

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ТА
РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА
ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка 6 курсу, 611 М групи
Долга Тетяна Борисівна

Керівник:

д.б.н., професор **Копильчук Г.П.**

*До захисту допущено
на засіданні кафедри*

протокол № _____ від _____ 2024 р.

Зав. кафедрою _____ проф. Копильчук Г.П.

Чернівці – 2024

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена аналізу показників клінічного та біохімічного дослідження крові при розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із нефропатією на програмному гемодіалізі. У кваліфікаційній науковій роботі проаналізовано показники концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові, вмісту еритропоетину, рівня сечовини та креатиніну, концентрації загального протеїну та альбуміну в сироватці крові, а також рівня натрію та передсердного натрійуретичного пептиду.

Встановлено, що характерною ознакою хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, є розвиток анемії, що супроводжується зниженням концентрації загального гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові внаслідок їх уповільненого синтезу, що підтверджується зниженням рівня еритропоетину. Перебіг діабетичної ХХН призводить до розвитку важкої форми анемічного синдрому.

Порушення азотовидільної функції нирок у хворих на програмному гемодіалізі характеризується зростання рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові та є незалежним маркером зниження клубочкової фільтрації. Термінальна стадія ниркової недостатності у хворих із хронічним гломерулонефритом та діабетичною нефропатією, які перебувають на програмному гемодіалізі, характеризується розвитком гіпопротеїнемії внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові (гіпоальбумінемія).

Виражена гіпернатріємія та підвищена концентрація натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) виступають як одні з ключових факторів прогресування серцево-судинних ускладнень у хворих із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі.

Ключові слова: анемія, еритропоетин, сечовина, креатинін, гіпоальбумінемія, натрій, передсердний натрійуретичний пептид, гемодіаліз

ABSTRACT

The master's thesis focuses on analyzing of the indicators of clinical and biochemical blood research in the development of cardiovascular complications in patients with nephropathy undergoing maintenance hemodialysis.

It has been determined that a distinctive trait of patients undergoing maintenance hemodialysis is the development of anemia, accompanied by a decrease in total hemoglobin concentration and red blood cell count in the blood due to their reduced synthesis, which is confirmed by a decrease in erythropoietin levels. The course of diabetic chronic kidney disease (CKD) leads to the development of a severe form of anemic syndrome.

The impairment of the nitrogen-excreting function of the kidneys in patients undergoing maintenance hemodialysis, is characterized by an increase in serum urea and creatinine levels and serves as an independent marker of decreased glomerular filtration. The terminal stage of renal failure in individuals diagnosed with chronic glomerulonephritis or diabetic nephropathy undergoing maintenance hemodialysis is characterized by the development of hypoproteinemia due to a reduction in albumin levels in blood serum (hypoalbuminemia).

Pronounced hypernatremia and elevated concentrations of natriuretic peptide (NT-proBNP) are among the key factors in the progression of cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy undergoing maintenance hemodialysis.

Key words: anemia, erythropoietin, urea, creatinine, hypoalbuminemia, sodium, atrial natriuretic peptide, hemodialysis

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т.Б. Долга

(підпис)

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

ГД – гемодіаліз

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЗНТ – замісна ниркова терапія

МБГ – маринобуфагенін

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТМАО – триметиламін-N-оксидаза

ХГ – хронічний гломерулонефрит

ТНН – термінальна стадія ниркової недостатності

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Хронічне запалення як дезадаптивна реакції при нефропатії.....	8
1.2. Розвиток оксидативного стресу при гемодіалізі.....	10
1.3. Серцево-судинні зміни у хворих з уремією.....	13
1.4. Збереження залишкової функції нирок у хворих на гемодіалізі.....	19
1.5. Модифіковані фактори погіршення стану пацієнтів з гемодіалізом.....	22
1.5.1. Фактори, не пов'язані з діалізом.....	22
1.5.2. Фактори, пов'язані з діалізом.....	24
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	27
2.1. Об'єкти та методи досліджень.....	27
2.2. Загальний аналіз крові.....	27
2.3. Біохімічний аналіз крові.....	28
2.4. Визначення рівня еритропоєтину.....	28
2.5. Визначення вмісту креатиніну в крові.....	30
2.6. Визначення вмісту сечовини в крові.....	30
2.7. Визначення вмісту загального білка в крові.....	31
2.8. Визначення вмісту натрію в крові.....	31
2.9. Визначення рівня передсердного натрійуретичного пептиду.....	31
2.10. Статистичні методи аналізу.....	33
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	34
ВИСНОВКИ	51

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52
ДОДАТКИ.....	61

ВСТУП

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) стає все більш поширеним станом, що вражає 10–12 % населення. У нормальних умовах запалення є захисною і фізіологічною реакцією на різні шкідливі подразники. Однак при деяких хронічних виснажливих розладах, таких як хронічна хвороба нирок, запалення стає дезадаптивним, неконтрольованим і стійким. Протягом майже 20 років системне стійке запалення визнано основним фактором уремичного фенотипу (таких як серцево-судинні захворювання, втрата білкової енергії, депресія, остеопороз і слабкість), а також предиктором серцево-судинної та загальної смертності [1].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина смертності у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТНН) на гемодіалізі (ГД) [2]. Вони наявні у > 50% хворих, які перебувають на діалізі. Науковці пов'язують це з гіпертрофією шлуночків, а також із нетрадиційними факторами ризику, такими як хронічне перевантаження об'ємом, анемія, запалення, окислювальний стрес, хронічне захворювання нирок – розлад мінерального складу кісткової тканини та інші аспекти «уремичного середовища» [3].

Оскільки ТНН часто є наслідком гіпертонії та цукрового діабету, вважається, що підвищений ризик серцево-судинних захворювань у цих пацієнтів є результатом основних захворювань. Тим не менш, з'ясовано, що ТНН є ключовим чинником ризику серцево-судинних захворювань незалежно від гіпертонії та цукрового діабету [4].

Зміни серцево-судинної системи, вторинні по відношенню до дисфункції нирок, у тому числі перевантаження рідиною, уремична кардіоміопатія, вторинний гіперпаратиреоз, анемія, зміна метаболізму ліпідів і накопичення уремичних токсинів, що походять із кишкової мікробіоти, таких як триметиламін-N-оксидаза, сприяють високому ризику ССЗ при хронічній нирковій недостатності. Крім того, звичайний гемодіаліз сам по собі створює навантаження на міо-

кард і шкодить і без того порушеній серцево-судинній системі у пацієнтів з уремією [5].

Кілька факторів можуть бути відповідальними за підвищення серцево-судинної смертності у пацієнтів, які перебувають на діалізі, але перевантаження натрієм і об'ємом вважаються одними з основних механізмів цього зв'язку. У пацієнтів із ТНН нирки не здатні підтримувати гомеостаз натрію та води [6].

Пацієнти, які проходять гемодіаліз, зазвичай відвідують діалізні центри 2-3 рази в тиждень, час сеансу становить 3-4 години. Через переривчастий характер режиму гемодіалізу тричі на тиждень надмірне міждіалітичне збільшення ваги і, як наслідок, надмірна інтрадіалітична втрата ваги становлять циклічний серцево-судинний стрес. Накопичення натрію та об'єму неминуче є більшими протягом 3-денного міждіалізного інтервалу, що підвищує рівні артеріального тиску до діалізу. Гіперволемія також є частим станом у пацієнтів на перитонеальному діалізі, і, незважаючи на більш постійний характер, надлишок об'єму не відрізняється від ГД [7].

За даними літератури [8], у США є понад 675 тис. пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, що коштує системі *Medicare* понад 32 млрд. доларів щорічно. Існує понад 400 тис. пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, і, незважаючи на прогрес у лікуванні, показники госпіталізації та смертності залишаються високими, а якість життя – низькою. Більше половини всіх смертей спричинені ССЗ, причому лише аритмії та зупинка серця є причиною 38% смертей.

В останні роки в Україні також зростає кількість хворих, яким необхідна спеціалізована нефрологічна допомога (на 1 млн населення – 250 хворих з ХНН V стадії). Оскільки у світі не існує принципово нових профілактичних методів попередження розвитку захворювань нирок або альтернативної замісної терапії, гемодіаліз – найбільш популярний та поширений метод позаниркового очищення крові. Слід зазначити, що в середньому вік «діалізних пацієнтів» у Європі становить 64 роки, а в Україні – 42 роки [9].

Мета роботи – проаналізувати клініко-лабораторні та біохімічні показники серцево-судинного ризику в хворих із нефропатією на програмному гемодіалізі.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хронічне запалення як дезадаптивна реакція при нефропатії

Серед особливих ознак, які демонструють пацієнти з ХНН, хронічне запалення відіграє ключову роль. Хронічний запальний статус виявляється у значної частини цієї популяції, причому зростаюча поширеність супроводжує зниження функції нирок. Згідно з різними дослідженнями, більше половини пацієнтів із ХНН третьої або вищих стадій мають підвищений рівень С-реактивного білка, з ще більшою поширеністю у пацієнтів, які перебувають на діалізі. У цій групі пацієнтів системне запалення пов'язане з несприятливими наслідками, включаючи низьку якість життя та підвищену смертність через ССЗ та інфекційні ускладнення, які, у свою чергу, пов'язані зі станом набутої імунної дисфункції, остеопорозом, депресією, метаболічними та харчовими розладами, що призводить до білково-енергетичної недостатності. Серед великої кількості запальних біомаркерів інтерлейкін (IL)-6, здається, є найбільш надійним предиктором супутньої патології та результату ХНН. Нові дані підтверджують думку про те, що постійне запалення як частина підвищеного алоstaticкого навантаження відіграє важливу роль у передчасному старінні фенотипу, який розвивається при зниженні функції нирок [10].

Патофізіологія, пов'язана з розвитком хронічного запалення при ХНН, ще не повністю з'ясована; однак, це було описано як наслідок багатофакторної етіології із взаємодією з низкою факторів, які виникають в уремічному середовищі. До них належать:

- ✓ екзогенні фактори, зокрема, діалізні мембрани та центральні венозні катетери;
- ✓ клітинні фактори, такі як окислювальний стрес і клітинне старіння;
- ✓ тканинні фактори (гіпоксія, перевантаження рідиною та натрієм);
- ✓ мікробні фактори, зокрема, імунна дисфункція та дисбактеріоз кишечника; і
- ✓ утримання уремічних токсинів, таких як індоксилсульфат, кінцеві продукти розширеного глікування та частинки кальціопротеїну.

Описані фактори включають не лише зниження швидкості клубочкової фільтрації та шкідливу дію утриманих уремичних токсинів, але вони також взаємодіють із декількома ускладненнями, які зазвичай присутні у цієї групи пацієнтів, такими як супутні захворювання, гострі захворювання, що накладаються, генетична схильність та терапевтичні втручання, включаючи процедуру діалізу саму по собі [11].

Серед різних супутніх захворювань слід звернути особливу увагу на внесок глибоких змін кишкової мікробної флори (званих дисбактеріозом), які зазвичай виявляються при ХХН. Взаємна взаємодія між кишковою мікробіотою та нирками була визнана під терміном «вісь кишечник–нирка». Висока концентрація аміаку, відповідальна за зниження рН у шлунково-кишковому тракті, тривалий транзит через товсту кишку, харчові обмеження, що призводять до зменшення споживання клітковини, перевантаження рідиною та ліки (такі як зв'язуючі фосфати, інгібітори протонної помпи, зв'язуючі речовини калію, пероральні препарати заліза та антибіотики) є лише кількома з численних факторів, які можуть лежати в основі зміненого складу кишкової мікробіоти у пацієнтів з уремією. У літературі є переконливі дані про зв'язок між системним запаленням і дисбактеріозом кишечника в уремичному середовищі [12, 13].

Важливо розуміти, що призводить до постійної активації запалення; фізіологічний процес, який у короткостроковій перспективі приносить користь, але при постійній активації сприяє ряду ускладнень. Дійсно, запальний процес є захисним фізіологічним механізмом у захисті організму від інфекцій, реакції відновлення тканин, адаптації до стресу та відновлення гомеостатичного стану. Контрольована запальна реакція приносить користь організму-господарю завдяки викоріненню шкідливих подразників і ініціації процесу загоєння в тканині; але це також може стати шкідливим, якщо його дерегулювати. Фактично, патологічний потенціал запалення є безпрецедентним для фізіологічного процесу та поширеним явищем у багатьох хронічних захворюваннях [1].

Висловлено припущення, що за певних умов, крім інфекції та пошкодження тканини, запалення, ймовірно, може діяти як адаптивна відповідь на збій у функціонуванні тканин або гомеостатичний дисбаланс з метою відновлення гомеостазу. У цьому сенсі адаптивна зміна часто забезпечує короткострокові вигоди; однак у хронічній фазі може стати дезадаптивною реакцією, прикладом чого є тривале зниження чутливості скелетних м'язів до інсуліну, ендотеліальна дисфункція або плоскоклітинна метаплазія респіраторного епітелію, що може бути наслідком тривалого запалення. Дійсно, викликані адаптаційні зміни зазвичай відбуваються за рахунок багатьох інших фізіологічних процесів і, отже, не можуть підтримуватися без несприятливих побічних ефектів, викликаних зниженням функцій. Вважається, що за таких умов постійне запалення сприяє нескінченній кількості ускладнень, включаючи артеріосклероз, атеросклероз, остеопороз, слабкість, білково-енергетичну недостатність, діабет, рак і депресію, що, здається, стосується хронічного запального процесу, який супроводжує ХХН [14].

Запальний статус і тривалість гемодіалізу були визначені як детермінанти загальної життєдіяльності у пацієнтів із ГД зі стабільною підтримкою, а F2-ізопростани, добре відомі маркери оксидативного стресу, були незалежно пов'язані з рівнем С-реактивного білка у пацієнтів з ГД. Точні патофізіологічні механізми, які знаходяться в основі зв'язку між оксидативним стресом, запаленням і ендотеліальною дисфункцією у пацієнтів з ТНН, ще не з'ясовані, хоча припускають, що активація нейтрофілів, секреція мієлопероксидази та дисрегуляція системи NO є факторами, які пов'язують ці розлади [15].

1.2. Розвиток оксидативного стресу при гемодіалізі

Зростає кількість доказів того, що пацієнти з ХХН характеризуються посиленням оксидативним стресом навіть на ранніх стадіях. Оксидативний стрес збільшується на пізніх стадіях ХХН і стає важчим у хворих із ТНН, які отримують підтримуючу терапію. Показано, що наявність оксидативного

стресу може викликати різкі зміни в нормальній нирці, подібні до тих, що спостерігаються при ХХН. Молекули окислювачів зумовлюють прогресуюче пошкодження нирок, сприяючи нирковій ішемії, викликаючи пошкодження клубочків, загибель клітин та стимулюючи важкий запальний процес. Крім того, оксидативний стрес є головним фактором кількох станів, які сприяють розвитку ХХН. Так, діабет, гіпертонія та атеросклероз опосередковано зумовлюють прогресування ураження нирок [16].

При нирковій недостатності може спостерігатися накопичення АФК або зниження антиоксидантних систем. Зокрема, накопичення АФК, особливо супероксиду, призводить до інактивації та дефіциту NO, який є критичним антиоксидантом, що захищає функцію нирок шляхом збільшення ниркового кровотоку, підвищення тиску натрійурезу, регуляції тубулогломерулярної функції та збереження гомеостазу рідини та електролітів. Дефіцит NO і високі рівні O_2^- в плазмі вважаються критичними промоторами оксидативного стресу. Кілька досліджень *in vivo* підкреслили, що ХХН є станом дефіциту NO:

- ✓ моделі тварин з гіпертензією показали підвищення рівня O_2^- в ендотелії та нирках;
- ✓ у тварин з дефіцитом NO розвивалася затримка солі, гіпертензія, альбумінурія та гломерулосклероз;
- ✓ пероральний прийом молекули-попередника NO L-аргініну у щурів з нефректомією підвищив передбачувану швидкість клубочкової фільтрації і покращив функцію клубочків [17].

Chen et al. показали, що плазмові рівні O_2^- були значно підвищені у пацієнтів, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі, порівняно зі здоровими пацієнтами. У багатьох дослідженнях зроблено висновок, що дефіцит NO внаслідок інактивації O_2^- або зниження виробництва NO нирками сприяє прогресуванню ХХН.

Yilmaz et al. показали, що еритроцити у пацієнтів на ранніх (1-2) стадіях ХХН демонструють покращений статус оксидативного стресу порівняно зі

здоровими суб'єктами. Про подібні результати повідомили Terawaki et al. У когорті з 55 пацієнтів, які не перебували на діалізі, з різним ступенем порушення функції нирок (середня ШКФ 50 мл/хв) рівень окисленого альбуміну в плазмі прогресивно збільшувався разом із погіршенням ХХН [18].

У багатофакторній регресійній моделі концентрація окисленого альбуміну в плазмі незалежно і сильно обернено корелювала з ШКФ. В іншому крос-секційному дослідженні біомаркери окислативного стресу, такі як рівні 8-ізопростанів у плазмі крові та загальна антиоксидантна здатність сироватки, поступово збільшувалися разом із погіршенням функції нирок у пацієнтів із ХХН 1–4 стадій, а ШКФ була сильним і незалежним предиктором [19]. Однак ці результати не збігаються з висновками Oberg et al. які повідомили про відсутність кореляції між рівнями F2-ізопростану та ШКФ у когорті з 60 пацієнтів із ХХН середнього та прогресуючого ступеня (стадії 3–5) [18].

Інше проспективне когортне дослідження оцінювало зміни кількох маркерів окислативного стресу і запалення до та після трансплантації нирки у 19 пацієнтів. Рівні фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, F2-ізопростанів і білкових карбонілів були значно підвищені порівняно зі здоровими особами контролю до трансплантації та різко зменшувалися після трансплантації нирки. Таким чином, автори припустили, що відновлення функції нирки за допомогою трансплантації нирки може зіграти ключову роль у пригніченні хронічного запалення та окислативного стресу за підтримуючої замісної ниркової терапії [20].

Змінені харчові обмеження та переваги можуть посилити виснаження антиоксидантних захисних механізмів, таких як низькі рівні вітамінів С і Е (головним чином через обмеження овочів і фруктів, неправильне харчування та втрату вітамінів під час процедури ГД), знижений рівень селену та знижена функція механізму поглинання відновленого глутатіону (GSH). Більше того, було продемонстровано кілька факторів, що прискорюють прооксидантну активність у цій групі пацієнтів, включаючи хронічний надмірний запальний статус ХХН, уремію, інші типові характеристики пацієнтів із нефропа-

тією (такі як гіпертонія, діабет, ожиріння, дисліпідемія, похилий вік, і посилена кальцифікація судин), а також фактори, пов'язані з процедурою ГД як такої [21].

Під час ГД вплив крові на мембрани діалізатора та діалізату викликає активацію факторів комплементу, тромбоцитів і поліморфноядерних білих кров'яних тілець (PMN), а згодом і виробництво АФК протягом кількох хвилин після початку сеансів ГД. Повідомлялося, що стимуляція PMN є значущим біомаркером оксидативного стресу, який прогресивно збільшується разом зі стадіями ХХН і є більш вираженим при ГД [22]. Maher et al. повідомили, що протягом 30 хвилин після початку ГД кількість продуктів перекисного окислення ліпідів збільшується, і припустили, що патофізіологічними механізмами, які лежать в основі цих ефектів, може бути активація фактора комплементу або продукція вільних жирних кислот, індукована гепарином [23].

1.3. Серцево-судинні зміни у хворих з уремією

Існує багато змін, пов'язаних із дисфункцією нирок, які сприяють патофізіології кардіоренального синдрому типу 4, включаючи перевантаження рідиною, уремічну кардіоміопатію, вторинний гіперпаратиреоз та анемію. Проте унікальна фізіологія серцево-судинних аномалій у пацієнтів, які перебувають на діалізі, залишається недостатньо вивченою. Деякі нещодавно відомі фактори, включаючи змінений метаболізм ліпідів і накопичення уремічних токсинів, що походять із кишкової мікробіоти, таких як триметиламін-N-оксидаза (ТМАО), також впливають на серцево-судинну функцію на тлі ниркової недостатності.

Анемія. Анемія, поширене ускладнення ниркової недостатності в основному через дефіцит еритропоетину, є незалежним фактором ризику несприятливого серцево-судинного результату у пацієнтів, які отримують ЗНТ. З Реакція на хронічно низький вміст кисню в артеріях, включаючи збільшення серцевого викиду та гіпертрофію лівого шлуночка, може бути дезадаптивною в умовах уремії. Анемія також сприяє ішемії серця через поєднання зниженої

доставки кисню та атеросклерозу, пов'язаного з ендотеліальною дисфункцією [24].

Крім впливу на серце, анемія також сприяє дисфункції судин. Результуюче зниження напруги зсуву анемії сприяє ендотеліальній дисфункції шляхом зміни сигналізації в ендотелії. Варіабельність гемоглобіну також пов'язана з товщиною інтими-медіа сонної артерії у пацієнтів, які постійно перебувають на гемодіалізі. Примітно, що хоча еритропоетинстимулюючі агенти (ESA) ефективно підвищують рівень гемоглобіну, більш високі дози та високі цілі контролю гематокриту не продемонстрували переваг у смертності в кількох дослідженнях [25].

Тромбоз. Набуті внутрішні аномалії тромбоцитів, що призводять до зміненого рекрутування тромбоцитів на субендотеліальну поверхню, неодноразово описувалися в популяції ХХН. Анемія та її зв'язок з ендотеліальною дисфункцією, описані раніше, також відіграють роль у патології гемостазу у пацієнтів з нирковою недостатністю. Тромбоцити у пацієнтів із ТНН мають знижений вміст серотоніну в гранулах і порушують індуковане тромбіном вивільнення АТФ. Пацієнти з ТНН одночасно мають підвищений ризик кровотечі та знаходяться в протромботичному стані, використовуючи антитромботичні агенти в популяційному комплексі термінальною стадією ниркової недостатності з незначною кількістю клінічних доказів для підтримки рішень щодо терапії [26].

Васкулопатія. У пацієнтів з уремією переважають як атеросклероз, так і артеріосклероз. Атеросклероз характеризується утворенням бляшок в артеріях середнього розміру, тоді як артеріосклероз характеризується дифузною кальцифікацією та розширенням медіального шару аорти та великих гілок. У пацієнтів з уремією гіперпаратиреоз, вторинний до порушень гомеостазу кальцію, фосфату, фактора росту фібробластів і вітаміну D у пацієнтів із ХХН, призводить до потовщення кровеносних судин [27]. Гіпертонія також сприяє васкулопатії. Анемія також сприяє васкулопатії, зменшуючи синтез оксиду азоту та посилюючи окислення ЛПНГ, що є ключовим етапом утворення ате-

росклеротичних бляшок. Кальцифікація та атеросклеротичні зміни коронарної судинної системи сприяють хронічній ішемії міокарда, а не гострим синдромам, що може пояснити відносно низьку частоту гострого інфаркту міокарда в цій популяції [28].

Накопичення уремичних токсинів. З перших днів діалізу рівень сечовини використовувався для оцінки та призначення діалізу. Сечовина є практичним виміром ефекту діалізу, але сама по собі є лише незначним фактором уремії. Ідентифікація інших, більш токсичних розчинених речовин була повільною, і клінічна практика розвинулася до використання Kt/V сечовини майже виключно для спрямування діалітичної терапії. Однак Kt/V сечовини не сильно корелює з кліренсом інших уремичних токсинів, і конструкція діалітичних мембран оптимізована для видалення сечовини. Оскільки кінетика сечовини обумовлює терапію діалізом, мало враховується накопичення уремичних токсинів, отриманих із мікробіоти, таких як триметиламін-N-оксидаза, які не контролюються на регулярній основі, але сприяють ризику серцево-судинних захворювань. Крім того, пацієнти з ХХН демонструють порочне коло руйнування щільних з'єднань епітелію товстої кишки, викликаного уремією, що призводить до ендотоксемії, системного запалення та подальшої сприйнятливості до накопичення уремичних токсинів [29].

Нещодавно триметиламін-N-оксидаза, кишковий мікробний метаболіт, який очищається нирками, пов'язують із серцево-судинними захворюваннями та підвищеним ризиком несприятливих серцевих подій. У клінічній когорті з понад 4000 пацієнтів рівні ТМАО передбачили ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій незалежно від традиційних чинників ризику розвитку ССЗ. У хворих із ХХН ТМАО є як біомаркером, так і нирковим токсином, що сприяє розвитку ниркової недостатності та віщує погіршення тривалого виживання. У субаналізі пацієнтів у дослідженні НЕМО рівні ТМАО були пов'язані з вищим ризиком серцевої смерті, раптової серцевої смерті, першої серцево-судинної події та смерті з будь-якої причини. Хоча ТМАО є невеликою молекулою, яка легко виводиться за допомогою діалізу,

Kt/V сечовина не корелює з кліренсом ТМАО. Рівні ТМАО досягають кратних значень норми, набагато більших, ніж у сечовини при ТНН. Більш цілеспрямований моніторинг накопичення уремичного токсину може дозволити краще прогнозувати та запобігати серцево-судинним ускладненням у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [30].

У той час як ТМАО піддається діалізу і може краще очищатися при більш частому діалізі, *p*-креозолсульфат та індоксилсульфат є зв'язаними з білками, недіалізованими уремичними токсинами, які викликають запалення судин, ендотеліальну дисфункцію та кальцифікацію судин. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, *p*-креозолсульфату та індоксилсульфату в 17 і 54 рази більше, ніж у здорових осіб [31]. Як у пацієнтів, які перебувають на діалізі, так і в пацієнтів, які не перебувають на діалізі, концентрація вільного *p*-креозолсульфату пов'язана з серцево-судинними захворюваннями та смертністю. При аналізі учасників дослідження НЕМО не було виявлено кореляції між *p*-креозолсульфатом та індоксилсульфатом і серцево-судинними наслідками; однак серед пацієнтів з низьким рівнем альбуміну спостерігався такий зв'язок [32].

AST-120 — це сполучна речовина для перорального введення, яка може адсорбувати уремичні токсини з малими молекулами та використовується в усьому світі для уповільнення прогресування ниркової хвороби та полегшення симптомів уремії. Однак відповідність обмежена, оскільки AST-120 має високе навантаження таблеток. У Сполучених Штатах два рандомізовані клінічні випробування EPPIC-1 і EPPIC-2, де додавання AST-120 до стандартної терапії у пацієнтів із ХХН середнього та тяжкого ступеня не призвели до значної затримки прогресування захворювання. AST-120 може бути ефективним у профілактиці особливо серцево-судинних ускладнень; однак це не було достатньо вивчено [33].

Кардіотонічне накопичення стероїдів. Кардіотонічні стероїди належать до багатьох сполук, які накопичуються при нирковій недостатності та впливають на серцево-судинну функцію. Ці сполуки інгібують натрій-калієву

АТФ-азу, впливаючи на внутрішньо- та позаклітинний об'єм, електролітний гемостаз і скорочувальну здатність міокарда, підвищуючи артеріальний тиск. Ці кардіотонічні стероїди включають ендогенні дигоксин і дигітоксин, убаїн і маринобуфагенін (МБГ), і їх кількість підвищується при різних клінічних станах, включаючи ниркову недостатність, гіпертензію та застійну серцеву недостатність. Окрім активності Na/K-АТФази, кардіотонічні стероїди також впливають на внутрішньоклітинну активність, викликаючи дозозалежні зміни в експресії генів, що вказує на кардіотонічні стероїди як новий клас стероїдних гормонів [34].

У щурів часткова нефректомія збільшує плазмовий МБГ, який стимулює вироблення колагену фібробластів і викликає фіброз, тоді як імунізація проти МБГ призводить до меншої серцевої гіпертрофії, діастолічної дисфункції та серцевого фіброзу. У разі серцевої недостатності МБГ асоціюється з дисфункцією правого шлуночка та серцевим фіброзом. Фіброз, індукований МБГ, можна пом'якшити антагоністами мінералокортикоїдів, які виявляють конкурентне пригнічення впливу МБГ на Na/K-АТФазу; у невеликому проспективному дослідженні пацієнтів із резистентною гіпертензією, у яких спостерігався підвищений рівень МБГ у плазмі крові та знижена активність Na/K-АТФази, спіронолактон асоціювався з відновленням активності Na/K-АТФази, зниженням артеріального тиску та зменшенням швидкості пульсової хвилі [35].

Холестерол. Поточні рекомендації KDIGO, ACC/AHA та ESC рекомендують не розпочинати гіполіпідемічну терапію у пацієнтів на діалізі. Ці рекомендації базуються на кількох клінічних випробуваннях, які не змогли продемонструвати, що терапія статинами є корисною для зниження смертності від серцево-судинних захворювань у діалізній популяції, незважаючи на те, що терапія широко використовується для запобігання серцево-судинним подіям у загальній популяції. Дослідження 4D (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) і дослідження AURORA (*дослідження для оцінки використання розувастатину у пацієнтів на регулярному гемодіалізі: оцінка виживання та се-*

рцево-судинних подій) вивчали терапію статинами у хворих із ХХН, які знаходяться на діалізі, у той час як SHARP (*дослідження захисту серця та нирок*) пацієнтів зі ХХН, які не перебувають на діалізі та на діалізі, показали переваги у зменшенні атеросклеротичних подій за допомогою комбінації симвастатину та езетимібу.

Є певні докази того, що пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, є високими «поглиначами холестеролу» та низькими синтезаторами, про що свідчить вищий рівень холестеролу (маркер всмоктування холестеролу в кишечнику) та нижчий рівень латостеролу (маркер синтезу холестеролу в кишечнику), у цьому випадку езетиміб може бути більш прийнятним, ніж статини, і вимагати подальшого дослідження. Однак аналіз підгруп пацієнтів, які перебувають на діалізі, у дослідженні SHARP не показав переваги комбінації симвастатину та езетимібу щодо зменшення атеросклеротичних явищ. Невдача дослідження SHARP та інших досліджень статинів для пацієнтів із ХХН може бути пов'язана з недостатньою представленістю пацієнтів із пізньою стадією ниркової недостатності [36].

Протеоміка виявила структурні та функціональні зміни ЛПВГ у пацієнтів із ХХН. Порівняно зі здоровими контрольними групами ЛПВГ від пацієнтів із ХНН-ГД виявилися набагато менш ефективними щодо відтоку холестеролу та регуляції запалення. ЛПВГ пацієнтів із ГД також сприяють ендотеліальній дисфункції через накопичення симетричного димтиларгініну (SDMA), що пов'язано зі збільшенням серцево-судинної смертності. SDMA бути показником біологічно ефективного ЛПВГ у пацієнтів із ХХН. Неясно, що викликає зміни в структурі та функції ЛПВГ, будь то уремія, накопичення інших сполук, ЗНТ чи інші фактори [37].

Структурні та функціональні зміни ЛПВГ в умовах ниркової недостатності допомагають пояснити, чому, на відміну від загальної популяції, високі рівні ХС ЛПВГ не пов'язані з нижчою частотою серцево-судинних подій серед пацієнтів із ХХН. Взаємозв'язок між холестеролом ЛПВГ та смертністю

від усіх причин і серцево-судинною смертністю описано як U-подібний у пацієнтів із ГД.

Між холестеролом і запаленням існує двонаправлений зв'язок. Недоїдання та запалення знижують рівень холестеролу. У свою чергу холестерол має антихемотаксичну здатність і може послаблювати запалення. ЛПВГ від хворих на ГД є менш ефективним у своїй антихемотаксичній здатності та регуляції запалення [38].

Дослідження *Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD* продемонструвало, що смертність від серцево-судинних захворювань значно зростає з підвищеним рівнем загального холестеролу, коли запалення та недоїдання були відсутні, але зменшується за наявності цих станів. Лікування статинами може підвищити рівень холестеролу ЛПВГ і пригнічувати мікрозапальний стан у пацієнтів з ГД. Результати, пов'язані з рівнями холестеролу ЛПВГ у пацієнтів з нирковою недостатністю, важко інтерпретувати в контексті зміненої функціональності холестеролу ЛПВГ [39].

1.4. Збереження залишкової функції нирок у хворих на гемодіалізі

Більшість пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, перед сеансом діалізу перевантажені об'ємом рідини та втрачають як позаклітинну, так і внутрішньоклітинну рідину під час лікування. Біоімпедансні пристрої нещодавно були введені в діалізні центри, щоб допомогти прийняти клінічне рішення щодо оцінки стану рідини у пацієнтів на діалізі. Перехресні та поздовжні обсерваційні дослідження показали, що пацієнти, які перебувають на діалізі з гіпергідратацією, не мають більшого або кращого збереження залишкової функції нирок [40]. Таким чином, просте утримання пацієнтів у надмірній гідратації, здається, не зберігає залишкову функцію, але створює ризик гіпертонії та гіпертрофії лівого шлуночка.

З іншого боку, надто швидке видалення рідини під час гемодіалізу загрожує артеріальною гіпотензією, а повторювані епізоди артеріальної гіпотензії можуть потенційно призвести до ниркової ішемії та передчасної втрати

залишкової функції нирок. Інтрадіалітична гіпотензія частіше зустрічається в центрах, націлених на зниження артеріального тиску до та після діалізу, а також у пацієнтів, які відвідують діаліз із цільовою вагою або близькою до неї. Незважаючи на ризик анурії при такому підході, артеріальний тиск знижується, а гіпертрофія лівого шлуночка регресує.

Оскільки більшість діалізних центрів не проводять регулярних вимірювань залишкової функції, залишається встановити, чи запобігання інтрадіалітичній гіпотензії за допомогою біоімпедансу та технології діалізної машини може зберегти залишкову функцію нирок. Проте обсерваційні дослідження показали, що пацієнти з більшою кількістю інтрадіалітичних епізодів гіпотензії і ті, хто свідомо перебували на діалізі для досягнення нижчих цільових показників біопедансу, швидше втрачали залишкову функцію нирок. Дослідження більш частого нічного гемодіалізу показало швидшу втрату залишкової функції нирок при більш частих і тривалих сеансах діалізу [41]. Залишається незрозумілим, чи було це пов'язано з досягненням більшого кліренсу чи більшою кількістю епізодів гіпотензії.

Якщо б гемодіаліз двічі на тиждень запропонував перевагу з точки зору збереження залишкової функції нирок, то він міг би досягти цього завдяки збільшенню об'єму крові пацієнта та зменшенню епізодів інтрадіалітичної гіпотензії. Однак ця практика ризикує погіршити контроль артеріального тиску та гіпертрофію лівого шлуночка. Додатковий гемодіаліз тричі на тиждень потенційно міг би контролювати надмірну гідратацію краще, ніж лікування двічі на тиждень, а також, зменшивши кількість рідини, яку потрібно видалити під час будь-якого одного сеансу, потенційно знизив би ризик інтрадіалітичної гіпотензії.

Однак слід визнати, що інші фактори, ніж гіповолемія та епізоди інтрадіалітичної гіпотензії, визначають втрату залишкової функції нирок. Через нестачу проспективних досліджень пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, більшість інформації про залишкову функцію нирок походить від пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі. Ці дослідження постійно пові-

домляли про те, що втрата або залишкова ниркова функція залежить від початкового захворювання нирок, як правило, швидша втрата при кістозних і діабетичних захворюваннях нирок порівняно з гломерулонефритом. Подібним чином люди з протейнуричними захворюваннями нирок мають більшу ймовірність швидшої втрати ШКФ, як і ті, що з серцево-судинними захворюваннями. Залишкова ниркова функція, як правило, втрачається раніше у тих пацієнтів, які починають діаліз із нижчою залишковою нирковою функцією, але це може бути сплутано зміщенням за часом. Хоча інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, і блокатори рецепторів ангіотензину пов'язані зі збереженням залишкової функції нирок, вони не мають жодного захисного ефекту у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [42].

Поступовий діаліз залежить від можливості вимірювання залишкової функції нирок і відповідного коригування дози діалізу. На жаль, не існує простого аналізу крові, щоб легко оцінити залишкову функцію нирок; очевидний показник, об'єм сечі, є неточним. «Золоті» стандарти інуліну, хрому етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) і рентгеноконтрастного кліренсу йоталамату є більш точними для визначення залишкової функції нирок у пацієнтів на діалізі, ніж збори сечі, але є непрактичними в клінічній практиці. Таким чином, 24-годинний збір сечі залишається стандартним методом, при цьому клінічні рекомендації рекомендують розраховувати середнє значення кліренсу креатиніну та сечовини, оскільки сечовина занижує, а креатинін переоцінює кліренс інуліну, а потім коригувати кліренс до площі поверхні тіла $1,73 \text{ м}^2$ [41].

Залишаючи осторонь проблеми надійного збору 24-годинної сечі, як сечовина сироватки, так і креатинін залежать від споживання білка з їжею, а креатинін також залежить від м'язової маси та фізичної активності, а зміни у флорі кишкових бактерій змінюють втрати сечовини та креатиніну шлунково-кишковим трактом. Крім того, існує ефект хромагенів, які накопичуються в ХХН і заважають стандартній лабораторній колориметричній реакції Яффе [43].

Іншим спонуканням є час збору сечі по відношенню до сеансів діалізу, особливо коли пацієнти проходять діаліз двічі або тричі на тиждень. Зведений кліренс сечовини та креатиніну потім необхідно скорегувати відповідно до розміру тіла. Минуло багато років з тих пір, як були зроблені оригінальні рівняння, що пов'язують антропоморфні вимірювання з площею поверхні тіла, і з часом населення змінилося, зі збільшенням жиру в організмі. Таким чином, первинний зв'язок між площею поверхні тіла та м'язовою масою, особливо в популяції діалізу, з підвищеним ризиком саркопенії може більше не зберігатися.

Таким чином, хоча 24-годинний збір сечі є основою для вимірювання залишкової ниркової функції у хворих, які знаходяться на діалізі, слід розуміти обмеження вимірювань і спотворені помилки. Останньою складністю є прирівнювання цього виміряного залишкового ниркового кліренсу до кліренсу сечовини, отриманого при діалізі, на основі оцінки загальної кількості води в організмі.

1.5. Модифіковані фактори погіршення стану пацієнтів з гемодіалізом

1.5.1. Фактори, не пов'язані з діалізом

У пацієнтів із ХХН та ГД спосіб життя та харчові звички відіграють вирішальну роль у статусі окислювального стресу, незалежно від ниркової недостатності та пов'язаного з ГД окисного вибуху.

Дієта. У дослідженні Бергезіо та ін. пацієнти з пізньою стадією ХХН на веганській дієті не лише мали кращі параметри ліпідного профілю, але й мали знижену загальну життєдіяльність та статус запалення порівняно з пацієнтами з таким самим рівнем функції нирок на звичайній дієті. Автори прийшли до висновку, що веганська дієта може мати корисну захисну роль проти серцево-судинних подій у цій конкретній групі пацієнтів. Кілька досліджень показали, що середземноморська дієта має значний захисний ефект на ліпідний профіль, запалення та перекисне окислення ліпідів у пацієнтів із пі-

зньою ХХН, у той час як дієтичне глікемічне навантаження викликало активацію медіаторів запалення у пацієнтів з ГД [44].

Нещодавній мета-аналіз кількох когортних досліджень показав, що у пацієнтів із ХХН — особливо з ХНН, які проходять ГД — здорові дієти, включаючи середземноморську, веганську дієту з низьким вмістом вуглеводів, можуть мати сприятливий вплив на якість життя, артеріальний тиск і ліпідний профіль, але їхній вплив на смертність і серцево-судинні події поки невідомий. Більше того, прийом пероральних добавок ферментованих харчових волокон, лляного насіння або арганової олії першого віджиму покращував стан окислювального та системного запалення у пацієнтів з ГД [17].

Куріння. Є численні дослідження, які підтверджують, що куріння викликає підвищення рівня нейтрофілів у крові та генерує окислювальний стрес і запалення в загальній популяції. Крім того, було неодноразово показано, що куріння тютюну має адитивний і негативний вплив на продукти перекисного окислення ліпідів у сироватці крові, а також на окисне пошкодження, опосередковане АФК, у пацієнтів з ГД і пацієнтів з явною нефропатією. Через зниження сироваткових рівнів антиоксидантів, таких як вітамін С або загальний глутатіон, які часто зустрічаються у курців, пацієнти з ГД, що палять, більш схильні до окислювального пошкодження тканин, ніж суб'єкти, які не палять, або навіть здорові люди. Куріння суттєво і негативно корелювало з рівнями загального GSH у сироватці в когорті пацієнтів з хронічним ГД [45].

Сечова кислота. Протягом останніх десятиліть сечова кислота стає новим і цікавим гравцем у ХХН. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про наявність сильного зв'язку між гіперурикемією та гіпертензією, серцево-судинними подіями, прогресуванням ХХН і смертністю. Крім того, було показано, що алопуринол — інгібітор ксантиноксидази, що викликає зниження рівня сечової кислоти в плазмі — діє як антиоксидант у загальній популяції та пацієнтів із ХХН. Щодо можливого зв'язку між гіперурикемією та поганими результатами у пацієнтів із ГД, докази все ще дискусійні. Зниження рі-

вня сечової кислоти в сироватці крові після введення алопуринолу у хворих на ГД з метаболічним синдромом призвело до значного покращення ліпідних параметрів і, отже, могло захистити від майбутнього серцево-судинного ризику [46]. Проте, слід зазначити, що дані щодо зв'язку гіперурикемії з кінцевими показниками загальної життєдіяльності та важкої серцево-судинної недостатності у пацієнтів з ГД є протипоказаними та обмеженими. Тому не можна дати чітких рекомендацій щодо зниження рівня сечової кислоти у цієї групи пацієнтів.

Перевантаження натрієм і рідиною. Підвищене споживання натрію було тісно пов'язане з і пошкодженням ендотелію як на тваринних моделях, так і в дослідженнях на людях, діючи через шлях АФК, СОД, НАДФН і NO [47]. У пацієнтів із ГД високе споживання натрію та подальша надмірна затримка рідини між сеансами ГД були значущими незалежними предикторами серцево-судинної смертності, тоді як дієта з низьким вмістом натрію була пов'язана з тривалим виживанням та нижчим ступенем ураження лівого шлуночка. Крім того, зниження натрію в діалізаті з 140 до 137 мекв/л супроводжувалося значним поліпшенням пошкодження ендотелію, гемодинаміки та загального стану. Тому суворий контроль за об'ємом і дієта з низьким вмістом солі є обов'язковою для цієї групи пацієнтів.

1.5.2. Фактори, пов'язані з діалізом

Повідомлялося, що запалення та окислювальний стрес у пацієнтів з ГД ускладнюється кількома факторами, найбільш вивченими є тип діалізатора, тип і дозування гепарину, введені ліки, розчин ГД, наявність центрального венозного катетера та тривалість лікування ГД.

Тип діалізаторних мембран. Декілька дослідників повідомили, що тип діалізної мембрани, яка використовується у пацієнтів з ГД, може відігравати значну роль у розвитку окислювального стресу. Дасгупта та ін. виявили, що використання полісульфонового діалізатора супроводжується нижчими рівнями продуктів перекисного окислення ліпідів порівняно з купрофаном. Інше

дослідження показало, що порівняно з купрофаном регенована целюозна мембрана була пов'язана з нижчим рівнем маркерів запалення [17]. Ці ефекти обох типів мембран пояснюються збільшенням утворення H_2O_2 і утворенням води, спричиненими регенованими целюозними мембранами, через активність каталази та глутатіоредуктази. У згоді з цими висновками інші дослідники показали, що пацієнти, які проходять ГД з купрофановими мембранами, демонструють значно вищі рівні АФК у моноцитах, порівняно з тими, хто проводить діаліз із синтетичними полісульфоновими мембранами [18].

Інше дослідження порівнювало целюозні мембрани, вкриті антиоксидантом вітаміном Е, і полісульфонові мембрани. Мембрани з діацетату целюлози призводили до збільшення індукованого пошкодження ДНК у лейкоцитах порівняно з полісульфоновими мембранами, тоді як пошкодження ДНК було приблизно однаковим для діалізаторів вітаміну Е та полісульфону. Таким чином, тип мембрани діалізатора, що використовується при ГД, є суттєвим визначальним фактором і може відігравати певну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції.

Антикоагулянт. Штучні поверхні, з якими контактують компоненти крові під час процедур ГД, викликають активацію тромбоцитів і поліморфноядерних білих кров'яних тілець (*polymorphonuclear white blood cells*, PMN), які вивільняють кілька біоактивних молекул, у тому числі мієлопероксидазу. Мієлопероксидаза сприяє утворенню АФК, що призводить до необоротного окислення ДНК і білків і модифікації вуглеводів і ліпідів. Під час цієї ланцюгової реакції відбувається значне збільшення накопичення, адгезії та дегрануляції клітин PMN. Накопичення та адгезія PMN є першими ключовими кроками для активації комплементу, і дегрануляція PMN є безперервним процесом, незалежним від шляху активації комплементу. Однак процес дегрануляції тісно пов'язаний з наявністю двовалентних катіонів кальцію. Незважаючи на те, що вплив типу діалізатора на статус пацієнтів з ГД було ретельно вивчено, є обмежені дані щодо впливу антикоагулянтів на розвиток окислювального стресу і, зокрема, на активацію PMN. Бос та ін. були пер-

шими, хто досліджував вплив введення цитрату як альтернативного антикоагулянту та заміни гепарину при ГД на продукти гранул окислювального стресу (мілопероксидазу та лактоферин) і дегрануляцію PMN. Дія цитрату в основному пояснюється його впливом на двовалентні катіони кальцію [48].

Надчистий діалізат. Окрім біонесумісності діалізатора, широко визнано, що активація лейкоцитів і тромбоцитів, яка призводить до окислювальної відповіді, значно посилюється мікробними забрудненнями ГД рідини. Навіть незначна кількість забруднення діалізату підриває біосумісність лікування ГД і може посилити амілоїдоз, викликаний ГД, запалення, атеросклероз і подальше накопичення продуктів окислення. Зростає кількість доказів того, що використання ультрачистого діалізату в пацієнтів з ГД знижує сироваткові рівні медіаторів запалення, β 2-мікроглобуліну, біомаркерів окислювального стресу і покращує стан анемії [49].

Теорія множинних ударів, включаючи вплив крові на мембрани діалізатора та діалізат, посилення ендотоксину, введення внутрішньовенних антикоагулянтів і, нарешті, втрату антиоксидантів, на даний момент дає найкраще пояснення щодо окислювального вибуху під час сеансів ГД, пояснюючи таким чином, принаймні частково, розбіжності між різними дослідженнями.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти та методи досліджень

У кваліфікаційній науковій роботі ОР «магістр» проаналізовано виписки, зроблені на основі історій хвороб 13 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні екстракорпорального гемодіалізу на базі КНП «Сокирянська лікарня».

Нами проведено ретроспективний аналіз карток динамічного спостереження діалізних хворих, які перебували на програмному гемодіалізі. У анамнезі захворювання вказано про перебіг хронічної хвороби нирок V стадії (хронічний гломерулонефрит із наростанням ниркової недостатності) та діабетична нефропатія.

Середній вік пацієнтів складав $43,5 \pm 1,2$ роки (вікова категорія 29–70, здебільшого чоловіки), тривалість гемодіалізу – 6,5–8 років.

Стандартний бікарбонатний діаліз гемодіалізні хворі проходили 3 рази на тиждень, кожний сеанс тривав по 4 години. Індекс eKt/V у хворих, які отримували програмний діаліз, складав вище від 1,2.

Під час аналізу медичних карт пацієнтів із програмним гемодіалізом, ми виділили 2 групи хворих:

1 група – хворі з термінальною стадією ХХН (хронічний гломерулонефрит) на програмному гемодіалізі;

2 група – хворі з діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі.

Аналіз лабораторних обстежень хворих, які отримували програмний гемодіаліз, включав загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (в окремих випадках розгорнутий) та рівень окремих маркерів розвитку серцево-судинних ускладнень.

2.2. Загальний клінічний аналіз крові

Проведення загального клінічного аналізу крові здійснювали на автоматичному гематологічному аналізаторі BC-30S Mindray (Китай). Аналізатор працює за «закритою» системою, використовуючи реагенти фірми Mindray,

які характеризуються достатньо високою якістю та конкурентоспроможними цінами [50].

Відбір проб із зразків крові здійснюється у відкритих пробірках, для роботи приладу щоденно використовуються калібратори та оригінальні процедури контролю якості.

Для підрахунку еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів гематологічний аналізатор працює за імпедансним методом. Загальний клінічний аналіз крові проводиться із 3 лейкоцитарними формулами, включаючи 21 параметр з побудовою трьох видів гістограм. Реагент, що використовується для визначення вмісту гемоглобіну не містить ціаніду.

Необхідний об'єм зразка цільної та капілярної крові складає 9 мкл з наступним режимом розведення до 20 мкл.

2.3. Біохімічний аналіз крові

Біохімічний аналіз крові оцінювали на автоматичному аналізаторі НТІ BioChem FC-120 (США). Даний аналізатор працює із відкритою реагентною системою, типи аналізованих проб (сироватка, плазма, сеча, спинномозкова рідина). Контроль якості та калібрування автоматичного біохімічного аналізатора проводили щоденно [51].

Перед початком роботи біохімічного аналізатора проводили заміну кювет та встановлення диска із реагентами (за 30 хв до початку роботи виймали диск із холодильника та залишали при кімнатній температурі). У мікропробірки у відповідні положення на диску вносили зразки сироватки крові пацієнтів, встановлювали відповідні параметри (диск зразків, позицію зразка, тип зразка, номер зразка (відповідає даті проведення аналізу та позиції внесеного), тип проби (сироватка). Після цього вибирали тести, які потрібно виконувати. Натискали клавішу «СТАРТ» та вибирали сортування «ЗА ЗРАЗКАМИ». Після цього прилад розпочинав свою роботу, у верхньому полі вікна зазначався час аналізу зразків. Після завершення тестування дослідних зраз-

ків, на головному екрані вибирали клавішу «РЕЗУЛЬТАТИ» та роздруковували отримані результати.

2.4. Визначення рівня еритропоєтину

Визначення рівня еритропоєтину проводили двостадійним методом ELISA для вимірювання біологічної активності 165 амінокислотного ланцюга еритропоєтину (ЕП). Даний метод використовує два різні мишачі моноклональні антитіла до людського ЕП, специфічного до молекули ЕП на комірці. Одне мишаче моноклональне антитіло до людського ЕП є біотинільованим, а інше мишаче моноклональне антитіло до людського ЕП – мічене пероксидазою хрому [52].

Хід визначення передбачає наступні етапи роботи:

1. Помістити необхідну кількість смужок, покритих стрептавідином, у тримач для аналізу всіх 6 калібраторів (точна концентрація вказана на флаконі), сироватки контролю якості та зразків пацієнта.
2. Піпетувати 200 мкл калібраторів, контролів та зразків у вказані епендорфи. Заморозити ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) ті калібратори та контролі, що залишилися після використання.
3. Внести 25 мкл Реагенту 1 (біотинільоване антитіло) в кожен лунку, що містить вищезгадані зразки.
4. Внести 25 мкл Реагенту 2 (мічене ферментом антитіло) в кожен з цих лунок. Постукати по краю планшета, наприклад, ручкою для повного змішування зразка з реагентами. Для повного змішування повторити постукування як мінімум 5 разів кожен сторону планшетного ПК. Не пролити реагенти! Накрити мікропланшет фольгою або уникати потрапляння світла та помістити їх на орбітальний струшувач або ротатор при 170 ± 10 об/хв на 2 години ± 15 хвилин при кімнатній температурі ($22\text{-}28\text{ }^{\circ}\text{C}$).
5. Спочатку аспірувати рідину повністю, а потім промити/аспірувати кожен лунку 5 разів миючим робочим розчином (приготованим з реагенту

- А), використовуючи автоматичний мікропланшетний промивач. Об'єм промивного розчину повинен бути встановлений для внесення 0,35 мл у кожна лунку.
6. Додати 150 мкл Реагенту ІФА (ТМВ субстрат) в кожна лунку. Постукати планшет як вказано в Етапі 4.
 7. При необхідному накритті для запобігання потрапляння світла, помістити мікропланшет на орбітальний струшувач або ротатор, встановлений при 170 ± 10 об/хв на 30 ± 5 хвилин за кімнатної температури ($22-28$ °C).
 8. Додати 100 мкл стоп розчину в кожна лунку. Постукати планшетом як показано в Етапі 4. Уникати проливання.
 9. Оцінити абсорбцію розчину в лунках протягом 10 хвилин, використовуючи мікропланшетний зчитувач при 450 нм проти 250 мкл дистильованої або деіонізованої води.
 10. При використанні кінцевої абсорбції, отриманої в попередньому етапі, побудувати дві калібрувальні криві, використовуючи зчитування при 405 нм через кубічний сплін, 4 параметрову логістику, або інтерполяцію від точки до крапки для кількісного визначення ЕП.

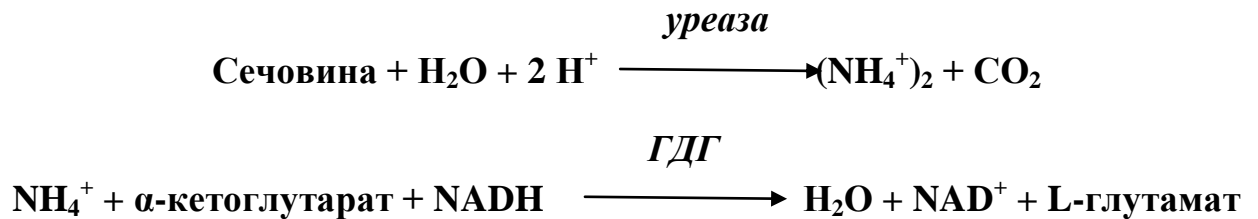
2.5. Визначення вмісту креатиніну в крові

Аналіз заснований на взаємодії креатиніну з пікратом натрію (реакція Яффе). Креатинін взаємодіє з пікратом натрію в лужному середовищі з утворенням червоно-оранжевого комплексу. В інтервалі, обраному для поглинання, не відчуються перешкоди інших компонентів сироватки. Швидкість утворення забарвлення пропорційна концентрації креатиніну в зразку.

2.6. Визначення концентрації сечовини в крові

Сечовина, яка знаходиться в зразку, ферментативно гідролізується у кислому середовищі на іони амонію (NH_4^+) і вуглекислий газ (CO_2). Іони амонію, що утворилися взаємодіють з α -кетоглутаратом в реакції, що каталі-

зується глутаматдегідрогеназою (ГДГ) з одночасним окисненням NADH до NAD⁺:



Зниження концентрації NADH прямопропорційно концентрації сечовини в зразку.

2.7. Визначення вмісту загального білка в крові

Принцип методу визначення вмісту загального білка ґрунтується на біуретовій реакції. Білок сироватки крові в лужному середовищі при взаємодії з іонами міді утворює фіолетовий комплекс, абсорбція якого прямо пропорційна концентрації протеїну в досліджуваному зразку.

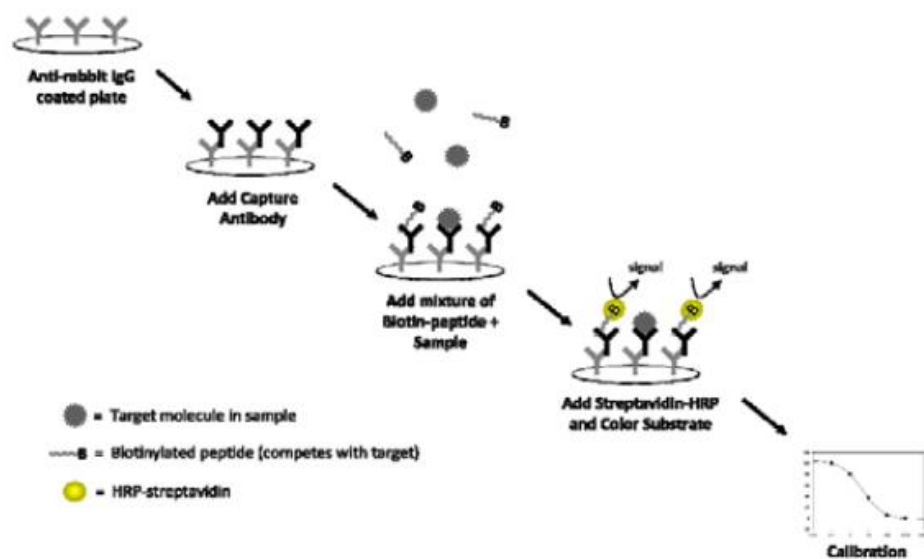
2.8. Визначення вмісту натрію в крові

Визначення вмісту натрію проводили в реакції взаємодії з фосфоназо III, внаслідок чого утворювався зафарбований комплекс. Інтенсивність забарвлення утвореної реакційної суміші прямо пропорційна вмісту іонів натрію в дослідному розчині. Вимірювання оптичної густини здійснюється на фотоелектроколориметрі при 630-650 нм.

2.9. Визначення рівня передсердного натрійуретичного пептиду

Кількісний аналіз виявлення передсердного натрійуретичного пептиду (*atrial natriuretic peptide*, ANP) заснований на принципі конкурентного імуноферментного аналізу. Мікропланшет у наборі попередньо покритий антикореячим вторинним антитілом. Після стадії блокування та інкубації пластини з антитілами анти-ANP, та біотиніловані пептиди ANP, і стандарт пептиду або цільовий пептид у зразках, взаємодіють конкурентно з антитілами ANP. Неконкурентні (зв'язані) біотиніловані пептиди ANP потім взаємодіють зі

стрептавідин-пероксидазою хрому (SA-HRP), що каталізує реакцію прояву кольору. Інтенсивність колориметричного сигналу прямо пропорційна кількості біотинільованого комплексу пептид-SA-HRP і назад пропорційна кількості пептиду ANP у стандарті або зразки. Це відбувається через конкурентне зв'язування антитіл ANP між біотинільованими пептидами ANP і пептидами стандарту або зразка. Стандартна крива з відомою концентрацією пептиду ANP може бути встановлена і, відповідно, концентрація ANP у зразках може бути розрахована [53].



Визначення проводять у наступному порядку:

1. Необхідно підготувати всі реагенти, зразки та стандарти відповідно з інструкціями.
2. Додати 100 мкл антитіла анти-ANP у кожен лунку. Витримати 1,5 години при кімнатній температурі або протягом ночі за 4 °С.
3. Додати 100 мкл стандарту або зразка в кожен лунку. Інкубувати 2,5 години при кімнатній температурі або протягом ночі за 4 °С.
4. Додати 100 мкл розчину стрептавідину. Інкубувати 45 хвилин при кімнатній температурі.
5. Додати 100 мкл Реагент субстрату ТМВ однокрокового в кожен лунку. Інкубувати 30 хвилин при кімнатній температурі.

6. Додати 50 мкл стоп-розчину у кожну лунку. Визначати результат при 450 нм негайно.

2.10. Статистичні методи аналізу

Статистичне опрацювання результатів здійснювали комп'ютеризовано, використовуючи статистичні функції пакету аналізу даних описової статистики у *Microsoft Excel 2021*.

Оцінку отриманих значень виражали за результатами середніх величин степеневого характеру (середнє арифметичне значення). Величину варіабельності даних у вибірці подавали як стандартне нормоване відхилення. Представлення цифрових характеристик проводили візуально шляхом побудови гістограм. Про коливання крайніх величин говорили за значенням коефіцієнта варіації.

Під час перевірки статистичних гіпотез користувалися параметричними параметрами порівняння, використовуючи тест-критерій Стьюдента. Критичний рівень значущості визначали при $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хронічна хвороба нирок визнана важливою причиною глобального тягаря захворювань. Зростаючий кількість хворих на ХХН відрізняється в різних країнах і залежить від старіння населення, збільшення діабету, ожиріння, гіпертонії та виживання пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які потребують замісної ниркової терапії. За оцінками у всьому світі, 69 % пацієнтів з ХНН лікуються за допомогою гемодіалізу [39].

Анемія – один із ключових факторів, що впливають на виживання пацієнтів із ГД, що підтверджено багатьма дослідженнями. У 1999 році велике дослідження *Medicare* показало, що гематокрит між 33 і 36 % був пов'язаний з найкращою виживаністю пацієнтів з ГД. У 2004 році група *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* вивчала пацієнтів з ГД з 5 європейських країн і запропонувала підтримувати рівень гемоглобіну (Hb) вище 11 г/дл. Пізніше дослідження *Treat to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* виявило більше шкоди при високих рівнях гемоглобіну та вплинуло на міжнародні рекомендації щодо анемії, які рекомендували гемоглобін 11–12 г/дл для всіх пацієнтів із ХХН на діалізі та без діалізу, з діабетом або без нього. Грунтуючись також на дослідженнях DOPPS у США та Європі, Hb розглядається як одна з шести модифікованих змінних, які можуть призвести до покращення виживаності за допомогою адекватного втручання у пацієнтів з ГД. Вони знизили свій цільовий рівень гемоглобіну з вище 11 г/дл до вище 10 г/дл на основі останніх рекомендацій і показали, що це сприятиме збільшенню числа років життя. Однак у їхніх дослідженнях не було різниці між пацієнтами з діабетом і без нього [53].

Аналіз результатів загального клінічного дослідження крові, засвідчує, що в хворих обох груп – з хронічним гломерулонефритом та діабетичною нефропатією, які знаходилися на програмному гемодіалізі внаслідок термінальної стадії ниркової недостатності, спостерігається зниження концентрації загального гемоглобіну (рис. 3.1, а) та кількості еритроцитів у крові (рис. 3.1, б).

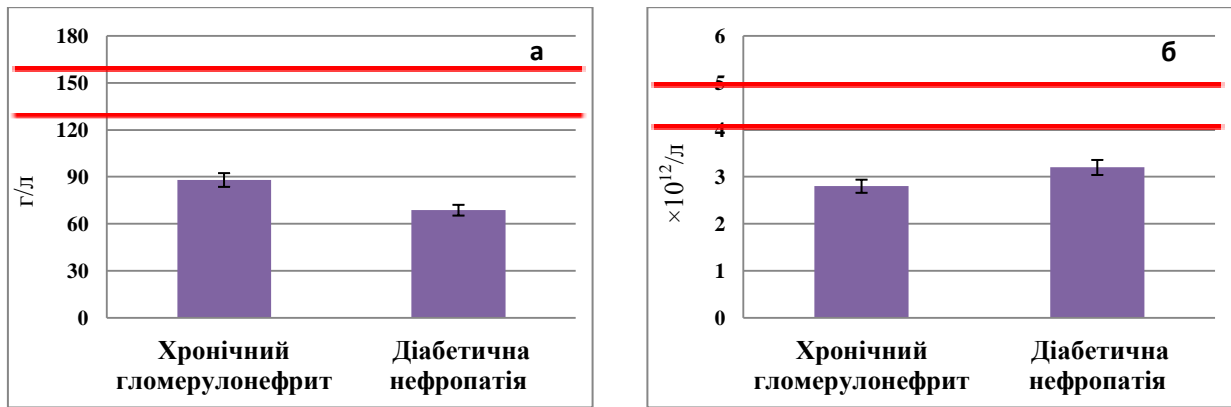


Рис. 3.1. Концентрація гемоглобіну (а) та кількість еритроцитів (б) у крові хворих на програмному гемодіалізі

Анемія є одним із найчастіших ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок. Залежно від зниження концентрації гемоглобіну розрізняють такі ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії: легка форма (110-90 г/л), середньої тяжкості (90-70 г/л) та важка форма – менше 70 г/л. Як видно з рисунку (3.1, а), вміст гемоглобіну в крові хворих із ХГ, які знаходились на програмному гемодіалізі, знаходиться в межах 88 г/л, що відповідає анемії середнього ступеня тяжкості, тоді як у пацієнтів із діабетичною нефропатією реєструється важка форма анемії внаслідок зниження рівня гемоглобіну менше 70 г/л (68,7 г/л) (рис. 3.1, а).

Враховуючи те, що в нормі 5-7 % загального рівня Нв складає вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), за умов перебігу діабетичної нефропатії, коли процес утворення HbA1c є незворотним, його кількість залишається стабільною протягом усього життя еритроцита, що може пояснювати значно нижчі показники концентрації загального гемоглобіну в даній групі пацієнтів, які знаходились на програмному гемодіалізі [54].

Поширеність анемії зростає на термінальних стадіях ХХН, за оцінками, коливається від 7% до >50% на більш прогресуючих стадіях захворювання. Багато пацієнтів з анемією та ХХН страждають саме на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Метаболізм заліза регулюється на багатьох етапах життєвого циклу еритроцитів. Хоча розвиток еритроїдної лінії з мультипотенційної міело-

їдної стовбурової клітини регулюється еритропоетином, диференціювання еритробластів у ретикулоцити є заліозалежним процесом. Отже, дефіцит заліза обмежує реакцію еритропоетину. Залізо всмоктується в шлунково-кишковому тракті та зв'язується з трансферинем сироватки крові. Згодом залізо або транспортується до печінки та селезінки, де воно зв'язується з феритином для зберігання, або до кісткового мозку, де воно використовується для еритропоезу. Хоча споживання з їжею, як правило, достатньо для компенсації більшої частини щоденних втрат заліза, більшість запасів заліза поповнюється шляхом фагоцитозу макрофагів зруйнованих еритроцитів і рециркуляції заліза, процесу під впливом еритропоетину. Метаболізм заліза додатково регулюється гепсидином – пептидним гормоном, що синтезується переважно в печінці, та регулює поглинання заліза з кишечника та вивільнення заліза із запасів. Вироблення гепсидину стимулюється підвищеним поглинанням заліза, запаленням та інфекцією; він пригнічується в умовах дефіциту заліза та гіпоксії. ХХН пов'язана з підвищенням рівня гепсидину [55].

Важливо розрізнити абсолютний (або запасний) дефіцит заліза та функціональний (або відносний) дефіцит заліза. При абсолютному дефіциті заліза загальні запаси заліза в організмі виснажуються, що обмежує утворення еритроцитів. Фактори, що сприяють абсолютному дефіциту заліза, включають зниження шлунково-кишкового всмоктування у пацієнтів із ХХН і збільшення крововтрати (наприклад, на тлі дисфункції тромбоцитів, спричиненої уремією, і ятрогенної втрати внаслідок серійного забору крові або проблем із місцем доступу під час процедури діалізу).

Навпаки, функціональний дефіцит заліза виникає через неефективне використання запасів заліза внаслідок одного або обох з двох основних явищ. Перша з них, анемія хронічного запалення, відома як блокада заліза ретикулоендотеліальними клітинами. Це може статися за відсутності добавок еритропоетину і може статися при інших запальних захворюваннях, крім ХХН. Зокрема, блокада заліза ретикулоендотеліальними клітинами може бути викликана активною інфекцією або запаленням, гіпоксією або генетичними де-

фіцитами. Другий процес стосується використання екзогенного еритропоетину. Оскільки виробництво еритроцитів збільшується у відповідь на еритропоез, доступне залізо може використовуватися швидше, ніж наявні запаси заліза здатні його вивільнити, що призводить до невідповідності попиту/пропозиції та «відносного» дефіциту заліза [56].

Наведені вище аргументи достовірно пояснюють зниження кількості еритроцитів у хворих із термінальною нефропатією, які перебувають на програмному гемодіалізі (рис. 3.1, б). Проте нами не виявлено відмінностей між пацієнтами з цукровим діабетом та без нього. Численні механізми сприяють розвитку анемії при ХХН, найважливішим з яких є відносний дефіцит еритропоетину, рівень якого завжди контролюють під час програмного гемодіалізу. Таким чином, агенти, що стимулюють еритропоез, вважаються основними засобами лікування анемії у пацієнтів із ХХН [55].

Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що в хворих із термінальною стадією нефропатії, які перебували на програмному гемодіалізі, відбувається зниження рівня еритропоетину (рис. 3.2), причому нижчими виявлялися показники у пацієнтів із цукровим діабетом, що складало 3,2 МО/мл при нормі від 6,8 до 28 МО/мл.

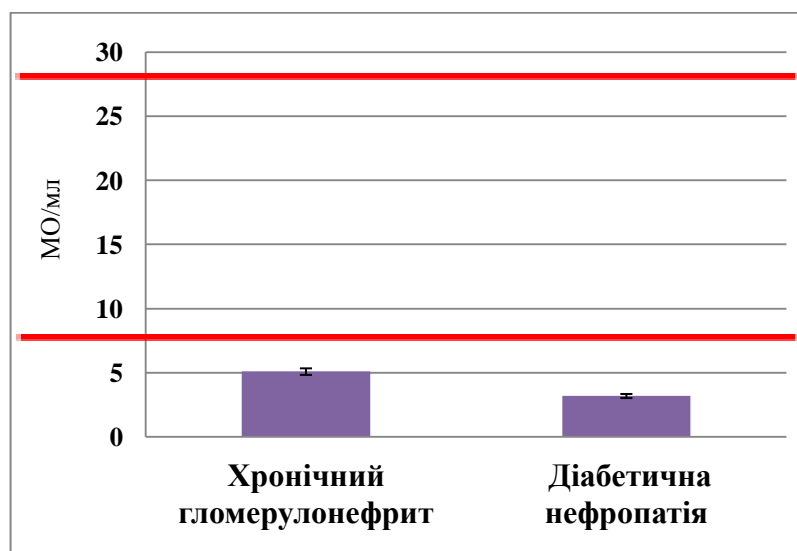


Рис. 3.2. Вміст еритропоетину в крові хворих на програмному гемодіалізі

Згідно з дослідженнями, відносний дефіцит продукції еритропоетину перитубулярними клітинами нирок відповідає за дефект еритропоезу у паціє-

нтів із ХХН. Дефіцит еритропоетину пов'язаний з порушеннями диференціації та дозрівання попередників еритроцитів. Результати деяких досліджень показують, що циркулюючі інгібітори еритропоезу, спричинені уремією, можуть сприяти розвитку анемії. Показано, що сироватки пацієнтів з уремією пригнічують ріст гемопоетичних попередників [57].

Еритропоетин – гормон, що виробляється в нирках, необхідний для виробництва еритроцитів, і його еритропоетичні ефекти опосередковуються зв'язуванням еритропоетину з його рецептором на еритроїдних клітинах-попередниках у кістковому мозку. Свого часу вважалося, що дія еритропоетину повністю обмежується регуляцією еритропоезу. Однак тепер визнано, що рецептори еритропоетину експресуються нееритоїдними клітинами в різних тканинах, включаючи жирові, ендотелій судин, мозок і кістки. Крім того, моделі на тваринах продемонстрували відповіді еритропоетину в нееритоїдних тканинах, які захищають мозок, серцево-судинну систему та скелетні м'язи від ішемічного пошкодження та перешкоджають ожирінню, спричиненому дієтою [58].

З літератури [59] відомо, що цукровий діабет 2 типу часто сприяє розвитку ХХН, а також може збільшити ризик анемії при ХХН. Діабет – це запальний стан, що посилюється гіперглікемією та іншими запальними розладами, включаючи ожиріння, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію; Вважається, що це посилене запалення викликає дефіцит еритропоетину в пацієнтів з діабетом. Дефіцит еритропоетину та заліза, а також гіпореактивність на еритропоетин є основними механізмами розвитку анемії у пацієнтів із діабетичним захворюванням нирок. У пацієнтів з цукровим діабетом анемія, як правило, важча, виникає на ранній стадії ХХН і пов'язана з потенційно більшим ризиком серцево-судинних захворювань. Крім того, діабетичні макросудинні ускладнення також сприяють розвитку атеросклерозу, що може ще більше ускладнити лікування анемії.

Отже, характерною ознакою хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, є розвиток анемії, що супроводжується зниженням концентрації

загального гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові внаслідок їх уповільненого синтезу, що підтверджується зниженням рівня еритропоетину. Перебіг діабетичної ХХН призводить до розвитку важкої форми анемічного синдрому.

Таким чином, анемія, поширене ускладнення ниркової недостатності в основному через дефіцит еритропоетину, є незалежним фактором ризику несприятливого серцево-судинного результату у пацієнтів, які отримують ЗНТ. Реакція на хронічно низький вміст кисню в артеріях, включаючи збільшення серцевого викиду та гіпертрофію лівого шлуночка, може бути дезадаптивною в умовах уремії. Анемія також сприяє ішемії серця через поєднання зниженої доставки кисню та атеросклерозу, пов'язаного з ендотеліальною дисфункцією. Крім впливу на серце, анемія також сприяє дисфункції судин. При цьому варіабельність гемоглобіну також пов'язана з товщиною інтими-медіа сонної артерії у пацієнтів, які постійно перебувають на гемодіалізі [8].

Незважаючи на багатофакторність, відносний або абсолютний дефіцит продукції еритропоетину є основною причиною. Але недавні дослідження показали, що уремічні токсини, що виробляються кишковою мікробіотою, також можуть відігравати роль у виникненні анемії у цих пацієнтів.

Аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження крові вказує на значне підвищення рівня сечовини (рис. 3.3, а) та креатиніну (3.3, б) в сироватці крові з термінальною стадією ниркової недостатності, які отримували програмний діаліз. Основними причинами підвищення рівня сечовини в сироватці крові можуть бути критичні стани хронічної ниркової недостатності, ускладнення цукрового діабету або ж посилена гіперфункція надниркових залоз. У клінічній практиці підвищений рівень сечовини розглядають як маркер зниження клубочкової фільтрації нирок. Сечовина містить два атоми нітрогену, є кінцевим продуктом обміну білків та сполукою з найвищою концентрацією в крові пацієнтів з уремією.

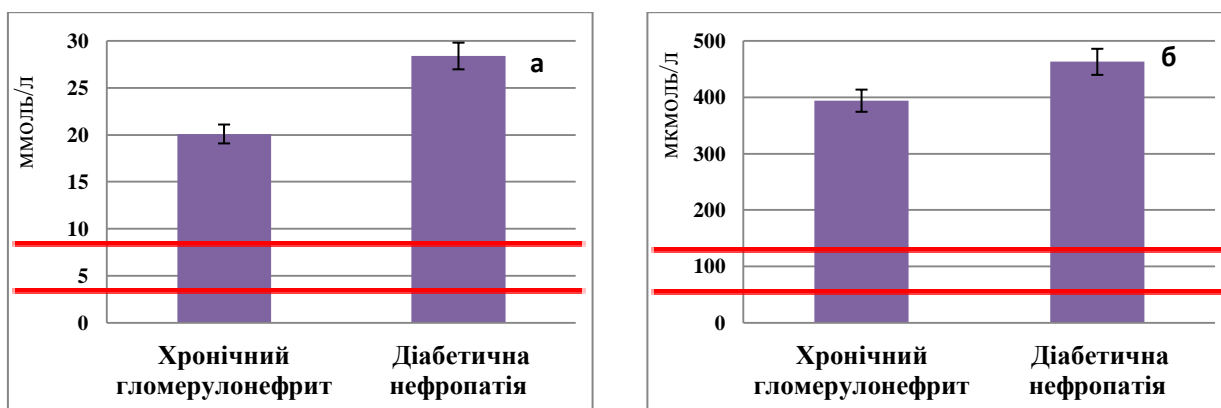


Рис. 3.3. Концентрація сечовини (а) та креатиніну (б) у крові хворих на програмному гемодіалізі

Біологічна роль сечовини при хронічній хворобі нирок та уремичному синдромі залишається предметом дискусій. Класичний спосіб мислення протягом багатьох років полягав у тому, що сечовина, незважаючи на її всевітнє використання для розрахунку Kt/V сечовини як маркера адекватності діалізу, є відносно інертною молекулою, яка не має значної токсичності.

Однак, низка останніх експериментальних даних свідчить про те, що сечовина є токсичною у концентраціях, характерних для ХХН. По-перше, принаймні п'ять досліджень показують, що сама сечовина індукує молекулярні зміни, пов'язані з резистентністю до інсуліну, виробництвом вільних радикалів, апоптозом і порушенням захисного кишкового бар'єру. По-друге, сечовина є джерелом утворення ціанатів, аміаку та карбамільованих сполук, які, як такі, пов'язані з біологічними змінами. Зокрема, карбамільювання вважається відповідальним за посттрансляційні модифікації білка, які беруть участь в атерогенезі та інших функціональних змінах. У спостережних клінічних дослідженнях ці карбамільовані сполуки були пов'язані з серцево-судинною та загальною захворюваністю та смертністю [60].

Традиційно сечовина вважалася основним джерелом ціанатів і, отже, карбамільованих сполук, таких як ϵ -карбамілізин (гомоцитрулін). Однак нещодавно Wang et al. [47] повідомили про каталізоване мієлопероксидазою окислення тіоціанату як новий механізм, якому вони приписують більшу си-

лу, особливо в місцях запалення та атерогенезу. Це може пояснювати значно вищі показники рівня сечовини в групі хворих із діабетичною нефропатією, які перебували на програмному гемодіалізі (рис. 3.3, а).

Хронічно високий рівень сечовини викликає зміни в різних органах-мішенях: руйнування шлунково-кишкового епітеліального бар'єру з проходженням бактеріальних токсинів, викликаючи системне запалення; активація реакції карбамілювання білка внаслідок дисоціації ізоціанової кислоти, що змінює структуру та функцію білків; серцево-судинний атеросклероз через карбамілювання ліпопротеїнів низької щільності; фіброз нирок внаслідок карбамілювання альбуміну та анемію через карбамілювання еритропоетину. Карбамілювання пов'язане з підвищеним серцево-судинним ризиком у пацієнтів із ГД.

У літературі [60], наводяться дані, що гемоглобін карбамілюється при нирковій недостатності. Вплив сечовини на гемоглобін призводив до залежної від часу модифікації, особливо протягом перших 9 днів.

Еритропоетин також може бути карбамільований шляхом *in vitro* під впливом ціанату. У порівнянні з немодифікованим еритропоетином підшкірна ін'єкція карбамільованого еритропоетину щурам лінії *Sprague–Dawley* показала неадекватний еритропоетичний вплив [60].

У групі з 187 пацієнтів на гемодіалізі, за якими спостерігали, карбамільований альбумін корелював зі смертністю протягом першого року після включення, а також із усередненим за часом показником сечовини, що свідчить про потенційну цінність вимірювання концентрації карбамільованих сполук як показника хронічного впливу і накопичення сечовини. Цей зв'язок зі смертністю та рівнем сечовини був перевірений і підтверджений у незалежній популяції 1161 діабетичного пацієнта на діалізі в німецьких клініках [61].

Щодо рівня креатиніну в сироватці крові хворих, які знаходилися на програмному гемодіалізі, то в пацієнтів із хронічним гломерулонефритом рівень креатиніну досягав 394 мкмоль/л, тоді як за умов перебігу діабетичної нефропатії – 463 мкмоль/л (при нормі 53 –123,7 мкмоль/л) (рис. 3.3, б).

Концепція, що ШКФ має визначатися кліренсом нереабсорбованих маркерів клубочкового фільтрату, таких як креатинін, цистатин С, не визнає важливості залишкової канальцевої секреції органічних аніонів шляхами транспортера органічних аніонів. Спостерігається зміщення акценту з ексклюзивного «гломерулоцентричного» погляду на ШКФ до концепції, згідно з якою ШКФ найкраще описується поєднанням клубочкових і тубулярних функцій. Креатинін секретується в проксимальних канальцях і електрогенним переносником органічних катіонів на базолатеральній мембрані клітин проксимальних канальців. Різні ксенобіотики та ліки можуть конкурувати за транспортування з креатиніном за допомогою цих транспортерів і таким чином змінювати кліренс креатиніну [62].

Креатинін є метаболітом креатину та креатинфосфату, які знаходяться у найвищій концентрації в скелетних м'язах і в основному виводяться через нирки. Таким чином, сироватковий креатинін використовується не тільки для оцінки функції нирок, але й для відображення м'язової маси. Оскільки на креатинін впливає багато факторів, він зазвичай переоцінює функцію нирок у важкохворих пацієнтів. Дослідження показали, що високий рівень креатиніну був пов'язаний з високою смертністю у відділенні інтенсивної терапії та збільшенням частоти використання ШВЛ, а також був маркером ризику смертності у пацієнтів на гемодіалізі. Причина може полягати в перевантаженні рідиною [63].

Отже, порушення азотовидільної функції нирок у хворих на програмному гемодіалізі характеризується зростання рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові та є незалежним маркером зниження клубочкової фільтрації.

Слід відмітити, що в пацієнтів із термінальною стадією нефропатії під час перебування на гемодіалізі спостерігається гіпопротеїнемія, яка характеризується зниженням рівня загального білка в сироватці крові незалежно від наявності цукрового діабету (рис. 3.4, а). Відомо, що гіпопротеїнемія є незалежним предиктором виживання та госпіталізації у хворих із ТНН на діалізі. Стан гіпопротеїнемії у хворих на гемодіалізі виражається зниженням рівня

альбуміну (при нормі 35-53 г/л) в сироватці крові з розвитком гіпоальбумінемії (рис. 3.4, б).

Гіпоальбумінемія виникає, коли компенсаторні механізми не в змозі встигати за порушеннями катаболізму/втрати та/або зниженням синтезу альбуміну. У багатьох хворобливих станах, включаючи хронічну хворобу нирок, гіпоальбумінемія є встановленим незалежним фактором ризику несприятливих наслідків, включаючи смертність. На тлі ХХН зниження концентрації альбуміну в сироватці крові часто є проявом білкової енергетичної втрати, стану метаболічних та харчових змін, що призводять до зменшення запасів білка та енергії.

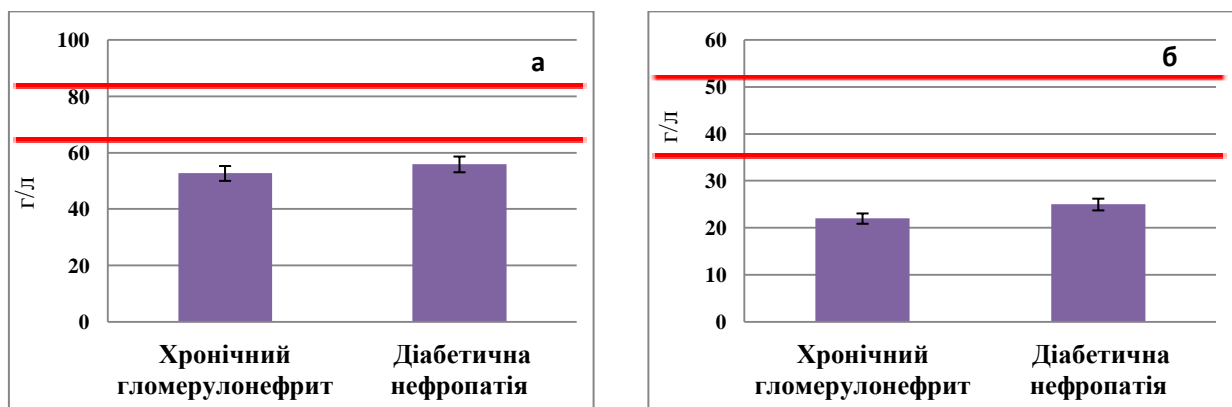


Рис. 3.4. Концентрація загального білка (а) та альбуміну (б) сироватці крові хворих на програмному гемодіалізі

Альбумін підтримує переважну більшість внутрішньосудинного колоїдно-осмотичного тиску та відіграє важливу роль як білок-транспортер. Гомеостаз цього білка підтримується щоденним синтезом приблизно 10,5 г для компенсації рівної маси катаболізму альбуміну, включаючи відносно невеликі внески ниркового (~6%) і шлунково-кишкового (~10%) кліренсу. У різних хворобливих станах концентрації сироваткового альбуміну знижуються в результаті зниженого синтезу та/або посиленого катаболізму, так що білок вважається негативним реактантом гострої фази [18].

Гіпоальбумінемія на тлі ХХН часто є проявом білково-енергетичної недостатності. Білково-енергетична недостатність визначається як стан мета-

болічних і харчових змін, що характеризується втратою білка та запасів енергії, що призводить до втрати м'язів і жиру та кахексії. Знижене споживання їжі (білків і калорій) може бути наслідком анорексії, спричиненої уремічними токсинами, уповільненням спорожнення шлунка, системним запаленням і супутніми захворюваннями.

Обладнання для гемодіалізу, включно з мембраною діалізатора, призводить до впливу чужорідного тіла, здатного спровокувати запальний стан — відому причину зниження рівня альбуміну. Сучасні мембрани пропонують подібні рівні біосумісності та представляють собою покращення порівняно з ранніми мембранами з регенованої целюлози. Окрім втрат білка в діалізат, може відбуватися адсорбція білка на мембрані та трубках. Враховуючи їх невеликий розмір, значна маса амінокислот втрачається в діалізат під час кожного сеансу ГД. Дані свідчать про те, що пацієнти втрачатимуть приблизно 6–8 г загальної кількості амінокислот за сеанс. Збільшення площі поверхні мембрани та кровотоку пов'язують із збільшенням втрати амінокислот. Більші пори полегшують видалення води та розчинених речовин через мембрану, але можуть призвести до втрати альбуміну. І навпаки, менші пори можуть перешкоджати видаленню так званих середніх молекул, таких як β 2-мікроглобулін, але запобігають втраті альбуміну [64].

Отже, термінальна стадія ниркової недостатності у хворих із хронічним гломерулонефритом та діабетичною нефропатією, які перебувають на програмному гемодіалізі, характеризується розвитком гіпопротеїнемії внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові (гіпоальбумінемія).

Пацієнти з ХХН піддаються не тільки вищій супутній патології та поганій якості життя, але й неймовірно високій загальній смертності, в основному через передчасні серцево-судинні захворювання. Перевантаження об'ємом вважається основним фактором ризику смерті у пацієнтів із ГД. Дослідження, зосереджені на вивченні об'ємного перевантаження та найпростішому біомаркері рідинного перевантаження – натрії, узгоджено викрили потенційний шкідливий вплив збільшення об'єму на виживання та серцево-

судинні захворювання. Значне споживання натрію з їжею та висока концентрація натрію в діалізаті викликають позитивний баланс натрію, активують механізм спраги та збільшують споживання рідини [65].

Нами відмічено, що в пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, спостерігається значне підвищення вмісту натрію в сироватці крові, що характеризується розвитком гіпернатріємії. Однак, як видно з рисунку 3.5, вміст натрію в сироватці хворих із діабетичною нефропатією вищий порівняно із показниками в пацієнтів із хронічним гломерулонефритом. Гіпернатріємія зазвичай є результатом короткого часу перебування діалізату під час швидкого обміну великого об'єму ГД.

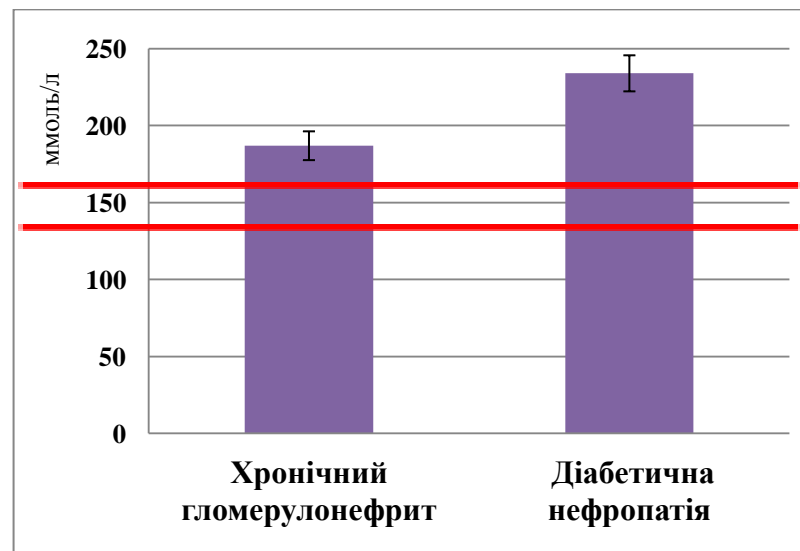


Рис. 3.5. Вміст натрію в крові хворих на програмному гемодіалізі

Загальний натрій в організмі розподіляється в різних компартментах, а саме осмотично активний натрій позаклітинної рідини, який безпосередньо впливає на гемодинамічну реакцію та тонус рідини, і осмотично неактивний обмінний натрій, що зберігається в кістках, шкірі, м'язах та інтерстиції артерій, який поповнює позаклітинний натрій. але також впливає на місцевий гіпертонус, активність імунних клітин і артеріальний тиск. Показано, що високий вміст натрію в діалізаті для індукції позитивного градієнта натрію призводить до збільшення натрію в сироватці крові під час діалізу, що, у свою чергу, викликає спрагу та підвищує надмірне міждіалітичне збільшення ваги.

Кілька факторів можуть бути відповідальними за підвищення серцево-судинної смертності у пацієнтів, які перебувають на діалізі, але перевантаження натрієм і об'ємом вважаються одними з основних механізмів цього зв'язку. У пацієнтів із програмним ГД нирки не здатні підтримувати гомеостаз натрію та води. Через переривчастий характер режиму гемодіалізу тричі на тиждень надмірне міждіалітичне збільшення ваги і, як наслідок, надмірна інтрадіалітична втрата ваги становлять циклічний серцево-судинний стрес [66].

Неосмотичне накопичення натрію критично залежить від запалення тканин і від секреції фактора росту судинного ендотелію С (VEGF-C) макрофагами. Низькі рівні VEGF-C, які зазвичай виникають у людей похилого віку, пов'язані з більш високим накопиченням натрію в шкірі після ГД. Неосмотичне накопичення натрію в шкірі та м'язах, ймовірно, пояснює тривалу затримку, необхідну у деяких пацієнтів з ГД для нормалізації артеріального тиску після усунення перевантаження рідиною. Слід зазначити, що зв'язок між запаленням і накопиченням рідини поширюється на легені. Хронічне системне запалення посилює застій у легенях у пацієнтів з ГД. Іншими словами, при однаковому ступені перевантаження рідиною (як оцінюється за об'ємом лівого передсердя), застій легенів більший у пацієнтів із запаленням, ніж у тих, хто не має, це явище, ймовірно, пов'язане з капілярним витоком, викликаним запаленням, і екстравазацією альбуміну [65].

Інші автори також припустили, що поверхневий шар ендотелію також може служити буфером для натрію. Використовуючи метод, у якому загальний буферний об'єм порівнюється з проникним індикатором поверхневого шару ендотелію, який оцінюється приблизно в 1,5–1,7 л, встановлено, що він становить близько 0,2 л у пацієнтів із цукровим діабетом та мікроальбумінурією, чим можна пояснити значно вищі показники вмісту натрію в сироватці крові хворих із діабетичною нефропатією, які перебували на програмному гемодіалізі (рис. 3.5). Поєднуючи думки щодо потенційної буферної ролі натрію поверхневий шар ендотелію і шкіри, можна припустити, що зниження

буферної функції ендотелію дозволяє натрію проникати в ендотеліальну клітину. Це може збільшити жорсткість судин. Подальша транслокація натрію в шкіру може стимулювати лімфангіогенез через активацію фактора росту ендотелію судин і активувати імунну систему, особливо через індукцію прозапального фенотипу макрофагів, а також шляхом стимуляції клітин Th-17 [67].

Наприклад, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є дуже поширеною характеристикою розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів на діалізі. Хронічне перевантаження об'ємом з подальшою нейрогормональною активацією, наслідки AV-фістул, гіпертензія та накопичення уремичних токсинів – все це сприяє розвитку ГЛШ під час проходження гемодіалізу. ГЛШ, у свою чергу, сприяє ішемії серця, збільшуючи екстракоронарний опір і зменшуючи резерв коронарного кровотоку, що було продемонстровано в популяції з ХНН. На термінальній стадії ХНН до початку ЗНТ ГЛШ характерна приблизно для 75 % пацієнтів [8].

За морфологічними параметрами ГЛШ – це збільшення маси міокарда, а також потовщення стінок лівого шлуночка, що зумовлено гіпертрофією міокардіоцитів в результаті кардіопатії, спричиненої уремичними токсинами, та кальцифікації клапанів серця й аорти. На формування гіпертрофії лівого шлуночка зазвичай впливають такі гемодинамічні фактори, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз та анемія.

Відомо, що зменшення вмісту гемоглобіну приблизно на 10 г/л збільшує ризик гіпертрофії до 6-8 %, що сприяє ризику розвитку серцевої недостатності. На зниження концентрації гемоглобіну організм в свою чергу реагує компенсаторними реакціями, пов'язаними із підвищенням екстракції кисню тканинами; активацією симпатичної нервової системи через збільшення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду і хвилинного об'єму; активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниженням кровотоку в нирках, що викликає затримку рідини; перенавантаженням об'ємом, яке при-

зводить до розвитку гіпертрофії і серцевої недостатності, що поглиблює анемію, внаслідок чого розвивається кардіоренальний анемічний синдром.

Біохімічним маркером гіпертрофії лівого шлуночка, що розглядають як виникнення ризику серцево-судинної недостатності є секреція і синтез передсердного натрійуретичного пептиду. Натрійуретичний пептид (ProBNP) – це гормон, який утворюється в міокарді лівого шлуночка серця та регулює метаболізм натрію в організмі.

Як видно з рисунку 3.6 концентрація натрійуретичного пептиду (ProBNP) в крові хворих на програмному гемодіалізі зростає. Однак, якщо у пацієнтів із хронічним гломерулонефритом рівень даного показника лише незначно перевищує межі фізіологічних норм (138 пг/мл при нормі 125 пг/мл), то значно вищі значення концентрації NT-proBNP спостерігаються у пацієнтів із діабетичною нефропатією – 242 пг/мл при нормі до 125 пг/мл (рис. 3.6).

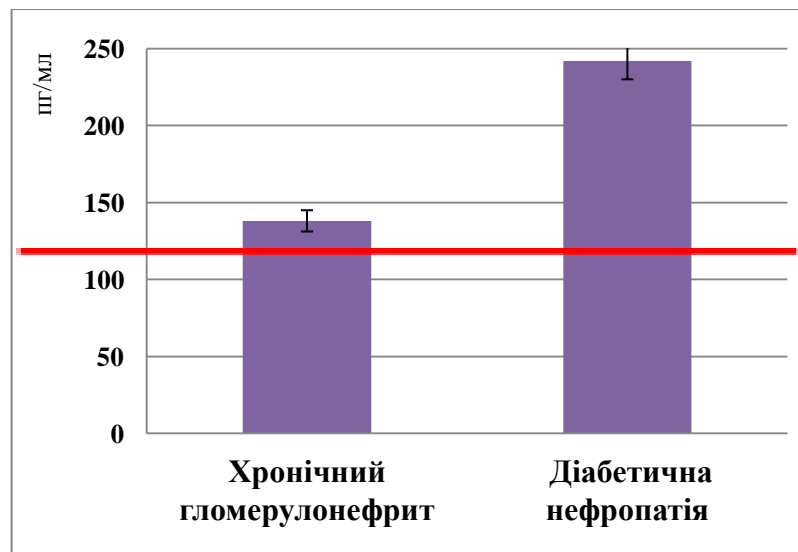


Рис. 3.6. Концентрація натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові хворих на програмному гемодіалізі

BNP в основному синтезується та секретується міоцитами лівого шлуночка (ЛШ) у відповідь на розтягнення міоцитів через перевантаження тиском або збільшення об'єму шлуночка. Структура BNP є висококонсервативною серед різних видів, і різниця між різними видами полягає в довжині та

амінокислотному складі N -кінцевих і C -кінцевих хвостових ланцюгів. BNP людини — це поліпептид із 32 амінокислот, що містить кільцеву структуру з 17 амінокислот із дисульфідним зв'язком, що з'єднує два залишки цистеїну. Людський ген, що кодує BNP, розташований на хромосомі 1, а мРНК, що кодує BNP, містить нестабільну повторювану послідовність TATTTAT. Замість зберігання в нормальній фізіологічній тканині міокарда, транскрипція мРНК BNP, а також синтез і секреція білка BNP відбуваються вибуховим шляхом і швидко вивільняються в навколишні тканини після синтезу міокарда. За патологічних умов нестабільна мРНК може швидко синтезувати попередник BNP із 134 амінокислот (pre-proBNP) і видаляти N -кінцевий сигнальний пептид із 26 амінокислот з утворенням BNP із 108 амінокислот (proBNP), а потім proBNP розщеплюється конвертази proNP, корін або фурин, в неактивний 76-амінокислотний NT-proBNP і активний 32-амінокислотний BNP. Як біологічно активний BNP, так і NT-proBNP можна знайти в плазмі. Підвищений рівень NT-proBNP у сироватці крові корелює зі ступенем розвитку серцевої недостатності та може виявлятися навіть під час мінімальних клінічних змін та асимптоматичній лівошлуночкової дисфункції.

Цей показник використовують у клінічній діагностиці серцевої недостатності, незрозумілих випадках із неоднозначною клінічною картиною або змішаною етіологією захворювання, при хронічній серцевій недостатності – для оцінки тяжкості стану, в прогностичних цілях і для моніторингу терапії, що проводиться (збільшення рівня маркера в 2-3 рази від його вихідного рівня говорить про гостре погіршення стану).

NT-proBNP рекомендований для використання як скринінгове дослідження у хворих із кардіоваскулярним ризиком, які в анамнезі мають цукровий діабет, інфаркт міокарда [68].

Рівні циркулюючого BNP і NT-proBNP зазвичай дуже низькі, але значно зростають у пацієнтів із серцевою недостатністю як механізм відновлення нормальної гемодинаміки. BNP сприяє артеріальній вазодилатації, діурезу та натрійурезу, має антигіпертрофічну та антифіброзну дію та протидіє актива-

ції РААС та ендотелінових систем. BNP зв'язується з рецептором NP A (NPR-A) і NPR-B, які мають гуанілатциклазну активність. Близько 25% BNP виводиться нирками в незміненому вигляді. Частина, що залишилася, виводиться після зв'язування з рецептором NPR-C або через ферментативну деградацію неприлізином. І навпаки, NT-proBNP має лише пасивну екскрецію, головним чином нирками. Завдяки різному кліренсу NT-proBNP має довший період напіввиведення (120 проти 20 хв) і вищі концентрації в плазмі (приблизно в 6 разів), ніж BNP [69].

Синтез і секреція BNP може бути індукована механічним стресом, системою ішемією та гіпоксією, нейрогуморальними факторами тощо. Однак точний механізм повної регуляції залишається неясним. Зараз загальнови-знано, що механічне розтягнення є основною причиною підвищення BNP в міокарді. Після дії механічного стресу на кардіоміоцити BNP може бути індукований ендотелін (ET)-незалежним або ET-залежним шляхом [70].

Наприклад, гостра ішемічна хвороба серця пов'язана з підвищенням рівня BNP, що може відображати тяжкість дисфункції ЛШ, і дослідження запропонували використовувати рівні натрійуретичного пептиду як орієнтир для впровадження більш агресивних методів лікування ішемічної хвороби серця, спрямованих на зменшення напруги стінки шлуночка. У пацієнтів із ішемічною хворобою серця як BNP, так і NT-proBNP є сильними предикторами несприятливих серцево-судинних подій [70].

Таким чином, виражену гіпернатріємію та підвищену концентрацію натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) можна розглядати як одні з ключових факторів прогресування частоти серцево-судинних ризиків у пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі.

ВИСНОВКИ

1. Характерною ознакою хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, є розвиток анемії, що супроводжується зниженням концентрації загального гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові внаслідок їх уповільненого синтезу, що підтверджується зниженням рівня еритропоетину. Перебіг діабетичної ХХН призводить до розвитку важкої форми анемічного синдрому.

2. Порушення азотовидільної функції нирок у хворих на програмному гемодіалізі незалежно від наявності цукрового діабету характеризується зростання рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові та є незалежним маркером зниження клубочкової фільтрації.

3. Термінальна стадія ниркової недостатності у хворих із хронічним гломерулонефритом та діабетичною нефропатією, які перебувають на програмному гемодіалізі, характеризується розвитком гіпопротеїнемії внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові (гіпоальбумінемія).

4. Виражена гіпернатріємія та підвищена концентрація натрійуретичного пептиду виступають як одні з ключових факторів прогресування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих із діабетичною нефропатією під час програмного гемодіалізу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cobo G., Lindholm B., Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. Vol. 33, suppl_3. P. 35–40. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy175>
2. Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension during long-term follow-up / O. O. Matova et al. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 31, no. 1. P. 79–89. URL: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.7989>
3. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013. Vol. 382. P. 339–352.
4. Cardiovascular disease in dialysis patients / M. Cozzolino et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. Vol. 33, suppl_3. P. 28–34. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>
5. Катеренчук І. П. Порушення серцевого ритму в пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі : матеріали XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, м. Київ, 19–21 травня 2021 р. / І. П. Катеренчук, С. Т. Рустамян. *Аритмологія*. 2021. № 2. С. 45–46.
6. Loutradis C.N., Tsioufis C., Sarafidis P.A. The clinical problems of hypertension treatment in hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. Vol. 16. P. 54–60.
7. Klinger M., Madziarska K. Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018. Vol. 28, no. 1. P. 133–135. URL: <https://doi.org/10.17219/acem/76751>
8. Ahmadmehrabi S., Tang W. H. W. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Seminars in Dialysis*. 2018. Vol. 31, no. 3. P. 258–267. URL: <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>
9. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів медичної субвенції, спрямованих на забезпечення лікування хворих на ниркову

недостатність методом гемодіалізу. Київ. 2023. Електронний ресурс:
https://rp.gov.ua/upload-files/Activity/Collegium/2017/8-4_2017/Zvit_8-4_2023.pdf

10. Carrero J.J., Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010. Vol. 23. P. 498–509.
11. Хронічна хвороба нирок. Замісна ниркова терапія : навчальний посібник для аудиторної та позааудиторної роботи студентів медичних факультетів / В.А. Візір, О.В. Деміденко, А.С. Садовомов, І.Б.Приходько. Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. 89 с.
12. Anders H.-J., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney International.* 2013. Vol. 83, no. 6. P. 1010–1016. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.440>
13. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients / F. WANG et al. *Nephrology.* 2012. Vol. 17, no. 8. P. 733–738. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x>
14. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease / J. P. Kooman et al. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2017. Vol. 313, no. 4. P. 938–950. URL: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00256.2017>
15. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients / R. Pecoits-Filho et al. *Kidney International.* 2003. Vol. 63. P. 172–176. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.32.x>
16. Modlinger P. S., Wilcox C. S., Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Seminars in Nephrology.* 2004. Vol. 24, no. 4. P. 354–365. URL: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.04.007>
17. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature / V. Liakopoulos et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Vol. 2017. P. 1–22. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/3081856>

18. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / F. Locatelli et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003. Vol. 18, no. 7. P. 1272–1280. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg074>
19. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: Examination with the redox state of albumin / H. Terawaki et al. *Kidney International*. 2004. Vol. 66, no. 5. P. 1988–1993. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00969.x>
20. The current and future landscape of dialysis / J. Himmelfarb et al. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. Vol. 16, no. 10. P. 573–585. URL: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
21. Hemodialysis Access Surveillance: A Review of the Literature / M. Mohamed et al. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2022. Vol. 33, no. 7. P. 66. URL: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.367827>
22. Primed Peripheral Polymorphonuclear Leukocyte: A Culprit Underlying Chronic Low-Grade Inflammation and Systemic Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease / S. Sela et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. Vol. 16, no. 8. P. 2431–2438. URL: <https://doi.org/10.1681/asn.2004110929>
23. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment / T. Nguyen-Khoa et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001. Vol. 16, no. 2. P. 335–340. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.335>
24. Eckardt K. U. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001. Vol. 16, suppl 7. P. 2–8. URL: https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_7.2
25. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, no. 19-20. P. 1412–1420. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>
26. Kaw D., Malhotra D. HEMATOLOGY: ISSUES IN THE DIALYSIS PATIENT: Platelet Dysfunction and End-Stage Renal Disease. *Seminars in*

- Dialysis*. 2006. Vol. 19, no. 4. P. 317–322. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x>
27. The relation between hemoglobin variability and carotid intima-media thickness in chronic hemodialysis patients / S. E. Ganidagli et al. *International Urology and Nephrology*. 2017. Vol. 49, no. 10. P. 1859–1866. URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1651-6>
 28. Рустамян С.Т., Катеренчук І.П. Серцево-судинні фактори ризику у хворих на програмному гемодіалізі з урахуванням цукрового діабету 2-го типу. *Терапевтика*. 2021. Т. 2(2). С. 61–65.
 29. Mechanism of Prominent Trimethylamine Oxide (TMAO) Accumulation in Hemodialysis Patients / X. Hai et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, no. 12. P. e0143731. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143731>
 30. Gut Microbiota-Dependent TrimethylamineN-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease / W. H. W. Tang et al. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, no. 3. P. 448–455. URL: <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305360>
 31. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production / Y. Itoh et al. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2012. Vol. 403, no. 7. P. 1841–1850. URL: <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5929-3>
 32. Susla O. B., Litovkina Z. I. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 4. С. 55–60. URL: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9813>
 33. Oral Adsorbent AST-120 Decreases Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Patients with Chronic Renal Failure / T. Nakamura et al. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2004. Vol. 27, no. 2. P. 121–126. URL: <https://doi.org/10.1159/000077536>

34. Time- and dose dependent actions of cardiotonic steroids on transcriptome and intracellular content of Na⁺ and K⁺: a comparative analysis / E. A. Klimanova et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/srep45403>
35. Marinobufagenin-induced vascular fibrosis is a likely target for mineralocorticoid antagonists / O. V. Fedorova et al. *Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 33, no. 8. P. 1602–1610. URL: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000591>
36. Toth P. P. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Yearbook of Endocrinology*. 2012. Vol. 2012. P. 68–71. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yend.2012.05.035>
37. Lawson J. H., Niklason L. E., Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. Vol. 16, no. 10. P. 586–602. URL: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0333-2>
38. Dysfunctional High-Density Lipoprotein in Patients on Chronic Hemodialysis / S. Yamamoto et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, no. 23. P. 2372–2379. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.013>
39. Efficacy comparison of atorvastatin versus rosuvastatin on blood lipid and microinflammatory state in maintenance hemodialysis patients / J. Tian et al. *Renal Failure*. 2016. Vol. 39, no. 1. P. 153–158. URL: <https://doi.org/10.1080/0886022x.2016.1256309>
40. McCafferty K., Fan S., Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney International*. 2014. Vol. 85, no. 1. P. 151–157. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.273>

41. Davenport A. Will Incremental Hemodialysis Preserve Residual Function and Improve Patient Survival?. *Seminars in Dialysis*. 2014. Vol. 28, no. 1. P. 16–19. URL: <https://doi.org/10.1111/sdi.12320>
42. Angiotensin Blockade and Progressive Loss of Kidney Function in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial / K. D. Kjaergaard et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. Vol. 64, no. 6. P. 892–901. URL: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.011>
43. Pitfalls in assessing renal function in patients with cirrhosis--potential inequity for access to treatment of hepatorenal failure and liver transplantation / A. Davenport et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. Vol. 26, no. 9. P. 2735–2742. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr354>
44. Glycemic load is associated with oxidative stress among prevalent maintenance hemodialysis patients / C. Limkunakul et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013. Vol. 29, no. 5. P. 1047–1053. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft489>
45. Smoking Is Associated with Alterations of Blood Thiol-Group Related Antioxidants in Patients on Hemodialysis / N.-P. Wang et al. *Nephron*. 2002. Vol. 92, no. 4. P. 772–779. URL: <https://doi.org/10.1159/000065438>
46. Shelmadine B., Bowden R. G., Wilson R. L., Beavers D., Hartman J. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2009. Vol. 9(5). P. 385–389
47. Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease—a missed therapeutic opportunity?. *Pediatric Nephrology*. 2009. Vol. 24, no. 1. P. 9–17. URL: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0856-4>
48. Oxidative stress during hemodialysis: Effect of heparin / S. Sela et al. *Kidney International*. 2001. Vol. 59. P. S159–S163. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.59780159.x>
49. Effect of Using Ultrapure Dialysate for Hemodialysis on the Level of Circulating Bacterial Fragment in Renal Failure Patients / B. C.-H. Kwan et

- al. *Nephron Clinical Practice*. 2013. Vol. 123, no. 3-4. P. 246–253. URL: <https://doi.org/10.1159/000354714>
50. Аналізатор гематологічний автоматичний BC-30S MINDRAY. Електронний ресурс: <https://med.hlr.ua/analizator-gematologichnij-avtomatichnij-bc-30s/>
51. Біохімічний автоматичний аналізатор НТІ BioChem FC-120. Електронний ресурс: <https://intermedica.com.ua/ua/katalog/laboratorija/biohimicheskie-analizatory/tproduct/333333382-712724995041-nt-biochem-fc-120>
52. Набір ІФА для визначення еритропоєтину. Електронний ресурс: <https://diameb.ua/manuals/rus/EIA-3646.pdf>
53. Anemia biomarkers and mortality in hemodialysis patients with or without diabetes: A 10-year follow-up study / J. Asmar et al. *PLOS ONE*. 2023. Vol. 18, no. 1. P. e0280871. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280871> (date of access: 14.11.2024).
54. Що таке глікозильований гемоглобін: важливий показник контролю діабету? Електронний ресурс: <https://style.co.ua/shho-take-glikozylovanyj-gemoglobin/>
55. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / E. K. Batchelor et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. Vol. 31, no. 3. P. 456–468. URL: <https://doi.org/10.1681/asn.2019020213>
56. Wish J. B. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. Vol. 1, Supplement 1. P. S4–S8. URL: <https://doi.org/10.2215/cjn.01490506>
57. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients / A. Gluba-Brzózka et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 3. P. 725. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21030725>

58. Erythropoietin treatment and the risk of hip fractures in hemodialysis patients / S. Suresh et al. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4297>
59. Hanna R. M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Advances in Therapy*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>
60. Vanholder R., Gryp T., Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017. Vol. 33, no. 1. P. 4–12. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx039>
61. Berg A.H., Drechsler C., Wenger J et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Science Translat Med* 2013. Vol. 5. P. 175-179.
62. Rationale and Strategies for Preserving Residual Kidney Function in Dialysis Patients / T. Li et al. *American Journal of Nephrology*. 2019. Vol. 50, no. 6. P. 411–421. URL: <https://doi.org/10.1159/000503805>
63. Association between predialysis creatinine and mortality in acute kidney injury patients requiring dialysis / H.-H. Chang et al. *PLOS ONE*. 2022. Vol. 17, no. 9. P. e0274883. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274883>
64. Slipping Through the Pores: Hypoalbuminemia and Albumin Loss During Hemodialysis / K. Kalantar-Zadeh et al. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2021. Volume 14. P. 11–21. URL: <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s291348>
65. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management / C. Loutradis et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa182>
66. The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD / C. Loutradis et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018. Vol. 29, no. 5. P. 1372–1381. URL: <https://doi.org/10.1681/asn.2017101102>

67. Kooman J. P., van der Sande F. M. Body Fluids in End-Stage Renal Disease: Statics and Dynamics. *Blood Purification*. 2018. Vol. 47, no. 1-3. P. 223–229. URL: <https://doi.org/10.1159/000494583>
68. Натрійуретичний гормон В-типу N-кінцевого прогормону (NT-proBNP). Електронний ресурс: <https://nikolab.com.ua/uk/prices/1243-2/>
69. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione et al. *Heart Failure Reviews*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>
70. Cao, Jia, Zhu. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 8. P. 1820. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>

ДОДАТКИ

Охорона праці та безпека у надзвичайних ситуаціях

Вимоги до обладнання

1.1. Лабораторія повинна мати обладнання та засоби вимірювальної техніки (ЗВТ), що необхідні для проведення досліджень. На кожен одиницю обладнання, що використовується, має бути паспорт підприємства виробника: розроблена, затверджена керівником установи та вивішена на робочому місці інструкція з експлуатації, з урахування вимог біохімічної безпеки.

1.2. Обладнання та ЗВТ повинні відповідати вимогам нормативних документів на методи досліджень, що проводить лабораторія і утримуватися в умовах, що забезпечують їх зберігання, захист від пошкоджень та передчасного зношування.

1.3. На обладнання, що потребує періодичного технічного обслуговування, повинні бути затверджені графіки технічного обслуговування, а для ЗВТ - графіки перевірки.

1.4. Апаратуру, меблі та обладнання розміщують таким чином, щоб забезпечити найбільшу зручність у роботі, простоту використання, чищення, знезараження, контролю і найменші затрати часу на переходи.

1.5. Столи, на яких проводяться мікроскопічні дослідження при денному освітленні, повинні розміщуватись біля вікон.

1.6. Лабораторні меблі повинні бути з пластиковим покриттям або пофарбовані олійною (емалевою) фарбою світлих тонів. Лабораторні стільці повинні мати гігієнічне покриття, що добре миється. Внутрішні та зовнішні поверхні меблів повинні бути гладкими, без щілин та пазів, що утруднюють обробку знезаражуючими речовинами.

1.7. Робочі поверхні столів повинні бути із водонепроникного, кислото-лужностійкого, незгораючого матеріалу, який не псується від обробки вогнем та дезінфікуючими розчинами. Стандартна ширина робочої поверхні 76 см.

1.8. Обладнання лабораторії повинно бути таким, щоб попередити (обмежити) контакт між працюючим та інфекційним агентом, виготовлене з матеріа-

лів непроникних для рідин, стійких до корозії, міцним, не мати гострих країв, шорсткості, не закріплених деталей.

1.9. Газові пальники повинні утримуватися в чистоті та порядку, для чого їх періодично розбирають і чистять; мати справні крани і м'які з'єднуючі шланги, що не допускають проникнення газу до приміщення.

1.10. Центрифугу розміщують так, щоб працівник був в змозі бачити і правильно розміщувати на її дні стакани.

1.11. Термостати і термостатні кімнати дезінфікують не рідше одного разу на місяць. Обробку їх здійснюють тільки при вимкненні із мережі.

При експлуатації термостата персоналу лабораторії забороняється:

- ставити в термостат легкозаймисті речовини;
- самостійно знімати запобіжні ковпаки з регулюючого обладнання.

1.12. При зберіганні в холодильниках заразного матеріалу необхідно вживати заходи для попередження його забруднення. Розморожування рефрижератора, що передбачене правилами експлуатації, об'єднують з його дезінфекцією.

1.13. Всі контейнери, що зберігаються в холодильнику (рефрижераторі), повинні мати чіткі етикетки із зазначенням матеріалу, що зберігається.

1.14. Контроль температурного режиму в термостатах і холодильниках проводиться щоденно з відміткою у відповідних формах.

Вимоги до зберігання витратних матеріалів

2.1. Зберігання хімічних реактивів здійснюють згідно методичних вказівок та цих правил в спеціальних приміщеннях, що мають опалення, вентиляцію, штучне освітлення.

2.2. Температура повітря в приміщенні для зберігання реактивів повинна бути від 8 до 20°C, відносна вологість 60-70%.

2.3. В приміщенні для збереження хімічних речовин повинен бути ящик з сухим піском, вода і аварійні розчини для нейтралізації кислот та лугів.

2.4. Реактиви зберігаються на стелажах або в шафах. Доступ до них дозволяється тільки особам, які відповідають за їх облік і зберігання.

2.5. Реактиви розміщують за групами: неорганічні за катіонами, органічні за класами – вуглеводи, галогенопохідні, спирти, кетони, тощо. Кислоти та луги зберігають окремо. Над кожним класом реактивів повинен бути напис.

2.6. Хімічні реактиви, що постійно використовуються, дозволяється зберігати в спеціальних шафах в приміщенні лабораторії в мінімальному асортименті і кількості. Необхідно мати список таких реактивів.

2.7. Термочутливі реактиви зберігають у прохолодному, темному приміщенні, подалі від приладів опалення, при температурі нижче критичної, при якій реактив розкладається.

2.9. Забороняється зберігати в лабораторії:

- будь-які речовини без етикеток;
- вибухо- та вогненебезпечні реактиви разом із сильно отруйними;
- спільно або в безпосередній близькості речовини, що можуть впливати одна на одну і викликати, внаслідок хімічної взаємодії, пожежу або вибух (наприклад, азотна кислота і будь-яка органічна речовина);
- запаси отруйних, сильнодіючих вибухонебезпечних речовин і розчинів на робочих столах.

2.10. Діагностичні ІБП (сироватки, діагностикуми, тощо), які з різних причин не підлягають використанню, прирівнюють до культур мікроорганізмів і знешкоджують шляхом автоклавування під тиском в 0,2 МПа (2 атм.) протягом 1 години.

Вимоги безпеки при виконанні робіт в лабораторіях

3.1. Кожен працівник лабораторії повинен мати закріплене за ним робоче місце.

3.2. В спецодезії забороняється знаходитись за межами лабораторних приміщень (адміністративні, побутові приміщення, тощо).

3.3. При роботі зі скляними приладами необхідно:

- захищати руки рушником при зборі скляних приладів або з'єднанні окремих частин їх за допомогою каучуку або гуми;

- при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину шийки ближче до місця, куди повинна бути вставлена пробка, захищаючи руку рушником;

3.4. Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою поки вона не охолоне.

3.5. При закупорюванні пробками посудин із реактивами враховують їх властивості. Гумові пробки сильно набухають під дією деяких реактивів (спирт, бензол, ацетон, ефір), а під дією галогенів (бром, йод) втрачають еластичність. Такі реактиви краще закупорювати скляними притертими пробками. Луг не можна закупорювати притертою пробкою, тому що карбонати, що утворюються між пробкою і горлом, щільно заклинюють пробку.

3.6. При переливанні рідин (крім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

3.7. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

3.8. При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт і ін.) дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнених газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;
- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом.