. Aluminum, lanthanum, and strontium. In: Daugirdas JT, Ing TS, Blake P, eds. *Handbook of Dialysis*, 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2007: 714–726.
- de Francisco ALM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a RCT (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3707–3717.
- Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19: 303–317.
- D’Haese PC, et al. A Multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: S73–S78.
- D’Haese PC, et al. Use of low-dose deferoxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminum-related bone disease, increased risk for aluminum toxicity, or aluminum overload. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 1874–1884.
- Duranton F, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 239–248.
- EVOLVE Trial Investigators, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2482–2494.
- Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002; 61: 2210–2217.
- Floege J. When man turns to stone: extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 2447–2462.
- Floege J, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86: 638–647.
- Foley RN, et al. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 210–218.
- Gallieni M, et al; Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1992; 42: 1191–1198.
- Gauci C, et al. and the NephroTest Study Group. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1592–1598.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologists. *Kidney Int.* 2004; 66: 1315–1333.
- Goodman WG, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000; 58: 436–445.
- Gutkunst L. Restricting protein and phosphorus: a dietitian’s perspective. In: Daugirdas JT. *Handbook of Chronic Kidney Disease*. Philadelphia, PA; Wolters Kluwer; 2011: 127–140.
- Hutchison AJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005; 100: c8–c19.
- Hutchison AJ. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2009; 71: 286–295.

- Gen J, et al. Prevention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: the key role of native vitamin D supplementation. *Hemodial Int.* 2010; 14: 486–491.
- Kakuta T, et al. Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1091–1099.
- Kinnaert P, et al. Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg.* 2000; 135: 186–190.
- Lewis JB, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014; in press.
- Lomashvili KA, et al. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1392–1401.
- London GM, et al. Arterial calcification and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1943–1951.
- Lopes AA, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 90–101.
- Lopez-Hilker S, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol.* 1990; 259: F432–F437.
- Moe SM, Chen NX. Calciphylaxis and vascular calcification: a continuum of extra-skeletal osteogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 969–975.
- Moe SM, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 257–264.
- Monney P, et al. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2130–2132.
- Mudge DW, et al. Does aluminium continue to have a role as a phosphate binder in contemporary practice? *BMC Nephrol.* 2011; 12: 20.
- Nastou D, et al. Next-generation phosphate binders: focus on iron-based binders. *Drugs.* 2014; 74: 863–877.
- Navarro JF, et al. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 43–48.
- Nigwekar SU, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1162–1170.
- O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 521–526.
- Penne EL, et al; for the CONTRAST investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized Controlled Convective Transport Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 77–87.
- Penne EL, et al. Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 281–289.
- Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013; 7: 322–342.
- Schaefer K, et al. Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at night. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19: 460–464.
- Schiller LR, et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1110–1113.
- Sewell LD, Pittelkow MR. Low-dose tissue plasminogen activator for calciphylaxis. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1045–1048.
- Souberbielle JC, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* 2006; 70: 345–350.
- Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int.* 2009; 13: 453–459.
- Teng M, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New Engl J Med.* 2003; 349: 446–456.
- Ubara Y, et al. Histomorphogenic features of bone in patients with primary and secondary hypoparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63: 1809–1816.
- Wüthrich RP, et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 280–289.
- Yokoyama K, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014a; 29: 1053–1060.
- Yokoyama K, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014b; 9: 543–552.

Интернет-ссылки

Uremic bone disease links. <http://www.hdcn.com/crf/bone> and <http://kdigo.org/home/mineral-bone-disorder/>.

Выбор методов диализной терапии у младенцев и детей достаточно широк и включает все методики, применяемые у взрослых пациентов. Теоретические основы адекватности диализа, клиренсов, кинетического моделирования в равной степени относятся и к педиатрической практике, хотя применительно к лечению детей они изучены менее полно, чем у взрослых. Существуют серьезные технические проблемы при проведении диализа пациентам, чья масса тела может различаться в 50 раз. Кроме того, существуют специальные показания к проведению лечения и осложнения процедуры диализа, которые применимы исключительно к детям. И наконец, медицинская помощь детям на хроническом диализе должна быть комплексной и требует внимания к проблемам роста, когнитивному развитию, особенностям питания в зависимости от возраста, последствиям метаболических нарушений, психосоциальной помощи для достижения полной реабилитации.

I. ОСТРЫЙ ДИАЛИЗ

A. Показания. Показания для острой почечной заместительной терапии у младенцев, детей и подростков не отличаются от таковых у взрослых и включают следующие состояния:

1. Олигурическая острая почечная недостаточность, когда для обеспечения оптимальной питательной и медикаментозной поддержки требуется удаление жидкости и/или электролитов.
2. Гиперволемия с застойной сердечной недостаточностью, отеком легких или тяжелой гипертензией, не поддающиеся лечению диуретиками или другой консервативной терапией; гиперволемия более 20% от веса тела может быть независимым показанием.
3. Гиперкалиемия с электрокардиографическими отклонениями.
4. Метаболический ацидоз, который невозможно безопасно корректировать введением бикарбоната натрия из-за риска развития перегрузки натрием и жидкостью.
5. Симптоматика уремической энцефалопатии, особенно с судорожным синдромом.
6. Уремический перикардит.
7. Синдром лизиса опухоли или острая гиперурикемия, осложнившая химиотерапию при новообразовании.

8. Прогрессирующее нарастание уровня азота мочевины крови (BUN^1) в ситуации, когда не ожидается обратное развитие процесса и вероятно развитие уремии. Уровень азота мочевины по-разному оценивается в зависимости от возраста ребенка, уровень 35–50 мг/дл (12–18 ммоль/л) потенциально опасен для младенцев, в то время как уровень 150 мг/дл (54 ммоль/л) в подростковом возрасте не обязательно требует начала диализа.
 9. Врожденная патология метаболизма с тяжелой органической ацидемией или гипераммониемией.
 10. Отравление токсическими веществами. Рекомендации по применению экстракорпоральных методов при отравлениях см. в главе 20.
- В. Выбор метода острого диализа**

1. **Острый перитонеальный диализ** часто используется для младенцев и маленьких детей и имеет ряд преимуществ. Не требует сложного оборудования или специальных технических знаний. При выборе этого метода не требуется сосудистый доступ, заполнение экстракорпорального контура кровью и гепаринизация; также редко возникает гемодинамическая нестабильность. У маленьких детей постоянный перитонеальный диализ (ПД) обеспечивает эффективный клиренс. Он часто используется как дополнительная терапия при лечении гиперволемии у детей после операции на сердце с использованием искусственного кровообращения. Однако при тяжелых гипераммониемии, гиперфосфатемии или гиперкалиемии часто требуется более агрессивное вмешательство. В таких ситуациях гемодиализ (иногда в сочетании с непрерывной гемо(диа)фильтрацией) является более подходящим методом. Кроме того, ультрафильтрация при ПД часто бывает непредсказуемой, а у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или отеком легких – слишком медленной. Подтекание диализата и риск развития перитонита могут ограничить применение острого ПД.

Рекомендаций по проведению адекватного перитонеального диализа при острой почечной недостаточности (ОПН) не существует; используя постоянные обмены перитонеального раствора, необходимо добиваться максимально возможных клиренсов для компенсации кatabолического стресса. Первоначальная программа предполагает смену раствора каждый час; обмены могут выполняться и чаще, но в этом случае большая часть времени будет затрачена на заполнение и опорожнение брюшной полости, а не на массоперенос. Автоматический циклер облегчает этот процесс, сокращая число открытых катетера. Большинство циклеров могут обеспечивать малый объем обмена, достаточный для младенцев и маленьких детей. Когда циклер недоступен или когда требуется объем заполнения <150 мл, безопасной альтернативой является набор Dially-Nate², который позволяет присоединить мешок с диализатом к замкнутой цепи, в том числе и к устройству Buretrol (встроенный стерильный градуированный цилиндр), соединенному с перитонеальным катетером пациента, а также дренажной линией для слива диализата, прикрепленной к измерительному устройству. Необходимый объем раствора поступает в Buretrol и затем вводится пациенту, через определенное время отработанный диализат сливают и измеряют, затем процесс

¹ BUN – blood urea nitrogen, в русскоязычной литературе и клинической практике в РФ для тех же целей используется уровень мочевины крови в ммольях

² Производитель Utah Medical Products, GESCO, США

повторяется без размыкания контура. Это позволяет работать на замкнутом контуре, с низкими объемами, выполняя постоянный перитонеальный диализ младенцам и очень маленьким детям.

Целевой объем обмена составляет от 30–50 мл/кг у младенцев до 1100 мл/м² у детей, но сразу же после установки катетера целесообразно ограничиться половиной объема или еще меньшим количеством, во избежание подтекания раствора, что увеличивает риск развития перитонита. Почасовая замена раствора обычно связана с обязательной ультрафильтрацией, даже если используется раствор с 1,5% содержанием глюкозы, поэтому необходимо обеспечить парентеральное или пероральное поступление жидкости в организм для предотвращения дегидратации и застояного течения ОПН.

2. **Острый гемодиализ** выполняется при необходимости обеспечить быстрое выведение растворенных веществ или при невозможности ПД из-за внутрибрюшинных процессов (включая недавнее абдоминальное вмешательство, диафрагмальную грыжу, пуповинную грыжу (омфалец), несращение передней брюшной стенки (гастрошизис) или респираторные проблемы.

Острый гемодиализ у младенцев и маленьких детей требует опыта и технической подготовленности, а также наличия диализаторов, магистралей и сосудистых катетеров соответствующих размеров. Для очень маленьких пациентов перед подключением может потребоваться заполнение контура кровью или альбумином. При небольших размерах пациента нетрудно обеспечить эффективный и быстрый клиренс (например, аммиака), но необходимо помнить, что слишком быстрый осмолярный сдвиг может приводить к развитию судорог (к которым дети более склонны, чем взрослые). Имеются диализаторы для всех возрастных категорий – от новорожденных до подростков (табл. 37.1); тем не менее выбор самых маленьких по площади диализаторов меньше, и их доступность часто ограничена.

3. **Продленные методики.** Постоянная заместительная почечная терапии (CRRT) применяется в педиатрической практике от недоношенных детей до старших подростков. Физиологические принципы лечения не отличаются от таковых у взрослых (см. главу 15); благодаря небольшим размерам пациентов легко достижимы высокие показатели клиренсов, замещающие большую часть эндогенной почечной функции. Проспективные данные регистра CRRT младенцев и детей доступны и позволяют ознакомиться с вариантами применения и определяющими исход факторами (Ashkenazi, 2013). Мы считаем гипervолемию независимым фактором риска смерти при остром почечном повреждении (ОПП) у детей, получающих CRRT, поэтому необходима соответствующая коррекция ультрафильтрации для решения этой проблемы. CRRT успешно сочетают с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) даже у младенцев, что позволяет обеспечить лучший контроль объема жидкости, чем системы без насоса. Кроме того, методы продленной терапии обеспечивают более высокий клиренс фосфатов в сравнении с интермиттирующим диализом или перитонеальным диализом, и поэтому они чаще применяются при лечении синдрома лизиса опухоли у детей с лимфомой Буркитта или острым лимфобластным лейкозом.

Проблемой является поддержание адекватного кровотока через катетер, установленный в небольшом сосуде (табл. 37.2), и часто это служит лимитирующим фактором. Ранее сообщалось о применении продленной артериовенозной гемофильтрации (CAVH), но большинство центров пришли

ТАБЛИЦА
37.1

Характеристики диализаторов с малым объемом заполнения, подходящих для педиатрической практики

Диализатор	Объем заполнения (мл)	Площадь поверхности (м ²)	Клиренс по мочеvine (Q _B 200 или как указано)	Клиренс по B ₁₂ (при самой высокой Q _B)	K _{DA}	Мембрана	Производитель
Полифлакс 6Н (Polyflux 6Н)	52	0,6	50 Q _B = 5097 Q _B = 100136 Q _B = 150167 Q _B = 200	90	465 Q _B = 200	Полифлак (полиарилэфир- сульфон, поливинил- пиролитон, полиамид)	Gambro
CA50, CA70	35, 45	0,5; 0,7	128 (147 Q _B = 300), 153 (175 Q _B = 300)	27, 36	243, 333	Ацетат целлюлозы	Baxter
F3, F4, F5	28, 42, 63	0,4; 0,7; 1,0	125, 155 (183 Q _B = 300) 170 (206 Q _B = 300)	20, 34, 47	231, 364, 472	Полисульфон	Fresenius
Фильтризер В3-0,8А (Filtrizer В3-0,8А)	49	0,8	163	61	404	ПММА	Toray

ПММА — полиметилметакрилат

37.2
37.2

Катетеры, используемые в педиатрии для экстракорпоральной заместительной почечной терапии

Вес пациента	Размер катетера	Расположение доступа
Новорожденные	UVC – 5,0 F	Пупочный
	UAC – 3,5; 5,0 F	Пупочный
	или 5,0 F однопросветный	Бедренная вена(ы)
	или 6,5; 7,0 F 2-просветный	Бедренная вена(ы)
3–15 кг	6,5; 7,0 F 2-просветный	Бедренная/подключичная вена
16–30 кг	7,0; 9,0 F 2-просветный	Бедренная/внутренняя яремная/подключичная вена
>30 кг	9,0; 11,5 F 2-просветный	Бедренная/внутренняя яремная/подключичная вена

UVC – венозный пупочный катетер; UAC – артериальный пупочный катетер.

к выводу, что вено-венозная циркуляция при помощи насоса более надежна и обеспечивает длительное функционирование контура. Как и при остром гемодиализе, следует учитывать весь объем заполнения контура крови и использовать донорскую кровь или альбумин, если объем заполнения контура превышает 10% расчетного ОЦК. Поскольку концентрации электролитов и рН крови при начале терапии далеки от нормальных показателей, возможно развитие гемодинамической нестабильности во время первых процедур. Чтобы избежать нестабильности в начале процедуры и привести концентрацию электролитов ближе к физиологическим значениям, рекомендуется начинать с нулевым балансом ультрафильтрации (Hackbarth, 2005). Охлаждение крови в контуре у детей может стать проблемой, в этом случае используют встроенный нагреватель крови, хотя в некоторых моделях это увеличивает объем заполнения экстракорпоральной системы. Гемофильтры, применяющиеся в педиатрии, перечислены в табл. 37.3. Ультрафильтрация должна контролироваться волометрическим насосом или автоматическими весами, поскольку погрешности при замещении жидкости, накапливающиеся в течение нескольких дней у маленьких пациентов с анурией, могут привести к серьезным последствиям.

В настоящее время при лечении детей применяют аппараты призмафлекс Гамбро³, диапакт Браун⁴, и некстэйдж⁵, хотя последний не позволяет обеспечить скорость кровотока, необходимую при лечении маленьких детей. Имеется несколько сообщений об успешном применении CRRT у младенцев и маленьких детей в критическом состоянии. Скорость ультрафильтрации без замещения может не превышать 5–30 мл/ч жидкости (медленная постоянная ультрафильтрация) или достигать 100–600 мл/ч с замещением жидкостью (продленная гемофильтрация); у более старших детей с хорошей

³ Prismaflex (Gambro Lundia AB, Lund, Sweden)⁴ Braun Diapact (B. Braun Medical, Bethlehem, PA)⁵ NxStage (NxStage Medical Inc., Lawrence, MA)

37.3

Гемофилтры и магистрали, применяемые в педиатрической практике

Гемофилтр	Объем заполнения (мл)	Площадь поверхности (м ²)	Скорость ультрафильтрации (мл/мин, $Q_b = 100$)	Мембрана	Производитель
Мини-филтр, Мини-филтр плюс (Minifilter, Minifilter Plus)	15	0,07	1–8	Полисульфон	Бакстер
Ренафлор (Renaflor) HF 400, 700	28, 53	0,3; 0,7	20–35, 35–45	Полисульфон	Минитек
Призмафлекс (Prismaflex), M60, M100 набор	93, 152	0,6; 0,9	38, 44	AN 69	Гамбро
Призмафлекс (Prismaflex) HF20	60	0,2		ПАЭС	Гамбро

AN69 – акрилонитрил; ПАЭС – полиарилэфирсульфон.

толерантностью возможны скорость ультрафильтрации и объемы замещения, идентичные таковым у взрослых пациентов. Наиболее безопасны диализирующие или замещающие растворы на основе бикарбоната (PrismaSol, PrismaSATE, [Gambro Lundia AB, Lund, Sweden], Accusol, [Baxter Healthcare, Deerfield, IL], Duosol [B. Braun Medical, Bethlehem, PA], Pureflow (NxStage Medical, Inc., Lawrence, MA), Normocarb (Dialysis Solutions Inc., Whitby, ON), или Hemosol BO [Gambro Lundia AB, Lund, Sweden]). Погрешностей при приготовлении раствора в больничных аптеках, имевших место ранее, теперь можно избежать, так как доступны стандартные заводские растворы. Успешная антикоагуляция возможна при использовании как гепарина, так и цитрата. Поскольку доза цитрата зависит от скорости кровотока, которая относительно высока у младенцев и маленьких детей, при проведении продленной терапии возможно накопление цитрата и «цитратный блок» или постоянно низкий уровень ионизированного кальция, несмотря на в/в инфузию препаратов кальция. При длительном лечении сочетание бикарбонатсодержащей замещающей жидкости и антикоагуляции цитратом может приводить к метаболическому алкалозу. Согласно литературным данным, у младенцев весом менее 5 кг чаще применяют в качестве антикоагулянта гепарин. Дозы гепарина для системной антикоагуляции у младенцев выше, чем у взрослых, поэтому рекомендуется мониторинг активированного времени свертывания. Если проводить процедуру без антикоагуляции, срок функционирования контура у педиатрических пациентов будет существенно меньше, чем у взрослых.

II. ХРОНИЧЕСКИЙ ДИАЛИЗ

А. Показания. Оптимальное ведение больных хронической болезнью почек (ХБП) не предполагает следования многим ранее принятым рекомендациям о начале диализной терапии. Анемия, ацидоз, гиперпаратиреоз и задержка роста могут лечиться медикаментозно, поэтому нефрологи должны быть внимательны к малым признакам уремии для своевременного начала диализной терапии: снижение энергичности (меньше играют в активные игры), восстановление потребности в дневном сне, анорексии (с отсутствием ожидаемого набора веса), невнимательность во время школьных занятий или несоответствие возрастным этапам развития. Не существует единого мнения относительно уровня СКФ, при котором следует начинать диализ. Симптомы уремии или метаболические нарушения, такие как гиперкалиемия, гиперфосфатемия, плохое питание или задержка роста, не поддающиеся консервативной терапии, считаются показаниями для начала заместительной почечной терапии. Хронический диализ обычно является временной мерой, позволяющей выиграть время для подготовки к трансплантации почки.

В. Выбор модальности лечения

1. Хронический перитонеальный диализ – метод выбора в педиатрической практике. Трансперитонеальный перенос растворенных веществ так же эффективен у детей, как и у взрослых. Поскольку площадь поверхности брюшины коррелирует с площадью поверхности тела, маленькие дети имеют относительно большую поверхность для обмена растворенных веществ по сравнению со взрослыми, что характеризует ПД в качестве эффективной модальности лечения. Тест перитонеального равновесия (ПЭТ) показывает, что большинство маленьких детей относятся к категории пациентов с высокими или средне-высокими транспортными характеристиками брюшины, хотя это скорее основано на большей площади поверхности, а не на различии транспортных характеристик брюшины и может быть скорректировано при тестировании пациентов с объемом обмена 1000–1100 мл/м². У подростков результаты ПЭТ сравнимы со взрослыми. Повышенное поглощение глюкозы приводит к относительно быстрому достижению осмотического равновесия между диализующим раствором и плазмой, ограничивая ультрафильтрацию при длительной экспозиции. Автоматизированные формы перитонеального диализа с использованием короткой экспозиции предпочтительнее в педиатрической практике, поскольку позволяют компенсировать средне-высокий перитонеальный транспорт у маленьких детей и улучшить соблюдение режима лечения у старших детей.

ПД как метод заместительной почечной терапии имеет дополнительные преимущества. Он прост технически и не требует постоянного сосудистого доступа (формирование которого особенно сложно у младенцев и маленьких детей). Стабильность артериального давления и объемного статуса лучше обеспечивается при перитонеальном диализе, чем при гемодиализе. Меньше времени тратится на пребывание в больнице и в диализном центре, что освобождает время для занятий в школе и другой соответствующей возрасту активности. Родители часто чувствуют, что они могут лучше контролировать лечение и уход за ребенком, когда проводится перитонеальный диализ.

а. Ограничения перитонеального диализа. Предшествующие хирургические вмешательства на брюшной полости могут приводить к спаечному процессу, что делает невозможным применение перитонеального диализа; особен-

но это касается восстановительных операций при сложных урогенитальных аномалиях, которые нередко служат причиной ТХПН у детей. Тем не менее нельзя точно предсказать, будут ли спайки ограничивать терапию, поэтому попытка пробного начала ПД вполне правомочна. Наличие вентрикулоперитонеального шунта когда-то считалось относительным противопоказанием для ПД, тем не менее данные из многих центров демонстрируют, что диализ может быть успешен без восходящей инфекции даже при наличии перитонита (Dolan, 2013). Наличие уретеростомы, пиелостомы или петлевой илеостомы не является абсолютным противопоказанием для проведения ПД, хотя возрастает риск инфекции места выхода катетера и перитонита.

- b. **Трансплантация у пациентов на перитонеальном диализе.** Перитонеальный диализ продолжается до момента трансплантации почки без повышения риска инфекции. Перитонеальный катетер часто удаляется во время трансплантации почки от живого донора (при условии немедленного начала функционирования трансплантата), но иногда его оставляют, если трансплантация выполняется от трупного донора. Позднее, как только функция трансплантата стабилизируется, катетер удаляют в плановом порядке. Задержка удаления катетера сопровождается повышением риска развития перитонита при «сухой» брюшной полости.

- c. **Осложнения перитонеального диализа.** Осложнения перитонеального диализа в педиатрической практике включает все вышеописанные осложнения у взрослых (см. главы 28–29). У детей на ПД и их семей возникают конкретные проблемы. Месяцы или годы соблюдения режима, требующего многих усилий, могут привести к психологическому «выгоранию» или усталости людей, что усугубляет имеющиеся семейные конфликты; общей проблемой, особенно среди подростков, становится несоблюдение программы лечения. Наличие перитонеального катетера значительно влияет на оценку собственной внешности. У детей отмечается большая, чем у взрослых, частота перитонитов, что осложняет дальнейшее лечение. Устранение носительства назальной формы золотистого стафилококка снижает вероятность инфекции места выхода и перитонита у взрослых пациентов, но исследования не показали положительного эффекта у детей. Врожденные дефекты диафрагмы могут сопровождаться соединением плевральной и перитонеальной полостей. В некоторых случаях перитонеальный диализ удается продолжить в виде автоматизированного перитонеального диализа (АПД) с опорожнением брюшной полости в дневное время. У некоторых детей развивается ожирение вследствие избыточной абсорбции глюкозы из диализата; это создает дополнительные психологические проблемы, а также негативно влияет на уровень липидов крови и еще более повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. У отдельных пациентов, особенно при повторных перитонитах, развивается гипопальбуинемия; отдаленные последствия такого состояния в отношении роста и набора веса ребенком пока неизвестны.

C. Аппаратура для острого и хронического перитонеального диализа

1. Растворы для ПД на основе лактата доступны в пакетах разной емкости, подходящих для маленьких пациентов на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе и автоматизированном (циклерном) ПД. В зависимости от дозы препаратов кальция, применяемых в качестве фосфат-биндеров, используют растворы с концентрацией кальция 1,25 и 1,75 ммоль. Необходи-

мая ультрафильтрация достигается применением растворов со стандартной концентрацией глюкозы (1,5; 2,5 и 4,25%). Повышенная абсорбция глюкозы у детей иногда заставляет использовать растворы с высоким содержанием глюкозы для адекватной ультрафильтрации, хотя в таких случаях предпочтительны более частые обмены. Раствор для перитонеального диализа, содержащий аминокислоты, допускается применять у детей с недостаточностью питания, хотя у младенцев чаще используют питание через назогастральный зонд. Растворы с айкодекстрином применяются для детей уже долгое время для ограничения действия глюкозы на брюшину. Нейтральные рН растворы с бикарбонатом или сочетанием бикарбоната/лактата доказали безопасность при применении у детей и имеют потенциальные преимущества для защиты целостности брюшины. Долгосрочное влияние новых растворов на кислотно-щелочной баланс и питательный статус остается неясным, их роль в лечении педиатрических пациентов изучается.

2. Имеются перитонеальные катетеры детских размеров практически любых конфигураций, применяющихся в общей практике, включая катетеры Тенкхоффа (извитые и прямые), «лебединая шея» и «Западный Торонто», с одной или двумя манжетами. Чаще всего у детей используется извитой катетер Тенкхоффа, помещаемый в прямой туннель. Данные последних исследований⁶ демонстрируют преимущества катетеров с двумя манжетами и ориентированным вниз местом выхода для снижения риска перитонита.

a. **Имплантация.** Имплантация катетера для хронического диализа у детей почти всегда производится хирургическим путем под общей анестезией. Предпочтительнее лапароскопическая методика при наличии опыта подобных манипуляций, поскольку это позволяет хирургу установить катетер в оптимальном положении, минимизирует размер разреза и время заживления. Наиболее важные технические моменты:

- 1) герметизация брюшины вокруг катетера (для предотвращения подтекания раствора) кисетным швом, который также фиксируется к манжете; место выхода должно быть направлено каудально, как показано на рис. 37.1, для улучшения дренажа и минимализации риска инфекции места выхода;
- 2) использование второго кисетного шва для восстановления целостности задней обочечной прямой мышцы и ее фиксации к верхней части манжеты (для предотвращения утекания раствора и смещения катетера; это не показано на рис. 37.1);
- 3) проведение частичной резекции сальника (для профилактики обструкции);
- 4) интраоперационная ревизия для обнаружения и закрытия сопутствующих грыжевых дефектов, особенно *tunica vaginalis*;
- 5) интраоперационное тестирование катетера на свободный приток и отток диализата.

Мы стараемся обеспечить двухнедельный период заживления до начала использования катетера. В случаях ОПН или непредвиденного ухудшения течения ХПН катетер может быть использован немедленно после установки, но при этом повышается риск подтекания раствора. Чтобы избежать подтекания, уменьшают объем обменов и применяют АПД в положении лежа на спине.

⁶ North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

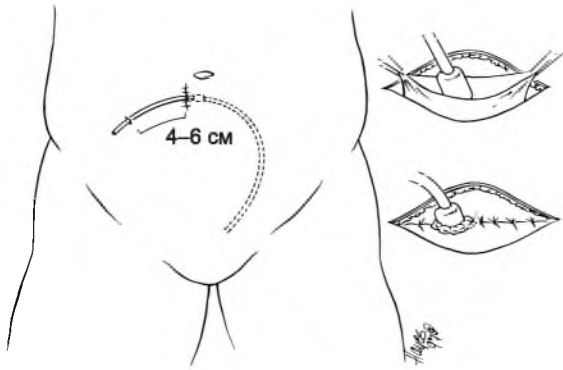


РИСУНОК 37.1. Один из методов имплантации перитонеального катетера у детей. Для герметизации брюшной полости используется кисетный шов вокруг манжеты катетера. Второй кисетный шов (не показан) также может быть использован, как описано в тексте, для герметизации заднего параректального пространства. (Приведено по Alexander SR, et al. Clinical parameters in continuous ambulatory peritoneal dialysis for infant and children. In: Moncrief JW, Popovich RP, eds. *CAPD update*. New York, NY: Masson, 1981)

- b. «Временные» катетеры для острого диализа могут устанавливаться после предварительного наполнения брюшной полости, как это делается у взрослых (см. главу 23). Ранее ПД-катетеры для острого диализа были более жесткими, чем постоянные, их использование повышало риск повреждения кишечника. Сейчас выпускаются новые, более гибкие катетеры для острого перитонеального диализа, есть сообщения, что их применение уменьшает риск подтекания и инфекции. Тем не менее большинство центров применяют для острого ПД имплантацию постоянных катетеров, устанавливая их непосредственно в отделении интенсивной терапии у наиболее нестабильных пациентов.
 3. Циклеры для АПД применимы для перитонеального диализа у детей, практически все они позволяют использовать порции раствора, подходящие даже для новорожденных. Для некоторых моделей выпускаются педиатрические магистрали; это позволяет повысить эффективность процедуры за счет снижения мертвого пространства, что важно при очень маленьких (менее 200 мл) объемах заполнения.
- D. Программа хронического перитонеального диализа
1. **Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД).** Методика проведения ПАПД у детей не отличается от таковой у взрослых. Объем заполнения определяется комфортом пациента, большинство детей переносят объем 40–50 мл/кг или 800–1100 мл/м² без ощущения дискомфорта и без подтекания, если место выхода катетера хорошо зажило, хотя для этого может потребоваться оценка интраперитонеального давления. Выбор концентрации глюкозы зависит от потребности в ультрафильтрации (потребление жидкости минус диурез и неощутимые потери воды).
 - a. У детей было выполнено кинетическое моделирование ПАПД и определение Kt/V по мочеине и креатинину; однако оптимальные клиренсы у детей не определены. По рекомендациям NKF KDOQI (обновление 2006 г.)

адекватным у детей на ПАПД является недельный Kt/V по мочеvine 1,8; если имеется остаточная функция почек, ее следует регулярно измерять. Для подтверждения достижения целевого клиренса и степени влияния на него остаточной функции почек используется сбор отработанного диализата и остаточной мочи (у пациентов с нормальной функцией мочевого пузыря). Пациентов, не способных собрать суточную мочу, считают анурическими, чтобы избежать возможного недодиализа. Большинство пациентов достигают адекватного клиренса и ультрафильтрации при четырех обменах в день, некоторым требуется большее число обменов. При этом возрастает риск некомплаентности предписанной программе и пропусков обменов, поскольку лечение становится более обременительным и нарушает обычный семейный распорядок.

2. **АПД** хорошо подходит для лечения детей, отличающихся высокими показателями трансбрюшинного транспорта и повышенным риском перитонита. АПД может выполняться без дневной заливки (ночной интермиттирующий перитонеальный диализ, НИПД) с дневной экспозицией (постоянный циклический перитонеальный диализ, ПЦПД), или с дневной экспозицией и дневной заменой раствора, если требуется повышение клиренса и ультрафильтрации. Дневная заливка рекомендована для улучшения клиренса средних молекул у пациентов без остаточной функции почек. НИПД может улучшить аппетит и снизить вероятность формирования грыжи, но клиренс, скорее всего, будет адекватным только у пациентов с высокой или средневысокой транспортной способностью (измеренной при помощи ПЭТ), или у пациентов с остаточной функцией почек. Дневной обмен при ПЦПД позволяет сократить время лечения ночью (желательно у детей старшего возраста) или повысить клиренсы у пациентов с низкой или средненизкой транспортной способностью; при этом высокие транспортеры обычно абсорбируют большую часть раствора дневной заливки, если его оставить на целый день. Начальная программа определяется характеристикой транспорта, определенной по ПЭТ, и обычно представляет из себя 4–8 обменов за ночь, со временем экспозиции от 45 минут до 2 часов.

- a. **Кинетическое моделирование.** Хотя кинетическое моделирование ПД было выполнено у детей, проходящих лечение ПЦПД и НИПД, адекватные клиренсы не определены. Целевой клиренс (перитонеальный и почечный) аналогичен ПАПД, еженедельный Kt/V по мочеvine 1,8. Для оценки истинной дозы диализа при данной программе проводят сбор отработанного диализата и мочи. Процедуру повторяют на регулярной основе вне зависимости от изменения диализной программы для оценки изменений остаточной функции почек и перитонеального транспорта. На практике маленькие дети, у которых при помощи ПЭТ была определена высокая или средневысокая транспортная способность перитонеальной мембраны, почти всегда могут превзойти эти показатели, особенно при наличии остаточной функции почек. Детям более старшего возраста с невысоким уровнем проницаемости перитонеальной мембраны и без остаточной функции почек для достижения адекватного клиренса часто требуется дополнительный дневной обмен.

3. **Приливной диализ** применяется у детей; он может улучшить клиренс у пациентов с пограничными значениями Kt/V , которым в противном случае пришлось бы изменять способ лечения. Дети с болевыми ощущениями в конце

опорожнения брюшной полости также могут лучше переносить лечение, если определенное количество раствора постоянно находится в брюшной полости. Младенцам приливной диализ не показан из-за риска переполнения брюшной полости с развитием дыхательной недостаточности, поскольку ребенок не может подать сигнал медицинскому персоналу о проблеме.

- Е. Хронический гемодиализ.** Хронический гемодиализ предпочтителен у детей, которым семья не может обеспечить домашнее лечение. Кроме того, крупные подростки с низкими транспортными свойствами брюшины могут не достигать адекватного клиренса на перитонеальном диализе без применения обременительной программы лечения, такие пациенты также являются кандидатами на программный гемодиализ. Поскольку диализное лечение лишает детей их обычной жизни (школа и игры), отделение гемодиализа должно предоставлять интенсивный уход, занятия и игровую терапию во время проведения процедур.

1. Подготовка и оборудование для гемодиализа

- а. Сосудистый доступ.** Сосудистый доступ остается основной проблемой, ограничивающей применение гемодиализа у маленьких детей. Формирование и поддержание постоянного доступа при мелких размерах сосудов требует опыта и филигранной техники хирургов и рентгенологов. Сосудистые катетеры должны устанавливаться рентгенохирургами или хирургами, в зависимости от того, у кого больше опыта в данной клинике. Решающее значение имеет стратегия длительного сохранения сосудистого доступа, поскольку потребность в заместительной почечной терапии будет сохраняться на протяжении всей жизни. Некоторые молодые люди покидают педиатрические отделения и переходят во взрослую сеть после многих лет лечения (с перерывом на трансплантацию почки), и надо быть уверенным в том, что не исчерпаны все возможности для создания долгосрочного сосудистого доступа.

- 1. Катетеры** (табл. 37.2). Имеются двухпросветные катетеры для диализа в диапазоне размеров от 7F до 14F и длины, подходящей для маленьких детей и подростков. Применяются как временные, так и постоянные катетеры, а также изогнутые катетеры большого размера для канюляции яремной вены. Конец катетера при рентгенологическом контроле должен располагаться на месте впадения верхней полой вены в правое предсердие.

Для младенцев и новорожденных, учитывая малый диаметр сосудов, больше подходят однопросветные катетеры. У новорожденных катетер может вводиться в полую вену через пупочные сосуды, если они еще проходимы. Большинство таких катетеров можно использовать в течение нескольких недель.

- 2. Фистулы и сосудистые протезы.** У детей старшего возраста чаще всего формируют стандартную артериовенозную фистулу на недоминирующей руке с анастомозом «конец в бок» между лучевой артерией и латеральной подкожной веной. Когда диаметр сосудов слишком мал для формирования адекватной фистулы, между артерией и веной конечности имплантируется сосудистый протез из политетрафлюороэтилена (типа GoreTex или Impra). У детей с миеоменингоцеле предпочтительнее размещение катетера на бедре в связи с отсутствием чувствительности, если это позволяют сосуды. Сосудистые протезы на нижних конечностях позволяют беспрепятственно играть и заниматься

во время диализа, но возрастает риск отека и гипертрофии нижней конечности.

3. **Кровоток.** Необходимая скорость кровотока вычисляется по клиренсу мочевины конкретного диализатора. У пациентов с развернутой уремией для начала лечения с целью предупреждения развития дизэквилибриум-синдрома достаточным будет клиренс по мочеvine 3 мл/мин на кг веса, более высокая скорость выведения мочевины обычно допустима после нескольких начальных процедур. Меньший диаметр сосудов обуславливает большее сопротивление при возврате крови, что ограничивает скорость кровотока обычно до 50–150 мл/мин у маленьких детей и 200–350 мл/мин у старших. Катетеры малого диаметра обычно позволяют выполнять диализ со скоростью 25–100 мл/мин из-за ограниченного забора крови.
 - b. **Диализаторы.** Краткий список диализаторов, которые применяются у маленьких пациентов, представлен в табл. 37.1.
 - c. **Кровопроводящие магистрали.** Применение специальных магистралей обусловлено необходимостью снижения объема заполнения системы. Если объем всего экстракорпорального контура превышает 10% объема крови пациента (более 8 мл/кг), систему перед подключением приходится заполнять согретой донорской кровью или альбумином для обеспечения гемодинамической стабильности. Сейчас, в век интегрированной аппаратуры для гемодиализа, стало трудно найти магистрали крови маленького объема. Если применяются магистрали маленького объема, очень важно правильно калибровать под них помпу крови. Неонатальные магистрали несовместимы с большинством доступных диализных аппаратов с волюметрическим контролем.
 - d. **Диализирующий раствор.** В педиатрической практике стандартным является бикарбонатный концентрат; он обеспечивает большую гемодинамическую стабильность и меньшее количество интрадиализных осложнений. Кроме того, пациенты с небольшой мышечной массой не могут быстро метаболизировать большую ацетатную нагрузку.
 - e. **Диализные аппараты.** Необходимо использовать машины с волюметрическим контролем ультрафильтрации. Небольшие погрешности в объеме ультрафильтрата (нескольких сотен миллилитров) могут вызвать симптоматическую гипотензию или, наоборот, хроническую гиперволемию. Насос крови должен позволять точно устанавливать скорость кровотока в пределах 30–300 мл/мин и иметь возможность калибровки под различные размеры насосного сегмента кровопроводящих магистралей.
2. **Диализная программа.** Маленькие дети требуют внимательного и осторожного подхода для профилактики дизэквилибриум-синдрома, для чего используется программа диализа, обеспечивающая целевой клиренс мочевины 3 мл/мин на кг веса пациента, он рассчитывается исходя из характеристик выбранного диализатора и значений достигаемого кровотока. При выраженных симптомах уремии первые диализы стоит проводить еще менее интенсивно; если уровень мочевины плазмы очень высок, предпочтительно проведение коротких частых диализов. После стабилизации показателей разрабатывается программа хронического диализа, переносимость диализа обычно улучшается, пациент становится толерантным к более активному выведению мочевины, а симптоматика в процессе диализа чаще бывает свя-

зана с удалением жидкости. Большинство детей хорошо переносят 2–4-часовой гемодиализ.

- a. **Антикоагуляция.** Тактика гепаринизации у младенцев и детей такая же, как у взрослых пациентов. Вероятность свертывания крови минимальна при ABC (активированное время свертывания), увеличенном примерно до 150% от исходного уровня в данной популяции. «Низкогепариновый» протокол предполагает пролонгирование времени свертывания до 125% от исходного. Начальная доза обычно составляет 10–20 МЕ/кг; у младенцев и детей, чей вес менее 15 кг, доза повышается. Поддерживающие дозы гепарина (в первые 20–30 минут) составляют 0,3–0,5 МЕ/кг/мин, с дальнейшей коррекцией на основании ABC. При лечении детей на хроническом гемодиализе может использоваться низкомолекулярный гепарин. У детей встречается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, антикоагуляция таким пациентам успешно проводилась с данапароидом, гирудином и аргатробаном, хотя опубликованных данных об этом мало.

У детей старшего возраста может успешно проводиться безгепариновый диализ. Не проводилось систематического сравнения различных типов мембран в отношении их влияния на тромбообразование. Тромбоз системы более вероятен при проведении процедуры маленьким детям, у которых диализ проводится с относительно низкой скоростью кровотока по отношению к размеру диализатора. Периодическое промывание физиологическим раствором контура может приводить к перегрузке избыточным объемом у маленьких детей, если одновременно не удалять излишки жидкости ультрафильтрацией.

- b. **Кинетическое моделирование гемодиализа.** Формальное трехточечное кинетическое моделирование по мочеvine было выполнено у детей, и результаты расчетов могут быть полезны для оценки эффективности диализа и потребления белка (как производного скорости генерации мочевины) в междиализный период. Рекомендуемые нормы потребления белка у детей выше, чем у взрослых, и недостаточное потребление белка оказывает долгосрочное негативное влияние на рост и развитие ребенка. Технические аспекты кинетического моделирования обсуждаются в главе 3 и полностью применимы у детей. Для точности измерения крайне важна техника забора проб с уменьшением скорости кровотока, а продолжительность низкого кровотока определяется объемом магистрали от иглы или катетера до места забора пробы. Педиатрические магистрали адекватно заполняются нужной для взятия пробы кровью после уменьшения скорости кровотока (до 60 мл/мин) за 17 с; мы полагаем, что это время для младенческих магистралей составит 12 с при скорости кровотока 20 мл/мин. Растущее применение катетеров в педиатрическом диализе вызывает обоснованные опасения, что рециркуляция уменьшает эффективность лечения.
- c. **Адекватность гемодиализа.** Когда у маленьких пациентов достигается эффективный клиренс (т. е. относительно высокий Kt/V), возрастает вероятность постдиализного синдрома «рикошета» и перераспределения мочевины либо из внутриклеточного пространства, либо из плохо перфузируемых тканей. Таким образом, однокамерная модель ($spKt/V$) переоценивает эффективность диализа и скорость образования мочевины. NKF KDOQI 2006 рекомендовал для взрослых $spKt/V = 1,2$ как минимальную

дозу диализа, но для маленьких пациентов, включая детей, это значение должно быть выше. Минимальное значение spKt/V у детей должно быть 1,4–1,5, и на практике эти минимальные значения легко достижимы. В настоящее время Европейские рекомендации EBPG⁷ предписывают использовать эквивалентированный Kt/V (eKt/V), который вычисляется из spKt/V и времени диализа с помощью уравнения Тотерсолла⁸ (см. главу 3). Другим способом является экстраполяция данных из постдиализного образца крови, взятого через 15 минут после окончания процедуры (Goldstein, 1999). Вне зависимости от того, используется ли spKt/V или eKt/V для определения дозы диализа, целесообразно допустить погрешность в большую сторону и обеспечить большую дозу при лечении этой уязвимой популяции пациентов. Поскольку у маленьких детей более высокое соотношение площади поверхности к общей воде тела, альтернативный пересчет дозы диализа на площадь поверхности тела потребовал бы даже более высоких доз Kt/V (Daugirdas, 2010). Остаточная функция почек также значительно влияет на выбор дозы диализа, особенно у очень маленьких пациентов. Следует регулярно перепроверять СКФ, чтобы не пропустить снижения остаточной функции. Если снижается СКФ, для обеспечения адекватного лечения необходимо проводить регулярные измерения. Если собрать мочу невозможно, пациент считается не имеющим остаточной функции, чтобы избежать непреднамеренного назначения недостаточной дозы диализа.

d. Осложнения

1. **Дизэквилибриум-синдром и судороги.** Младенцы и маленькие дети более склонны к развитию судорог как проявлению синдрома осмотической дизэквилибрации, чем взрослые. По этой причине скорость кровотока и продолжительность сеанса диализа во время первых нескольких процедур обычно ограничивают. Стараются избегать слишком быстрого удаления мочевины, выбирая размер диализатора и скорость кровотока для обеспечения клиренса мочевины 3 мл/мин на кг массы тела в начале лечения; при этом скорость кровотока обычно ограничена калибром сосудистого доступа. К другим мерам предотвращения синдрома нарушения равновесия относятся поддержание натрия в диализирующем растворе несколько превышающим уровень плазмы и профилактическое введение маннитола (0,5–1,0 г/кг массы тела) в ходе сеанса гемодиализа.
2. **Гипотония.** Интрадиализная гипотония и мышечные судороги часто наблюдаются при удалении жидкости в объеме более 5% от массы тела. Большая междиализная прибавка веса может быть у детей с анурией, находящихся на жидкой диете, и у не соблюдающих режим подростков, что приводит к значимой междиализной гипертензии. Необходимо тщательно контролировать объем удаляемой жидкости, так как артериальное давление у детей обычно ниже, чем у взрослых, и может быстро достигать уровня гипотонии. Младенцы и очень маленькие дети склонны к резкому падению давления, поскольку они не могут пожаловаться на недомогание. Изолированная ультрафильтрация или

⁷ EBPG – European Best Practice Guidelines,

⁸ Tattersall

пониженная температура диализата может сделать удаление жидкости более безопасным. При наличии гипоальбуминемии внутривенное введение альбумина (0,5–1,5 г/кг) повысит онкотическое давление и улучшит переносимость ультрафильтрации. Иногда дополнительные процедуры могут быть единственным способом безопасного удаления жидкости и контроля АД, маленьким детям часто требуется 4 или 5 процедур диализа в неделю.

3. **Гипотермия при изолированной ультрафильтрации.** При отсутствии циркуляции подогретого диализирующего раствора экстракорпоральный контур будет функционировать как радиатор, охлаждая кровь и тело ребенка. Необходимо контролировать температуру тела во время диализа, особенно при изолированной фильтрации.

III. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТХПН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- A. **Питание.** Для нормального роста и физического развития для детей с ХБП 5Д важной составляющей лечения является сбалансированное питание. Рекомендованная энергетическая ценность диеты для педиатрических пациентов на диализе зависит от возраста ребенка и не отличается от расчетного энергопотребления здоровых сверстников. Младенцам рекомендуется около 100 ккал/кг в день. Такая высокая потребность обычно требует применения пищевых добавок, поэтому зондовое питание является стандартной практикой, чтобы избежать недоедания и проблем с ростом. У детей старшего возраста большей проблемой является ожирение, которое может отрицательно сказаться на результатах трансплантации; поэтому рекомендации по питанию этой возрастной группы значительно отличаются от рекомендаций для младенцев и младших детей.

Потребность в белке зависит от возраста ребенка и превышает таковую у взрослых. Рекомендованная суточная потребность в белке у педиатрических пациентов на диализе такая же, как и у здоровых сверстников, плюс количество аминокислот и белков, которые теряются при проведении диализа. Важно раннее начало применения нутриционных смесей, как перорально, так и через гастростому. Опыт применения перитонеального раствора с аминокислотами ограничен, хотя единичные пациенты получали такое лечение в течение года.

Назначение водорастворимых витаминов – рутинная практика при лечении детей на перитонеальном или гемодиализе. Жирорастворимые витамины не следует применять, поскольку при сниженном клиренсе метаболитов витамина А может развиться его гипervитаминоз; должны рекомендоваться поливитамины, не содержащие витамин А.

В педиатрической практике трудно добиться ограничения потребления жидкости, натрия, фосфатов и калия; однако такие ограничения обычно не требуются на перитонеальном диализе. Препараты, связывающие калий и фосфор, почти всегда необходимы подросткам, в то время как некоторые младенцы, получающие эффективный диализ, будут нуждаться в саплементации калия и фосфора. У пациентов на гемодиализе строгость ограничений зависит от остаточной функции почек, но всегда требуются индивидуальные диетические рекомендации для достижения строгого контроля потребления жидкости, натрия и калия. У младенцев с анурией дневное потребление жидкости должно быть ограничено до 400–500 мл/м², и при этом объеме необходимо обеспечить все пищевые и энергетические потребности ребенка, для этого питание должно быть тщательно сбалансированным и включать необходимые добавки. И на-

оборот, если у ребенка полиурия, может потребоваться введение дополнительных объемов жидкости и натрия для поддержания водного баланса и обеспечения роста.

Энтеральные пищевые добавки, предназначенные для взрослых, следует применять у детей с осторожностью. В настоящее время доступны питательные смеси для младенцев на основе молочной сыворотки с пониженным содержанием фосфора и калия. Особое внимание следует уделять младенцам с аллергией и непереносимостью. Пищевая гиперчувствительность или непереносимость какой-либо пищи очень распространены у младенцев и маленьких детей, необходимо осторожно и вовремя вводить в рацион твердую пищу, часто при помощи речевой терапии.

- В. Гипертензия.** Гипертензия вызывает особую озабоченность в связи с темпами роста сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП. Основное внимание должно быть направлено на поддержание нормального водного баланса и соответствующего возрасту артериального давления. Высокое АД у детей на ПД обычно связано с неправильно подобранной концентрацией глюкозы в перитонеальном растворе в сочетании с чрезмерным потреблением натрия и жидкости; такая ситуация устраняется подбором диеты и обучением родителей, и тщательным контролем веса и АД на дому. У пациентов на гемодиализе гипертензия является результатом неадекватного удаления жидкости на диализе и несоблюдением режима ограничений по натрию и жидкости. Пациентам, у которых сохраняется гипертензия, несмотря на увеличение времени диализа, можно попытаться удалить избыток жидкости на фоне снижения температуры диализата или при помощи изолированной ультрафильтрации. Консультации у психолога и диетолога для пациента и его семьи показаны в случаях повторного несоблюдения режима, поскольку это может служить проявлением более серьезной реакции на болезненное состояние. Некоторые пациенты остаются гипертензивными, несмотря на эуволемию, тогда необходимо назначение гипотензивных препаратов. Все гипотензивные средства, используемые у взрослых, успешно применяются в педиатрии, дозы подбираются в зависимости от возраста и целевого АД и часто корректируются.
- С. Анемия.** У детей на гемодиализе анемия отмечается чаще, и показатели гемоглобина при начале диализа обычно ниже, чем у взрослых. Дети хорошо отвечают на лечение эритропоэтином; показания, способы введения и возможные осложнения такие же, как у взрослых. У очень маленьких детей доза на килограмм веса часто выше (150–300 МЕ/кг в неделю), чем у взрослых. Дефицит железа и повторные эпизоды перитонита ухудшают ответ на эритропоэтин. Иногда несоблюдение режима на дому создает проблему для лечения. Педиатрическим пациентам обычно требуется назначение препаратов железа, внутривенных или пероральных; кровопотеря в контуре экстракорпоральной циркуляции является важной причиной железодефицита у маленьких детей, особенно при более чем трехразовом лечении в неделю. Терапия андрогенами, иногда используемая у взрослых, противопоказана детям в препубертатном возрасте, так как это может приводить к преждевременному закрытию эпифизов.
- Д. Рост.** Проводилось несколько долгосрочных исследований, посвященных проблеме роста детей, получающих ПАПД или АПД. Первичные данные, сравнивающие рост при ПАПД и АПД с ростом на гемодиализе, оказались в пользу ПД; однако не проводились контролируемые исследования. У детей на ПАПД или АПД улучшение роста было связано с уменьшением степени выраженности

вторичного гиперпаратиреоза. Другие авторы связывали лучший рост с большим потреблением питательных веществ, но превышение суточной калорийности рациона обычно не приносит пользы.

1. **Рекомбинантный человеческий гормон роста (рчГР).** Существуют доказательства, что лечение рчГР ускоряет скорость роста детей, находящихся на хроническом диализе, хотя не так эффективно, как у детей с ХБП, еще не получающих диализа. Обычная доза составляет 0,05 мг/кг/сут, или 30 ед./м²/нед., в виде ночных подкожных инъекций, хотя есть и другие тактики дозирования. Осложнениями лечения могут быть эпифизеолиз головки бедренной кости и прогрессирование метаболической болезни кости, также следует контролировать вторичный гиперпаратиреоз до начала терапии. После трансплантации лечение рчГР прекращают и оценивают скорость роста при функционирующем аллотрансплантате. Неотъемлемой частью успешного роста после трансплантации является минимальное назначение или отмена глюкокортикоидов.
2. **Ацидоз.** Метаболический ацидоз – распространенная проблема у детей с ХБП 5Д, более остро стоящая у пациентов на гемодиализе, чем на ПД. Хронический ацидоз может замедлять рост, воздействуя на минерализацию костей через систему «гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1», а также оказывает катаболический эффект на мышечную массу тела. Некоторым педиатрическим пациентам помогает повышение бикарбоната в диализирующем растворе или назначение цитрата натрия перорально для поддержания концентрации бикарбоната в сыворотке на уровне ≥ 22 ммоль/л.
3. **Ренальная остеодистрофия.** Течение ренальной остеодистрофии может быть улучшено при хорошем контроле уровней сывороточного кальция, фосфора, бикарбоната, паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы. Аналоги кальцитриола и витамина D используются для лечения гиперпаратиреоза и связанной с ним болезни кости. Имеется несколько сообщений об использовании дицинальцета у детей, но очень мало конкретных рекомендаций о дозах и результатах его применения у самых маленьких пациентов. Гиперфосфатемия должна контролироваться диетой и приемом фосфат-связывающих препаратов в дозах, соответствующих возрасту и уровню фосфора сыворотки. Количество потребляемого фосфора рекомендуется на уровне или ниже суточной потребности рациона по возрасту, больше ограничений требуется для пациентов с гиперфосфатемией или гиперпаратиреозом. Такие фосфат-биндеры, как карбонат и ацетат кальция, применяются много лет, однако хорошим выбором даже для младенцев и детей является севеламер из-за растущей настороженности в связи с угрозой перегрузки кальцием, что, как было уже продемонстрировано, приводит к ранней кальцификации сердца у подростков и молодых взрослых с ТХПН. Ацетат кальция существует в жидкой форме, а севеламер – в порошке, что облегчает дозирование для младенцев и маленьких детей. Алюминий-содержащие фосфат-биндеры противопоказаны младенцам и маленьким детям с ХБП в связи с костной и нейротоксичностью. Данных о длительной безопасности применения карбоната лантана у детей нет.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Ashkenazi DJ, et al. Continuous renal replacement therapy in children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *J Pediatr.* 2013; 162: 587–592.
- Canepa A, et al. Use of new peritoneal dialysis solutions in children. *Kidney Int.* 2008; 73: S137–S144.

- Daugirdas JT, et al. Dose of dialysis based on body surface area is markedly less in younger children than in older adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 821–827.
- Dolan NM, et al. Ventriculoperitoneal shunts in children on peritoneal dialysis: a survey of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 315–319.
- Fischbach M, Warady B. Peritoneal dialysis prescription in children: bedside principles for optimal practice. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1633–1642.
- Furth SL, et al. Peritoneal dialysis catheter infections and peritonitis in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15: 179–182.
- Goldstein SL, et al. Evaluation and prediction of urea rebound and equilibrated Kt/V in the pediatric hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 49–54.
- Goldstein SL, et al. Quality of life for children with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2006; 26: 114–117.
- Gorman G, et al. Clinical outcomes and dialysis adequacy in adolescent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 285–293.
- Hackbarth RM, et al. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1328–1333.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009; 76 (suppl 113): S1–S130.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 2 (suppl 1): 1–138.
- Kramer AM, et al. Demographics of blood pressure and hypertension in children on renal replacement therapy in Europe. *Kidney Int*. 2011; 80: 1092–1098.
- Mendley SR. Acute dialysis in children. In: Henrich WL, ed. *Principles and Practice of Dialysis*, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 641–652.
- Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126 (suppl 3): 645S–687S.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Guideline 8. Pediatric hemodialysis prescription and adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (suppl 1): S45–S47.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, update 2006. Guideline 6. Pediatric peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (suppl 1): S127–S129.
- Rees L, et al. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 2303–2312.
- Schaefer F, et al. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. Mid-European Pediatric PD Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 1786–1792.
- Shmitt CP, et al. Effect of the dialysis fluid buffer on peritoneal membrane function in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 108–115.
- Smye SW, et al. Paediatric haemodialysis: estimation of treatment efficiency in the presence of urea rebound. *Clin Phys Physiol Meas*. 1992; 13: 51–62.
- Sutherland SM, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 316–325.
- Symons JM, et al. Continuous renal replacement therapy with an automated monitor is superior to a free-flow system during extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14: e404–e408.
- Warady B, et al. *Pediatric Dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic; 2004.
- Warady BA, et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int*. 2012; 32 (suppl 2): S32–S86.

Интернет-ссылки

- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies Annual Dialysis: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>.
- Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy website: <http://www.pcrtr.com/>.

На диализной стадии хронической болезни почек, ХБП 5Д, вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 10–30 раз выше, чем в общей популяции. Например, 30-летний диализный больной имеет такой же риск смертности от ССЗ, как 80-летний пациент из общей популяции. Повышенный риск, вероятно, отражает высокую распространенность ССЗ, растущую частоту и тяжесть сахарного диабета, гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка, а также нетрадиционные факторы риска, такие как хроническая перегрузка жидкостью, гиперфосфатемия, анемия, оксидативный стресс и другие факторы уремического окружения (табл. 38.1). В этой главе обсуждается эпидемиология и профилактика традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ, а также вопросы лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, выпотного перикардита, поражения клапанов и аритмии у пациентов на диализе.

I. ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- A. **Артериальное давление.** Данные о целевом уровне артериального давления, оптимальной тактике лечения и препаратах для коррекции артериального давления на диализе остаются недостаточными (Inrig, 2010). Подробнее проблемы гипертензии обсуждаются в главе 33.
- B. **Диабет.** Диализные пациенты с диабетом имеют более высокий риск развития острого коронарного синдрома и худший прогноз после операций на сосудах сердца, чем такие же пациенты без диабета. У них также чаще развивается сердечная недостаточность. Плохой контроль уровня гликемии (оцениваемый по уровню гликированного гемоглобина) у диализных пациентов ассоциирован с повышенной смертностью, хотя точные целевые показатели не выяснены. Данные когортных исследований свидетельствуют о том, что для снижения кардиоваскулярного риска у сохранных диализных пациентов разумным целевым показателем A1C гемоглобина можно считать пороговое значение в 8% (Ricks, 2012), тогда как у коморбидных пациентов могут устанавливаться менее строгие целевые уровни (см. главу 32).
- C. **Курение.** Курение способствует прогрессированию хронической болезни почек на ранних стадиях и может негативно повлиять на остаточную функцию почек у диализных пациентов. Курение у диализных пациентов напрямую связано с увеличением общей смертности, вероятно, преимущественно за счет ССЗ. По данным USRDS¹, бывшие курильщики имели одинаковую продолжитель-

¹ USRDS – The United States Renal Data System

ТАБЛИЦА
38.1

Традиционные и нетрадиционные кардиоваскулярные факторы риска

Традиционные факторы риска	Нетрадиционные факторы риска
Пожилой возраст	Внеклеточная объемная перегрузка жидкостью
Мужской пол	Нарушение метаболизма кальция/фосфатов
Гипертензия	Дефицит витамина D
Диабет	Анемия
Курение	Окислительный стресс
Дислипидемия	Воспаление
Гипертрофия левого желудочка	Гомоцистеинемия
Пассивный образ жизни (гиподинамия)	Белково-энергетическая недостаточность
Менопауза	Альбуминурия
Генетическая предрасположенность к ССЗ	Тромбогенные факторы
	Нарушения сна
	Изменение баланса оксида азота/эндотелина
	Маринобуфагенин
	Уремические токсины

ность жизни с никогда не курившими, что доказывает преимущество отказа от курения и важную роль для прямых вмешательств.

D. Дислипидемия

1. **Спектр липидных отклонений.** Дислипидемия широко распространена на разных стадиях болезни почек, включая пациентов на гемо- и перитонеальном диализе. Дислипидемия, в частности высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридемия, особенно часто встречается у пациентов на перитонеальном диализе, где обогащенная глюкозой среда является более атерогенной. На диализе, как и при далеко зашедшей стадии любого хронического заболевания, отношение общего холестерина или ЛПНП к смертности описывается U-образной кривой; в группе наибольшего риска находятся как пациенты с высоким уровнем холестерина – из-за повышенного атерогенного риска, так и пациенты с низким уровнем холестерина – из-за недостаточного питания (Kilpatrick, 2007). При этом часто уровень общего холестерина, особенно уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижается, а атерогенные остаточные липопротеины и липопротеин (а) повышаются.

Около трети диализных пациентов имеют гипертриглицеридемию с уровнем триглицеридов выше 200 мг/дл (2,26 ммоль/л), а в некоторых случаях 600 мг/дл (6,8 ммоль/л) и выше. Основной причиной такого состояния является дефицит липопротеинлипазы, приводящей к снижению липолиза богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего возникает большое количество атерогенных остаточных липопротеинов. Насыщение триглицеридами липопротеинов низкой плотнос-

ти (ЛНП) также подразумевает наличие частичного дефицита печеночной липазы. Такой дефект усугубляется приемом бета-адреноблокаторов, высокоуглеводной диетой, абсорбцией глюкозы из перитонеального раствора, использованием гепарина и снижением печеночного кровотока вследствие сердечной недостаточности.

2. **Диагностика.** Если это не сделано ранее, всем диализным пациентам целесообразно хотя бы однократно оценить липидный профиль. Это поможет выявить тяжелую форму гиперхолестеринемии или триглицеридемии (например, 1000 мг/дл [11,3 ммоль/л] и выше) и заострить внимание на лечении или выявлении вторичных причин дислипидемии (Miller, 2011). Липидный профиль, особенно уровень триглицеридов, оптимально оценивать натощак, однако поскольку многие диализные пациенты получают процедуры во второй половине дня или вечером и данные об эффективности лечения при этом лимитированы, такой скрининг является вполне практичным.

Последние рекомендации KDIGO по липидам аналогичны недавним рекомендациям Американской ассоциации сердца² и констатируют, что данных в поддержку наращивания дозы липидоснижающей терапии очень мало, в связи с чем поддерживают принцип «назначил и забыл» (Рекомендации KDIGO по ведению дислипидемии у больных с хронической болезнью почек, 2013). Соответственно, у пациентов, получающих высокоактивные статины, нет показаний для регулярного контроля уровня холестерина. Точно так же и диализные пациенты, не получающие терапии статинами, согласно данным об эффективности статинов в качестве меры профилактики ССЗ, обсуждаемым ниже, не имеют показаний для рутинного регулярного измерения уровня холестерина.

3. Лечение

- a. **Принципы.** Стратегия лечения дислипидемии включает лекарственную терапию и изменение образа жизни. Как и для общей популяции, первичные меры для большинства пациентов – это соблюдение диеты и изменение стиля жизни, включая посильные физические нагрузки. В то время как влияние изменения образа жизни на коррекцию липидного профиля остается неясным, потенциальными преимуществами данной стратегии можно считать минимальный риск, особенно учитывая отсутствие эффекта фармакотерапии на твердые исходы.

Эффективность диеты лучше всего достигается под наблюдением диетолога, имеющего опыт работы с пациентами с ХБП (подробные рекомендации см. в главе 31). В диете 25–35% калорийности должно приходиться на жиры; 20% – мононенасыщенные, 10% – полиненасыщенные, и менее 7% – насыщенные жиры. Пациентам с триглицеридемией показано небольшое ограничение углеводов за счет простых углеводов. Кроме того, противопоказан алкоголь. Несмотря на риск развития белково-энергетической недостаточности, существует небольшое число пациентов, особенно на перитонеальном диализе, которым показано ограничение общей калорийности рациона для достижения идеальной массы тела. У пациентов на перитонеальном диализе ограничением потребления натрия можно уменьшить использование растворов с высокой концентрацией глюкозы; это снижает абсорбцию глюкозы и риск разви-

² American Heart Association

тия триглицеридемии (см. главу 29). Посильная физическая активность и упражнения очень полезны, так как могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить самочувствие.

- b. **Терапия статинами.** Хотя диализные пациенты относятся к самой высокой группе риска ССЗ, несколько крупных клинических исследований не выявили достоверных преимуществ лечения статинами, несмотря на значительное снижение ЛПНП. Поэтому, в отличие от предыдущих рекомендаций KDOQI, KDIGO 2013 не рекомендуют статины или комбинацию статин/эзетимиб в качестве начальной терапии для взрослых с ХБП 5Д.

Они, вероятно, показаны только отдельным диализным пациентам, которые получали терапию статинами на додиализной стадии. Данное заключение основано на результатах исследования SHARP³, которое включало не только диализных пациентов, но и около 6000 пациентов со стадией ХБП 3Б и 4, из которых у более 2000 пациентов болезнь прогрессировала и требовала либо диализного лечения, либо трансплантации почек. В основном пациенты продолжали принимать симvastатин/эзетимиб при переходе на заместительную почечную терапию, и при анализе исследования SHARP у пациентов, исходно не получавших диализ, результаты применения статинов/эзетимиба были связаны со значительным снижением риска ССЗ. Поскольку многие из этих пациентов не прерывали назначенную до диализа терапию, представляется целесообразным рекомендовать продолжать ее лицам, получавшим статины на момент начала диализа. Несмотря на то что не существует исследований диализных пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), ранее не леченных статинами, представляется целесообразным назначать данную терапию пациентам с относительно хорошим долгосрочным прогнозом.

Одной из недостаточно изученных областей остается перитонеальный диализ (ПД). ПД-пациенты не включались в клинические исследования, за исключением SHARP (496 ПД-пациентов). В исследовании SHARP в этой подгруппе прослеживалась тенденция к улучшению исходов у пациентов на гиполипидемической терапии по сравнению с плацебо. Также при *post hoc* анализе обсервационных данных второй волны исследования заболеваемости и смертности на диализе⁴, при использовании в данной когорте метода подбора контрольной группы по индексу соответствия⁵, гиполипидемическая терапия у пациентов на ПД была связана со значимым снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, на основании имеющихся данных терапию статинами рекомендуется продолжать, тщательно отслеживая дозу и с учетом межлекарственного взаимодействия, пациентам, уже принимающим эти препараты (табл. 38.2). Кроме того, возможно впервые назначать статины диализным пациентам с относительно хорошим долгосрочным прогнозом (к примеру, находящимся в листе ожидания на трансплантацию почки) или тем, кто в последнее время перенес острый коронарный синдром. Учитывая скудость данных у больных на ПД, а также физиологически обусловленный повышенный риск развития атеросклероза, пациентам на

³ SHARP – Study of Heart and Renal Protection

⁴ US Renal Data System observation Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2

⁵ Propensity score matching

38.2

Коррекция дозы гиполипидемических препаратов при снижении СКФ

Препарат	Коррекция дозы препарата на диализе	Примечания
Статины^а		
Аторвастатин	Нет	
Флювастатин	↓ 50%	Снижение дозы вдвое при СКФ <30
Ловастатин	↓ 50%	Снижение дозы вдвое при СКФ <30
Правастатин	Нет	Начальная доза 10 мг/сут, рекомендуется при СКФ <60
Розувастатин	↓	Уменьшение дозы до 10 мг/сут при СКФ <30; рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сут
Симвастатин	См. примечания	Если СКФ <10, начинать с 5 мг/сут, дозы выше 10 мг/сут применять с осторожностью; может взаимодействовать с амлодипином и другими блокаторами кальциевых каналов
Секвестранты желчных кислот		
Холестерамин	Нет	Не абсорбируется
Холестипол	Нет	Не абсорбируется
Холезевелам	Нет	Не абсорбируется
Фибраты^б		
Безафибрат	См. примечания	Одновременное использование фибратов и статинов противопоказано на поздних стадиях ХБП
Ципрофибрат	См. примечания	
Клофибрат	См. примечания	
Фенофибрат	См. примечания	
Гемфиброзил	См. примечания	
Другие		
Эзетимиб	Нет	Нет
Никотиновая кислота	↓ 50%	Может ухудшать контроль гликемии и вызывать ортостаз, гиперурикемию и приливы; обладает фосфатсвязующим эффектом

^а Статины могут взаимодействовать с другими препаратами, которые используются у диализных пациентов, включая ингибиторы кальциневрина, некоторые антибиотики, а также, возможно, блокаторы кальциевых каналов.

^б Согласно инструкции, все фибраты противопоказаны диализным больным. Есть сообщения (небольшие краткосрочные исследования) об успешном применении фибратов у диализных пациентов, в одном из них проводилась терапия гемфиброзилом 600 мг 2 р/сут, в другом применялся фенофибрат 100 мг/сут без серьезных побочных эффектов. Испытания FIELD, включавшие 9795 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, применяли фенофибрат в дозе 200 мг/сут и по сравнению с плацебо не отметили никаких отрицательных побочных эффектов в подгруппе из 519 пациентов с 3-й стадией ХБП.

ПД может быть также полезна стратегия «назначил и забыл» (Goldfarb-Rumyantzev, 2007).

Хотя применение статинов у диализных пациентов в целом безопасно, целый ряд препаратов повышает уровень статинов в крови вследствие общего метаболизма энзимами, зависимыми от печеночного цитохрома Р450; это включает ингибиторы кальциневрина, макролиды, азольные противогрибковые препараты, блокаторы кальциевых каналов, фибраты и никотиновую кислоту; лучше всего это изучено для симвастатина. Потенциальные межлекарственные взаимодействия следует оценивать у каждого пациента. Статины могут вызывать миопатию, риск которой уже повышен при ХБП. Это особенно опасно при комбинации с фибратами, поэтому сочетание статинов с фибратами противопоказано при ХБП.

- c. **Терапия триглицеридемии.** Статины несколько снижают уровень триглицеридов в сыворотке, хотя они менее эффективны, чем фибраты и/или никотиновая кислота для этих целей. Смолы желчных кислот, напротив, могут повышать уровень триглицеридов. Эффективность фибратов или никотиновой кислоты для улучшения исходов у диализных пациентов не доказана, особенно при незначительном повышении уровня триглицеридов (<500 мг/дл [$<5,7$ ммоль/л]), соответственно, данные препараты не должны быть терапией выбора. Из-за недостатка данных «производные фиброевой кислоты не рекомендуются для профилактики панкреатита или снижения риска ССЗ у взрослых с ХБП и триглицеридемией» (KDIGO 2013). Также нет сведений о применении этой группы препаратов диализным пациентам с очень высоким уровнем триглицеридов (ТГ) (>500 мг/дл [$>5,7$ ммоль/л]). Таким образом, при выборе тактики лечения необходимо соотнести риски, связанные с тяжелой триглицеридемией, с рисками и преимуществами терапии. Стоит отметить, что нет информации о дозировании фибратов у диализных пациентов, поскольку безопасность применения препаратов данной группы не оценена в полной мере. Существуют единичные сообщения о безопасности фибратов на диализе, разумным было бы несколько уменьшить дозу и не использовать их совместно со статинами (табл. 38.2). Фибраты представлены следующими препаратами: гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат, клофибрат и фенофибрат.
- d. **Другие гиполипидемические препараты.** Альтернативой статинов и фибратов являются секвестранты желчных кислот (в том числе фосфат-биндер севеламер), никотиновая кислота и эзетимиб. Секвестранты желчных кислот препятствуют абсорбции других препаратов; они противопоказаны при уровне триглицеридов (ТГ) >400 мг/дл ($>4,5$ ммоль/л) и относительно противопоказаны при ТГ >200 мг/дл ($>2,3$ ммоль/л) в связи с риском повышения ТГ у части пациентов. Коррекция дозы для диализных пациентов не требуется (табл. 38.2). Севеламер также снижает уровень общего холестерина и ЛПНП и является хорошим выбором, когда одновременно требуется связывать фосфор. Никотиновая кислота – наилучший препарат по эффекту на уровень холестерина ЛПВП, а также снижает уровень триглицеридов сыворотки, хотя для снижения уровня ЛПНП недостаточно эффективна. При этом нет сведений, подтверждающих преимущество применения никотиновой кислоты для улучшения исходов и снижения общей и кардиоваскулярной смертности. Поскольку препарат в значи-

тельной мере выводится почками, для пациентов с ХБП требуется коррекция дозы на 50%. Предлагалось применять никотинамид в качестве фосфат-биндера, но данных за это пока недостаточно. К побочным эффектам никотинамида относятся гипергликемия и гепатотоксичность при наличии заболевания печени при применении высоких доз. Чувство ощущения жара (приливы) можно смягчить одновременным применением аспирина или назначением пролонгированных форм препарата. Чаще всего никотиновая кислота рассматривается в качестве терапии выбора, когда присутствует тяжелая триглицеридемия (>500 мг/дл, или $5,8$ ммоль/л), или для профилактики панкреатита, или когда назначение статинов противопоказано. Эзетимиб – препарат, ингибирующий абсорбцию холестерина. Мало данных о его применении при почечной недостаточности, хотя его сочетание с симвастатином, согласно исследованию SHARP, безопасно.

Е. Гипертрофия левого желудочка

1. **Эпидемиология.** Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) широко распространена, нередко развивается до начала заместительной почечной терапии, и вероятно, является следствием перегрузки давлением и объемом (KDOQI CVD, 2005). Более 30% от всех включенных в исследование FHN⁶ пациентов, изначально группы с более высоким уровнем здоровья, чем общая диализная популяция, имели ГМЛЖ (по данным магнитно-резонансной томографии) уже при включении в исследование, по данным других исследований, ее распространенность еще выше – 50–75% всех пациентов на диализе. ГМЛЖ у диализных пациентов является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти.

Изначально ГМЛЖ является в основном концентрической и представляет однородное утолщение стенки, вторичное по отношению к влиянию гипертензии, потери эластичности сосудов или аортального стеноза. Анемия и перегрузка объемом вследствие хронической задержки натрия и жидкости может привести к эксцентрической гипертрофии. Конечным исходом нередко является дилатационная кардиомиопатия с возможным нарушением систолической функции. У таких пациентов в конце, как правило, развивается стойкая гипотония, что отражается J-образной (или U-образной) кривой на графике зависимости между величиной АД и смертностью у диализных пациентов.

Диагноз ГЛЖ чаще всего верифицируют при помощи эхокардиографии, недорогого, неинвазивного и доступного исследования. Сердечную функцию следует оценивать в эволевическом состоянии, поскольку как значительный дефицит, так и перегрузка жидкостью могут снижать сократимость левого желудочка. Поэтому у диализных пациентов двухмерная эхокардиография наиболее информативна в междиализный день. Хотя трехмерная эхокардиография позволяет оценить структуру левого желудочка (ЛЖ), поскольку не требует геометрических допущений формы ЛЖ для оценки массы и объема ЛЖ, все возрастающая доступность магнитно-резонансной томографии сердца обеспечивает наибольшую точность оценки структуры ЛЖ.

2. **Профилактика и лечение.** Есть сообщения о том, что у диализных пациентов исключение таких факторов риска, как анемия и минерально-костные на-

⁶ FHN – Frequent Hemodialysis Network study

рушения, контроль систолического артериального давления, достижение «сухого» веса, а также применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов, может вызывать регрессию ГМЛЖ. Данные о влиянии АВФ с большим сбросом на патологическое ремоделирование сердца противоречивы. Как показал *post hoc* анализ многих клинических исследований, обратное развитие ГМЛЖ может приводить к снижению риска смертности и частоты кардиоваскулярных событий, поскольку, если ГМЛЖ регрессировала на протяжении исследования, риск неблагоприятных событий был ниже. Следовательно, у диализных пациентов ГМЛЖ можно использовать и как критерий включения в исследования, и в качестве суррогатного критерия исходов лечения, подразумевая последующее за уменьшением ГМЛЖ снижение кардиоваскулярного риска и смертности.

Что касается ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ЛЖ, самым крупным было плацебо-контролируемое исследование фозиноприла на диализе⁷, включавшее 397 диализных пациентов и не выявившее преимуществ по сердечно-сосудистым событиям на протяжении 2-летнего периода (Zannad, 2006). Однако другие исследования по влиянию на массу миокарда левого желудочка продемонстрировали преимущества подавления РААС. Согласно ряду рандомизированных исследований, нормализация уровня гемоглобина с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина не влияет на массу левого желудочка. Значительное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось в группе пациентов на более частом гемодиализе в исследовании FHN. Вызвано ли это лучшим контролем АД, объема, уровня фосфора или другими факторами, остается неясным.

II. НЕТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА. Перечислены в табл. 38.1. Более глубокие обсуждения выходят за рамки данного руководства, но мы попытались кратко суммировать наиболее актуальные аспекты. Контроль за объемом жидкости обсуждается в главах 12, 26 и 33.

A. Минеральные и костные нарушения. Подробно обсуждаются в главе 36 и влияют на сердечно-сосудистую систему несколькими путями (Lau & Ix, 2013). Во-первых, как повышение ПТГ, так и снижение уровня витамина D-1,25 имеют прямое негативное влияние на миокард, способствуя его гипертрофии. Во-вторых, гиперфосфатемия, положительный баланс кальция в условиях нарушенной буферной емкости кости и другие факторы уремии, включая потерю ингибиторов кальцификации, в сочетании друг с другом усугубляют кальцификацию сосудов. В-третьих, другие гормоны, в том числе FGF23, могут вызывать развитие ГМЛЖ, и действуя независимо или в комплексе с другими факторами кальцификации, приводить к кальцинозу сосудов. Кальцификация сосудов возникает как в медиальном слое артерий, так и в интима, причем у диализных пациентов, как правило, более выражен кальциноз меди артерий. Медиакальциноз ведет к уплотнению стенки кровеносных сосудов, что подтверждается увеличением скорости прохождения пульсовой волны. Это увеличивает постнагрузку на миокард и способствует развитию ГМЛЖ. Кроме того, во время сердечного цикла отраженная прессорная систолическая волна обычно возвращается к сердцу в ранней диастоле, улучшая наполнение коронарных артерий. При по-

⁷ Fosinopril in Dialysis Study

тере эластичности сосудов и увеличении скорости пульсовой волны ее часть преждевременно возвращается к сердцу в позднюю фазу систолы. В результате теряется эффект наполнения коронарных сосудов и увеличивается постнагрузка на миокард, сердцу приходится перекачивать кровь, преодолевая давление отраженной волны от предыдущего сокращения.

Кальциноз сосудов можно диагностировать несколькими способами. Обычная рентгенограмма является специфической, но не чувствительной, в то время как электронно-лучевая и спиральная компьютерная томография являются чувствительными и специфическими, но дороги и связаны со значительной дозой облучения при повторном использовании. Доплерография сонных артерий – относительно недорогой и неинвазивный способ обследования, но требует квалификации персонала, кроме того, имеет недостаточную точность динамики изменений. Использование методов оценки кальциноза должно быть обосновано с точки зрения влияния на принятие клинических решений. В настоящее время не существует надежного метода обратимости кальцификации, хотя некоторые исследования показали, что использование бескальциевых фосфат-биндеров способствует благоприятному балансу кальция. Диализная программа, при которой создается отрицательный баланс фосфора, также может замедлить прогрессирование кальцификации. Разумно будет ограничить кальцийсодержащие фосфат-биндеры у пациентов с документально подтвержденным обширным кальцинозом сосудов. Более подробно это обсуждается в главе 36.

- В. Анемия.** Анемия часто встречается у пациентов с ХБП, особенно при начале диализа, ее тяжесть коррелирует со степенью ГМЛЖ. В то время как в observational исследованиях пациенты с более высоким уровнем гемоглобина имели более низкий уровень СС-событий, лечение рекомбинантным эритропоэтином в целях повышения гемоглобина до нормального уровня может быть связано с увеличением кардиоваскулярного риска. Лечение анемии подробно обсуждается в главе 34.
- С. Сон.** Нарушения сна, обсуждаемые в главе 40, очень распространены у диализных пациентов и связаны с ишемической болезнью сердца. Гипоксемия за счет ночного апноэ ассоциируется с увеличением кардиоваскулярных событий и является потенциально модифицируемым фактором риска.
- Д. Оксидативный стресс и воспаление.** Оксидативный стресс и активность воспаления у диализных пациентов увеличены за счет ряда факторов, таких как диализ с использованием катетеров, сопутствующие заболевания и инфекции, белково-энергетическая недостаточность, и возможно, сама процедура диализа. Многие защитные механизмы против воспаления у них нарушены, например, снижен уровень свободных тиолов, таких как глутатион. Неудаленные, нефункционирующие артериовенозные (АВ) протезы или почечные аллотрансплантаты также могут служить источниками хронического воспаления. В настоящее время конкретная стратегия лечения, направленная на снижение воспаления и оксидативного стресса, не только широко не применяется, но и не имеет доказательную базу контролируемых исследований, а результаты исследований применения антиоксидантной терапии у диализных пациентов оказались разочаровывающими.

III. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

- А. Обзор.** Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острый коронарный синдром чрезвычайно распространены в популяции пациентов с ХБП 5Д и имеют плохой

прогноз. Согласно данным из Тайваня, у диализных пациентов смертность в течение года после острого коронарного синдрома составляла 30%; в США уровень смертности в стационарах был вдвое выше у диализных пациентов с ОИМ (Herzog, 2007), а смертность в течение года составила около 60%.

В патогенез вносят вклад как атеросклероз, так и артериосклероз; артериосклероз является синонимом жесткости сосудов и проявляется потерей эластичности артерий, что ведет к ГМЛЖ, увеличению потребности миокарда в кислороде, изменению коронарной перфузии, и как следствие, к субэндокардиальной ишемии. Поражение малых коронарных артерий также играет роль: в одном из исследований до 50% диализных пациентов без диабета с симптомами ишемии миокарда не имели значимого поражения крупных коронарных артерий, а причиной ишемии была изолированная болезнь малых сосудов.

- В. **Диагноз.** Диализным пациентам в настоящее время не рекомендуется проводить плановый скрининг, и даже обследование кандидатов на трансплантацию без симптомов считается спорным. Рекомендаций по предоперационному обследованию специально для диализных пациентов не разработано, поэтому целесообразно использовать принципы обследования, принятые в общей популяции, учитывая при этом, что по тяжести сопутствующих заболеваний диализных пациентов следует отнести к самой высокой группе кардиоваскулярного риска. Поскольку многие диализные пациенты не в состоянии перенести нагрузку, необходимую для стресс-теста, им показаны фармакологические пробы. Кроме того, из-за высокой частоты исходных патологических изменений на электрокардиограмме лучше использовать ядерную или эхокардиографическую визуализацию при стресс-тестировании. Абсолютных противопоказаний для катетеризации сердца у диализных пациентов нет, но следует учитывать риск контраст-индуцированной нефропатии при сохранной остаточной функции почек, особенно у пациентов на перитонеальном диализе.

Диагностика острого инфаркта миокарда затруднена, поскольку уровень биомаркеров, в том числе тропонинов, бывает хронически повышен (DeFilippi, 2003). Стойкое повышение тропонина само по себе ухудшает прогноз, вероятно, отражая фоновое постоянное повреждение и бессимптомную ишемию. Американская ассоциация сердца предлагает не классифицировать незначительное стойкое повышение сердечных биомаркеров при почечной недостаточности как повреждение; тем не менее повышение и/или падение уровня маркера в определенных клинических условиях может свидетельствовать о развитии ОИМ (Thygesen, 2012).

- С. **Профилактика.** Существует несколько клинических исследований по оценке первичной и вторичной стратегии профилактики для диализных пациентов. При отсутствии риска кровотечения или повышении АД аспирин, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина и нитраты могут быть полезны для вторичной профилактики.

Д. Лечение

1. **Лечение стенокардии и стабильной ишемической болезни сердца.** Фармакологический подход к лечению стенокардии у диализных пациентов не отличается от больных общей популяции. Применяется поэтапное назначение сублингвальных нитратов, пролонгированных пероральных нитратов, бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Дозы нитратов для диализных пациентов можно назначать обычные.

Доказаны преимущества аспирина для вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ у лиц с сохраненной функцией почек и поражением коронарных артерий с наличием ишемической кардиомиопатии или без нее, однако у пациентов с болезнью почек существуют противоречивые сведения об ухудшении исходов течения сердечной недостаточности на фоне применения аспирина. Возможно, это связано с ослаблением эффекта ингибиторов АПФ, вследствие аспирин-опосредованного ингибирования кинин-зависимого синтеза простогландина. Ограниченные обсервационные исследования у диализных пациентов не показали значимого воздействия на сердечно-сосудистые исходы низких доз аспирина, но эти работы были ограничены протоколами исследований. Применение аспирина и других антитромбоцитарных препаратов, таких как клопидогрель, с целью поддержания функционирования сосудистого доступа продемонстрировало их относительно безопасную, однако эффективность остается неясной. Учитывая эффективность аспирина у недиализных пациентов, в настоящее время нет явных аргументов для отказа от него при лечении пациентов на диализе.

2. **Боли в груди во время сеанса гемодиализа.** Для пациентов, которые испытывают боли в груди преимущественно во время гемодиализа, доступен ряд лечебных мер. Может быть полезным применение кислорода с подачей через нос. Если болевой эпизод вызван гипотонией, то первая помощь должна быть направлена на повышение артериального давления: возвышенное положение ног, инфузия физиологического раствора. Если давление повысилось до клинически приемлемого уровня, возможно применение нитроглицерина сублингвально. Пока болевой синдром не купирован, скорость кровотока должна быть снижена, а ультрафильтрация остановлена. Охлаждение диализирующего раствора может также помочь поддержать перфузию сердца, особенно у лиц, склонных к гипотонии во время диализа (Selby, 2006). Если позволяет АД, может быть полезно применение 2% нитроглицериновой мази за час до начала диализа, если есть уверенность, что артериальное давление останется стабильным. Преддиализное назначение бета-блокаторов и нитратов может быть полезным, однако в этом случае необходимо соблюдать осторожность, поскольку риск синдиализной гипотонии возрастает. Следует помнить, что для целого ряда бета-блокаторов у диализных пациентов требуется снижение дозы, включая атенолол, который интенсивно выводится почками. Наиболее часто применяемые бета-блокаторы, атенолол и метопролол, хорошо диализируются, тогда как карведилол и лабетолол незначительно выводятся диализом. Блокаторы кальциевых каналов можно использовать в ситуациях, когда бета-блокаторы противопоказаны или недостаточно эффективны; однако, принимая во внимание отрицательное инотропное действие этих препаратов и высокую распространенность у диализных пациентов систолической дисфункции, блокаторы кальциевых каналов, в частности недигидропиридинового ряда (дилтиазем и верапамил), следует применять с осторожностью.
3. **Реваскуляризация.** Оптимальная тактика лечения ИБС у диализных пациентов остается неясной. Применяют медикаментозную терапию, чрескожные вмешательства (ЧКВ), включая ангиопластику со стентированием – при помощи стентов как с медикаментозным покрытием, так и непокрытых металлических, а также хирургическое аортокоронарное шунтирование. Все это

играет важную роль в индивидуализации медицинской помощи (Charytan, 2014).

Учитывая высокий интраоперационный риск АКШ у диализных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию, при сохранении симптоматики, несмотря на медикаментозное лечение, предпочитают менее инвазивные чрескожные операции, если это анатомически осуществимо. Как и в общей популяции, АКШ подразумевает краткосрочный риск в обмен на долгосрочные результаты, поэтому необходим баланс рисков и пользы для индивидуализации лечения. В настоящее время недостаточно данных о преимуществе стентов с лекарственным покрытием по сравнению с металлическими, поэтому при выборе типа стента для диализных пациентов руководствуются тем, безопасен ли прием клопидогреля в течение года или более; если длительное использование клопидогреля допустимо у данного пациента, то многие рентгенохирурги предпочтут стент с покрытием на основе данных об общей популяции и ранних стадий ХБП. Как и при большинстве манипуляций, экстренные вмешательства связаны с худшими исходами. При невозможности выполнения интервенционных кардиологических вмешательств могут быть полезны тромболитики и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, хотя при этом повышается риск кровотечения.

IV. КАРДИОМИОПАТИЯ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

А. Патофизиология. Сердечная недостаточность весьма распространена и связана со многими факторами в диализной популяции. Несмотря на отсутствие общепринятого определения, сердечная недостаточность, как правило, характеризуется перегрузкой жидкостью, отеком легких и одышкой. Сердечная недостаточность может возникать за счет дисфункции левого желудочка (систолическая дисфункция) или диастолической дисфункции, при которой ЛЖ имеет нормальную фракцию выброса, но нарушения наполнения. Диастолическая дисфункция часто ассоциирована с ГМЛЖ и системной гипертензией, и то, и другое часто наблюдается у диализных пациентов. Систолическая дисфункция часто является следствием ишемической болезни и дилатационной кардиомиопатии. По понятным причинам диализные пациенты особенно склонны к перегрузке жидкостью, и отек легких в условиях выраженной гипергидратации не всегда является следствием дисфункции сердца. Тем не менее повторные эпизоды отека легких при минимальном увеличении междиализной прибавки веса позволяет заподозрить сердечную дисфункцию. Дополнительным признаком служит связанная с диализом гипотензия, поскольку при дисфункции сердца снижена адаптационная способность к потере внутрисосудистого объема. Более того, поскольку ультрафильтрация препятствует накоплению избыточной жидкости, интрадиализная гипотензия может быть единственным манифестирующим симптомом сердечной недостаточности.

Хотя основным критерием диагностики сердечной недостаточности является клиника, эхокардиография служит неоценимым средством диагностики систолической и диастолической дисфункции. Эхокардиография также может выявить предположительную причину заболевания, регистрируя нарушения сокращения стенок миокарда при ишемии, инфаркте и ГМЛЖ, что predisполагает к диастолической дисфункции и болезни клапанов с их воздействием на морфологию сердца. KDOQI рекомендуют выполнять ЭхоКГ при начале терапии диализом после достижения сухого веса и далее каждые 3 года; эти рекомендации базируются на мнении экспертов (KDOQI CVD, 2005).

- В. Лечение.** Хроническая терапия сердечной недостаточности у диализных пациентов не изучена должным образом, поэтому большая часть рекомендаций основана на данных общей популяции или на основании небольших исследований. Ограничение потребления натрия, включая отказ от рутинного использования профилирования натрия, имеет решающее значение, так как при программе гемодиализа 3 раза в неделю возможность удалять избытки жидкости ограничена. Более частые процедуры, включая ежедневный гемодиализ и перитонеальный диализ, могут помочь оптимизировать гидратационный статус. У некоторых диализных пациентов бывает чрезвычайно трудно избежать гиперволемии, с одной стороны, и симптоматической гипотензии – с другой. Новые технологии, такие как мониторинг объема крови во время диализа и биомпедансный анализ, могут играть большую роль в четком определении оптимального объема. В целом при лечении сердечной недостаточности у диализных пациентов мы предпочитаем поддержание эуволемии, чем применение фармакотерапии.

1. Традиционная лекарственная терапия

- a. Ингибиторы АПФ** являются препаратом выбора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью без уремии и могут применяться у диализных пациентов с учетом результатов проведенного метаанализа, показавшего снижение массы миокарда ЛЖ. Данные, показывающие улучшение выживаемости при применении этих препаратов, ограничены. Одно небольшое исследование, проведенное в Италии, показало преимущество выживаемости при применении комплексной терапии иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, по сравнению с монотерапией иАПФ у диализных пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 40% (Cise, 2010). С другой стороны, другое относительно крупное рандомизированное исследование, в котором сравнивали олмесартан с плацебо, не выявило каких-либо преимуществ в снижении СС-событий или смертности (Iseki, 2013). Главные ограничения применения этих препаратов связаны с гипотензией и гиперкалиемией. Если есть противопоказания к использованию иАПФ, по аналогии с общей популяцией их можно заменить блокаторами рецепторов ангиотензина. Большинство иАПФ хорошо выводятся диализом, в то время как блокаторы рецепторов ангиотензина не диализируются.
- b. β-блокаторы.** Еще одна основная группа препаратов в терапии сердечной недостаточности в общей популяции имеет неочевидные преимущества для диализных пациентов. В одном итальянском исследовании карведилол, хорошо изученный в общей популяции, снижал смертность у диализных пациентов с дисфункцией левого желудочка (Cise, 2003). Доза препарата была такой же, как и в общей популяции. В одном небольшом исследовании сравнивали применение лизиноприла и ателолола 3 раза в неделю после гемодиализа (Agarwal, 2014), в обеих группах было зарегистрировано одинаковое снижение массы ЛЖ по первичной конечной точке; стоит отметить, что в группе, принимавшей ателолол, смертность и госпитализации по причине сердечной недостаточности были меньше, по вторичной точке, для оценки которой исследование не было достаточно обширным. Поскольку интервалы дозирования лизиноприла были не типичны для клинической практики, выводы сделать сложно. Некоторые β-блокаторы, включая ателолол, значительно медленнее выводятся при почечной недостаточности, соответственно, их либо не стоит применять

совсем, либо надо снижать дозу или увеличивать интервал между приемами (глава 33). В целом β -блокаторы, имеющие внепочечный метаболизм, такие как метопролол и карведилол, можно безопасно титровать, ориентируясь на ЧСС и АД. Клиренс на диализе различных β -блокаторов также варьирует, например, атенолол и метопролол хорошо выводятся гемодиализом на высокопроницаемых мембранах, а карведилол и лабетолол минимально удаляются гемодиализом.

- c. **Препараты, блокирующие альдостерон**, в том числе спиролактон и эплеренон, применяются при сердечной недостаточности в общей популяции, и принимая во внимание известное благоприятное влияние альдостерона на жесткость артерий и ремоделирование сердца, возможно, могут быть полезны для диализных пациентов. Только в одном небольшом исследовании показано положительное действие на клинические исходы при применении низких доз спиронолактона (Matsumoto, 2014), и в целом недостаточно изучены безопасность и эффективность этих препаратов для диализных пациентов. Несмотря на отсутствие значимой функции почек, теоретически возрастает риск гиперкалиемии, особенно при сочетании антагонистов альдостерона с иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина.
- d. **Сердечные гликозиды**, а именно дигоксин, часто используются при сердечной недостаточности в общей популяции, при этом, как было показано, уменьшается заболеваемость, но не смертность. Дигоксин должен применяться у диализных пациентов с большой осторожностью, особое внимание следует уделять дозированию и концентрации препарата в крови. Первичная доза составляет 0,0625 мг, или 0,125 мг через день. Нагрузочная доза, как правило, не используется. При сложных схемах лекарственной терапии необходим тщательный мониторинг, поскольку многие препараты влияют на концентрацию дигоксина в крови.
2. **Роль АВ-фистул и сосудистых протезов**. Несмотря на то что фистула на предплечье крайне редко имеет большой сброс и такая проблема чаще встречается в случае наличия высоких плечевых фистул, пристальное внимание к размеру АВФ является неотъемлемой частью долгосрочной помощи пациентам на гемодиализе. Брадикардия, наблюдаемая при временном пережатии фистулы или протеза пальцем, позволяет предположить, что сосудистый доступ существенно и патологически увеличивает сердечный выброс (синдром Бренхема). Хотя этот тест и специфичен, но отсутствие брадикардии при пережатии АВФ или протеза не дает повода считать, что наличие АВ-сброса не является причиной сердечной недостаточности. И хотя данные о влиянии функционирующих фистул на развитие клинически значимой сердечной недостаточности ограничены, для фистул с большим сбросом можно выполнить хирургическую процедуру по уменьшению высокого объемного кровотока и при этом сохранить существующий доступ.
3. **Карнитин**. Благоприятные кардиоваскулярные эффекты терапии L-карнитином у диализных пациентов предложены в единичных публикациях с минимальным числом наблюдений, при этом карнитин вводился в/в после диализа в дозе 20 мг/кг от общей массы тела. Показания к применению карнитина включали анемию с крайне высокой потребностью в эритропоэтине, интрадиализную гипотензию и мышечную слабость. L-карнитин также рекомендовали для лечения симптоматической кардиомиопатии с установлен-

ным нарушением фракции выброса, которая должным образом не отвечала на стандартную терапию. Однако, несмотря на широкое применение L-карнитина, в данный момент не существует убедительных данных в пользу его применения на диализе.

V. БОЛЕЗНИ ПЕРИКАРДА. Чаще всего встречается острый уремический перикардит или перикардит, связанный с диализом. Среди диализных пациентов доля болезней перикарда составляет <20%.

A. Уремические перикардиты. Перикардит считают уремическим, если его клиническая манифестация развивается до заместительной почечной терапии или в течение 8 недель после ее начала. Сейчас перикардит встречается редко, но остается показанием к заместительной почечной терапии и хорошо отвечает на ее начало.

B. Перикардит, связанный с диализом. Диализ-ассоциированный перикардит – это синдром, который возникает у пациента на программном диализе и больше распространен, чем уремический перикардит. Этиология его неизвестна, предположительно главными причинами являются неадекватный диализ и перегрузка жидкостью. Однако следует рассматривать и другие причины, особенно если интенсификация диализной программы не дала результата и разрешения перикардита.

1. Клинические проявления и диагностика. Наиболее распространенным симптомом перикардита является боль в груди, которая усиливается в сидячем положении и уменьшается при наклоне вперед. Перикардит может сопровождаться неспецифическими симптомами, включая лихорадку, озноб, недомогание, одышку и кашель, а респираторные симптомы потенциально отражают перикардиальный выпот. При аускультации может выслушиваться шум трения перикарда. Гемодинамически значимый выпотной перикардит может проявляться гипотонией, особенно на диализе. Также могут присутствовать расширение яремной вены, появление парадоксальной пульсации и дистанционные шумы в сердце. Рентгенография грудной клетки выявляет расширение сердца, которое сложно отличить от ГМЛЖ. Диализ-ассоциированный перикардит часто не проявляется классическим ЭКГ-признаком – повышением сегмента ST в связи с минимальным воспалением эпикарда. Эхокардиография полезна для выявления перикардиального выпота, но выпот может отсутствовать при адгезивном, не выпотном перикардите.

2. Лечение

a. Мониторинг. Незначительный (<100 мл) бессимптомный перикардиальный выпот довольно часто является случайной находкой у диализных пациентов и не требует лечения. Проблемой может быть массивный выпот с угрозой тампонады сердца, при этом необходимо выполнить серию ЭхоЭКГ. Гемодинамические и даже эхокардиографические признаки тампонады не всегда очевидны.

b. Интенсификация гемодиализа является основой лечения, но это эффективно только на 50%. Такого результата возможно достигнуть путем увеличения частоты диализа до 5–7 дней в неделю, контролируя электролитный статус, включая уровень фосфора и магния, объем жидкости, не допуская переощелачивания крови. В связи с риском геморрагической тампонады рекомендуется проведение диализа без гепарина.

- с. **Вспомогательные лекарственные средства**, такие как пероральные и парентеральные глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, обычно неэффективны и не показаны.
- д. **Хирургическое дренирование.** Несвоевременно распознанная тампонада перикарда, требующая хирургического дренирования большого перикардального выпота, может привести к опасным последствиям для пациента, так как возникает внезапно и без предвестников. Поэтому постоянный эхокардиографический мониторинг объема выпота имеет важное значение. Абсолютным показанием для хирургического дренирования с помощью субкисфойдной (под мечевидным отростком грудины) перикардиостомии является размер выпота, превышающий 250 мл (заднее эхо-негативное пространство более 1 см), даже при отсутствии гемодинамических нарушений. Дренирование также строго показано при явном развитии тампонады. Субкисфойдная перикардиостомия является методом выбора (установка под местной анестезией дренажа большого диаметра в область перикарда). Дренаж оставляют в течение нескольких дней до прекращения отделения выпота. Не подтверждена необходимость введения стероидов местного действия, кроме того, это увеличивает риск инфицирования. Перикардиоцентез с введением иглы вслепую опасен и применяется только при тампонаде, угрожающей жизни. Наиболее распространенным методом для удаления жидкости из перикарда является перикардиоцентез под контролем рентгеноскопии, эхокардиографии или КТ. Следует отметить, что геморрагический выпот плохо выводится через иглу. Некоторыми авторами рекомендуется передняя перикардэктомия, однако общий наркоз и торакотомия подвергают пациента неоправданному риску, учитывая успешность применения субкисфойдной перикардиостомии.
- С. **Констриктивный (слипчивый) перикардит.** Констриктивный перикардит может возникнуть как необычное осложнение диализ-ассоциированного перикардита или как первое проявление болезни перикарда. Констриктивный перикардит может также маскироваться под застойную сердечную недостаточность; лучшим средством дифференциации является катетеризация правых отделов сердца. Даже в этом случае диагноз может быть сомнительным и подтверждается только благоприятным ответом на тотальную перикардэктомию.
- Д. **Гнойный перикардит.** В редких случаях у пациентов развивается гнойный перикардит как осложнение сепсиса, часто как результат инфекции доступа. Для этих пациентов часто требуется передняя перикардэктомия в дополнение к антибактериальной терапии.

VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАПАНОВ

- А. **Эндокардит.** Инфекционный эндокардит является относительно частым осложнением гемодиализа. Венозные катетеры для гемодиализа склонны к инфекциям, и эндокардит является частым осложнением бактериемии, связанной с катетером; наличие сердечно-сосудистых имплантируемых электронных устройств также может быть связано с повышенным риском развития эндокардита. Еще одним фактором, который предрасполагает к эндокардиту, является канюляция АВ-фистулы по методу «пуговичной петли»⁸. Эндокардит относи-

⁸ Buttonhole technique

тельно часто встречается у диализных пациентов даже без вышеприведенных факторов риска. Большинство случаев обусловлены грамположительными организмами (золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк и энтерококк). Наличие предсуществующего заболевания клапанов, включая кальциноз, может повысить риск. Профилактика направлена на попытки избежать использования центральных венозных катетеров, когда это возможно, продолжать противомикробную терапию стафилококковой бактериемии, когда она возникает, и надлежащий уход за сосудистым доступом, включая место выхода катетера, а также уход за местами пункции. У многих пациентов острый бактериальный эндокардит будет осложнять уже имеющиеся бактериемии, вызванные золотистым стафилококком или другой грамположительной флорой, и эти виды бактериемий необходимо лечить как предполагаемый эндокардит.

Лечение бактериемии включает антистафилококковые препараты (нафциллин или аналог в случае чувствительного к метициллину *S. aureus*, или ванкомицина против золотистого стафилококка, устойчивого к метициллину) с назначением дополнительного препарата (например, гентамицин, рифампин) в течение, по крайней мере, 4–6 недель или без дополнительного агента. Иногда применяют первое поколение цефалоспоринов, которые могут вводиться на гемодиализе, чтобы избежать необходимости в дополнительных пункциях вен, что увеличивает риск инфекций при установке катетеров, а также связано с необходимостью сохранения вен для будущих сосудистых доступов. Такая длительная антимикробная терапия должна помочь избежать осложнения клапанной секвестрации инфекций у большинства пациентов с диагностированной бактериемией на ранней стадии.

1. **Симптомы и признаки.** У диализных пациентов с эндокардитом, как правило, но не всегда, имеется лихорадка. Также могут проявляться шумы в сердце, лейкоцитоз и септические эмболы; однако клиническая оценка шумов может оказаться затруднена, потому что шумы в сердце распространены в обычной диализной популяции вследствие анемии, кальцификации клапанов и наличия АВ-фистул. Поскольку значительная часть диализных пациентов, как правило, гипотермичны, при наличии инфекции температура тела у них может быть нормальной или чуть выше нормы.
2. **Диагноз** в основном зависит от анализа крови и клинических подозрений. Трансторакальная или, если ограничено эхокардиографическое окно, чреспищеводная эхокардиография могут иметь решающее значение для постановки диагноза.
3. **Лечение** эндокардита у гемодиализных пациентов, как правило, будет направлено на грамположительные организмы, и схема лечения должна быть основана на чувствительности бактерий к антибиотикам. В целом эмпирическая терапия для пациентов с лихорадкой и диализным катетером должны начинаться с ванкомицина, так как имеется сильная устойчивость *S. aureus* к метициллину и его легко дозировать. Некоторые врачи могут добавлять аминогликозиды или цефалоспорины третьего поколения для эмпирического подавления грамотрицательных бактерий. При наличии чувствительного к метициллину золотистого стафилококка противостафилококковый пенициллин, такой как нафциллин и первое поколение цефалоспоринов, например, цефазолин, является более предпочтительным. В случае тяжелой инфекции *S. aureus* можно добавлять для синергии другие препараты, в том числе аминогликозиды и рифампин (рифампицин). Необходимо соблюдать

осторожность при применении аминогликозидов из-за их ототоксичности. Были разработаны новые противостафилококковые препараты, такие как даптомицин, но их применение должно быть разумным и назначаться врачом-инфекционистом, чтобы избежать развития резистентности. Во всех случаях необходима крайняя осторожность в отношении катетер-ассоциированной инфекции и другой инфекции доступа и полная готовность удалить центральный венозный катетер.

4. **Замена клапана.** ХБП 5Д не является противопоказанием к операциям на клапанах сердца. Показания для операции те же, что и в общей популяции: прогрессирующее разрушение клапанов, прогрессирующая сердечная недостаточность, рецидивирующая эмболия и отсутствие ответа на надлежащую терапию антибиотиками. Основываясь на данных USRDS, внутрибольничная смертность после операций по протезированию аортального или митрального клапана в связи с бактериальным эндокардитом составляет приблизительно 14%, а выживаемость в течение 6 месяцев приблизительно 60%, без разницы между имплантацией биологических или механических искусственных клапанов (Leither, 2013). Играет ли какую-то роль транскатетерная замена аортального клапана в случае эндокардита, остается неизвестным, и в литературе в настоящее время число описанных случаев даже в общей популяции ограничено.

VII. КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНОВ И СТЕНОЗ

- A. **Кальциноз митрального кольца.** Кальцификация митрального кольца может происходить у 50% диализных пациентов, а также распространена среди лиц пожилого возраста в общей популяции. Она определяется на эхокардиографии как равномерный эхоплотный жесткий пучок, расположенный у основания задней митральной створки, и может постепенно поражать заднюю створку. Осложнения включают нарушение проводимости, тромбоэмболию, митральный порок сердца и повышенный риск развития эндокардита. Не существует достоверных стратегий профилактики и лечения.
- B. **Аортальный кальциноз и стеноз.** Кальциноз клапана аорты встречается у 25–55% диализных пациентов. Факторы риска аналогичны факторам риска при других формах сосудистой кальцификации. Кальцификация может привести к прогрессирующей иммобилизации створок аорты, в конечном счете ограничивая поток крови через клапан. Функциональный аортальный стеноз считается значимым, когда створки клапана утолщаются до такой степени, что возникает градиент давления на аортальном клапане.
 1. **Симптомы и признаки.** Стенокардия, застойная сердечная недостаточность и синкопальные состояния являются важнейшими симптомами критического аортального стеноза. Частые эпизоды синдиализной гипотензии могут подсказать, что адаптация сердца нарушена в условиях сниженного наполнения. Может присутствовать классический систолический шум, который проводится в сонную артерию. Обычно выслушивается после первого и прекращается перед вторым тоном сердца; кроме того, второй тон может быть приглушенным или парадоксально расщепленным. Однако часто трудно дифференцировать шум при аортальном стенозе от шумов при аортальном склерозе или от функциональных шумов кровотока.
 2. **Диагноз** можно поставить по результатам эхокардиографии и катетеризации сердца, что не отличается от диагностических методов у пациентов, не находящихся на диализе.

3. **Замена клапана** является методом выбора. Сроки зависят от соотношения рисков с ожидаемыми результатами. Исследования по данным USRDS не показали никаких отличий в выживаемости, основываясь на использовании биологических протезов клапанов по сравнению с механическими искусственными клапанами. Смертность при замене клапана (с сопутствующей операцией коронарного шунтирования или без нее) является относительно высокой для диализных пациентов; однако в большинстве случаев прогноз хуже, если клинически показанная операция не выполняется или если проводится срочная, а не плановая операция. На сегодняшний день было зарегистрировано несколько случаев успешной процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана у диализных пациентов, хотя диализные пациенты были исключены из клинических регистрационных исследований данной менее инвазивной процедуры.

VIII. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ АРИТМИЯ, ОСТАНОВКА СЕРДЦА И ВНЕЗАПНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ СМЕРТЬ

- A. **Факторы риска.** Многие коморбидные состояния, которые широко распространены у диализных пациентов, также связаны с аритмией. К ним относятся ГМЛЖ, расширение камер сердца, нарушение функции клапанов и ишемическая болезнь сердца. Кроме того, уровень катионов в сыворотке крови, который может оказать влияние на сердечную проводимость, в том числе калий, кальций, водород и магний, часто не соответствует норме и подвергается резким флуктуациям во время гемодиализа.
- B. **Остановка сердца и острые аритмии.** Распространенность внезапной сердечной смерти среди диализных пациентов высока и встречается с частотой 49 на 1000 пациенто-лет на программном гемодиализе и 36 на 1000 пациенто-лет на перитонеальном диализе. По данным USRDS 2013 года, остановка сердца и аритмии являются причиной примерно 25% всех случаев смерти у диализных пациентов. Установлено, что 30-дневная выживаемость после остановки сердца составляет только 32%, а выживаемость в течение года – всего 15%. Возможные стратегии для снижения вероятности фатального кардиального риска включают внимательный подход к водным и электролитным сдвигам. Риск аритмии и остановки сердца возрастает у пациентов на диализе с уровнем калия в диализате менее 3 мЭкв/л (3 ммоль) и растет еще больше при более низких концентрациях калия в диализате; по мнению многих нефрологов, следует по возможности не использовать диализат с низким уровнем калия (<2 мЭкв/л [<2 ммоль]). В одном из последних исследований показано повышение риска внезапной смерти при использовании диализата с низкой концентрацией кальция, особенно у пациентов с повышенным уровнем кальция в сыворотке крови. Наконец, многочисленные исследования демонстрируют повышение риска внезапной смерти в течение или сразу после двухдневного междиализного интервала у пациентов на гемодиализе 3 раза в неделю, вновь предполагая, что причиной являются водные и электролитные нарушения.

При остро возникшей аритмии во время диализа необходимо прекратить процедуру и вернуть кровь. Экстренная кардиоверсия, согласно рекомендациям ACLS⁹, показана всем пациентам с нестабильным ритмом, и все диализные центры должны иметь автоматизированные переносные дефибрилляторы, а персонал должен быть обучен их использовать. Амiodарон, являющийся в

⁹ ACLS – advanced cardiac life support

настоящее время фармакологическим препаратом выбора при желудочковой тахикардии в общей популяции, рекомендуется для диализных пациентов в такой же дозе. Имеет важное значение контроль проходимости дыхательных путей, дыхания и мониторинг сердечного ритма. Назначение прокаинамида и других противоаритмических препаратов класса 1a должно проводиться с осторожностью, так как они могут вызвать удлинение интервалов QT и специфическую полиморфную желудочковую «пируэтную»¹⁰ тахикардию у диализных пациентов.

Для диализных пациентов отсутствуют адекватные данные о пользе имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). В то же время, учитывая высокий риск желудочковой аритмии, использование ИКД кажется разумным. ИКД связаны с повышенным риском инфекции и стеноза центральной вены (Nicksen, 2014).

С. Хронические аритмии

1. **Мерцательная аритмия** остается самой распространенной аритмией, как в общей популяции, так и у диализных пациентов. Она часто возникает у больных со структурными заболеваниями сердца, и в частности при увеличении левого предсердия. Распространенность пароксизмальной и постоянной формы фибрилляции предсердий составляет 30% у лиц с ХБП, включая диализных пациентов.

а. **Лекарственная терапия.** Преимущества поддержания ритма по сравнению с контролем частоты сердечных сокращений остаются неясными. Некоторые препараты традиционно применялись для контроля частоты пульса при мерцательной аритмии, включая дигоксин, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и амиодарон. Бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем, являются хорошим вариантом для урежения ритма у пациентов с сохранением систолической функции, но могут быть противопоказаны людям со сниженной функцией из-за отрицательного инотропного действия. У данных лиц, безусловно, следует искать компромисс, так как постоянный контроль над тахикардией может перевесить негативное инотропное влияние лекарственного препарата на сердце. Дигоксин, хоть и менее эффективный препарат для контроля частоты пульса, часто применяется у пациентов со сниженной систолической функцией. Как это ни парадоксально, использование дигоксина связано с высоким риском развития аритмии. Если дигоксин применяется у диализных пациентов, необходима крайняя осторожность в плане минимизации электролитных сдвигов, и следует особенно стараться не допускать гипокалиемии. У этих пациентов следует применять диализат с уровнем калия 3 мЭкв/л. Необходимо снижать содержание бикарбоната в диализном растворе для предотвращения сдвигов уровня калия. Амиодарон может быть препаратом выбора, если контроль частоты ритма не достигается применением бета-блокаторов или блокаторами кальциевых каналов. Важно отметить, что из-за взаимодействия таких препаратов, как варфарин, амиодарон и дигоксин, комбинация этих препаратов должна использоваться с осторожностью.

¹⁰ *Torsades de pointes*

b. **Антикоагулянты.** Риски и польза терапии варфарином должны рассматриваться индивидуально для всех диализных пациентов с хронической и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Не существует достоверных данных о назначении антикоагулянтов при мерцательной аритмии для диализных пациентов. В последнее время была замечена связь использования варфарина с кальцифилаксией у диализных пациентов (некроз кожи при применении варфарина и кальцифилаксия имеют схожие патологические проявления). Варфарин также связан с повышенным риском развития кальцификации сосудов. Рекомендации 2014 года АНА/ACC/HRS¹¹ по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий полагают, что разумно назначать варфарин у гемодиализных пациентов с фибрилляцией предсердий без клапанной патологии с 2 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, с учетом того, что сила этой рекомендации невелика и в ней отмечена необходимость дополнительных исследований в поддержку данного утверждения (January C., 2014). В этих рекомендациях ничего не говорится об использовании варфарина для пациентов на перитонеальном диализе.

2. **Желудочковая аритмия и эктопия** распространены у диализных пациентов. Нет данных, указывающих на то, что ведение диализных пациентов, склонных к аритмии, должно отличаться от общей популяции. Диализные пациенты могут получить преимущества от установки имплантируемых дефибрилляторов, хотя вопросы соотношения пользы и стоимости этих устройств остаются невыясненными с учетом недоказанных преимуществ в диализной популяции потенциальных рисков, описанных выше. Терапия амиодароном хорошо переносится диализными пациентами, а доза идентична дозе в общей популяции.

IX. ИНСУЛЬТ. Цереброваскулярные заболевания также очень распространены у лиц с ХБП, причем уровень заболеваемости как ишемических, так и геморрагических событий высокий. Даже при отсутствии клинически явных инсультов могут присутствовать скрытые повреждения и болезнь белого вещества мозга. Наличие ССЗ связано с цереброваскулярными проявлениями у лиц с ХБП, включая ухудшение когнитивной функции. Как обсуждалось выше, принимая во внимание частоту, с которой происходит фибрилляция предсердий у лиц с почечной недостаточностью, использование варфарина и новых антикоагулянтов для профилактики инсульта у диализных пациентов срочно требует проведения доказательного клинического исследования для формирования оптимальных рекомендаций.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Agarwal R, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 672–681.
- Charytan DM. How is the heart best protected in chronic dialysis patients?: Between scylla and charybdis: what is the appropriate role for percutaneous coronary revascularization and coronary artery bypass grafting in patients on dialysis? *Semin Dial*. 2014; 27: 325–328.
- Cice G, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1438–1444.
- Cice G, et al. Effects of telmisartan added to angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1701–1708.

¹¹ Американская ассоциация сердца / Американский колледж кардиологии / Общество по проблемам ритма сердца

- De Filippi C, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA*. 2003; 290: 353–359.
- Goldfarb-Rumyantzev AS, et al. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50: 791–802.
- Herzog CA, et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007; 116: 1465–1472.
- Hickson LJ, et al. Clinical presentation and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 104–110.
- Inrig JK. Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. *Semin Dial*. 2010; 23: 290–297.
- Iseki K, et al. Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS (OCTOPUS) Group. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and Cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 1579–1589.
- January CT, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014, in press.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013; (suppl 3): 259–305.
- K/DOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45 (suppl 3): S1–S153.
- Kilpatrick RD, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 293–303.
- Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 93–105.
- Leither MD, et al. Long-term survival of dialysis patients with bacterial endocarditis undergoing valvular replacement surgery in the United States. *Circulation*. 2013; 128: 344–351.
- Matsumoto Y, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular Morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 528–536.
- Miller M, et al. American Heart Association Clinical lipidology, thrombosis, and Prevention committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism; council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology; council on cardiovascular nursing; council on the kidney in cardiovascular disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 2292–2333.
- Ricks J, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012; 61: 708–715.
- Selby NM, et al. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 1216–1225.
- Thygesen K, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for Universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1581–1598.
- Zannad F, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006; 70: 1318–1324.

У женщин с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) способность к деторождению снижена, но вероятность беременности достаточно высока, поэтому необходимо предотвращать нежелательную беременность, а при ее возникновении потребуются мультидисциплинарный подход для ведения такой беременности. Нарушение оси гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции вносит вклад в снижение фертильности, потерю либидо и возникновение патологических маточных кровотечений.

I. КОНТРОЛЬ РОЖДАЕМОСТИ

- A. Показания.** У 40% женщин на диализе в возрасте до 55 лет сохраняется менструальный цикл, но он может быть ановуляторным или характеризоваться укорочением лютеиновой фазы (Holley, 1997). Как правило, у таких пациенток отмечается бесплодие, с частотой возникновения беременности от 0,3 до 1% в год в возрасте 14–44 лет. Предполагается, что применение эритропоэтина и увеличение интенсивности диализа в результате повышения целевого Kt/V положительно влияет на нормализацию гормонального фона и устранение других причин бесплодия у диализных пациенток, что может привести к увеличению частоты возникновения беременности. Роль интенсификации диализа в повышении фертильности подтверждается опытом Университета Торонто, где пациенткам проводился длительный ночной диализ со средней длительностью 36 часов в неделю (Nadeau-Fredette, 2013). В этой группе зачатие произошло у 15% женщин детородного возраста. У пациенток, получающих диализ по стандартной программе, зачатие также иногда возможно, но в случае возникновения беременности ведение таких больных чрезвычайно осложняется. Женщинам, которые не хотят иметь детей, рекомендуется контрацепция. Выявить женщин, имеющих высокую вероятность наступления беременности, достаточно сложно. У пациенток, однократно забеременевших на диализе, нередко может снова наступить зачатие. К группе высокой вероятности относятся женщины, уже имевшие беременности на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП), и женщины с сохраненным менструальным циклом, однако наступление беременности возможно и у пациенток на диализе после нескольких лет аменореи.
- B. Методы контрацепции.** Диафрагмы и презервативы используются так же, как и у людей с нормальной функцией почек. У здоровых женщин частота беременности при применении барьерных методов контрацепции составляет от 25 до 29% в год, но можно предположить, что она будет гораздо ниже у диализных паци-

енток. Многие женщины могут предпочитать более эффективные и менее обременительные методы контрацепции. Могут применяться пероральные противозачаточные средства, но они противопоказаны женщинам с тромбозами или тяжелой гипертензией в анамнезе. Для пациенток с волчанкой можно использовать пероральные контрацептивы с низкой дозой эстрогенов, если в анамнезе отсутствуют тромбозы или неконтролируемая артериальная гипертензия. Пациенткам с диабетом, диабетической нефропатией, системной красной волчанкой и сердечно-сосудистыми факторами риска можно применять внутриматочные контрацептивы (ВМК), содержащие медь и левоноргестрел, при этом они являются хорошими методами контроля за рождаемостью как для женщин на гемо-, так и на перитонеальном диализе. В специальном руководстве «Медицинские критерии приемлемости для использования метода контрацепции в США»¹ для этой группы пациенток нет практических рекомендаций или данных рандомизированных контролируемых исследований. Были опасения, что ВМК могут повышать риск развития перитонита у женщин, находящихся на перитонеальном диализе, но этот вопрос остается недостаточно изученным. Также нет достоверных данных о влиянии эстрогенов на функционирование сосудистого доступа. Теоретически обеспечение эстрогенами может служить защитой костной ткани от воздействия гипоестрогемии, наблюдаемой у пациенток на диализе.

Многие диализные пациентки страдают длительными ановуляторными кровотечениями, связанными с односторонним воздействием на эндометрий эстрогенов. Цикличность воздействия эстрогенов и прогестерона может снижать риск развития рака эндометрия, который связан с гиперэстрогемией на фоне отсутствия прогестерона. Лечение бесплодия, как правило, нецелесообразно, поскольку беременность опасна для матери, и прогноз до настоящего времени остается неудовлетворительным. Исключением является переход на ночной диализ, что ведет к повышению вероятности зачатия.

II. БЕРЕМЕННОСТЬ

- A. **Частота и исходы.** Частота возникновения беременности у женщин детородного возраста, находящихся на диализе, колеблется от максимального 1,4% в год в Саудовской Аравии до 0,44% в Японии, и минимальных 0,3% в год в Бельгии (Nadeau-Fredette, 2013). Частота беременности у американских женщин, находящихся на диализе, составляет около 0,5% в год (Okundaye, 1998). По неизвестным причинам зачатие происходит в 2–3 раза чаще у пациенток на гемодиализе, чем на перитонеальном диализе. Вероятность успешной беременности с рождением живого ребенка у пациенток на диализе (исключая добровольный аборт) составляет примерно 50%. Шансы на успех увеличиваются, если пациентка доносила беременность до второго триместра, в этом случае вероятность составляет 60–70%. Интенсификация диализа также улучшает прогноз. Для женщин, начавших диализ после зачатия, вероятность рождения живого ребенка составляет 75–80%. Из всех случаев неудачных беременностей 68% закончились самопроизвольными абортами, 13% составили мертворождения, в 16% отмечалась неонатальная смертность и в 3% было выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям из-за угрозы жизни матери. Приблизительно 40% самопроизвольных абортов происходит во втором триместре беременности.

¹ The U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use

- В. Диагноз.** Необходима высокая степень настороженности, чтобы своевременно установить диагноз «беременность». Аменорея является обычным явлением, и симптом ранней беременности, такой как тошнота, часто относят к метаболическим нарушениям или нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. До проведения рентгенологических исследований при жалобах на боли в брюшной полости следует выполнять анализ крови на беременность (определение уровня β -субъединиц человеческого хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) в сыворотке крови). Тесты мочи на беременность ненадежны, даже если у пациентки нет анурии. Даже при изучении образцов крови отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Небольшое количество β -ХГЧ, продуцируемое соматическими клетками, при почечной недостаточности может экскретироваться замедленно и быть достаточным, чтобы его уровень в крови оказался пограничным для положительного результата на беременность. Иногда эти пограничные результаты приводили к отмене операции по показаниям. При наступлении беременности уровень β -ХГЧ будет выше ожидаемого для конкретных недель гестации, поэтому ее срок наиболее оптимально определять с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Неправильная интерпретация высокого уровня β -ХГЧ приводила к ошибочному диагнозу пузырного заноса или к ошибочному заключению о наличии неразвивающейся беременности в период, когда сердцебиения эмбриона еще не регистрируется, а высокий уровень β -ХГЧ заставлял врачей предполагать, что срок беременности больше, чем есть на самом деле (Potluri, 2011). Причины ложноотрицательных тестов остаются неясными. Аналогично этому тесты на α -фетопротеин (АФП) в сыворотке крови, выполняемые для скрининга на синдром Дауна, могут быть ложнозавышенными у беременных, находящихся на диализе, и для подтверждения лабораторных отклонений следует использовать амниоцентез с последующим кариотипированием.
- С. Лечение гипертензии во время беременности.** Основным риском, связанным с беременностью, для пациентки на диализе является тяжелая артериальная гипертензия. 80% беременных женщин, находящихся на диализе, имеют легкую и умеренную степень гипертензии (АД $>140/90$ мм рт. ст.). У 40% отмечается тяжелая степень с диастолическим давлением выше 110 мм рт. ст. или систолическим давлением выше 180 мм рт. ст. 75% тяжелой степени возникает до третьего триместра. Госпитализация в палаты интенсивной терапии с целью контроля прогрессирующей гипертензии требуется 2–5% беременных, находящихся на диализе. Пациенток следует учить измерять давление в дни, когда нет диализа, и немедленно сообщать о любых эпизодах повышения давления. Мониторинг давления необходимо продолжать в течение 6 недель после родов. Наличие гипертензии, даже в тяжелой степени, не требует прекращения беременности. В первую очередь, для контроля давления, так же, как и у небеременных пациенток, следует убедиться, что женщина не является гипергидратированной.
- 1. Медикаментозная терапия.** Если артериальное давление остается выше 140/90 мм рт. ст. на фоне эуволемии, существует несколько препаратов выбора, которые можно безопасно использовать, – такие как α -метилдопа, лабеталол и блокаторы кальциевых каналов. Имеется меньше опыта применения β -блокаторов и клофелина, но, за исключением атенолола, они, по всей видимости, безопасны. Любой препарат первого ряда можно сочетать с гидралазином, однако он неэффективен в качестве монотерапии при пероральном применении. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов при беременности противопоказаны. В ис-

следованиях на животных при их использовании в 80–93% отмечалось прерывание беременности. При применении у людей были отмечены дефекты развития плода в виде нарушения оссификации костей черепа, дисплазии почек, неонатальной анурии, а также смерти вследствие гипоплазии легких. Публикация одной работы, в которой было показано увеличение частоты врожденных аномалий при приеме ингибиторов АПФ во время I триместра, обусловило исключение этих препаратов из применения в ранние сроки беременности (Cooper, 2006), несмотря на противоречащие данные других исследований.

2. **Сочетанная преэклампсия и гипертонический криз.** Женщины, находящиеся на диализе, подвергаются повышенному риску развития сочетанной преэклампсии, но диагноз поставить трудно при отсутствии признаков HELLP²-синдрома (гемолиз, повышение печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов), таких как тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов или микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Было выявлено, что существует определенная польза от применения низких доз аспирина для предотвращения преэклампсии у женщин с высоким риском развития заболевания. Хотя специальных исследований у пациенток на диализе не проводилось, они представляют собой группу чрезвычайно высокого риска, и им может быть рекомендовано назначение 75 мг аспирина ежедневно.

- a. **Гипотензивные препараты.** Гидралазин, назначаемый внутривенно, является препаратом первого выбора при гипертоническом кризе у беременных женщин и должен вводиться в дозе 5–10 мг каждые 20–30 минут. Хорошей альтернативой в этих случаях является лабеталол. Его можно назначать в таблетках в дозе 20 мг с повторным приемом каждые 30 минут до максимальной общей дозы 200 мг или в виде непрерывной инфузии со скоростью введения от 1 до 2 мг/мин, а затем 5–10 мг/ч до максимальной общей дозы 300 мг.
- b. **Магния.** По своему эффекту магния превосходит другие противосудорожные препараты для профилактики судорог у женщин с преэклампсией, однако у диализных пациенток ее следует применять с особой осторожностью. Нагрузочная доза может назначаться безопасно. Дополнительная доза магния может вводиться сразу после диализа или при выявлении снижения сывороточного уровня магния. Магния усиливает гипотензивный эффект блокаторов кальциевых каналов, и прием любого препарата этой группы должен быть отменен, если требуется назначение магния.

D. Диализная программа при беременности

1. **Модальность диализа.** При непосредственном сравнении модальностей диализа между пациентками на гемодиализе и перитонеальном диализе не имеется различий в исходах, которые оцениваются по выживаемости новорожденных или их среднему гестационному возрасту (Okundaye, 1998). Однако увеличить дозу диализа легче при проведении гемодиализа. По последним данным, у пациенток на гемодиализе успешные беременности наблюдаются чаще. Хотя нет необходимости менять вид диализа из-за беременности, для беременных женщин может оказаться проще начать гемодиализ, чем перитонеальный диализ. Если выбор склоняется в пользу перитонеального

² HELLP – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

диализа, то установка перитонеального катетера возможна на любом сроке беременности, но немедленное начало использования и повышенное внутрибрюшное давление могут увеличить риск подтекания жидкости вокруг места имплантации катетера. При изменении положения плода наблюдались случаи механического сдавления перитонеального катетера. На самых поздних сроках беременности некоторые нефрологи рекомендуют дополнять перитонеальный диализ гемодиализом.

2. **Интенсификация диализа.** Существует все больше доказательств того, что вероятность выживания новорожденного увеличивается при интенсивном диализе. Идеальное количество часов диализа пока не установлено. Было отмечено значительное улучшение самочувствия женщин, находящихся на диализе более 20 часов в неделю с соответствующим снижением тяжелой степени недоношенности по сравнению с менее интенсивным режимом (Hou, 2010). Выживаемость новорожденных составляла 75% для беременных из группы находившихся на диализе более 20 часов в неделю по сравнению с 33 и 44% для групп с менее интенсивным режимом. Средний гестационный возраст детей, рожденных от женщин с более чем 20 часами в неделю на диализе, составлял 34 недели по сравнению с 30 неделями при менее интенсивном диализном режиме. Еще лучшие исходы с наибольшим количеством выживших и родившихся почти в срок новорожденных были отмечены у женщин, получавших еженочный гемодиализ с общей длительностью 48 часов в неделю (Nadeau-Fredette, 2013). При сравнении результатов беременностей в США и Канаде было высказано предположение о взаимосвязи «доза–ответ» между недельным временем диализа и последующими исходами (Hladunewich, 2014). Возможно, некоторое увеличение длительности диализа в диапазоне между 20 и 48 часами в неделю также может привести к удовлетворительным исходам. При ежедневном диализе снижается количество удаляемой жидкости при каждом сеансе, и тем самым снижается риск гипотонии во время процедуры. Ежедневный диализ позволяет пациенткам употреблять высокобелковую диету, чтобы полностью удовлетворять потребность в белке при беременности.

Сложной задачей является интенсификация диализа для пациенток, находящихся на перитонеальном диализе. На поздних сроках беременности у них возникают проблемы, связанные со все большим заполнением брюшной полости растущей маткой, что требует снижения объема раствора. Это приводит к необходимости увеличивать частоту циклов только лишь для сохранения прежней дозы диализа. Зачастую становится необходимо сочетать частые дневные циклы с ночными сеансами.

Поднимался вопрос, может ли интенсивный диализ оказывать вредное воздействие, вызывая нарушение электролитного баланса или удаление прогестерона. Выведение прогестерона играет роль в инициировании родов. Показатели уровня прогестерона в сыворотке крови во время диализа у беременных пациенток варьируют. Brost и соавт. (1999) измерили его уровень до и после диализа у семи беременных женщин. Концентрация гормона в сыворотке колебалась от снижения на 52% до увеличения на 8% по сравнению с исходным (Brost, 1999). Колебание прогестерона в сыворотке не имело связи с изменениями маточной активности по данным домашнего мониторинга.

3. **Уровень кальция в диализирующем растворе.** В связи с риском кальцификации мягких тканей у пациентов, длительно получающих диализ, концентрат

с кальцием 2,25 мЭкв/л (1,125 ммоль) или 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль) сменил применявшийся ранее в качестве стандартного концентрат с Са 3,5 мЭкв/л (1,75 ммоль). Даже при использовании концентрата, содержащего 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль), у пациенток обычно отмечается положительный баланс кальция, в среднем около 200 мг за сеанс. Плацента вырабатывает некоторые количества кальцитриола, что может повышать уровень кальция в сыворотке. Необходимо еженедельно проверять уровни кальция в сыворотке до диализа. Плоду необходимо от 25 до 30 г кальция для кальцификации его скелета. Применение диализирующего раствора с Са 2,5 мЭкв/л (1,25 ммоль) в течение 25 недель теоретически должно обеспечивать плод необходимым количеством кальция, однако нередко происходят преждевременные роды, кроме того, доставка кальция плоду достаточно изменчива по количеству, поэтому рекомендуется дополнительное назначение препаратов кальция перорально. Если женщине требуются фосфат-связывающие препараты, то от 1 до 2 г элементарного кальция считается достаточным. При длительном лечении уровень кальция в диализирующем растворе должен быть относительно низким, чтобы минимизировать кальцификацию мягких тканей, однако в течение короткого срока беременности его должно быть достаточно для формирования скелета плода. Были описаны скелетные аномалии у одного ребенка, родившегося у пациентки на диализе. Для женщин, которым требуются фосфат-биндеры, препараты, содержащие кальций, являются единственным классом, безопасным при беременности по имеющимся данным. Не имеется опыта применения севеламера или лантана карбоната при беременности. Лантан проявляет нейротоксичность для эмбрионов мышей.

У некоторых пациенток развивается гипофосфатемия. Часто фосфат-связывающие препараты больше не требуются, и может понадобиться добавление в диализирующий раствор фосфора (например, 4 мг/дл [1,3 ммоль] или более). Для женщин, которым не требуются фосфат-связывающие препараты, кальций может обеспечиваться низкими дозами, отдельно от приема пищи. Опыт работы с цинакальцетом у беременных ограничен до нескольких наблюдений с его использованием при первичном гиперпаратиреозе. Уровни кальция и фосфора в сыворотке необходимо контролировать еженедельно. Гиперкальциемия может подавлять работу паращитовидных желез плода и быть причиной тетании у новорожденных.

4. **Уровень бикарбоната в диализирующем растворе.** При использовании стандартного диализирующего раствора ежедневный диализ теоретически может привести к риску развития алкалоза. Метаболический алкалоз приводит к повышению риска этого состояния у беременных женщин, имеющих сопутствующий дыхательный алкалоз; однако в тех редких случаях, когда проводилось исследование газового состава артериальной крови, у женщин с тяжелой формой метаболического алкалоза возникала компенсаторная гиперкапния. Уровень бикарбоната в сыворотке при нормальной беременности составляет 18–20 мЭкв/л. Диализирующий раствор с концентрацией бикарбоната 25 ммоль обычно оказывается эффективным для предотвращения алкалоза. Когда это невозможно, излишки бикарбоната можно удалить путем увеличения ультрафильтрации с замещением потерь жидкости физиологическим раствором.
5. **Уровень натрия в диализирующем растворе.** Нормальный уровень натрия в сыворотке снижается во время беременности приблизительно до 134 ммоль/л.

Поскольку жажда у них сохраняется, беременная женщина будет вынуждена потреблять воду в количестве, достаточном для нормализации уровня натрия в сыворотке, если он слишком высок в конце диализа. При ежедневном диализе выведение жидкости должно быть настолько умеренным, чтобы не было необходимости в профилировании натрия.

6. **Мониторинг увеличения веса.** Определение оптимального постдиализного веса является проблематичным у беременных пациенток, находящихся на диализе. Рекомендуемое увеличение массы тела для тех, кто на момент наступления беременности имел вес, близкий к идеальному, составляет 11,5–16 кг. В течение I триместра он увеличивается только на 1,6 кг от общей прибавки. Во время беременности наблюдается 50% увеличение объема циркулирующей крови, однако вазодилатация обычно предотвращает развитие гипертензии. Имеются некоторые данные, свидетельствующие, что объем крови у беременных женщин с почечной недостаточностью не возрастает соответствующим образом, хотя его исследований у пациенток, находящихся на диализе, не проводилось.

На ранних сроках гестации после сеанса диализа может оказаться сложным добиться у пациентки снижения массы до уровня ее «сухого веса» до беременности, однако отклонения от него должны быть только в пределах 0,9–2,3 кг в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) перед беременностью. Рекомендуемое увеличение веса во II и III триместрах составляет от 0,3 до 0,5 кг в неделю, опять же в зависимости от имевшегося ранее ИМТ. В то время как диетолог в диализном отделении может дать соответствующие рекомендации по необходимому увеличению массы тела во время беременности, самый насущный вопрос для сотрудников диализного отделения заключается в определении, какая часть междиализной прибавки веса является избытком жидкости, а какая является частью должной прибавки веса, связанной с беременностью.

При ежедневном диализе прибавка жидкости между процедурами должна быть небольшой, и тем не менее основную часть ежедневных изменений веса, как правило, составляет лишняя жидкость. Еженедельно женщину следует тщательно обследовать для выявления признаков перегрузки жидкостью. При ежедневном диализе гипертензия, связанная с перегрузкой объемом, должна быть сведена к минимуму, и любое повышение артериального давления, особенно во время диализа, требует обследования для исключения преэклампсии.

7. **Гепаринизация.** Во время беременности нередко происходит тромбирование экстракорпорального контура или сосудистого доступа. Гепарин не проникает через плаценту, и если у пациентки нет кровотечения из половых путей, то нет необходимости снижать дозу.
8. **Тактика ведения при анемии.** Анемия у беременных может приводить к преждевременным родам и низкой массе тела у новорожденного. Уровень гемоглобина, при котором анемия приводит к таким проблемам, окончательно не установлен. У беременных женщин, находящихся на диализе, обычно происходит усугубление анемии. Объем плазмы возрастает, в то время как эритроцитарная масса, которая увеличивается при нормальной беременности, ограничена дозой эритропоэтина. В то время как целевой уровень гемоглобина для небеременных пациенток на диализе был уменьшен, целевой уровень при беременности так и не был четко установлен. Тем не менее, пока не будет получено больше дан-

ных, мы бы рекомендовали целевой уровень от 10 до 11 г/дл (100–110 г/л), основываясь на определении анемии при беременности, предложенном Всемирной организацией здравоохранения как уровень гемоглобина, равный 11 г/дл (110 г/л) или ниже.

1. **Средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ).** Стало обычной практикой продолжать назначение эритропоэтина во время беременности. До появления этого препарата при любой беременности, как правило, необходимо было переливание крови, которое начинали после I триместра. Все доступные ССЭ перечислены в США как «категория С» при беременности (категории рисков препаратов для беременности FDA – это А, В, С, Д и Х, причем Х относится к наиболее высокому риску). Не сообщалось о врожденных аномалиях у детей, родившихся от женщин, которые получали ССЭ в период органогенеза у плода. В опытах на животных врожденные аномалии наблюдались только при дозах 500 ЕД/кг. Рекомбинантный эритропоэтин не проникает через плаценту, однако неизвестно, проникает ли через нее дарбэпоэтин. Есть несколько сообщений о применении дарбэпоэтина при беременности без каких-либо проблем. Имеются данные, что применение эритропоэтина было ассоциировано с возникновением артериальной гипертензии у небеременных пациенток, но трудно определить, какие именно факторы оказывают влияние на гипертензию во время беременности. Женщины, которых лечили ССЭ до беременности, требуют увеличения дозы после того, как она наступила. Гематокрит, как правило, понижался к моменту установления беременности. Мы рекомендуем увеличивать дозу эритропоэтина на 25%, пока не будет достигнут целевой уровень гемоглобина.
2. **Терапия препаратами железа.** Поскольку последствия воздействия на плод фармакологических доз препаратов, стимулирующих эритропоэз, неизвестны, мало изучены и темные стороны лечения дефицита железа. Беременность у здоровых женщин требует поступления 700–1150 мг железа. Ежедневный гемодиализ увеличивает количество теряемого железа по сравнению с обычными потерями. Мы выявили увеличение потребности железа во время беременности и назначаем железо внутривенно, однако из-за высокой скорости его перехода к плоду, особенно после 30 недель гестации, мы ограничиваем разовую дозу до 62,5 мг. FDA включило глюконат железа и сахарат железа в категорию риска В при беременности.
3. **Фолиевая кислота.** Потребности в фолиевой кислоте повышаются при нормальной беременности. Дефицит фолиевой кислоты приводит к увеличению частоты аномалий, связанных с дефектами закрытия нервной трубки у плода. Потери фолиевой кислоты увеличиваются при интенсивном диализе, поэтому добавки фолиевой кислоты следует увеличить в четыре раза.

III. СХВАТКИ И РОДЫ. В 80% случаев у диализных пациенток младенцы рождаются недоношенными. Причинами недоношенности являются преждевременные роды, гипертензия матери и фетальный дистресс-синдром, причем преждевременные роды являются самой распространенной причиной.

Меры для предупреждения преждевременных родов включают в себя серийный мониторинг длины шейки матки и в некоторых случаях наложение швов на шейку матки. В ряде случаев для устранения преждевременных схваток используется прогестерон, и хотя его не применяли у диализных пациенток, риск по развитию преждевременных родов у них является настолько высоким, что их можно рассматривать в качестве кандидатов для его использования.

Преждевременные схватки у диализных пациенток успешно лечили, используя тербуталин, магнезию, нифедипин и индометацин. У пациенток на гемодиализе магнезия вводится внутривенно, а у пациенток на перитонеальном диализе добавляется в диализирующий раствор. У женщин с почечной недостаточностью препараты магния должны применяться с чрезвычайной осторожностью. Необходим частый мониторинг его уровня в крови. Можно вводить нагрузочную дозу, но дополнительные дозы следует вводить только после диализа, и когда уровень магния в крови низкий. Использование магнезии в сочетании с нифедипином следует избегать, так как данная комбинация может вызвать глубокую гипотензию. Индометацин также может успешно применяться, но таким пациенткам должно проводиться регулярное обследование для выявления маловодия и дилатации правых отделов сердца у плода. Индометацин можно использовать только очень короткое время. Поскольку все токолитики (токолитик представляет собой препарат, используемый для купирования схваток и подавления преждевременной родовой деятельности) используются короткий промежуток времени, то преждевременные схватки часто возобновляются, а повторное применение индометацина является проблематичным. У женщин с остаточной функцией почек использование индометацина может привести к дальнейшему снижению скорости клубочковой фильтрации и потребности в интенсификации диализа.

Младенцы у диализных пациенток часто имеют задержку роста, однако остается неясным, является ли она результатом уремической интоксикации *per se* или связана с наличием гипертензии у матери. Снижение частоты задержки внутриутробного роста плода у пациенток на частом ночном диализе указывает на роль накопления уремических токсинов. Существует повышенный риск мертворождения у диализных пациенток, и антенатальный мониторинг его состояния следует начинать с момента наступления периода, когда появляются шансы выживания плода вне организма матери (26 недель).

У пациенток на перитонеальном диализе кесарево сечение может проводиться внебрюшинно, с сохранением катетера, и диализ может быть возобновлен через 24 часа после родов, начиная с небольших объемов и увеличивая их до обычных в течение 48 часов. Если происходит подтекание перитонеальной жидкости через послеоперационную рану, то пациентку следует на 2–4 недели перевести на гемодиализ.

Даже нормального при внешнем осмотре ребенка необходимо помещать в отделение интенсивной терапии новорожденных. При рождении ребенок, чьи почки развиты нормально для своего гестационного возраста, будет иметь повышенный уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови, близкие по значению к уровню у матери, поэтому у таких новорожденных отмечается повышенный диурез, что требует тщательного мониторинга электролитов и объемного статуса.

Представляется, что повышенный риск развития врожденных аномалий у таких детей отсутствует, однако имеющаяся информация об их росте и развитии весьма отрывочна.

IV. ДИСПАРЕУНИЯ. У некоторых женщин на диализе отмечается диспареуния из-за дефицита эстрогенов, что проявляется сухостью слизистых влагалища. Женщинам в период постменопаузы, испытывающим такие симптомы, могут быть назначены крем с конъюгированными эстрогенами, интравагинальное кольцо, постоянно выделяющее небольшие дозы эстрогенов, или вагинальные низкодозированные таблетки с эстрогенами. Обычной дозой для местного применения являются одна

таблетка эстрадиола, содержащая 10 мкг, которая вводится интравагинально один раз в день в течение 7 дней, а затем 2 или 3 раза в неделю. Вагинальное кольцо, содержащее 2 мг эстрадиола, устанавливают интравагинально для постоянного ношения с последующей заменой каждые 3 месяца. Можно использовать крем с конъюгированными эстрогенами; обычная доза составляет 0,5 г в день в течение 21 дня, затем перерыв 7 дней. Альтернативным способом является применение крема 2 раза в неделю. При использовании крема отмечается больше побочных эффектов, таких как болезненность молочных желез, кровяные выделения из половых путей и боли в области промежности. Северо-Американское общество по проблемам менопаузы³ не рекомендует дополнительно использовать прогестерон у женщин, которым проводят местную терапию эстрогенами. Пероральный прием эстрогенов редко бывает необходим для диализных пациенток, и в случае такой необходимости суточная доза в виде 0,3 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг медроксипрогестерона является достаточной, чтобы предотвратить диспареунию, так как эстрогены у диализных пациенток метаболизируются медленнее. Если произойдет прорывное кровотечение при этой комбинации, то дозу прогестерона можно увеличить до 5 мг.

V. СЕКСУАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

- A. **Частота и этиология.** 50% женщин, находящихся на диализе, в возрасте до 55 лет остаются сексуально активными. Большинство из них имеют те или иные виды сексуальных дисфункций. У них снижается как либидо, так и способность к достижению оргазма. По-видимому, лечение эритропоэтином способствует улучшению сексуальных функций, однако большая часть полученных данных касалась мужчин. Предположены были различные причины сексуальных нарушений, в том числе гиперпролактинемия, дисфункция гонад, депрессия, гиперпаратиреоз и изменение внешности.
- B. **Гиперпролактинемия.** Исследования проведенные 30 лет назад, сообщали о наличии гиперпролактинемии у 75–90% женщин, находящихся на диализе. Средний уровень пролактина в сыворотке у женщин с сексуальными нарушениями выше, чем у пациенток с нормальной функцией. Официально уровень пролактина не был перепроверен повторно, однако по неофициальным данным предполагается, что частота гиперпролактинемии в настоящее время снизилась. Сообщается, что лечение этого состояния с помощью агониста дофамина – бромокриптин (в ограниченных неконтролируемых исследованиях) – улучшает половую функцию как у мужчин, так и у женщин, находящихся на диализе. Данное лечение не получило широкого распространения, потому что пациенты на гемодиализе могут быть особенно восприимчивы к гипотензивному действию этого препарата. Если не удастся найти определенных органических причин, которые могут быть скорректированы, диализных пациенток следует направлять на лечение к сексопатологу, так же, как это рекомендуется для пациенток без почечной недостаточности.

VI. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ. В 2011 году Международная федерация акушеров-гинекологов FIGO⁴ разработала новую терминологию для определения состояния, которое ранее называли «дисфункциональное маточное кровотечение»,

³ The North American Menopause Society

⁴ FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

и в настоящее время более предпочтительным является использование термина «патологическое маточное кровотечение».

А. Частота встречаемости. У многих пациенток развивается аменорея, когда скорость клубочковой фильтрации падает ниже 10 мл/мин. После начала диализа менструальная функция восстанавливается у 60% женщин. Регулярный менструальный цикл стал более распространенным у женщин в репродуктивном периоде при ТХПН по сравнению с ранними этапами развития диализа в качестве метода лечения; однако половина тех, у кого сохраняются менструации, страдают гиперменореей. У женщин, находящихся как на гемодиализе, так и на перитонеальном диализе, отмечаются аналогичные нарушения менструального цикла. Приблизительно у 60% из менструирующих женщин наблюдаются нерегулярные циклы. Патологические маточные кровотечения являются часто встречающейся проблемой и должны настораживать, поскольку они могут быть ранним признаком рака эндометрия. Кровопотеря может приводить к тяжелой форме анемии даже у пациенток, получающих эритропоэтин, хотя его внедрение в протокол лечения значительно облегчило тактику ведения при патологических маточных кровотечениях.

В. Тактика ведения

1. **Онкологический скрининг.** Тактика ведения зависит от возраста, и соответственно, связанного с ним риска развития карциномы. Имеются данные, что пациентки на гемодиализе более склонны к развитию гиперплазии эндометрия и карциномы по сравнению с женщинами без заболеваний почек, в связи с чем высокая степень настороженности является оправданной.
 - а. **Женщинам старше 40 лет,** которые имеют патологические маточные кровотечения, должна выполняться аспирационная биопсия эндометрия. В целом аспирационная биопсия эндометрия, выполняемая в амбулаторных условиях, заменила раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), поскольку имеется высокая степень корреляции между гистологическими образцами ткани эндометрия, полученными с помощью аспирационной биопсии в амбулаторных условиях, и образцами после РДВ, которое выполняется в условиях операционной. Если результат биопсии эндометрия оказывается неинформативным или кровотечение продолжается, несмотря на доброкачественный результат биопсии по данным гистологии, необходимо выполнить дополнительные диагностические процедуры.
 - б. **Женщины моложе 40 лет.** Риск развития рака в этой группе пациенток является относительно низким, и ежегодного исследования мазка по Папаниколау обычно бывает достаточно для скрининга на предмет злокачественных изменений.
2. **Антикоагулянты.** Во время менструации у женщин следует использовать минимально возможные дозы гепарина для выполнения гемодиализа. Можно применять методы безгепаринового диализа, описанные в главе 14.
3. **Примесь крови в перитонеальной жидкости.** Во время менструации или овуляции в перитонеальном растворе может отмечаться примесь крови (Lew, 2007). Не существует специфического лечения в этих ситуациях, за исключением того, чтобы избегать добавления гепарина в перитонеальный раствор. В некоторых случаях овуляции могут сопровождаться развитием гемоперитонеума, что потребует их подавления (Harnett, 1987). Сообщалось об асептическом перитоните во время менструации или овуляции (Poole, 1987).

Окрашенная кровью перитонеальная жидкость часто наблюдается после проведения гинекологических процедур.

4. **Лечение анемии.** Анемию следует лечить эритропоэтином, как и у обычных диализных пациентов. Тяжелое маточное кровотечение может привести к выраженному железодефициту, что потребует введения препаратов внутривенного железа.
5. **Гормональная терапия.** Принимая во внимание доказательства того, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может увеличивать частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также дополнительную смертность от ССЗ среди женщин с ТХПН, риск осложнений, связанных с заместительной гормональной терапией, может перевешивать преимущества (см. обсуждение ниже).
 - a. Внутриматочное использование прогестерона в форме, **высвобождающей левоноргестрел внутриматочной системы** (Мирена⁵), вероятно, является самой безопасной терапией первой линии для пациенток на гемодиализе, у которых имеются патологические маточные кровотечения. После введения внутриматочной системы (ВМС) в течение 3 месяцев менструации должны стать менее обильными. Имеются сообщения о возникновении перитонита на фоне использования ВМС у пациенток на перитонеальном диализе, поэтому им должна проводиться профилактика воспалительных осложнений до введения ВМС (однако согласно практическому руководству, разработанному Американским кардиологическим обществом⁶, назначение антибиотиков до введения ВМС с целью профилактики эндокардита не рекомендовано). Эта система является высокоэффективной и в подавляющем большинстве случаев устраняет необходимость в системной гормональной терапии.
 - b. **Пероральные контрацептивы** могли бы рассматриваться в качестве второй линии лечения, однако их следует избегать, если имеются проблемы с контролем артериального давления или риском развития тромботических осложнений. Теоретические преимущества использования комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для предотвращения рака матки и остеопороза обсуждались выше.
 - c. **Медروксипрогестерона ацетат (Depo-Provera).** Его можно назначать либо внутримышечно в виде препарата Депо-Провера с дозировкой 100 мг один раз в неделю в течение четырех недель, либо перорально в таблетках с дозировкой 10 мг ежедневно в первые 10 дней каждого менструального цикла. Он является хорошим резервным препаратом для пациенток с хронической гиперменореей, которые не реагируют на более консервативную внутриматочную или пероральную гормональную терапию. Поскольку у многих диализных пациенток есть склонность к кровотечениям, то регулярные внутримышечные инъекции нежелательны. Более того, период полувыведения медроксипрогестерона ацетата, введенного внутримышечно диализным пациенткам, трудно прогнозировать. Прогестины имеют наилучшую эффективность в ситуациях с ановуляторными кровотечениями.
 - d. **Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.** Они могут назначаться как внутримышечная инъекция один раз в месяц (лейпролида ацетат) или в виде

⁵ Mirena

⁶ American College of Cardiology

суточной дозы интраназально. Агонисты очень дороги по цене и должны назначаться в качестве резервных препаратов пациенткам, у которых продолжают обильные маточные кровотечения и у которых неэффективны внутриматочные системы с прогестероном, пероральные контрацептивы или протестины. Имеется одно сообщение о гиперстимуляции яичников у пациентки на постоянном диализе, которая получила 2 дозы лейпролида ацетата (Hampton, 1991).

- e. **Высокодозированные внутривенные эстрогены.** В случае острой массивной кровопотери можно использовать высокодозную эстрогенную терапию, назначая 25 мг конъюгированных эстрогенов внутривенно каждые 6 часов. Кровотечение обычно уменьшается в течение 12 часов.
- f. **Деаминоаргинин-вазопрессин (DDAVP).** В условиях острой потери крови, когда показатель времени кровотечения удлинён, данный препарат можно назначать в дозе 0,3 мкг/кг в 50 мл физиологического раствора каждые 4–8 часов, всего 3–4 дозы.
6. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),** как было показано, могут быть эффективными для женщин с овulatoryными циклами. Эффективность НПВП может снижаться в условиях ТХПН, поскольку у таких пациенток отмечается повышение частоты ановуляторных циклов. Кроме того, они имеют повышенный риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.
7. **Абляция эндометрия.** Абляцию эндометрия можно проводить несколькими хирургическими методами, используя гистероскопию: с помощью лазера, фотокоагуляции, путем коагуляции шариковым электродом или резекцией с помощью петлевого электрода. В течение 3–4 недель до операции пациенткам предварительно проводят лечение даназолом или гонадотропин-рилизинг-гормонами, чтобы уменьшить толщину эндометрия. Эта процедура приводит к необратимому бесплодию.
8. **Гистерэктомия.** Для женщин в постменопаузе с выраженными маточными кровотечениями методом выбора может быть гистерэктомия. В настоящее время эта операция может проводиться лапароскопическим доступом, и в случаях, когда имеется миома матки, по размерам больше, чем это допустимо для такого доступа, могут назначаться гонадотропин-рилизинг-гормоны для уменьшения ее размера до такой степени, чтобы операция стало возможным выполнить путем лапароскопии. Предполагаемое вмешательство необходимо тщательно обсудить с пациенткой и рассмотреть сопутствующие медицинские проблемы и операционные риски. С внедрением лазерного метода абляции эндометрия гистерэктомия, вероятно, можно оставить для использования у пациенток, у которых кровотечение обусловлено миомой матки или имеется другая сочетанная патология матки или органов малого таза, наличие которой само по себе является показанием к операции. У пациенток в репродуктивном периоде, которые являются кандидатами на трансплантацию почки, гистерэктомия должна выполняться только как жизнепасающая операция, потому что после трансплантации нередко может происходить восстановление фертильности.

VII. ГОРМОНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. У пациенток с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе, менопауза наступает в среднем на 5 лет раньше, чем у женщин без почечной недостаточности. Роль заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у диализных пациенток никогда не была ясна. Около 10% из них в

постменопаузе находятся на ЗГТ. Многие из них сообщают, что прием ЗГТ был начат до диализа. Из женщин, которые не принимали ЗГТ, большинство сообщает, что они не станут ее применять, даже если это рекомендовано врачом. Последние данные о возможных рисках при проведении ЗГТ вызвали обеспокоенность относительно ее применения для пациенток с ТХПН. Данные специального исследования⁷ продемонстрировали повышенный риск развития рака молочной железы, тромбозов легких, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также заболеваний коронарных сосудов и сосудов головного мозга на фоне длительного приема эстроген-гестагенных препаратов у здоровых женщин в постменопаузе. Единственное преимущество для здоровья женщин при лечении у данной группы состояло в снижении частоты переломов.

Женщины с ТХПН имеют более чем 20-кратное увеличение частоты сердечно-сосудистой заболеваемости по сравнению с женщинами без болезни почек, в то время как многофакторные причины заболеваний костной системы у них также более распространены и сами заболевания имеют более тяжелую форму. Риск перелома шейки бедра выше у диализных пациенток, чем у людей из здоровой популяции такого же возраста и пола. Когда молодые женщины, проходящие диализ и имеющие регулярный менструальный цикл, сравниваются с молодыми женщинами с аменореей, то у последних наблюдается более низкая минеральная плотность костной ткани. Имеются данные, что ралоксифен в дозе 60 мг ежедневно успешно используется для предупреждения резорбции костной ткани в постменопаузе у диализных пациенток с эстрогендефицитом, и данный препарат является безопасной альтернативой ЗГТ.

Использование ЗГТ должно быть ограничено облегчением симптомов при дефиците эстрогенов, с которыми нельзя справиться с помощью других методов лечения. И только пациентка может принять решение о важности снятия этих симптомов после осознания возможных рисков. Повышение риска развития ССЗ и рака молочной железы для группы здоровых женщин, принимающих ЗГТ, было незначительным, поэтому многие женщины продолжали ее принимать. К сожалению, специфический риск ЗГТ для пациенток на диализе по-прежнему не определен, и поэтому при консультировании мы можем только экстраполировать данные, полученные от здоровых пациенток и больных с предшествующей болезнью сердца.

До сих пор является общепринятой практикой лечить женщин с преждевременным истощением яичников и ранней хирургической менопаузой с помощью ЗГТ. Бывает затруднительно определить, вступила ли пациентка уже в постменопаузальный период или нет, поскольку даже у тех, у кого показатели фолликулоstimулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) демонстрируют повышенный уровень, характерный для постменопаузы, может наступить нормализация функции яичников после трансплантации. В очень небольшом исследовании (13 пациенток) было выявлено улучшение половой функции и общего состояния, а также улучшение плотности костной ткани поясничных позвонков L2–L4 у диализных пациенток репродуктивного возраста, принимавших ЗГТ.

Заместительная гормональная терапия противопоказана женщинам с заболеваниями печени в активной форме и тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Эстрогены могут повышать вероятность обострений при волчанке

⁷ The Women's Health Initiative Study – долгосрочное исследование здоровья женщин в постменопаузе, инициированное Национальным институтом здоровья США

и ухудшать течение кистозной болезни печени у пациенток с поликистозной болезнью почек.

Если ЗГТ назначена, то для диализных пациенток необходима корректировка дозы. При приеме эстрогенов их уровень в крови больше повышается у пациенток на диализе, чем у здоровых женщин. Так, если на диализе ЗГТ назначается перорально, то доза должна быть уменьшена наполовину по сравнению с женщинами без почечной недостаточности. При этом эстрогены, назначаемые трансдермально, могут иметь меньшее влияние на факторы свертывания крови, чем назначаемые перорально.

VIII. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

А. Доброкачественные новообразования. Миома матки, или лейомиома, является чрезвычайно распространенной опухолью, встречаясь не менее чем у 80% женщин в возрасте после 30 лет, при этом приблизительно в 25% случаев они бывают симптоматичными. Не имеется данных об их частоте у пациенток с ТХПН. Миома матки обычно проявляется либо менометроррагией, либо симптомами, связанными с увеличением размеров матки, которая сдавливает близлежащие органы, вызывая боль, ощущение давления и запор. Небольшую бессимптомную лейомиому следует вести консервативно путем наблюдения. Показания к назначению лечения включают в себя избыточную кровопотерю, боль или ощущение давления, задержку мочи, перекрут субсерозных узлов на тонком основании с нарушением питания и острым болевым синдромом, выпадение в цервикальный канал субмукозных узлов и признаки роста в постменопаузе. Женщинам, которые все еще находятся в детородном возрасте и которые являются потенциальными кандидатками на трансплантацию, если это технически возможно, для сохранения репродуктивной функции вместо гистерэктомии должна проводиться миомэктомия. В последнее время стал доступен ряд способов лечения, альтернативных гистерэктомии, включая терапию с применением мифепристона (RU486, abortивное средство), агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, лапароскопической миомэктомии, миолизиса и эмболизации маточных артерий. Лапароскопическую миомэктомию не следует проводить пациенткам, которые планируют деторождение, из-за повышенного риска разрыва матки при наступлении беременности.

В. Скрининг. Женщины, получающие лечение диализом, с меньшей вероятностью регулярно проходят маммографию и сдают мазки на онкоцитологию, чем женщины в общей популяции. Заболеваемость раком шейки матки повышена у пациенток с ТХПН, в то время как заболеваемость раком молочной железы аналогична таковой у женщин без заболеваний почек. Несколько последних исследований подтверждают, что скрининг на наличие злокачественных заболеваний у женщин с ТХПН приводит к малозаметному повышению ожидаемой продолжительности жизни из-за общей низкой выживаемости женщин на диализе. Такая точка зрения не допускает вероятности, что в лечении ТХПН ожидаются большие успехи, которые приведут к увеличению выживаемости. Молодым женщинам, пациенткам, ожидающим трансплантацию, и женщинам с повышенным риском развития рака молочной железы, рака яичников и рака шейки матки должно выполняться скрининговое обследование. К группе риска по развитию рака шейки матки относятся пациентки, которых ранее лечили иммуносупрессивной терапией, те, кто в настоящее время проходит иммуносупрессивную терапию, как в связи с ранее перенесенной трансплантацией,

так и в связи с другим основным заболеванием, а также женщины, страдающие СПИДом. Этим пациенткам нужно ежегодно сдавать мазок на онкоцитологию.

- C. **Выявление рака у женщин с наличием симптомов.** Рак эндометрия обычно манифестирует в виде патологических маточных кровотечений, обследование и лечение при которых обсуждалось выше. Рак яичников, как правило, характеризуется неспецифическими абдоминальными симптомами, а позже – массой опухоли. Дискомфорт в животе, тошнота и потеря веса, вызванные раком яичников, могут первоначально быть неверно истолкованы как симптомы уремии или неадекватного диализа. У пациенток, находящихся на перитонеальном диализе, рак яичников может сопровождаться примесью крови в перитонеальном содержимом, нарушением клеточного состава или изменением цвета диализата. Необходимо высокая степень настороженности, чтобы обнаружить рак яичников на ранней и потенциально излечимой стадии. Использование уровня СА 125 (ракового антигена 125) для диагностики и дальнейшего мониторинга за прогрессированием рака яичников имеет ограниченное значение для диализных пациенток. Он не удаляется диализом эффективно, а также продуцируется мезотелиальными клетками, что приводит к повышению его уровня, особенно у пациенток на перитонеальном диализе.

D. **Диагностические исследования**

1. **Рентгенологическое обследование** нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. При проведении рентгенологического обследования нижнего отдела желудочно-кишечного тракта количество воды, используемой для разбавления контрастного вещества, может быть уменьшено до одной четвертой от обычного объема.
2. **Компьютерная томография (КТ).** Внутривенное введение контрастных веществ, используемых при проведении КТ или ангиографии, диализным пациенткам не противопоказано. Хотя введение осмотически активных контрастов предполагает увеличение внутрисосудистого объема и осмоляльности, немедленное проведение диализа после завершения обследования может потребоваться только в редких случаях, если появляются симптомы гиперволемии. Если симптомы отсутствуют, диализ можно проводить на следующий день. Пациенткам, находящимся на перитонеальном диализе, которым необходимо провести КТ брюшной полости, следует приходить на обследование с диализной жидкостью в брюшной полости.
3. **Ультразвуковое исследование малого таза и брюшной полости.** Пациенткам, находящимся на перитонеальном диализе, с подозрением на патологию органов малого таза или яичников нужно провести ультразвуковое обследование соответствующей области. В тех случаях, когда патологические изменения в полости малого таза невозможно визуализировать без наполнения мочевого пузыря, он может быть заполнен через катетер Фолея.
4. **Трансвагинальное ультразвуковое исследование.** Более точно установить вид патологии органов малого таза возможно с помощью трансвагинального УЗИ, когда близость датчика к органам таза и относительно тонкая стенка свода влагалища позволяют использовать более высокие частоты, и следовательно, получать более высокое разрешение изображения. С другой стороны, трансабдоминальный датчик позволяет получать панорамный вид полости малого таза, отражая взаимосвязь основных анатомических структур, расположенных в нем, и их возможную патологию. Трансвагинальный датчик может предоставить более детализированное изображение целевых орга-

нов, но при этом эффективная визуализация составляет не более 7–10 см по глубине.

В отличие от трансабдоминального УЗИ органов малого таза трансвагинальное обследование пациенткам лучше проходить с опорожненным мочевым пузырем. Поскольку многие диализные пациентки не в состоянии наполнить мочевой пузырь, если в него не установлен катетер Фолея, по которому вводится жидкость, при подозрении на патологию органов малого таза имеет смысл сначала провести трансвагинальное УЗИ и перейти к трансабдоминальному обследованию только в случае, если необходимая информация не могла быть получена из трансвагинального доступа. У пациенток на перитонеальном диализе брюшная полость должна быть заполненной для проведения трансабдоминального УЗИ и опорожненной – для трансвагинального УЗИ.

5. **Магнитно-резонансная томография.** Для женщин, находящихся на перитонеальном диализе, МРТ брюшной полости можно проводить без какого-либо контрастного вещества, используя в качестве него диализат. Это делает МРТ брюшной полости и полости малого таза самым лучшим способом оценки потенциальной анатомической патологии у женщин на перитонеальном диализе. Использовать гадолиний в качестве контрастного вещества для улучшения результатов МРТ следует только после рассмотрения очень серьезного потенциального риска развития нефрогенного системного фиброза. Получены данные, что при проведении диализа сразу после обследования риск развития нефрогенного системного фиброза будет не такой высокий, как предполагалось ранее (Amet, 2014).

Е. Лечение. Лечение гинекологических онкологических заболеваний и доброкачественных опухолей у женщин с почечной недостаточностью включает в себя удаление хирургическим путем и химиотерапию.

1. **Хирургическое лечение.** У пациенток на перитонеальном диализе любые гинекологические процедуры, более инвазивные, чем взятие мазка на онкоцитологию (например, аспирационная биопсия эндометрия или биопсия шейки матки путем конизации), должны проводиться при пустой брюшной полости. Пациентке необходимо назначать антибиотики с профилактической целью, как описано ниже.

У пациенток с перитонеальными катетерами, которым проводятся операции в области малого таза или брюшной полости, мы оставляем катетер на месте, за исключением ситуаций, когда существует риск бактериальной контаминации перитонеальной полости. Если имеется низкий, но относительно прогнозируемый риск контаминации, как в случае влагалищной гистерэктомии, то мы назначаем с профилактической целью гидрохлорид ванкомицина в дозе 1,0 г и цефокситин в дозе 1,0 г внутривенно непосредственно перед операцией. Если известно, что пациентка колонизирована возбудителями синегнойной инфекции, то для профилактики добавляют внутривенно 2,0 мг/кг тобрамицина. После операции катетер промывают 500 мл раствора для перитонеального диализа 3 раза в день, чтобы сохранять его проходимость. Частота введения промывного раствора снижается до одного раза в сутки, когда диализная жидкость перестает иметь примесь крови. Мы ожидаем от 10 дней до 2 недель, прежде чем вновь начинаем использовать катетер, выдерживая пациентку на гемодиализе в течение этого периода.

2. **Химиотерапия.** Применение химиотерапевтических препаратов для диализных пациенток выходит за рамки данного руководства.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Amet S, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients undergoing dialysis after contrast-enhanced magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agents: the Prospective Fibrose Nephro-génique Systémique study. *Invest Radiol*. 2014; 49: 109–115.
- Ansari N, et al. Gynaecologic Nephrology. *Am Med J*. 2013; 3: 147–160.
- Barua M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 392–396.
- Brost BC, et al. Effect of hemodialysis on serum progesterone level in pregnant women. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 917–919.
- Cooper WO, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med*. 2006; 354: 2443–2451.
- Dimitriadis C, Bargman J. Gynecologic issues in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2011; 27: 101–105.
- Hampton HL, Whitworth NS, Cowan BD. Gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate) induced ovarian hyperstimulation syndrome in a woman undergoing intermittent hemodialysis. *Fertil Steril*. 1991; 55: 429.
- Harnett JD, et al. Recurrent hemoperitoneum in women receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 341.
- Hladunewich MA, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 1103–1109.
- Holley JL, et al. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 685–690.
- Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 604–610.
- Hou S. Daily dialysis in pregnancy. *Hemodial Int*. 2004; 8: 167–171.
- Hou S. Pregnancy in women treated with dialysis: lessons from a large series over 20 years. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 5–6.
- Kajbaf S, Nichol G, Zimmerman D. Cancer screening and life expectancy of Canadian patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1786–1789.
- Kramer HM, Curhan GC, Singh A. Permanent cessation of menses and post menopausal hormone use in dialysis dependent women. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 643–650.
- Lew SQ. Hemoperitoneum: bloody peritoneal dialysate in ESRD receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2007; 27: 226–233.
- Lin HF, et al. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1585–1590.
- Ma TL, Wang CL, Hwang JC. Recurrent peritonitis episodes in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient after gynecologic procedures. *Perit Dial Int*. 2012; 32: 113–114.
- Mattix H, Singh AK. Estrogen replacement therapy: implications for post menopausal women with end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol*. 2000; 9: 207–214.
- Nadeau-Fredette AC, et al. End-stage renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20: 246–252.
- Nakamura Y, Yoshimura Y. Treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women with gonadotropin-releasing hormone agonists. In: Pitkin RM, Scott JR, ed. *Clin Obstet Gynecol*. 36: 9/93.
- Navaneethan SD, et al. Prevalence and correlates of self reported sexual dysfunction in CKD: a metaanalysis of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 670–685.
- Okundaye IB, Abrinko P, Hou S. A Registry for Pregnancy in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 766–773.
- Poole CL et al. Aseptic peritonitis associated with menstruation and ovulation in a peritoneal dialysis patient. In: Khanna R, et al. eds. *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Bulletin; 1987.
- Potluri K, et al. Beta HCG in a pregnant dialysis patient: a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant Plus*. 2011; 4: 42–43.
- Shan HY, et al. Use of circulating antiangiogenic factors to differentiate other hypertensive disorders from preeclampsia in a pregnant woman on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 1029–1032.
- Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling Connection. *J Nephrol*. 2010; 23: 253–262.
- Strippoli GFM, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 974–981.
- Weisbord SD. Female sexual dysfunction in ESRD: an underappreciated epidemic? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 881.

Интернет-ссылки

National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. CG107 Hypertension in pregnancy: full guideline, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG107>. Accessed July 7, 2014.

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) подвержены широкому кругу патофизиологических процессов, которые влияют на структурную и функциональную целостность как центральной, так и периферической нервной системы. Дисфункция нервной системы может носить эпизодический или хронический характер и отражать широкий спектр гуморальных, метаболических, воспалительных и сосудистых нарушений. Это может быть связано с предшествующей патологией, приведшей к терминальной стадии поражения почек, с тяжелой уремией как таковой или с процедурой диализа (на разных уровнях). Все эти факторы влияют на нейрокогнитивную деятельность, депрессию, связанное со здоровьем качество жизни, способность пациента переносить процедуру диализа, и в то же время вести полноценную и независимую жизнь в часы, проводимые вне диализа. Эта глава посвящена проблемам центральной и периферической нервной системы, расстройствам сна и сочетанной патологии, такой как синдром беспокойных ног.

I. ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА. Рассматривая дисфункцию центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов на диализе, важно учитывать ряд структурных аномалий наряду с воздействием уремии. Многие из этих проблем встречаются одновременно, что может приводить к сочетанным эффектам.

A. Внутречерепное кровоизлияние и ишемический инсульт. Типичны спонтанные субдуральные гематомы, частота которых выросла в последние годы, что, возможно, связано с ростом использования антикоагулянтов при мерцании предсердий в попытке снизить риск инсульта. Также встречаются внутречерепные и субарахноидальные кровоизлияния (и даже во время процедуры диализа), что особенно актуально для пациентов с поликистозом почек и наличием внутречерепных аневризм. Головная боль характерна как при синдроме нарушенного осмотического равновесия, так и при кровоизлиянии в мозг на ранних стадиях, но исходы при этом различны. Поэтому при впервые возникших приступах головной боли необходимо исключить возможное кровоизлияние, выполнив КТ или МРТ (с учетом ограничений по использованию контраста в этой популяции). Показан диализ без использования гепарина. Как ишемический, так и геморрагический инсульты являются распространенными и катастрофическими событиями, но обычно не представляют диагностических трудностей. Как краткосрочная, так и длительная терапия вызывает много споров и дискуссий, поскольку информация о применении интрацеребрального тромболитика или первичной/вторичной профилактики для диализных пациентов крайне скудна. Эффективность и безопасность этих методов у диализных пациентов, вероят-

нее всего, сильно отличается от общей популяции, для которой они были разработаны.

- В. **Субклинические структурные аномалии головного мозга.** Существует ряд патологических находок, выявляемых у диализных пациентов при помощи МРТ головного мозга. Они могут быть бессимптомными или проявляться нейрокогнитивными дефектами, очевидными только при специальном исследовании. Нередко возможно прогрессирование изменений, по всей видимости, связанное не с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска, а с другими причинами – такими как микроваскулярная патология, воспаление и нарушения перфузии мозга (системно или эпизодически во время гемодиализа). Эти аномалии варьируют от бессимптомной ишемии мозга до изменений как в белом (лейкоареоз), так и в сером веществе (атрофия коры головного мозга).

1. **Немые инфаркты мозга.** Nakatani с соавторами изучали гипотезу о том, что пациенты на диализе склонны к развитию «немых» инфарктов мозга (НИМ). Такие немые субкортикальные и лакунарные инфаркты в целом не вызывают больших неврологических дефектов, но считаются фактором риска для развития инфаркта с клиническими проявлениями или геморрагического инсульта. Накатани и его коллеги (2003) исследовали группу из 50 диализных пациентов и выяснили, что те, у кого развивались НИМ, имели такие факторы риска, как курение, снижение ЛПВП, повышенный уровень мочевой кислоты и более высокий уровень фактора роста гепатоцитов. При эхокардиографии у этих пациентов было выявлено увеличение толщины межжелудочковой перегородки в конце диастолы и высокий индекс массы миокарда левого желудочка. При 24-часовом мониторинге АД группа с немymi инфарктами в целом не была более гипертензивна, но при этом не демонстрировала нормального ночного снижения давления. Одной из возможных причин НИМ могут быть микроскопические пузырьки воздуха, не распознанные датчиками воздушной ловушки, попадающие в церебральный кровоток во время гемодиализа и вызывающие ишемическое повреждение (Forsberg, 2010).
2. **Атрофия коры головного мозга.** Выявляется у диализных пациентов при КТ и МРТ. Выраженность корковой атрофии зависит от длительности диализа. Церебральный кровоток ниже в междиализный промежуток и выше во время процедуры. Эти гемодинамические колебания и изменения в церебральной оксигенации менее выражены у пациентов на перитонеальном диализе, что позволяет предположить ятрогенные церебральные эффекты гемодиализа (Prohovnik, 2007).
3. **Лейкоареоз.** Лейкоареоз описывает неспецифические изменения в белом веществе мозга, вызванные утратой аксонов и миелина. Обычно это сопровождается ишемическим повреждением. МРТ показывает сигнал высокой интенсивности на T2-взвешенных изображениях. Лейкоареоз – фактор риска развития деменции, проблем с мобильностью, инсультов, и ранее он описывался в литературе преимущественно как возрастной феномен. В популяции без диализа лейкоареоз ассоциирован со снижением когнитивной функции, увеличением частоты и тяжести депрессии.

По данным нескольких исследований, эта картина структурного поражения мозга характерна для пациентов на гемодиализе; такая картина становится общей для пациентов уже после 3 месяцев гемодиализа. Тяжесть снижения когнитивной функции была пропорциональна расположению и

степени поражения белого вещества, и в свою очередь, степени сердечно-сосудистой нестабильности во время сеанса гемодиализа (Eldehiny, 2014).

С. Гуморальные аномалии, влияющие на функцию мозга

1. **Уремическая энцефалопатия.** Энцефалопатия – неперенный атрибут уремии без лечения. Начальные проявления бывают стертыми: безразличность, раздражительность, ухудшение взаимоотношений с окружающими. Формальная оценка в таких случаях позволяет выявить очаговые и когнитивные или психомоторные расстройства, а наведенные мозговые потенциалы (ЭЭГ со стимуляцией) могут быть аномальными. При нарастании уремии вялость сменяется дезориентацией, спутанностью сознания, бредом, ступором и, в претерминальном состоянии, комой. Это сопровождается двитательными нарушениями: тремором, миоклонусом и астериксом (хлопаящим тремором). Столь выраженные признаки уремической энцефалопатии регрессируют в течение недели при начале регулярного диализа, при отсутствии улучшения требуется дифференциальная диагностика с другим или сопутствующим заболеванием.
2. **Метаболические и электролитные причины.** Гиперкальциемия вследствие различных причин (часто связанная с костно-минеральными нарушениями при ХБП или их лечением), может проявляться как острая спутанность сознания или кома. Очень низкие или очень высокие уровни сывороточного натрия также проявляются преимущественно неврологической симптоматикой. Наличие атрофии коры головного мозга часто делает пациента на диализе удивительно устойчивым к развитию тяжелого церебрального отека как результата осмотического сдвига. У диализных пациентов с сахарным диабетом возможны гипогликемические состояния, как из-за неправильной сахароснижающей терапии, так и вследствие прогрессирующего снижения остаточной почечной функции и метаболизма инсулина. У пациентов без диабета гипогликемия возникает в результате рефлекторной гиперинсулинемии после экспозиции с диализирующим раствором с высокой концентрацией глюкозы, или как гипогликемический ответ на диализат, не содержащий глюкозы.

Острая интоксикация алюминием проявляется острым нейротоксическим синдромом, характеризующимся ажитацией, спутанностью сознания, судорогами, миоклоническими подергиваниями и комой. Сейчас это явление встречается крайне редко по сравнению с прошлой эпохой, когда стандарты очистки воды были менее строгие и в качестве пероральных фосфатсвязывающих препаратов широко применялись соли алюминия. Но даже сегодня можно встретить острый синдром при массивной контаминации алюминием диализирующей жидкости или при терапии дефероксамином. В этом случае концентрация алюминия в плазме превышает 500 мкг/л (19 мкмоль/л), присутствуют типичные изменения на ЭКГ (мультифокальные импульсы медленной или дельта-волновой активности, часто сочетающиеся с пиковыми интервалами). Более подробно алюминиевая интоксикация рассматривается в главе 36, посвященной костно-минеральным нарушениям.

3. **Инфекция и воспаление.** Системные и местные инфекции и воспаление могут негативно влиять на головной мозг пациентов на диализе. Сепсис в этой группе нередко протекает без типичной лихорадки (особенно у пожилых), и первым проявлением может быть центральная обнубиляция. У пациентов на диализе иммунитет подавлен как вследствие уремии, так и за счет

иммунотенулирующей терапии основного заболевания. Они также больше подвержены риску развития многих энцефалитических и менингеальных процессов, особенно проявляющихся в медленной форме, таких как туберкулезный менингит.

Эндотоксемия – еще один важный фактор, играющий роль в патогенезе индуцированного гемодиализом поражения головного мозга. Эндотоксемия широко описана при ТХПН и индуцирует системное провоспалительное состояние (McIntyre, 2011). У таких пациентов имеется гипоперфузия и повышенная проницаемость стенки кишечника, что ведет к транслокации в кровоток бактерий и эндотоксинов. При этом степень циркуляторного стресса коррелирует с тяжестью эндотоксемии. Все пациенты находятся в состоянии хронической эндотоксемии, с острыми эпизодами из-за рецидивирующей ишемии брыжейки, сопровождающими каждый сеанс гемодиализа. Повторное эндотоксемическое воздействие может также усилить негативное влияние гемодиализа на церебральную перфузию с вторичным ишемическим повреждением подкоркового белого вещества мозга.

D. Острая эпизодическая мозговая дисфункция

- 1. Дизэквilibриум-синдром.** Быстрая коррекция тяжелой уремии иногда приводит к развитию характерного неврологического синдрома, который развивается к концу процедуры диализа или вскоре после ее окончания. Синдром характерен для гемодиализа, но иногда может встречаться и на перитонеальном диализе. Если выраженность синдрома умеренная, симптоматика может ограничиться беспокойством, головной болью, тошнотой и рвотой; в более тяжелых случаях развиваются спутанность сознания и клонические судороги. Считается, что причиной является отек вещества головного мозга из-за задержки перераспределения в процессе диализа осмотически активных веществ между кровью и веществом мозга, но изменения в рН мозга также могут играть определенную роль. В большинстве своем синдром дизэквilibрации развивается у ранее не леченных диализом пациентов, хотя его легкие проявления могут осложнять и постоянную терапию. Наиболее вероятен дизэквilibриум при проведении слишком продолжительного первого сеанса диализа пациенту с выраженной уремией, особенно с применением высокоэффективного диализатора. Начальный диализ должен быть относительно коротким, чтобы высокая концентрация мочевины в сыровотке снижалась медленно в течение нескольких дней. В таких случаях не следует рутинно использовать противосудорожные препараты.
- 2. Другие факторы, влияющие на тонус.** Быстрое изменение концентраций других осмотически-активных веществ (глюкоза и натрий) также может вызвать развитие острого оглушения, поэтому необходима последовательная коррекция уровня глюкозы и тщательная индивидуализация проводимости диализирующего раствора для минимизации повторных атак.
- 3. Вызванное диализом снижение перфузии/оксигенации мозга.** Неадекватный контроль АД во время диализа также может способствовать развитию острого нарушения сознания. Диагностика и лечение интрадиализной гипотензии подробнее рассматриваются в других разделах этого руководства, однако немедленное выявление и коррекция интрадиализной гипотензии имеет решающее значение для восстановления функции и снижения риска инфаркта зоны водораздела мозга. Такие эпизоды могут играть важную роль в прогрессировании хронического скрытого повреждения белого вещества.

4. **Ущемление ствола.** Стволовые и мозжечковые грыжи могут возникнуть без других сопутствующих патологических повреждений. Симптоматика проявляется в виде сильной диализ-индуцированной головной боли, снижения уровня сознания и может привести к летальному исходу. Чаще всего это происходит либо в результате наследственных аномалий, predisposing к синдрому вклинения (таких как так называемая Киари-мальформация, частичная грыжа нижней части мозга через большое затылочное отверстие, иногда при наличии *spina bifida*) или после нейрохирургического вмешательства. Отток спинномозговой жидкости и особенно нарушение функции шунта также увеличивает риск развития индуцированного диализом набухания ствола головного мозга. Ограничение скорости ультрафильтрации и тщательный подбор диализирующего раствора изосолеарного плазме являются главными принципами лечения и профилактики.
5. **Бессудорожный эпилептический статус.** При эпилептическом статусе может развиваться как спутанность, так и более тяжелая форма расстройства сознания. Когда нет явной судорожной активности (Iftikhar, 2007), эпилептический статус может быть расценен как коллапс вследствие внутричерепной катастрофы (хотя и с нормальными данными визуализации) или как острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Как правило, ЭЭГ при неконвульсивном эпилептическом статусе показывает генерализованные комплексы «пик-волна» при 3 Гц и повторяющиеся генерализованные или очаговые пики, острые волны и комплексы «пик-волна» при >4/с. Предрасполагающие факторы включают алкоголь, наркотическую (лекарственную) абстиненцию, инфекцию, гипоксию, нарушение мозгового кровообращения, менструацию, терапию циклоспорином А, злокачественные опухоли и нейротоксическое действие антибиотиков. К антибиотикам, способным вызывать судороги у пациентов со сниженной почечной функцией, относят пенициллины, цефалоспорины, имипенем/циластатин и хинолоны. Терапия состоит в выявлении причин и применении стандартных противосудорожных препаратов для лечения острой эпилепсии.

- E. **Дифференциальная диагностика между синдромом острой обнубиляции, дизэквилибриум-синдромом и хронической деменцией.** Дифференциальная диагностика для каждого из этих состояний обширна. В табл. 40.1 приведен частичный перечень патологий, вызывающих острую обнубиляцию. Состояния, сходные с синдромом нарушенного осмотического равновесия, даны в табл. 40.2, а хронической деменции – в табл. 40.3. Предлагаемые алгоритмы лечения острой обнубиляции показаны на рис. 40.1, хронической обнубиляции – на рис. 40.2.

F. Диагностика и лечение эпилептических судорог

1. **Этиология.** Судороги – нередкое явление у пациентов на диализе. Генерализованные судороги – неотъемлемая часть тяжелой уремической энцефалопатии. Судорогами может проявляться и синдром осмотической дизэквилибрации. В табл. 40.4 перечислены состояния, чаще всего приводящие к развитию судорожного синдрома. Внутричерепное кровоизлияние обычно проявляется фокальными судорогами, тогда как большинство других причин вызывает генерализованные судороги.

Судорогами также проявляется алюминиевая энцефалопатия и тяжелая гипертензия. У детей с почечной недостаточностью частота судорог выше, чем у взрослых. Преддиализная гипокальциемия может приводить к судо-

ТАБЛИЦА

40.1

Частичная дифференциальная диагностика при острой обнуляции
у диализных пациентов

Уремическая энцефалопатия

Лекарственная интоксикация (препаратами, выводимыми почками)

Антибиотики

Противовирусные средства

Опиаты

Противосудорожные

Инфекции центральной нервной системы

Менингит

Энцефалит

Эндокардит

Гипертоническая энцефалопатия

Кровоизлияние

Субарахноидальное

Субдуральное

Внутричерепное

Острая алюминиевая интоксикация

(применение цитрата, сильно загрязненный диализат)

Энцефалопатия Вернике

(у пациентов с рвотой, плохим питанием)

ТАБЛИЦА

40.2

Состояния, имитирующие клинику дисэквилибриум-синдрома

Внутричерепные кровоизлияния

Субдуральные

Субарахноидальные

Внутричерепные

Метаболические расстройства

Гиперосмолярное состояние

Гиперкальциемия

Гипогликемия

Гипонатриемия

Инфаркт мозга

Гипотония

Чрезмерная ультрафильтрация

Нарушение ритма сердца

Инфаркт миокарда

Анафилаксия

Алюминиевая интоксикация (подострая)

40.3

Частичная дифференциальная диагностика хронической деменции у диализных пациентов

Идиопатическая пресенильная деменция

Сосудистая деменция

Депрессия

Хроническая субдуральная гематома

Лекарственная интоксикация

Метаболические расстройства

Гиперкальциемия (автономный гиперпаратиреоз или ятрогенный)

Гипогликемическое повреждение головного мозга

Синдром демиелинизации, вторичный по отношению к гипонатриемии

Уремия (неадекватный диализ)

Гидроцефалия (возможно, вторичная по отношению к субарахноидальному кровоизлиянию)

Анемия

Дефицит тиамина (хронический синдром Вернике–Корсакова)

Хроническая инфекция

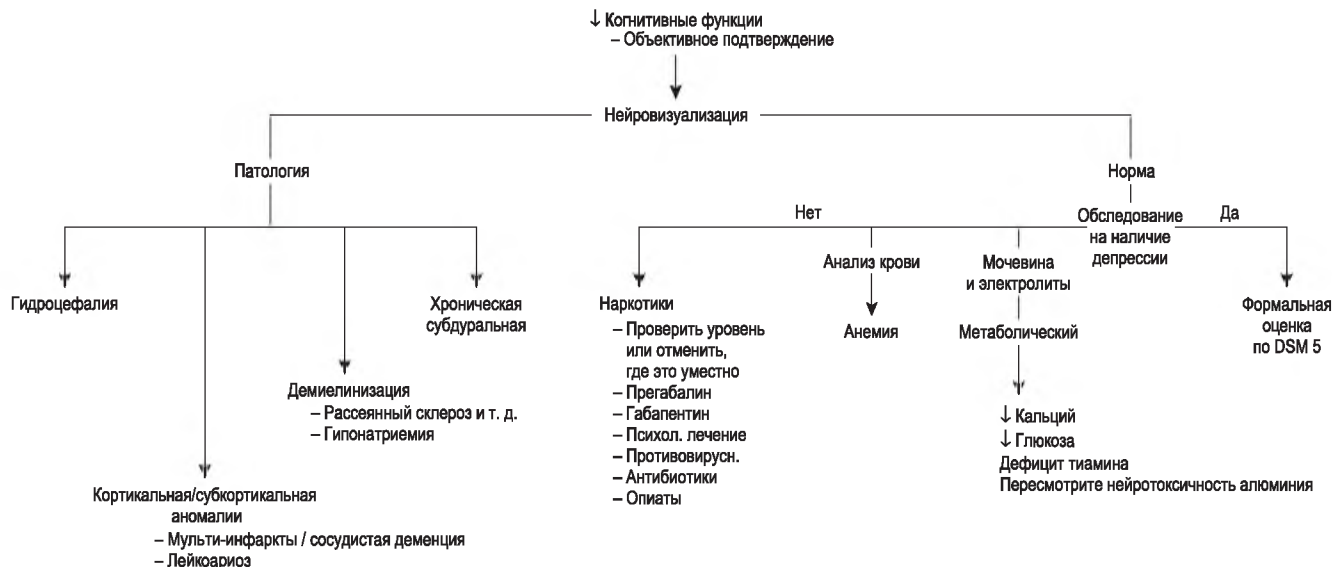
Алюминиевая энцефалопатия (диализная деменция)

рогам во время диализа или вскоре после него вследствие падения концентрации ионизированного кальция сыворотки в связи с быстрой коррекцией ацидоза. Как и у любого пациента с гипокальциемией, необходимо исключить также сопутствующую (и часто вторичную) гипомagneмию. При использовании диализата без глюкозы возможно развитие гипогликемии.

Судороги чаще встречаются при приеме пациентом ряда «эпилептогенных» препаратов. Такое воздействие подозревается у пенициллинов и цефалоспоринов, особенно при назначении их в высоких дозах или без коррекции дозы с учетом ХБП. Перечень других эпилептогенных препаратов дан в табл. 40.4. Одной из причин отравления диализных пациентов, протекающего с судорогами, может быть употребление в пищу карамболы (звездчатый фрукт), с симптомами онемения, слабости, заторможенности, судорог. Некоторые противосудорожные препараты хорошо выводятся высокоэффективным гемодиализом (например, карбамазепин), и это может ускорить возникновение судорог из-за снижения концентрации препарата в плазме ниже терапевтического порога.

2. **Диагностика.** Электроэнцефалография обладает ограниченной информативностью в оценке судорог у диализных пациентов. При почечной недостаточности ЭЭГ редко бывает нормальной, наиболее часто встречающиеся изменения – это снижение вольтажа, утрата альфа-активности и появление периодических, симметричных, обычно фронтальных медленных дельта-волн. В любом случае, ЭЭГ не позволяет установить различные причины судорог, перечисленных в табл. 40.4, поэтому важно в этой ситуации не пренебрегать поисками всех возможных причин – отравление алюминием, метаболические расстройства, осложнения диализной процедуры или структурные внутричерепные повреждения.
3. **Профилактика.** Необходимо выявлять пациентов, предрасположенных к развитию судорог (см. табл. 40.4). Профилактика синдрома нарушенного ос-

Острая обнуляция

Хроническая обнубилиция**РИСУНОК 40.2.** Оценка и лечение хронической обнубилиции. DSM 5¹ – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание¹ DSM 5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

ТАБЛИЦА

40.4

Судороги у диализных пациентов

Этиология

Дисэквилибриум-синдром

Гипертоническая энцефалопатия

Внутричерепное кровоизлияние

Снижение порога, вызванное лекарственными средствами

Алкогольная абстиненция

Метаболические нарушения

Гипогликемия

Гипокальциемия

Гиперосмолярность при перитонеальном диализе

Гипернатриемия (из-за неисправности гемодиализного аппарата) или гипонатриемия

Тяжелая гипотония

Аноксия

Аритмия

Уремическая энцефалопатия (маловероятно у диализных больных)

Токсины (употребление звездчатого фрукта – карамболы)

Анафилаксия

Алюминиевая энцефалопатия

Воздушная эмболия

Профилактика

Выявление склонных к судорогам подгрупп пациентов

Преддиализный сыровоточный уровень мочевины >130 мг/дл (46 ммоль/л)

Тяжелая гипертензия

Судороги в анамнезе

Алкоголизм

Преддиализная гипокальциемия (<6 мг/дл, 1,5 ммоль/л) с ацидозом

Ограничение начальной скорости кровотока, уровня УФ и продолжительности первого сеанса диализа

Поддержание концентрации натрия в диализирующем растворе на уровне плазменного или выше

Использование диализирующего раствора с кальцием 3,5 мЭкв/л (1,75 ммоль) или 4,0 мЭкв/л (2,0 ммоль) у пациентов с гипокальциемией; при необходимости в/в введение кальция во время диализа

Пристальное внимание к контролю АД во время терапии ЭПО

Ограничение потребления алкоголя и «эпилептогенных» медикаментов

Пенициллины

Фторхинолоны

Циклоспорин

Меперидин, тримеперидин (демерол)

Теofilлин

Метоклопрамид

Литий

Лечение

Прекращение диализа

Поддержание проходимости дыхательных путей

Исследование крови на содержание глюкозы, кальция и других электролитов

При подозрении на гипогликемию введение глюкозы внутривенно

Введение внутривенно диазепамы или лоразепамы, а также при необходимости фенитоина

Лечение имеющихся метаболических нарушений

мотического равновесия обсуждалась выше. Пациентам с низким уровнем ионизированного кальция в сыворотке необходимо вводить кальций внутривенно в начале диализа и применять диализирующий раствор с высокой концентрацией кальция. Также необходим тщательный контроль АД.

4. **Лечение.** Один из алгоритмов представлен на рис. 40.3. Неотложная помощь при развившихся судорогах начинается с прекращения диализа и обеспечения проходимости дыхательных путей. Немедленно должен быть выполнен анализ крови на содержание глюкозы, кальция и других электролитов. При подозрении на гипогликемию показано внутривенное введение глюкозы. Если судороги сохраняются, вводится бензодиазепин. Дальнейшее лечение рефрактерного судорожного синдрома должно продолжаться в интенсивном отделении под контролем сердечно-сосудистого статуса пациента. Дополнительно можно с осторожностью применять фенитоин под контролем частоты пульса. Нагрузочная доза фенитоина 10–15 мг/кг вводится внутривенно медленно со скоростью, не превышающей 50 мг/мин, при постоянном ЭКГ-мониторировании, позволяющем предупредить фенитоин-индуцированную брадикардию, атриовентрикулярную блокаду или другие нарушения ритма. Еще одним препаратом, который можно использовать, является внутривенный вальпроат.
5. **Медикаментозная профилактика.** Для профилактики рецидива судорог эффективны фенитоин, карбамазепин или вальпроат натрия. Приступы, вызванные диализной энцефалопатией, лучше всего поддаются лечению бензодиазепинами, особенно клоназепамом.
 - а. **Фенитоин.** Выведение фенитоина у диализных пациентов замедлено. Печеночный метаболизм препарата зависит от его концентрации и насыщения, а уровень распределения и элиминации варьирует. При почечной недостаточности связь фенитоина с белками уменьшается, и объем распределения увеличивается. При любом уровне фенитоина в сыворотке концентрация активного свободного препарата при уремии выше, чем у пациентов с нормальной почечной функцией. Большинство клинических лабораторий измеряют общую концентрацию препарата, и сниженный уровень общего фенитоина у пациента с почечной недостаточностью не должен быть интерпретирован как субтерапевтический. Физикальные данные, например нистагм, могут быть аргументом при принятии решения не увеличивать дозу препарата. Передозировка фенитоина может манифестировать судорогами, а небольшое увеличение дозы может привести к резкому и непропорциональному увеличению концентрации препарата в сыворотке крови. Дозу следует повышать дробно и медленно, чтобы была достигнута устойчивая концентрация, а у пациентов с уремией, не отвечающих на терапию, необходим частый мониторинг концентрации свободного фенитоина.
 - б. **Другие противосудорожные препараты.** Возможно применение нового поколения противосудорожных препаратов (с меньшим седативным эффектом, более широким терапевтическим спектром или как часть комплексной терапии). Диализный клиренс части этих препаратов недостаточно исследован. Особенно это касается лечения острой травмы почек и применения продленных методов заместительной почечной терапии. Доза в этом случае подбирается в соответствии с последними актуальными рекомендациями в специальных руководствах. В табл. 40.5 представлены

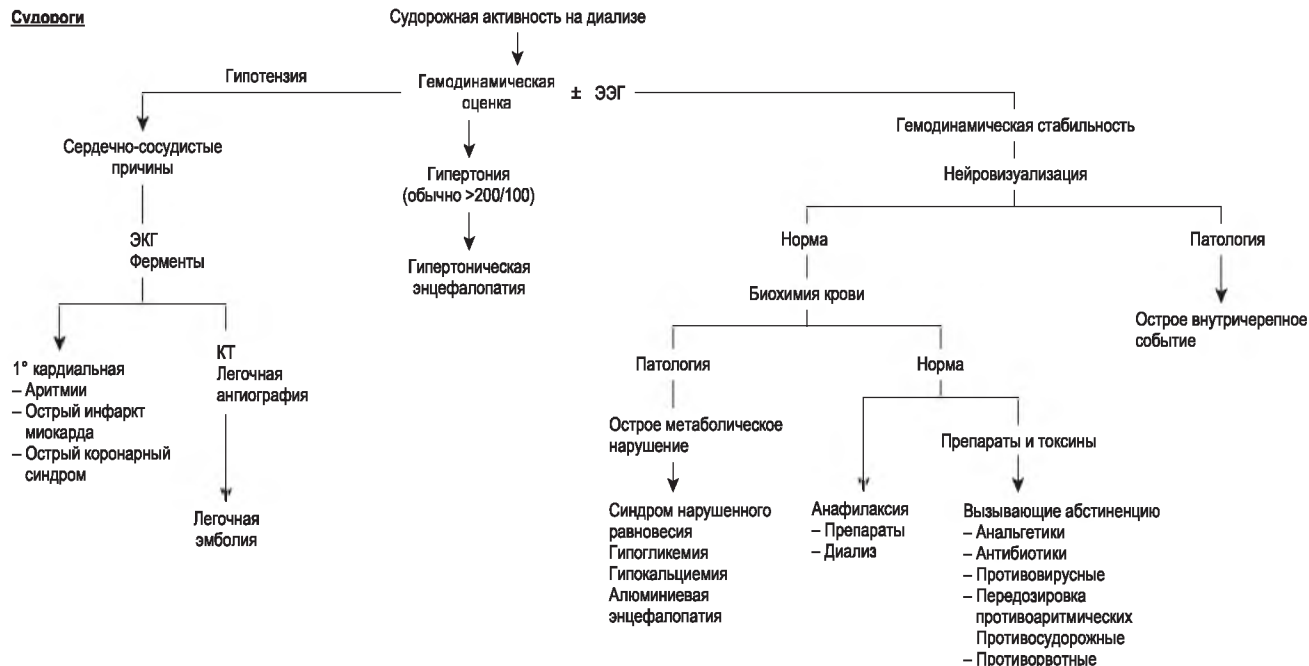
Судороги**РИСУНОК 40.3.** Дифференциальная диагностика и лечение судорог

ТАБЛИЦА
40.5

Фармакокинетика противосудорожных препаратов у диализных пациентов

Препарат	Почечная экскреция (%)	Доза при отсутствии уремии (мг/сут)	Обычная доза при ТХПН (% от дозы пациентов без уремии)	Период полувыведения из плазмы (ч)		Выведение диализом	Примечания
				Пациенты без уремии	Пациенты с уремией (ТХПН)		
Карбамазепин	3	600–1600	100	10–20	То же ^a	Нет	Н-ТК = 4–12 мг/л
Клоназепам	<1	0,5–20,0	100	17–28	То же ^a	Нет	
Диазепам	<1	5–10 внутривенно ^b	250	20–70	То же ^a	Нет	Активные метаболиты накапливаются при почечной недостаточности
Этосуксимид	> 30	705–2000	100	50–60	То же ^a	Да	Н-ТК = 40–100 мг/л
Фенобарбитал	10–40	60–200	75	100	120–160	Да	
Фенитоин	<5	300–600	100	10–30	То же ^a	±	Н-ТК = 10–20 мг/л ТХПН-ТК = 4–10 мг/л из-за низкой связи с белками
Примидон	40 ^c	500–200	Осторожно	5–15	То же ^a	Да	Избегать при уремии
Вальпроевая кислота	<4	750–2000	75–100	6–16	То же ^a	±	Н-ТК = 50–120 мг/л
Вигабатрин	50	2000–4000	25	7	14	Неизвестно	Новый препарат; малый опыт у диализных пациентов

ТХПН – терминальная стадия почечной недостаточности; Н-ТК – терапевтическая концентрация в плазме крови в отсутствие уремии; ТХПН-ТК – терапевтическая концентрация в плазме крови при уремии.

^a Прогнозируемые (вычисленные) исходя из фармакокинетических соображений.

^b Начальная доза.

^c Экстенсивно метаболизируется до фенилэтилмалонамида (ФЭМ) и фенобарбитала. Примидон и ФЭМ выводятся в неизменном виде, а 10–40% фенобарбитала выводится почками.

начальные рекомендации по некоторым терапевтическим вопросам, которые возникают при использовании этой группы препаратов у пациентов, находящихся на диализе.

Карбамазепин, этосуксимид и вальпроевая кислота могут назначаться в дозах, составляющих 75–100% от обычных. Связывание вальпроевой кислоты с белками при уремии может быть снижено. Карбамазепин плохо выводится диализом. Вальпроевая кислота диализируется при использовании высокопоточных диализаторов. Этосуксимид диализируется хорошо, поэтому может потребоваться дополнительная доза после гемодиализа. Примидон на 40% выводится почками и умеренно диализируется. Примидон у диализных пациентов следует применять с большой осторожностью, необходимо предвидеть значительное снижение концентрации, и следовательно, необходимо добавление дозы препарата после процедуры. Доза фенобарбитала составляет 75–100% от обычной. Фенобарбитал диализируется, коррекция дозы должна быть определена с учетом программы диализа. Вигабатрин, ингибитор γ -аминомасляной кислотной трансминазы, выводится почками, диализным пациентам требуется существенное снижение дозы (см. табл. 40.5).

Г. Хронические неврологические нарушения

1. **Снижение интеллекта и деменция.** Снижение функции коры головного мозга и деменция с потерей памяти и когнитивными нарушениями характерны для диализных пациентов. Отчасти причиной является пожилой возраст пациентов и высокий процент сопутствующих заболеваний с наличием всех факторов риска развития деменции. Широко распространенное у диализных пациентов атеросклеротическое поражение сосудов предрасполагает к развитию мультиинфарктной деменции. При вскрытии мозг таких пациентов содержит множество постинфарктных лакун в базальных ганглиях, таламусе, внутренней капсуле, варолиевом мосту и мозжечке. Клинически у пациентов наблюдается прогрессирующее снижение интеллекта и разнообразные неврологические расстройства, в зависимости от места локализации инфарктов. Необходима настороженность в отношении развития хронической субдуральной гематомы на фоне антикоагуляции, поскольку заболевание может протекать с псевдодеменцией, сонливостью, спутанностью сознания. Диагноз ставится на основании нейровизуализации. В головном мозге могут выявляться депозиты алюминия и железа, которые могут вызывать прогрессирующее снижение кортикальных функций. Метаболические нарушения, в том числе лекарственная интоксикация, исключаются при проведении лабораторных тестов и уточнении принимаемых медикаментов. Ну и наконец, у группы пациентов из Тайваня был описан дефицит тиамина (Hung, 2001).
2. **Субклиническая когнитивная дисфункция и депрессия.** При неадекватности диализа возможно развитие субклинической уремической энцефалопатии. Тяжелая депрессия (и иногда тревожное состояние) могут отрицательно влиять на когнитивную функцию, но это можно выявить только при детальном и регулярном нейропсихологическом обследовании.

Однако гораздо чаще это является результатом распространенного повреждения субкортикального белого вещества. Лейкоареоз признается фактором риска развития деменции, двигательных проблем, инсультов и отражает ускоренное старение сосудов при уремии. Эта патология распро-

странена у диализных пациентов и, как и другие формы поражения мозга, связана с воспалением, гипертензией и сосудистыми заболеваниями. Такая форма подкоркового повреждения развивается в зоне водораздела сосудов головного мозга, особенно чувствительной к ишемии мозга, именно там эпизодическое интрадиализное снижение перфузии оказывает максимальное действие. Несколько работ, исследовавших потерю когнитивных функций у диализных пациентов, свидетельствуют, что при относительном сохранении памяти и словарного запаса (кортикальные характеристики) значительно страдают преимущественно субкортикальные функции, ответственные за принятие решений и исполнительное функционирование.

Еще большее значение придают тому, что, согласно новым данным, субкортикальные субклинические ишемические изменения белого вещества вызывают прерывание внутримозговых цепочек, потерю «тихого баланса» и развитие клинической депрессии. Эти косвенные данные в сочетании со значительным увеличением социальной зависимости после начала и в течение первых 6 месяцев диализа повышают понимание биологической основы для возникновения депрессии и повышения социальной зависимости у пациентов, находящихся на гемодиализе.

II. РАССТРОЙСТВА СНА. 40–50% диализных пациентов жалуются на проблемы со сном, при этом более 50% при обследовании в лаборатории расстройств сна имели нарушения, объективно зарегистрированные при помощи полисомнографии. Пациенты, получающие диализ, часто жалуются на бессонницу, не связанную с беспокойством или депрессией. У них могут быть проблемы с засыпанием и глубиной сна. Нередки регулярные пробуждения ночью без видимых причин. Избыточная дневная сонливость (ИДС) также является распространенной жалобой. Многие пациенты, получающие диализ в дневное время, спят на процедуре. Хроническая дневная сонливость может влиять на когнитивные функции, снижать повседневную активность и качество жизни. Дневная сонливость может также создавать опасные ситуации при вождении автомобиля или эксплуатации сложной техники.

A. Ночное апноэ. Исследования показали, что у 50–75% диализных пациентов, имеющих проблемы со сном, встречается ночное апноэ. Ночное апноэ делится на обструктивное, центральное или смешанное. Обструктивное апноэ во время сна – очень распространенное расстройство, связанное с коллапсом верхних дыхательных путей во время сна при продолжении дыхательных усилий. Это часто сопровождается громким храпом, удущем и фыркающими звуками во время сна. Обнаруживается у 4% здоровых мужчин и 2% женщин 30–60 лет, а также у более 81% пациентов домов престарелых. Обструктивное ночное апноэ сочетается с повышенной заболеваемостью и смертностью. Заболеваемость чаще относится к сердечно-сосудистой (часто связанной с симпатическим гипертонусом) и цереброваскулярной патологии и к несчастным случаям, вызванным сонливостью. Обструкция возникает в основном из-за отека верхних дыхательных путей и заложенности/искривления носоглотки. У диализных пациентов может встречаться как обструктивный, так и центральный тип ночного апноэ. При центральном апноэ отсутствуют дыхательные усилия и нет движения воздуха, что предполагает мальфункцию дыхательного центра. Смешанное апноэ, когда к центральному апноэ добавляется обструктивный компонент, также нередкая находка у диализных пациентов.

В. Синдром беспокойных ног и периодическое движение ног во сне

1. **Синдром беспокойных ног.** Одной из основных жалоб у пациентов с ТХПН является синдром беспокойных ног (СБН). СБН – субъективная жалоба, которая не может быть объективно документирована. Пациенты часто описывают раздражающие ощущения глубоко в мышцах нижних конечностей, особенно в икроножных. Облегчение приносят только постоянные движения ногами или ступнями. СБН обычно появляется в покое, чаще перед сном, и может значительно задерживать засыпание.
2. **ПДНС (периодические движения ног во сне)** – распространенное расстройство сна, частота которого увеличивается с возрастом и нередко встречается у пожилых. Обычно происходит многократное тыльное сгибание ступней или движение нижних конечностей продолжительностью 2–4 секунды с интервалом 20–40 секунд. ПДНС чаще отмечается в первой трети периода сна, во время фазы медленного движения глазных яблок. Каждое движение вызывает краткое пробуждение, что может быть причиной жалоб на плохой сон и дневную усталость. ПДНС встречается примерно у 80% пациентов, страдающих СБН. При уремии ПДНС выявляется чаще. У диализных пациентов с ПДНС отмечается большее количество движений в час, чем в общей популяции. В одном исследовании, включавшем 45 диализных пациентов, 71% имели значительное ПДНС, количество движений за ночь у некоторых пациентов достигало более 1500. Во многих случаях ПДНС сопровождается повторными пробуждениями, что снижает качество сна, приводит к дневной усталости и повышенной смертности. Как наличие апноэ, так и высокий индекс ПДНС (более 35 движений в час) ассоциированы с повышенным уровнем смертности. Однако неизвестно, существует ли причинно-следственная связь и поможет ли лечение улучшению выживаемости таких пациентов.
3. **Диагностика**
 - а. **Анамнез.** Анамнез легко собрать при помощи вопросника или краткого интервью. Пациенты или их партнеры должны быть опрошены о качестве ночного сна, количестве пробуждений за ночь, легкости повторного засыпания, храпе, затрудненном дыхании, паузах в дыхании, движении (подергивании) ног во время сна или бодрствования, о дневной усталости или неурочной дремоте. Следует проанализировать прием медикаментов и социальные привычки (например, чрезмерное потребление кофе), связанные с излишней раздражительностью.
 - б. **Полисомнография.** Такие расстройства сна, как апноэ и ПДНС, легко выявляются при помощи стандартной диагностической полисомнографии (исследование сна). Эти исследования обычно проводятся в специально оборудованных лабораториях, имеющихся во многих больницах. Полисомнография обычно включает одновременную регистрацию электроэнцефалограммы, электрокоагулограммы, электромиограммы и электрокардиограммы, а также мониторинг звуков дыхания, дыхательных усилий и воздушного потока, артериальной сатурации кислородом и движений ног во время сна.
4. **Лечение ночного апноэ**
 - а. **Лекарственная терапия.** Медикаментозное лечение при обструктивном ночном апноэ неэффективно. Бензодиазепины, как и другие успокоительные, противопоказаны при обструктивном апноэ, поскольку они могут

приводить к удлинению периодов апноэ, еще большей десатурации O_2 и фрагментации сна с последующей дневной сонливостью.

- b. **Ночной диализ.** Как ночной гемодиализ, так и ночной циклерный ассистированный перитонеальный диализ (Tang, 2006), по сообщениям, уменьшали ночное апноэ. Механизмы этого улучшения не ясны, но, возможно, ночная ультрафильтрация и лучший контроль объема жидкости уменьшают отек верхних дыхательных путей, и это влияет на обструктивный компонент апноэ (Elias, 2013).
 - c. **Постоянное положительное давление воздуха (ППДВ).** Назальное ППДВ заключается в создании положительного давления через рот или носовой ход при помощи специального аппарата. Положительное давление поддерживает верхние дыхательные пути открытыми, эффективно предотвращая обструкцию. Обнаружено, что этот метод является эффективным при лечении апноэ у диализных пациентов, вне зависимости от его типа – обструктивное, центральное или смешанное. Проблемой при использовании ППДВ при обструктивном апноэ является некомплаентность пациента.
 - d. **Кислород.** Сообщается, что низкопоточная подача O_2 может быть успешной при лечении центрального апноэ. Однако при наличии обструктивного компонента может приводить к удлинению периодов апноэ.
 - e. **Хирургическое лечение.** Для лечения обструктивного апноэ применяют различные хирургические подходы. Производится хирургическая резекция или удаление язычка и части мягкого неба. Хирургическое лечение успешно в 50% случаев.
5. **Лечение СБН/ПДНС**
- a. **Консервативное лечение.** Насыщение железом помогает в общей популяции, но редко представляет проблему для диализных пациентов в связи с регулярным мониторингом обмена железа. Тем не менее следует исключать железодефицитное состояние. Общие рекомендации исключения кофеина, алкоголя и никотина также бывают полезны. Кроме того, в комплексном лечении для ослабления симптомов могут помочь регулярные физические упражнения, массаж, горячие или холодные ванны. Хроническая бессонница в связи с синдромом беспокойных ног усугубляет тревожное настроение и закрепляет цикл плохого сна.
 - b. **Медикаментозное лечение.** Предшественники дофамина или агонисты L-допа снижают выраженность обоих расстройств и считаются препаратом выбора многими исследователями. Бензодиазепины, например клоназепам, используются в течение многих лет. Существуют разногласия, снижают ли они количество движений или просто препятствуют пробуждению. В настоящее время доступны агонисты дофамина длительного действия, такие как ропинирол, но их следует использовать с осторожностью пациентам с ТХПН.
 - c. **Трансплантация.** Сообщается о полном исчезновении как ночного апноэ, так и СБН/ПДНС после трансплантации почки.

III. ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

- A. **Уремическая полинейропатия.** Проявляется дистальной, симметричной, смешанной моторной и сенсорной полинейропатией. Типично большее вовлечение нижних конечностей. Клинические проявления включают парестезии в ступнях, болезненное нарушение чувствительности, атаксию и слабость. Часто наруша-

ются стереогенез и вибрационная чувствительность. Физиологические исследования выявляют замедление нервной моторной проводимости и сенсорных потенциалов действия. В качестве причины полинейропатии рассматривается накопление одного или более уремических токсинов и их неадекватное выведение диализом. У пациентов с сопутствующим диабетом развитие инвалидирующей нейропатии ускоряется, и бывает трудно выявить вклад каждой из причин в этот процесс.

При эффективном диализе клиника уремической полинейропатии отмечается редко, но субклинические проявления могут обнаруживаться более чем у 50% пациентов. Для оценки адекватности диализа может применяться серийный электрофизиологический мониторинг, однако в рутинной практике его обычно не используют. При появлении клиники периферической нейропатии необходимо тщательно перепроверить адекватность диализного лечения с помощью кинетического моделирования мочевины. Для увеличения клиренса средних молекул может быть полезным перевод на высокопроницаемый диализ или гемодиальфильтрацию. Также эффективно увеличение частоты гемодиализа, особенно 6-разовый ночной гемодиализ, однако точных данных относительно эффективности в отношении нейропатии пока недостаточно. Наиболее успешным лечением является трансплантация почки.

1. **Дифференциальный диагноз.** Уремическую полинейропатию необходимо дифференцировать с нарушением функции периферических нервов на фоне системных заболеваний (например, амилоидоза или сахарного диабета). В табл. 40.6 приведен сокращенный список расстройств, которые должны учитываться при дифференциальной диагностике. Согласно одному сообщению, добавление пиридоксина улучшило течение периферической полинейропатии в группе пожилых японских пациентов на диализе. Однако это исследование не являлось контролируемым и базовые уровни пиридоксаль 5'-фосфата не были пониженными (Moriwaki, 2000).
- В. **Мононейропатии (синдром карпального канала).** Иногда длительное вынужденное положение во время сеанса гемодиализа приводит к параличам локтевого и малоберцового нерва; однако самой распространенной нейропатией является туннельный синдром карпального канала, возникающий вследствие сдавления срединного нерва в области запястья, где он проходит через карпальный канал. Частота развития синдрома карпального канала возрастает пропорционально диализному стажу и достигает 73% у пациентов, получающих гемодиализ

ТАБЛИЦА

40.6

Основная дифференциальная диагностика уремической полинейропатии

Сахарный диабет
Алкоголизм
Амилоидоз
Недостаточное питание
Полиартрит
Красная волчанка
Множественная миелома
Дефицит тиамина

10 лет и более. Патогенез, вероятно, включает много факторов. Отложение β_2 -микроглобулинового амилоида может приводить к сдавлению срединного нерва, однако амилоид находят не во всех образцах биопсии. Некоторые пациенты отмечают обострение симптомов во время гемодиализа, возможно, вследствие индуцированного фистулой синдрома обрабдывания, приводящего к ишемии срединного нерва. Кроме того, увеличение объема внеклеточной жидкости между сеансами диализа может приводить к отеку и компрессии срединного нерва.

1. **Симптомы.** Чаще всего пациенты жалуются на онемение, покалывание, жжение или ощущение «покалывания иголками» в пальцах пораженной кисти. Рука может ощущаться одеревеневшей и отекающей. Хотя симптоматика обычно затрагивает зону иннервации срединного нерва (большой, указательный и средний пальцы и лучевая сторона безымянного), иногда пациенты отмечают расстройство чувствительности во всей кисти. Ноющие боли могут распространяться и на предплечье. Симптомы часто более выражены ночью и во время диализа и усугубляются деятельностью, связанной с повторным сгибанием и разгибанием запястья. Чаще поражается рука с длительно функционирующим сосудистым доступом. Однако у некоторых пациентов синдром карпального канала развивается на руке, которая никогда не использовалась для создания доступа.
2. **Осмотр.** На ранних стадиях при объективном обследовании может не быть потери чувствительности или мышечной силы. Появление симптомов часто можно спровоцировать постукиванием по ладонной стороне запястного канала (признак Тинеля) или предложив пациенту в течение 1 минуты поддерживать кисть в согнутом положении (признак Фалена). В более выраженных случаях может отмечаться снижение чувствительности в ответ на легкое прикосновение, укол булавкой, температурное воздействие, а также нарушение способности разделять две точки прикосновения. Короткая отводящая мышца большого пальца может быть ослаблена, а при длительном существовании синдрома возможна атрофия возвышения тенара.
3. **Диагноз.** Дифференциальный диагноз синдрома запястного канала включает спондилез нижнего шейного отдела позвоночника, синдром грудного выхода, сенсомоторную полинейропатию или мононейропатию и синдром обрабдывания при наличии артериовенозного доступа. За исключением ранних стадий диагноз обычно может быть окончательно верифицирован с помощью электромиографии (ЭМГ) и исследования скорости прохождения нервного импульса.
4. **Лечение.** Шинирование пораженного запястья в нейтральной позиции для отдыха, особенно ночью и во время диализа, может принести временное облегчение. Если шинирование не помогает или плохо переносится, применяют инъекции микрористаллических кортикостероидов в запястный канал, что в 30% позволяет добиться стойкого улучшения. При недостаточной эффективности или при объективной утрате моторной или сенсорной функции показана хирургическая декомпрессия запястного канала, которая позволяет добиться улучшения более чем в 90% случаев. Однако симптомы часто возобновляются в течение 2 лет.

IV. КОНТРАКТУРЫ СГИБАТЕЛЕЙ ПАЛЬЦЕВ. β_2 -микроглобулиновый амилоид откладывается по ходу сгибательных сухожилий кисти. Эти отложения могут вызывать адгезию сухожилий друг с другом, формируя подкожную мягкую тканевую массу на ладо-

ни и необратимые сгибательные контрактуры пальцев. Хирургическое удаление отложений амилоида из оболочки сгибателя может улучшить разгибание пальцев, но депозиты снова возникают через несколько лет.

- V. **АТЛАНТО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ СПОНДИЛОПАТИЯ.** У пациентов с длительным стажем диализа описана прогрессирующая нестабильность в шейном отделе позвоночника и компрессия спинного мозга вследствие деструктивного β_2 -микроглобулинового амилоидоза. Диагноз верифицируется при помощи МРТ. Ранняя декомпрессия жизненно важна для профилактики обездвиженности. Рентгенологические признаки включают сужение межпозвоночных промежутков и эрозию концевых пластинок позвонков без соответствующего образования остеофитов. Чаще поражаются нижние шейные позвонки, однако сходные изменения могут отмечаться в спинном и поясничном отделах. Также выявляются кистозные отложения β_2 -микроглобулинового амилоида у зубовидного отростка и в телах верхних шейных позвонков. Могут присутствовать периодонтоидные массы β_2 -микроглобулинового амилоида, называемые псевдоопухольями. Начальным симптомом деструктивной спондилоартропатии является боль с типичной локализацией в шейном отделе, если в процесс вовлечены шейные позвонки. Однако у большинства пациентов с рентгенографическими изменениями болевой синдром отсутствует. Хотя неврологические осложнения встречаются нечасто, имеются сообщения о значимой миелопатии, особенно у пациентов, получающих диализ 20 лет или более. Тяжелую деструктивную спондилоартропатию необходимо дифференцировать от вертебрального остеомиелита при помощи МРТ.

- VI. **ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ.** Диализные пациенты подвержены заболеваниям, протекающим с хроническим болевым синдромом. При этом стандартные схемы выбора анальгетиков и их иерархическая эскалация не всегда подходят таким пациентам, поскольку бывает трудно достигать эффективного и последовательного обезболивания без нежелательных побочных эффектов. Кроме того, необходимо учитывать интермиттирующее выведение препарата при проведении процедуры диализа. Достичь нужного баланса бывает непросто, поэтому желательно наличие специалиста по облегчению боли с соответствующим опытом работы с диализными пациентами. Доступность дополнительных методов, таких как селективная блокада нерва, региональная анестезия и внутрисуставные введения препарата, позволяет обеспечить оптимальное обезболивание с минимальным применением потенциально токсичных препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Обычные анальгетики (такие как парацетамол [в США – ацетаминофен]) являются препаратами выбора для контроля хронической боли. НПВС подходят для ренопривных пациентов, но при сохраненной остаточной функции почек следует учитывать возможный риск ее внезапной утраты. При использовании НПВС предпочтительнее малые дозы и препараты с невысокой активностью, например, ибупрофен. Опиаты накапливаются у диализных пациентов и значимо диализируются, при этом болевой синдром может усиливаться. Даже использование таких препаратов, как кодеин, может вести к тяжелой обнубилиции и остановке дыхания. Однако опиаты нередко показаны для адекватного купирования симптомов. Общие принципы обезболивания: предпочтительнее увеличивать интервал введения, чем снижать дозу препарата, следует избегать препаратов с медленным высвобождением, и доступ к самовольному «добавлению» дозы должен быть ограничен. Возможно применение трансдермального пластыря, особенно при использовании фентанила, который выводится печенью. Начинать следует с максимально низкой

дозы. Для любого из опиатов перед эскалацией болеутоляющего алгоритма следует выдержать определенное время, чтобы было достигнуто устойчивое состояние. Препараты ко-анальгетиков, такие как антидепрессанты (например, трициклические антидепрессанты) или противосудорожные (габапентин), нередко находят применение при сильных болях, особенно с нейропатическим компонентом. Однако это может быть особенно проблемным, так как сложно избежать излишней седации и снижения качества жизни. Следует начинать лечение с минимально возможной дозы и наращивать ее крайне осторожно. Сочетать препараты нежелательно. И наконец, важно не пренебрегать немедикаментозными способами купирования боли. Пациента необходимо вовлекать в процесс принятия решения, ему должны быть разъяснены возможные проблемы и перспективы лечения. Психологическая помощь также может быть полезна.

Ссылки и рекомендуемая литература

- Apostolou T, Gokal R. Neuropathy and quality-of-life in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1999; 19 (suppl 2): S242–S247.
- Arnold R, et al. Effects of hemodiafiltration and high flux hemodialysis on nerve excitability in end-stage kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8: e59055.
- Benz RL, et al. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 1052–1060.
- Benz RL, Pressman MR, Wu X. Periodic limb movements in sleep revealed by treatment of sleep apnea with continuous positive airway pressure in the advanced chronic kidney disease population. *Clin Nephrol*. 2011; 76: 470–474.
- Chang JM, et al. Fatal outcome after ingestion of star fruit (*Averrhoa carambola*) in uremic patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 189–193.
- Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1239–1247.
- Dharia SM, Brown LK, Unruh ML. Recognition and treatment of obstructive sleep apnea. *Semin Dial*. 2013; 26: 273–277.
- Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother*. 2012; 12: 99–105.
- Edmunds ME, Walls J. Pathogenesis of seizures during recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Dial*. 1991; 4: 163.
- Eldehni MT, McIntyre CW. Are there neurological consequences of recurrent intradialytic hypotension? *Semin Dial*. 2012; 25: 253–256.
- Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialyzate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol*. 2014, in press.
- Elias RM, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 937–944.
- Forsberg U, et al. Microemboli, developed during haemodialysis, pass the lung barrier and may cause ischaemic lesions in organs such as the brain. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2691–2695.
- Glenn CM, et al. Dialysis-associated seizures in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 1992; 6: 182.
- Hanly PJ, et al. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 403–410.
- Hung SC, et al. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 941–947.
- Iftikhar S, Dabbour S, Nauman S. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence in dialysis-dependent patients. *Hemodial Int*. 2007; 11: 392–397.
- Kang HJ, et al. Does carpal tunnel release provide long-term relief in patients with hemodialysis-associated carpal tunnel syndrome? *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2561–2565.
- Kavanagh D, et al. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 763–771.
- Kiley JE. Residual renal and dialyser clearance, EEG slowing, and nerve conduction velocity. *ASAIO J*. 1981; 4: 1.
- Lass P, et al. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia. *Clin Nucl Med*. 1999; 24: 561–565.
- Marsh JT, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int*. 1991; 39: 155.
- McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial*. 2010; 23: 449–451.

- McIntyre CW, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 133–141.
- Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs*. 2006; 66: 607–624.
- Moriwaki K, et al. Vitamin B6 deficiency in elderly patients on chronic peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2000; 16: 308–312.
- Nakatani T, et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2003; 23: 86–90.
- Nicholl DD, et al. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9: 31–38.
- Novak M, et al. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial*. 2006; 19: 210–216.
- Novak M, et al. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Semin Dial*. 2006; 19: 25–31.
- Nicholl DD, et al. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9: 31–38.
- Odudu A, Francis ST, McIntyre CW. MRI for the assessment of organ perfusion in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21: 647–654.
- Okada H, et al. Vitamin B6 supplementation can improve peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux hemodialysis and human recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 16: 1410–1413.
- Pressman MR, Benz RL. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int*. 1993; 43: 1134–1139.
- Prohovnik I, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27: 1861–1869.
- Santoro D, et al. Pain in end-stage renal disease: a frequent and neglected clinical problem. *Clin Nephrol*. 2013; 79 (suppl 1): S2–S11.
- Silver SM. Cerebral edema after hemodialysis: the “reverse urea effect” lives. *Int J Artif Organs*. 1998; 21: 247–250.
- Tang S, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2607–2616.
- Tucker KL, et al. High homocysteine and low B vitamin predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 627–635.

Способы оценки скорости клубочковой фильтрации и ежедневной экскреции креатинина

- I. НОРМАЛИЗАЦИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (СКФ) ПО ОТНОШЕНИЮ К ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА¹.** Достоверное значение знаменателя, используемое для определения соотношения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с размером тела, является предметом обсуждения, но традиционно СКФ нормализуется у взрослых по площади поверхности тела (ППТ) – обычно на 1,73 м² (средняя ППТ у взрослого человека в начале XX века). ППТ обычно рассчитывается по уравнению, предложенному Геханом и Джорджем (1970), которое зависит только от высоты и веса. Нет зависимости от возраста или пола. Для этого можно использовать ряд веб-калькуляторов.

$$\text{ППТ} = 0,0235 \times W^{0,51456} \times H^{0,422446},$$

где

W = вес (кг) и H = рост (см).

Когда СКФ нормализуется на ППТ, значения СКФ/1,73 м² у молодых взрослых мужчин и женщин одинаковы, и находятся в диапазоне 110–120 мл/мин. У детей в возрасте до 2 лет СКФ/1,73 м² также остается близким к 110–120 мл/мин.

Пример. Как нормализовать СКФ к 1,73 м² ППТ

Предположим, в наличии СКФ = 100 мл/мин

Если ППТ = 1,5 м², умножаем 100 на 1,73/1,50

СКФ/1,73 м² = 115 мл/мин

Если ППТ = 2,0 м², умножаем 100 на 1,73/2,0

СКФ/1,73 м² = 86 мл/мин

В этом примере показаны два случая при СКФ = 100 мл/мин. У первого больного ППТ – 1,5 м², у второго – 2,0 м². СКФ, нормализованная на ППТ, составила 115 и 86 мл/мин соответственно.

- II. РАСЧЕТ КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА (ЕСRCL) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОРМУЛЫ ИКСА².** Новая формула для прогнозирования 24-часовой экскреции креатинина была разработана и утверждена Иксом (2011), что подтверждено в ряде крупных баз данных, и основана на креатинине, который изменяется при помощи референсного метода масс-спектрометрии с изотопным разведением. Новая формула рассчитывается следующим образом.

¹ Текст в I и II цитируется с разрешения MacGregor MS, Methven S. Оценивая функции почек. В: Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.

² Ё J.H.

Если скорость экскреции креатинина измеряется в мг/сут и креатинин сыворотки в мг/дл:

eCrCl – ожидаемый клиренс креатинина; SCr – креатинин сыворотки;

$$eCrCl = [(суточная \text{ скорость экскреции})/1440]/(0,01 \times SCr),$$

где:

суточная скорость экскреции (мг) = $880 - 6,2 \times \text{возраст} + 12,5 \times (\text{вес в кг}) + (35, \text{ если чернокожий}) - (380, \text{ если женщина})$.

Если SCr измеряется в мкмоль/л:

$$eCrCl = [(суточная \text{ скорость экскреции в мкмоль в сутки})/1440]/(0,001 \times SCr)$$

суточная скорость экскреции (мкмоль) = $8,84 \times [880 - 6,2 \times \text{возраст} + 12,5 \times (\text{вес в кг}) + (35, \text{ если чернокожий}) - (380, \text{ если женщина})]$

Обратите внимание, что корректировка возраста для этой новой формулы по Иксу (2011) гораздо менее жесткая, чем по Кокрофту–Голту, а корректировка для женского пола является более серьезной, чем 0,85, используемый в формуле Кокрофта–Голта. Вес включен как в формулу Икса, так и в формулу Кокрофта–Голта ожидаемого клиренса креатинина, так как результатом этих формул является «грубый» клиренс креатинина, не скорректированный для ППТ.

III. УРАВНЕНИЯ СКД-ЕР1 ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ РСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации)

Примечание. Применяются, когда креатинин сыворотки вводится в мг/дл. Чтобы преобразовать SCr из мкмоль/л в мг/дл, надо умножить на 0,0113.

Афроамериканские женщины

Если сыворотка креатинина (SCr) $\leq 0,7$,

$$pCKF (\text{расчетная скорость клубочковой фильтрации})/1,73 \text{ м}^2 = 166 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Если сыворотка креатинина (SCr) $> 0,7$,

$$pCKF/1,73 \text{ м}^2 = 166 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Афроамериканские мужчины

Если сыворотка креатинина (SCr) $\leq 0,9$,

$$pCKF/1,73 \text{ м}^2 = 163 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Если сыворотка креатинина (SCr) $> 0,9$,

$$pCKF/1,73 \text{ м}^2 = 163 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Белые женщины или женщины другой расы

Если сыворотка креатинина (SCr) $\leq 0,7$,

$$eSCr/1,73 \text{ м}^2 = 144 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Если сыворотка креатинина (SCr) $> 0,7$,

$$eSCr/1,73 \text{ м}^2 = 144 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Белые мужчины или мужчины другой расы

Если сыворотка креатинина (SCr) $\leq 0,9$,

$$SCr/1,73 \text{ м}^2 = 141 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

Если сыворотка креатинина (SCr) $> 0,9$,

$$SCr/1,73 \text{ м}^2 = 141 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$$

IV. РАСЧЕТНАЯ СКОРОСТЬ ЭКСКРЕЦИИ КРЕАТИНИНА ЗА 24 ЧАСА (РИС. А.1)

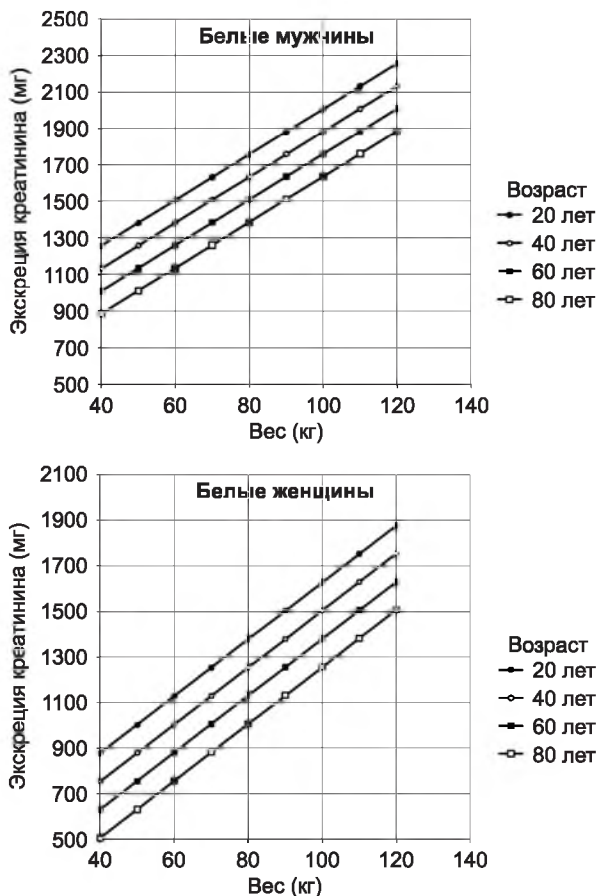


РИСУНОК А.1. Расчетная скорость экскреции креатинина в сутки у белых мужчин и женщин, согласно новому уравнению Ix (Ix, 2011). Для афроамериканских мужчин и женщин добавить 35 мг/сут. (Воспроизводится с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011)

Мужчины:

$$eCrCl = \frac{(137 - \text{возраст}) \times [(0,285 \times W) + (12,1 \times H^2)]}{51 \times SCr}$$

женщины:

$$eCrCl = \frac{(146 - \text{возраст}) \times [(0,287 \times W) + (9,74 \times H^2)]}{51 \times SCr}$$

где eCrCl = ожидаемый клиренс креатинина; W = актуальный вес тела в кг; H = рост в метрах; SCr = креатинин сыворотки в мг/дл.

V. ФОРМУЛА КОРКОРАНА–САЛАЗАРА. Эти уравнения являются модификацией уравнения Кокрофта–Голта и могут быть использованы для оценки креатинина (не индексированного по ППТ) у тучных людей (рис. А.2).

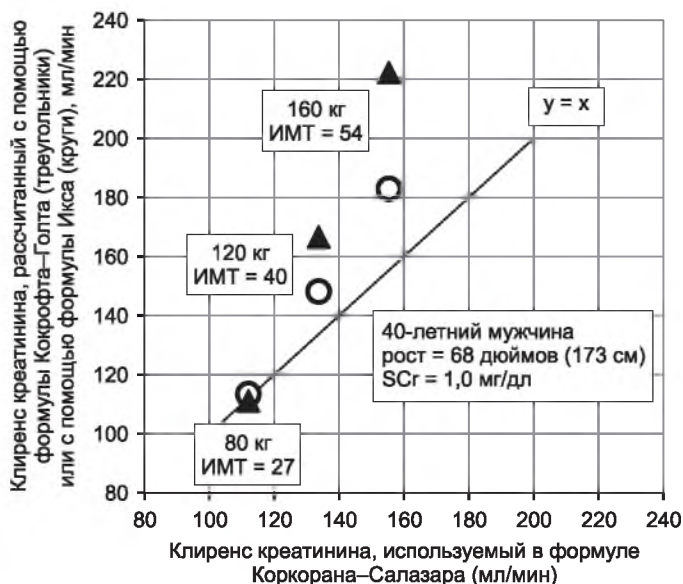


РИСУНОК А.2. Различия в трех оцениваемых уравнениях клиренса креатинина у 40-летних мужчин, имеющих креатинин сыворотки = 1,0 мг/дл (88,4 мкмоль/л), одинаковый рост, но разный вес – 80, 120 или 160 кг. Оба уравнения Кокрофта–Голта (CG) и Ix-уравнения склонны переоценивать тучных людей. (Воспроизводится с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011)

Методы оценки питательного статуса

I. МАССА ТЕЛА: ИДЕАЛЬНАЯ, ТОЩАЯ, СРЕДНЯЯ СТАНДАРТНАЯ И СКОРРЕКТИРОВАННАЯ

A. Уравнение расчета идеальной массы тела (кг)

1. Метод Дивайна (1974):

мужчины: $50 + 2,3$ кг на каждый дюйм более 5 футов

женщины: $45,5 + 2,3$ кг на каждый дюйм более 5 футов

2. Метод Робинсона (1983):

мужчины: $52 + 1,9$ кг на каждый дюйм более 5 футов

женщины: $49 + 1,7$ кг на каждый дюйм более 5 футов

B. Скорректированная масса тела (кг). Широко используются два основных калькулятора для расчета скорректированной массы тела.

1. Метод KDOQI

Основной для расчета рекомендованного количества калорий и белка в рационе.

$$\text{adjBW} = \text{edfreeBW} + (\text{stdBW} - \text{edfreeBW}) \times 0,25$$

Скорректированная масса тела = безотечная масса тела + (среднестатистическая масса – безотечная масса) $\times 0,25$

adjBW – скорректированная масса тела; edfree BW – безотечная масса тела; stdBW – среднестатистическая масса из табл. B.1 и B.2.

Таблица B.1. Среднестатистическая масса тела для мужчин и женщин в Соединенных Штатах Америки в соответствии с возрастом, ростом и параметрами тела (используемыми для расчета скорректированной массы)

Рост		Среднестатистическая масса тела (кг)						Идеальная масса тела (кг) (Робинсон)
		Возраст 25–54			Возраст 55–74			
		Параметры ¹						
дюйм	см	S	M	L	S	M	L	
Мужчины								
62	157	64	68	82	61	68	77	55,8
63	160	61	71	83	62	70	80	57,7
64	163	66	71	84	63	71	77	59,6
65	165	66	74	84	70	72	79	61,5
66	168	67	75	84	68	74	80	63,4
67	170	71	77	86	69	78	85	65,3

Таблица В.1. Среднестатистическая масса тела для мужчин и женщин в Соединенных Штатах Америки в соответствии с возрастом, ростом и параметрами тела (используемыми для расчета скорректированной массы) (окончание)

Рост		Среднестатистическая масса тела (кг)						Идеальная масса тела (кг) (Робинсон)
		Возраст 25–54			Возраст 55–74			
		Параметры ^a						
дюйм	см	S	M	L	S	M	L	
68	173	71	78	69	70	78	83	67,2
69	175	74	78	70	75	77	84	69,1
70	178	75	81	87	76	80	87	71
71	180	76	81	91	69	84	84	72,9
72	183	74	84	91	76	90	90	74,8
73	185	79	85	93	78	88	88	76,7
74	188	80	88	92	77	89	89	78,6
Женщины								
58	147	52	63	86	54	57	78	45,6
59	150	53	66	78	55	62	78	47,3
60	152	53	60	87	54	62	78	49
61	155	54	61	81	56	63	79	50,7
62	157	55	61	81	58	63	82	52,4
63	160	55	62	83	58	65	80	54,1
64	163	57	62	79	60	66	77	55,8
65	165	60	63	81	60	67	80	57,5
66	168	58	63	75	68	66	82	59,2
67	170	59	65	80	61	72	80	60,9
68	173	62	67	76	61	70	79	62,6
69	175	63	68	79	62	72	85	64,3
70	178	64	70	76	63	73	85	66

^a Категории размеров тела определены в табл. В.2.

Данные для среднестатистической массы тела получены из сочетания базы данных NHANES I и NHANES II (Frisancho, 1984).

Идеальная масса тела рассчитана по формуле Робинсона (1983).

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas J.T. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Philadelphia, Пенсильвания: Липпинкотт Вильямс и Вилкинс; 2011.)

2. Расчет на основании идеальной массы тела

Эта формула обычно используется для определения дозы лекарственного препарата.

Скорректированная масса тела = $IBW + 0,4 \times (edfree\ BW - IBW)$,

где edfree BW – безотечная масса тела; IBW – идеальная масса тела, рассчитанная по методу Дивайна или Робинсона (см. выше).

Таблица В.2. Категории размеров тела на основании ширины локтя, в см

Возраст	Категории размеров тела		
	Малый (S)	Средний (M)	Большой (L)
Мужчины			
18–24	≤6,6	>6,6 и <7,7	≥7,7
25–34	≤6,7	>6,7 и <7,9	≥7,9
35–44	≤6,7	>6,7 и <8,0	≥8,0
45–54	≤6,7	>6,7 и <8,1	≥8,1
55–66	≤6,7	>6,7 и <8,1	≥8,1
65–76	≤6,7	>6,7 и <8,1	≥8,1
Женщины			
18–24	≤5,6	>5,6 и <6,5	≥6,5
25–34	≤5,7	>5,7 и <6,8	≥6,8
35–44	≤5,7	>5,7 и <7,1	≥7,1
45–54	≤5,7	>5,7 и <7,2	≥7,2
55–64	≤5,8	>5,8 и <7,2	≥7,2
65–76	≤5,8	>5,8 и <7,2	≥7,2

Выборка сделана из базы данных NHANES I и NHANES II по населению США. Данные из Frisancho (1984).

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания: Липпинкотт, Вильямс и Вилкинс; 2011).

С. Расчет тощей массы тела (кг)

1. Janmahasatian (2005):

мужчины: $9270 \times \text{вес (кг)} / (6680 + 216 \times \text{BMI})$

женщины: $9270 \times \text{вес (кг)} / (8780 + 244 \times \text{BMI})$

II. ФОРМУЛЫ РАСЧЕТА ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

SA = площадь поверхности; W = вес после диализа в кг; H = рост в см.

- A. **Гехана и Джорджа¹ (1970)**. Может применяться для всех пациентов, но преимущественно для пациентов <18 лет.

$$SA = 0,0235 \times W^{0,51456} \times H^{0,422446}$$

- B. **Дюбуа² (1916)**. Менее точный метод, чем Гехана и Джорджа, для детей и взрослых с ожирением.

$$SA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$$

III. РАСЧЕТ ОБЩЕЙ ВОДЫ ТЕЛА (рис. В.1)

TBW³ = общее количество жидкости в организме; W = вес после диализа в кг; H = рост в см.

- A. **Ватсона⁴ (1980)**

$$TBW\text{--}муж. = 2,447 - 0,09516 \times \text{Возраст} + 0,1074 \times H + 0,3362 \times W$$

$$TBW\text{--}жен. = 0 - 2,097 + 0,1069 \times H + 0,2466 \times W$$

- B. **Morgenstern (2006)**

Используется для пациентов <19 лет

$$HW = H \times W$$

$$TBW\text{--}муж. = 0,10 \times (HW)^{0,68} - 0,37 \times W$$

$$TBW\text{--}жен. = 0,14 \times (HW)^{0,64} - 0,35 \times W$$

- C. **Хьюма и Веерса⁵ (1971)**

$$TBW\text{--}муж. = (0,194786 \times H) + (0,296785 \times W) - 14,012934$$

$$TBW\text{--}жен. = (0,344547 \times H) + (0,183809 \times W) - 35,270121$$

IV. ОТДЕЛЬНЫЕ ТАБЛИЦЫ ПО СОСТАВУ ДИЕТЫ

- A. **Калий**

Табл. В.3–В.8.

- B. **Фосфор**

Табл. В.9–В.11.

¹ Gehan и George

² Dubois

³ Total body water

⁴ Watson

⁵ Hume и Weyers

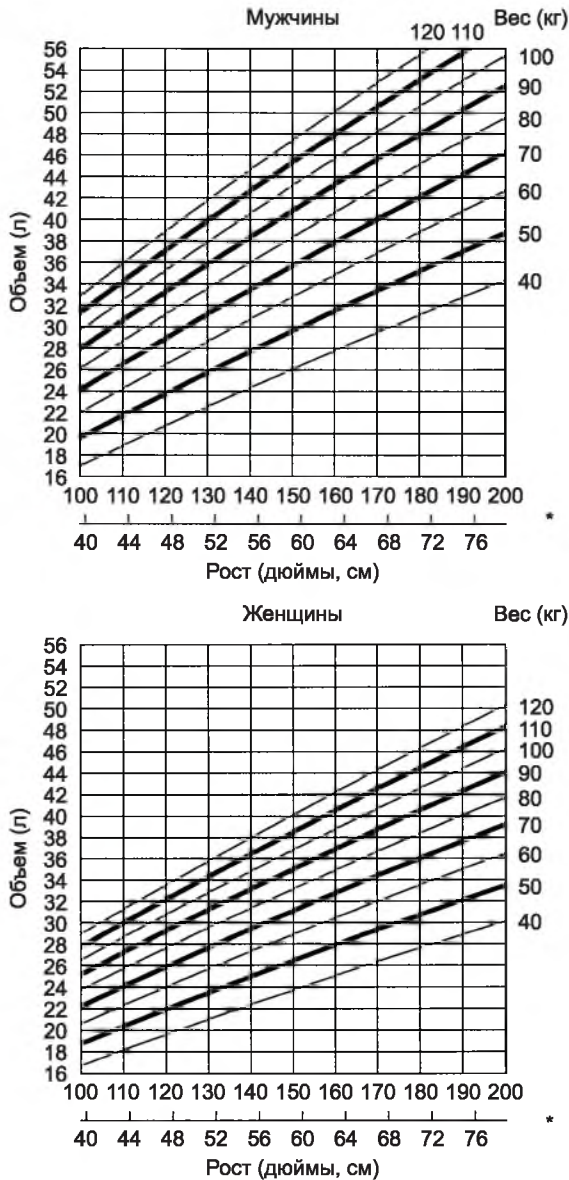


РИСУНОК В.1. Расчет объема распределения мочевины (V) у мужчин и женщин в зависимости от веса и роста. Используя номограмму, необходимо найти рост на горизонтальной оси, подняться до соответствующей линии веса и на вертикальной оси найти значение V . Для моделирования используется вес после диализа. Значение V обычно составляет 90% от антропометрической величины V , рассчитанной по уравнению Хьюма (Hume) и Веерса (Weyer), см. выше. (Перепечатано из Daugirdas JT, Depner TA. Номограммный подход к моделированию мочевины при проведении гемодиализа. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 33–40, с разрешения Elsevier.)

Таблица В.3. Содержание калия в соли, заменителях соли и пекарском порошке

Продукт	Натрий (мг на 1/4 чайной ложки)	Калий (мг на 1/4 чайной ложки)
«Без соли»	0	650
Заменитель соли Мортон	0	610
Заменитель соли Адольфа	0	600
Внесезонный заменитель соли МакКормика	0	585
Заменитель соли с алмазными кристаллами	0	550
Ко-соль	0	495
Облегченная соль Мортон	245	375
Поваренная соль	590	0
Морская соль	560	0
Нюхательная соль	390	0
«Меньше соли» (Lessalt)	310	170
Сода для выпечки	250–300	0
Пекарский порошок ^a	80	0
Глутамат натрия	125	0

^a Существует много различных видов пекарского порошка, и содержание натрия в них различно. (Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.4. Продукты с высоким содержанием калия

Продукты питания	Обычная порция	Калий	Содержание
Бананы	1 маленький, длиной 6–7 дюймов	360 мг	9,3 ммоль
Дыня	1 чашка нарезанной	420 мг	11 ммоль
Апельсиновый сок	0,5 чашки восстановленного сока	240 мг	6,1 ммоль
Чернослив	5 шт., сушеный, сырой	350 мг	8,9 ммоль
Авокадо	Сырой, 0,5 чашки, нарезан. ломтиками	350 мг	9,0 ммоль
Картофель	Запеченный, диаметром от 2,4 до 3 дюймов с кожурой	920 мг	23 ммоль
Картофель	Запеченный, диаметром от 2,4 до 3 дюймов, очищенный	510 мг	13 ммоль
Шпинат	1 чашка, в приготовленном виде	840 мг	21 ммоль
Брюссельская капуста	1 чашка, в приготовленном виде	490 мг	13 ммоль

Таблица В.4. Продукты с высоким содержанием калия (окончание)

Продукты питания	Обычная порция	Калий	Содержание
Брокколи	1 чашка соцветий, в приготовленном виде	290 мг	7,4 ммоль
Молоко	1 чашка цельного молока	350 мг	8,9 ммоль
Йогурт	1 чашка обезжиренного йогурта с разными фруктами	440 мг	11 ммоль
Сушеные бобы	1 чашка разных сортов, в приготовленном виде	880 мг	23 ммоль

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.5. Фрукты: содержание калия на порцию в 250 граммов (приблизительно 1 чашка)

мг	125–249	250–374	375–499	500–624	>625
ммоль	3,2–6,39	6,4–9,59	9,6–12,79	12,8–15,99	>16,0
Черника замороженная или консервированная	Яблоки свежие	Земляника свежая	Крыжовник свежий	Дыня мускусная свежая	
Яблоки или груши консервированные	Ананас свежий	Сливы консервированные или свежие	Помело, опунция свежие	Гуава свежая	
Мандарины консервированные	Ревень замороженный	Манго свежее	Дыня медовая свежая	Ревень свежий	
Фруктовый салат	Груши, розовые яблоки свежие	Ежевика свежая	Инжир свежий	Гуава свежая	
Клюква свежая	Вишня замороженная или консервированная	Личи свежие	Папайя свежая	Киви свежий	
	Абрикосы или персики консервированные	Вишня свежая	Абрикосы свежие	Смородина свежая	

Таблица В.5. Фрукты: содержание калия на порцию в 250 грамм (приблизительно 1 чашка) (окончание)

мг	125–249	250–374	375–499	500–624	>625
ммоль	3,2–6,39	6,4–9,59	9,6–12,79	12,8–15,99	>16,0
		Лимоны свежие	Апельсины свежие		Маракуйя свежая
		Грейпфрут свежий	Дыня касабо свежая		Бананы свежие
			Персики свежие		Авокадо свежий
			Виноград свежий		Подорожник приготовлен- ный
			Несортные яблоки свежие		Плоды хлебного дерева свежие
					Тамаринды свежие
					Хурма свежая
					Изюм
					Смородина, персики, абрикосы сушеные

Взято с сайта Nutritiondata.com, на основе базы данных USDA.

Таблица В.6. Содержание калия во фруктовых и овощных соках

Фрукты	мг на чашку (~240 мл)	ммоль на 240 мл
Клюква	195	5,0
Яблоки	275	7,0
Грейпфрут	400	10
Апельсин	465	12
Томат	500	13

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. Руководство по лечению хронической болезни почек. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.7. Содержание калия в овощах

Низкое содержание калия	Высокое содержание калия
Спаржа	Артишоки
Фасоль (зеленая или восковая)	Побеги бамбука
Капуста	Фасоль и чечевица
Морковь	Свекла
Цветная капуста	Брокколи, брюссельская капуста
Сельдерей	Китайская капуста, зелень
Кукуруза	Кольраби
Огурцы	Грибы
Баклажаны	Пастернак
Капуста листовая	Картофель (белый или сладкий)
Салат-латук	Тыква
Смешанные овощи	Брюква
Абельмош съедобный	Шпинат
Лук	Кабачок (хаббард)
Горох	Томаты
Перец	
Редис	
Ревень	
Кабачок (летний)	
Жеруха	
Водяной орех	
Цуккини	

(Модифицировано с веб-сайта Национального фонда почек США. Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.8. Содержание калия в других продуктах, кроме фруктов и овощей

Низкое содержание калия	Высокое содержание калия
Рис	Макаронные изделия и хлебцы из цельного зерна
Лапша	Злаковые, содержащие отруби
Макаронные изделия	Молоко, йогурт, сыр
Белый хлеб	Орехи и семечки
Выпечка без шоколада или фруктов с высоким содержанием калия	Некоторые отвары без соли и бульоны
Печенье без орехов или шоколада	Заменители соли

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.9. Содержание фосфора (в мг) на 1 г белка в основных продуктах, богатых белком

Содержание фосфора	Продукты и пищевая ценность
≤5,0	Яичный белок (1,4)
5,1–7,0	Треска (6,0) Цыпленок, темное мясо (6,5) Креветки (6,5)
7,1–10,0	Индейка (7,1) Говядина, вырезка (8,3) Кролик дикий (7,3) Говядина, задняя часть (8,5) Цыпленок, белое мясо (7,4) Свинина (8,9) Козье мясо (7,4) Лобстер (9,0) Ягненок, нога (7,4) Оленина, стейк из вырезки (9,1) Крабы (7,8) Тунец (консервированный) (9,2) 95% постного говяжьего фарша (7,8) 80% постной говядины (9,6) Грудинка (8,1) Пикша (10,0) Тунец, желтый плавник (8,2)

Таблица В.9. Содержание фосфора (в мг) на 1 г белка в основных продуктах, богатых белком (окончание)

Содержание фосфора	Продукты и пищевая ценность
10,1–11,9	Палтус (10,7) Домашний творог с низким содержанием жира, 2% (10,9) Лосось, выращенный на ферме (11,4)
12–14,9	Сом (13) Арахисовое масло с кусочками (13) Яйцо цельное (13,2) Краб королевский (14,5) Арахисовое масло, гомоген. (14,5)
15,0–20,0	Арахис (15) Лосось консервир. (15,8) Пятнистая фасоль (16,3) Соевые орехи (16,4) Печень говядины и курицы (17,5) Соевое молоко, нормал, необогащенное (17,9)
>20	Сыр «Чеддер» (20,6) Швейцарский сыр (21,3) Миндаль (25,3) Молоко с низким содержанием жиров, 2% (27,6) Американ. сыр (30,7) Кешью (32,3)

(Данные взяты: Пеннингтон JAT, Дуглас JS, редакторы Bowes & Church пищевых значений обычно потребляемых порций. 18-е изд. Baltimore, MD: Липпинкотт Williams & Wilkins; 2005.

Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.10. Продукты с высоким содержанием органических и неорганических фосфатов

Органические фосфаты	Неорганические фосфаты
Молочные продукты	<i>Напитки</i>
Орехи и семечки	«Кола», газированные напитки, некоторые фруктовые пунши, охлажденный чай в пластиковых бутылках, фруктовые напитки в пластиковых бутылках, некоторые энергетические напитки, диетические коктейли, кофейные напитки в бутылках, жидкие сливки без молока
Шоколад	<i>Обработанное мясо</i>
Мясо	«Улучшенные» мясные продукты (копчености), маринованная замороженная индейка, колбасные изделия, готовые мясные обеды, рубленый фарш (куриные нагетсы), хот-доги
Рыба	<i>Молочные продукты с добавками</i>
Яйца	Плавленные сырные продукты, молочные продукты, стущенное молоко, пудинги, взбитые сливки
Бобовые (соя, фасоль, арахис, горох, чечевица)	<i>Продукты с добавлением фосфата кальция</i>
Цельнозерновые крупы	Соки, каши зерновые на завтрак, завтраки в барах, «протеиновые» батончики, горячие каши «быстрого приготовления», минеральные добавки <i>Охлажденные и замороженные кондитерские изделия</i> Булочки, рогалики, печенье, торты, датский сырный пирог <i>Фосфат кальция или магния в витаминах или минеральных добавках, рекомендуемых при остеопорозе</i>

(Данные из Мерфи-Gutekunst L. Скрытое содержание фосфора в популярных напитках: Часть 1. J Ren Nutr. 2005; 15: e1–e6.

Мерфи-Gutekunst L, Barnes K. Скрытое содержание фосфора в завтраках: Часть 2. J Ren Nutr. 2005; 15: e1–e6. Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Таблица В.11. Иные продукты и пищевые добавки

Компания	Продукт и анализ продукта
Питание «Росс» www.abbottnutrition.com	Суплена На 8 унций можно: 452 калории 185 мг натрия 106 г белка 165 мг фосфора 265 мг калия
Питание «Нестле» www.nestlenutritionstore.com	Бенекалории На 1,5 унции в коробке 330 калорий 15 мг натрия 7 г белка 55 мг фосфора 0 мг калия
Продукты «Энерджи» www.ener-g.com	Все сорта хлеба с низким содержанием белка, макаронные изделия, мука, крупы и яичные продукты Доступны в магазинах и на Web-сайтах
Корпорация «Мед Диет» www.med-diet.com	Предлагает хлеб с низким содержанием белка, печенье, смеси для выпечки и приправы Доступны только on-line
Магазины низкобелковых продуктов «Мадди» www.dietforlife.com	Все виды легких закусок с низким содержанием белка, крупы и кондитерские изделия Доступны только on-line
Продукты «Камбрук» www.cambrookefoods.com	Предлагает хлеб с низким содержанием белка, макаронные изделия, мясные продукты и сырные продукты Доступны только on-line

(Воспроизведено с разрешения Daugirdas JT. *Руководство по лечению хронической болезни почек*. Филадельфия, Пенсильвания. Lippincott Williams и Wilkins; 2011.)

Кинетическое моделирование мочевины

- I. **ВЫЧИСЛЕНИЕ КЛИРЕНСА ВОДНОЙ ЧАСТИ КРОВИ ДИАЛИЗАТОРА ИСХОДЯ ИЗ K_0A , Q_b и Q_d** (эффективность диализатора, скорость кровотока и скорость диализирующего раствора).

Шаг 1. Рассчитать K_0A *in vivo* на основании заявленного производителем K_0A *in vitro*.

$$K_0A \text{ in vivo} = 0,574 \times K_0A \text{ in vitro}.$$

Шаг 2. Скорректировать K_0A *in vivo*, если скорость потока диализатора <500 мл/мин (в связи со снижением проникновения диализирующего раствора сквозь мембрану диализатора). В настоящее время нет необходимости проводить корректировку для $Q_d > 500$ мл/мин, так как производители усовершенствовали проницаемость мембраны при высокой скорости потока диализирующего раствора. При $Q_d < 500$ мл/мин применяют формулу, представленную ниже, однако следует помнить, что при $Q_d < 350$ мл/мин K_0A понижается еще больше. Таким образом, в уравнении невозможно учесть снижение K_0A при очень низких значениях Q_d .

$$K_0A \text{ in vivo} = K_0A \text{ in vivo} \times (1 + 0,0549 \times (Q_d - 500)/300).$$

Шаг 3. Рассчитать диффузионный водный клиренс по крови (K_{difw}) по вычисленному K_0A *in vivo*, Q_b и Q_d .

$$Z = \exp [K_0A / (0,86 \times Q_b) \times (1 - 0,86 \times Q_b / Q_d)],$$

$$K_{difw} = 0,86 \times Q_b \times (Z - 1) / (Z - 0,86 \times Q_b / Q_d).$$

Шаг 4. Прибавить конвективный клиренс к диффузионному клиренсу и рассчитать клиренс диализатора (K_d).

$$Q_f = W_{tloss} \text{ (kg)} \times 1000 / TD_{\text{мин}},$$

$$K_d = [1 - Q_f / (0,86 \times Q_b)] \times K_{difw} + Q_f,$$

где Q_f – скорость ультрафильтрации мл/мин; W_{tloss} (kg) – удаляемое количество жидкости (кг); K_d – клиренс диализатора.

В шаге 4 значение Q_f в мл/мин положительное, т. е. >0.

На рис. 3.6 показаны значения, полученные при вычислении по вышеприведенным уравнениям. Уровень ультрафильтрации (Q_f) 11,7 мл/мин (приблизительно 2,8 л удаляемой жидкости за 4-часовой сеанс). Предполагается, что скорость кровотока по горизонтальной оси на рис. 3.6 является актуальной скоростью кровотока, и она не уменьшалась за счет спадения насосного сегмента артериальной магистрали при выраженном отрицательном давлении перед помпой крови.

II. КАК РАССЧИТАТЬ СТАНДАРТНЫЙ Kt/V (stdKt/V). Kt/V – мл в мин/мл.

Это можно сделать, используя программу кинетического моделирования мочевины, такую как Solute Solver, которая доступна бесплатно для некоммерческих организаций (Daugirdas, 2012), или с помощью веб-калькуляторов на HDCN (см. веб-ссылки). Упрощенный подход с использованием оценки уравнений также можно выполнять следующим образом.

Шаг 1. Рассчитать spKt/V.

Это можно сделать, используя уравнение Kt/V Даугирдаса из главы 3, подставляя в него значения коэффициента снижения мочевины (URR), изменение веса и время диализа или используя номограмму на основании этого уравнения с рис. 3.14. Если применяется программа ГД, отличная от трехразовой в неделю, можно вычислить коэффициент генерации мочевины по уравнению Даугирдаса Kt/V с коррекцией на частоту диализа и междиализный интервал (Daugirdas, 2013). И наконец, spKt/V можно рассчитать, используя калькулятор кинетического моделирования мочевины.

Шаг 2. Рассчитать eKt/V.

Можно использовать модифицированное уравнение Татерсол¹ из главы 3.

Шаг 3. Вычислить стандартный Kt/V с фиксированным объемом по уравнению Лейпольд².

$$S = \frac{10\,080 \frac{1 - e^{-eKt/V}}{t}}{\frac{1 - e^{-eKt/V}}{eKt/V} + \frac{10\,080}{N \times t}},$$

где S = фиксированный объем stdKt/V; eKt/V = эквивилиброванный Kt/V; N = количество процедур в неделю; t = длительность процедуры в минутах.

Шаг 4. Скорректировать stdKt/V с фиксированным объемом (S) на объем ультрафильтрации с помощью уравнения FHN (Frequent Hemodialysis Network (Daugirdas, 2010c).

$$\text{stdKt/V} = S/[1 - (0,74/F) \times \text{UF\_week/V}],$$

где S – упрощенный, фиксированный объем из уравнений Leypoldt, F – частота диализов (количество процедур в неделю), UF-week – средняя в неделю междиализная прибавка жидкости в литрах и V – объем распределения мочевины, который принимается за 90% от объема жидкости по формуле Watson.

Пример: S = 20, F = 3 раза в неделю, UF = 10 л, V = 35 л.

$$\begin{aligned} \text{stdKt/V} &= 2,0/[1 - (0,74/3,0) \times 10/35] \\ &= 2,0/(1 - 0,247 \times 0,286) \\ &= 2,0/(1 - 0,070) \\ &= 2,0/0,93 = 2,15 \end{aligned}$$

Таким образом, после поправки на объем stdKt/V получается 2,15 вместо 2,0. Устаревшее минимальное значение stdKt/V, согласно KDOQI 2006 г., было рав-

¹ Tattersall

² Leypoldt

но 2,0. На самом деле оно должно быть равным 2,15 при использовании скорректированного на объем stdKt/V , поскольку именно это значение stdKt/V ближе соотносится с stdKt/V , рассчитанному по кинетическому моделированию мочевины. (Daugirdas, 2010c).

III. КАК РАССЧИТАТЬ НОРМАЛИЗОВАННЫЙ НА ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА ИНДЕКС stdKt/V .

Шаг 1. Рассчитать среднее соотношение V/S для населения вашего региона, где V – общая вода тела, рассчитанная по уравнению Ватсона³, а S – площадь поверхности тела из уравнений Гехана и Джорджа⁴ или уравнения Дюбуа⁵ (приведены в Приложении В). Назовем эту переменную M . Для популяции в США эта величина около 20,0 у взрослых, при расчете V по Ватсону и S по Дюбуа (Ramirez, 2012). У детей этот коэффициент около 17,5 при расчете V по уравнению Morgenstern и S по уравнению Гехана и Джорджа (Daugirdas, 2010b).

M = соотношение V/S .

Шаг 2. Вычислить SAN^6 для конкретного пациента. Рассчитать V и S по тому же уравнению, что и M . Коэффициент пересчета будет $(V/S)/M$.

$\text{SAN-stdKt}/V = (V/S)/M \times \text{stdKt}/V$.

Дополнительную информацию см. Ramirez (2010). Значение целевого индекса $\text{SAN-stdKt}/V$ пока опирается на мнения специалистов. Вероятно, минимальным значением следует считать 2,2. Значения 2,5 и 2,4 были приняты как средние в исследовании НЕМО для женщин в группе с высокой дозой диализа и мужчин в группе со стандартной дозой соответственно (Daugirdas, 2010a).

Ссылки и рекомендуемая литература

- Daugirdas JT, et al. Solute-solver: a Web-based tool for modeling urea kinetics for a broad range of hemodialysis schedules in multiple patients. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 798–809.
- Daugirdas JT, et al. Can rescaling dose of dialysis to body surface area in the HEMO study explain the different responses to dose in women versus men? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010a; 5: 1628–1636.
- Daugirdas JT, et al. Dose of dialysis based on body surface area is markedly less in younger children than in older adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010b; 5: 821–827.
- Daugirdas JT, et al. Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int.* 2010c; 77: 637–644.
- Daugirdas JT, et al. FHN Trial Group. Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. *Nephrol Dial Transpl.* 2013; 28: 2156–2160.
- Daugirdas JT. Dialysis dosing for chronic hemodialysis: beyond Kt/V. *Semin Dial.* 2014; 27: 98–107.
- Depner TA, et al. Dialyzer performance in the HEMO study: *in vivo* K_0A and true blood flow determined from a model of cross-dialyzer urea extraction. *ASAIO J.* 2004; 50: 85–93.
- Leygoldt JK, et al. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial.* 2004; 17: 142–145.
- Ramirez SP, et al. Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sexspecific patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1977–1987.

Интернет-ссылки

Solute solver: <http://www.ureakinetics.org> (suggest that users start with the «lite» version).
For an stdKt/V calculator see <http://www.hdcn.com/calcf/ley.htm>. Accessed 7 July 2014.

³ Watson

⁴ Gehan и George

⁵ Dubois

⁶ SAN – surface-area normalized

Молекулярные массы и таблицы перевода

I. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ (ММ) ИЗБРАННЫХ ВЕЩЕСТВ

Таблица D.1. Молекулярные массы

Вещество	ММ
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	180
Альбумин	68 000
β_2 -микроглобулин	11 600
Холестерин	386
Креатинин	113
Глюкозы моногидрат (Декстроза)	198
Этанол	46
Этиленгликоль	62
Глюкоза	180
Гемоглобин	68 800
Изопропиловый спирт (изопропанол)	60
Легкие цепи	23 000
Литий	7
Метанол	32
Миоглобин	17 800
Паратиреоидный гормон	9500
Фенобарбитал	232
Теofilлин	180
Триглицериды	886
Мочевина	60
Азот мочевины (азот мочевины крови [АМК] или азот мочевины сыворотки [АМС])	28
Ванкомицин	1486
Витамин B ₁₂	1355
Витамин D ₃ (25-D ₃)	402

II. КОНВЕРТАЦИЯ МЕЖДУ ВЕСОМ, ВАЛЕНТНОСТЬЮ И МОЛЯРНОСТЬЮ

А. Количество мг в 1 мЭкв или 1 ммоль вещества

Вещество	1 мЭкв	1 ммоль
Na ⁺	23	23
K ⁺	39	39
Ca ²⁺	20	40
Mg ²⁺	12	24
Li ⁺	7	7
HCO ₃ ⁻	61	61
Cl ⁻	35,5	35,5
N (азот)		14
P (фосфор)		31
C (углерод)		12

В. Перевод миллиграммов в мЭкв или ммоль

1. Натрий, калий, хлориды, бикарбонат

1 г NaCl	= 1000 мг/(23 + 35,5) мг
	= 17 мЭкв или ммоль Na ⁺
1 г Na ⁺	= 1000 мг/23 мг
	= 43 мЭкв или ммоль Na ⁺
1 г KCl	= 1000 мг/74,5 мг
	= 14 мЭкв или ммоль K ⁺
1 г K ⁺	= 1000 мг/39 мг
	= 26 мЭкв или ммоль K ⁺
1 г NaHCO ₃	= 1000 мг/84 мг
	= 12 мЭкв или ммоль Na ⁺
	= 12 мЭкв или ммоль HCO ₃

2. Кальций (мг/дл в ммоль/л)

	= 10 мг/дл
	= 100 мг/л
	= 100/20 ммоль/л, начиная с 20 мг = 1 мЭкв
	= 5 мЭкв/л
	= 5/2 ммоль/л, начиная с 2 мЭкв = 1 ммоль
	= 2,5 ммоль/л

3. Магний (мг/дл в ммоль/л)

	= 2,4 мг/дл
	= 24 мг/л
	= 24/12 мЭкв/л, начиная с 12 мг = 1 мЭкв
	= 2 мЭкв/л
	= 2/2 ммоль/л, начиная с 2 мЭкв = 1 ммоль
	= 1 ммоль/л

4. Фосфор (P) (мг/дл в ммоль/л)

	= 2,5 в 4 мг/дл
	= 25 в 40 мг/л
	= (25/31 to 40/31) ммоль/л, начиная с 1 ммоль P = 31 мг
	= 0,8 to 1,3 ммоль/л

Поскольку значения P, выраженные в мЭкв/л, изменяются с изменением рН, единицы мЭкв/л обычно не используются в клинической практике.