

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

“Затверджено”
на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1
Завідувач кафедри
Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Ведення пацієнтів з основними симптомами та синдромами в нефрологічній клініці
<i>Тема заняття</i>	Ведення хворого з хронічною хворобою нирок
<i>Курс</i>	VI
<i>Факультет</i>	Медичний №1

Полтава 2016 р.

1.Актуальність теми: У 2005 році найавторитетнішою організацією KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) була підтверджена ініціатива K/DOQI у 2003 році з широкого застосування терміну «хронічна хвороба нирок» (ХХН). Цей термін є дещо узагальнюючим, як, наприклад, ішемічна хвороба серця або хронічні неспецифічні захворювання легень. У нефрології запропоновано саме термін «хвороба» (disease), що протиставляється поняттю «захворювання» (illness) як такому, що має зворотний перебіг. Разом з тим у дитячій нефрології в Україні задокументовано поняття «хронічне захворювання нирок» — ХЗН, що підкреслює можливість зворотного розвитку хронічного процесу в дітей і видужання.

За даними національного реєстру хворих на ХХН, станом на 01.01.2010 року, в Україні зареєстровано 401 980 хворих на ХХН I-V стадій. З них 5 364 хворих на ХХН V ст., які потребують лікування методами замісної ниркової терапії або трансплантації нирки. Однак лікування діалізом протягом 2009 року отримувало 4 599 пацієнтів. До того ж, щороку з'являється до 150 нових пацієнтів на 1 млн. населення України.

2. Конкретні цілі.

Студенти повинні:

- Проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів з основними нефрологічними синдромами
- Знати основні інвазивні та неінвазивні діагностичні методи, що застосовуються в нефрології, показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення
- Виявляти основні та атипові варіанти перебігу та ускладнення захворювань сечовивідної системи
- Скласти план обстеження хворих з основними нефрологічними синдромами
- На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференціальний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз при захворюваннях сечовивідної системи
- Призначати лікування, визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику при захворюваннях сечостатевої системи
- Діагностувати та надавати допомогу при нирковій недостатності
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципи фахової субординації

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми.

(міждисциплінарна інтеграція)

№	Назви попередніх дисциплін	Отриманні навички
1	Анатомія	Анатомічні особливості будови сечовидільної системи
2	Фізіологія	Фізіологічні особливості нирок, їх функції
3	Патофізіологія	Етіологія і патогенез захворювань нирок
4	Біохімія	Оцінити дані лабораторних методів обстеження при патології нирок
4	Пропедевтика внутрішніх хвороб	Симптоматологія. Клінічні варіанти перебігу. Володіти методами обстеження хворого
5	Фармакологія	Принципи лікування, рецептура

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття

4.1 Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття.

№	Термін	Визначення
1.	Хронічна хвороба нирок	захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців) структурними та/або функціональними нирковими змінами за

		даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які водночас дають підставу для виключення гострого характеру патологічного процесу в нирках.
2	Хронічна ниркова недостатність	симптомокомплекс, який розвивається в кінцевій стадії різних захворювань нирок у результаті зменшення кількості функціонуючих нефронів внаслідок склерозу і гіалінозу

4.2 Теоретичні питання до заняття

- 1) Визначення хронічної хвороби нирок.
- 2) Класифікація хронічної хвороби нирок
- 3) Визначення ХНН
- 4) Етіологічні фактори ХНН.
- 5) Класифікація ХНН.
- 6) Патогенез уражень органів та систем, їх клінічні прояви.
- 7) Клініка та зміни лабораторних показників залежно від стадії.
- 8) Лікування в залежності від стадії.
- 9) Ниркова замісна терапія: гемодіаліз, трансплантація нирок.
- 10) Показання та протипоказання до гемодіалізу, ускладнення.
- 11) Первинна та вторинна профілактика.
- 12) Прогноз та працездатність.

4.3 Практичні завдання, які виконуються на занятті

- цілеспрямовано зібрати скарги і анамнестичні відомості у хворого;
- провести обстеження, виявити і дати оцінку змінам в його стані;
- сформулювати попередній діагноз;
- скласти план додаткових обстежень і оцінити його результати;
- дати оцінку лабораторним і інструментальним методам дослідження;
- провести диференціальну діагностику з захворюваннями, які мають подібну клінічну картину;
- сформулювати обґрунтований клінічний діагноз згідно вимогам сучасної класифікації;
- виробити тактику лікування в залежності від стадії та наявних ускладнень;
- надати медичну допомогу при загостренні;
- оцінити прогноз пацієнта та запропонувати план профілактичних заходів;
- визначити тактику вирішення питань медико-соціальної експертизи, працевлаштування, профілактики.

Зміст теми. Використання терміну ХХН можливе і доцільне за умов:

— пошкодження нирок протягом 3 міс. і більше, що проявляється структурним або функціональним порушенням нирок, а саме патологічними змінами та маркерами ураження нирок з боку крові або сечі (без урахування ШКФ);

— ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² з ушкодженням нирок та порушеннями, встановленими методами візуалізації їх зображення або без них.

При цьому ХХН може формулюватися як самостійний діагноз, наприклад, лікарем загальної практики або вузьким спеціалістом, та розшифровуватися, наприклад, нефрологом.

Головним критерієм визначення та характеристики ХХН є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Саме цей показник прийшов на зміну визначенню вмісту креатиніну в крові (як раніше вміст сечовини замінив залишковий азот сечовини). Креатинін переважно фільтрується в клубочках, але в разі прогресування ниркової недостатності спостерігається

його секреція канальцями в межах 10 %. Тому при однаковому рівні креатиніну в крові ШКФ може бути суттєво відмінна

Таблиця 1. Рівні креатиніну (мкмоль/л) у крові згідно з двома формулами при швидкості клубочкової фільтрації 60 мл/хв

Вік	Формула MDRD		Формула Cockcroft—Gault	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
30	130	100	162	138
40	123	95	148	126
50	118	91	133	113
60	115	88	118	100
70	111	86	103	88
80	109	84	88	75

Пошкодження нирки верифікується за наявності маркерів хвороби у крові, сечі або за даними візуалізаційних досліджень, а не за допомогою біопсії нирки (яка використовується нефрологами). При цьому персистентна протеїнурія та артеріальна гіпертензія (АГ) служать найважливішими ознаками пошкодження нирки. Обґрунтуванням включення осіб із нормальною ШКФ у групу ХХН є часта маніфестація значних пошкоджень нирок ще до зниження цього ключового показника ниркових функцій, а також те, що ці пацієнти мають підвищений ризик несприятливого закінчення ХХН.

Отже, наявність ХХН має встановлюватись незалежно від первинного діагнозу, ґрунтуючись на ознаках пошкодження нирок та/або ШКФ.

Несприятливі наслідки ХХН часто можуть бути усунені або відтерміновані шляхом ранньої діагностики та лікування. Перші стадії ХХН можуть бути виявлені традиційними лабораторними дослідженнями. У пацієнтів із ХХН стадію захворювання треба встановлювати, посилаючись на показник ШКФ.

Основними причинами розвитку ХХН є цукровий діабет (ЦД) 1-го і 2-го типів та АГ, які разом складають понад 55 % усіх причин. Автоімунні захворювання, системні васкуліти, дії токсичних речовин та ліків не перевищують 20 %, інфекції сечових шляхів та полікістоз нирок становлять близько 5 % серед пацієнтів з ХХН.

Найчастіше ХХН діагностується за наявності протеїнурії та артеріальної гіпертензії, у тому числі на тлі ЦД і кардіоваскулярних захворювань, та у пацієнтів з обтяженим щодо ХХН сімейним анамнезом. Постійно підвищена екскреція білка, як правило, є маркером пошкодження нирок. Здебільшого саме разові порції сечі, а не добова сеча мають використовуватись для виявлення та контролю рівня протеїнурії.

Виявлення пацієнтів із ХХН — остаточно не вирішена проблема. Для її вирішення пропонується: а) скринінг пацієнтів із факторами ризику; б) селективний скринінг (наприклад, малих етнічних груп — австралійських аборигенів); в) скринінг усього населення в регіоні (Сінгапур, провінції Японії); г) програми диспансеризації.

Знання кількості пацієнтів із ХХН потрібне насамперед для визначення об'єму та тактики лікування. Вважається, що у світі може бути понад 60 млн пацієнтів із ХХН або кожна десята людина має зниження ШКФ. Але ще дуже важливим є розуміння структури стадій ХХН. Драматичний приріст кількості пацієнтів спостерігається між III і IV стадіями. Це найбільша «недовиявлена» група, що характеризується високою летальністю від кардіоваскулярних ускладнень. Цей драматизм обумовлений тим, що пацієнти мають знижену ШКФ, яка ускладнюється синдромом кардіоренальної анемії, що призводить до додіалізної раптової смерті. У додіалізованому періоді та під час діалізу кардіоваскулярні хвороби є основною причиною летальності.

Лікування пацієнтів із ХХН вимагає аналізу діагнозу, супутніх станів, гостроти хвороби, її ускладнень, серцево-судинних хвороб і ризику втрати функції нирок

Лікування ХХН повинно поєднувати:

1. Специфічну терапію, згідно встановленого діагнозу.
2. Виявлення та лікування супутніх станів.
3. Уповільнення втрати функції нирок.
4. Профілактику та лікування серцево-судинних хвороб.
5. Профілактику та лікування ускладнень зниження функції нирок (таких як АГ, анемія, ацидоз, затримка фізичного розвитку — для дітей).
6. Підготовку до терапії термінальної стадії ниркової недостатності.
7. Заміщення функції нирок шляхом діалізу або трансплантації (у тому числі додіалізної), якщо наявні симптоми V стадії ХХН.

Але всі заходи можна звести до двох найважливіших груп: кардіоваскулярні та ренальні. Найвищі ризики смерті при ХХН залежать від кардіоваскулярних чинників. Тому лікувальна стратегія полягає перш за все у захисті серця, судин та максимальному збереженні залишкової функції нирок.

Догоспітальний етап. Затримка або попередження прогресування ниркової недостатності включає лікування основного захворювання нирок, регулярний моніторинг ШКФ та добової протеїнурії, суворий контроль АТ, застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів із цукровим діабетом та у хворих з протеїнурією понад 3 г/д, суворий контроль глюкози крові, усунення факторів ризику (включаючи паління, порушення ліпідного обміну, надмірного споживання білку). Скерування до нефролога повинно бути розглянуто за ШКФ < 60 мл/хв. та є обов'язковим якщо ШКФ < 30 мл/хв. (рівень доказовості В). Хворі зі ШКФ < 30 мл/хв. повинні спостерігатися нефрологом і готуватися до ниркової замісної терапії (рівень доказовості В).

Згідно положення протоколу лікування ГД пацієнтів з ХХН V здійснюється амбулаторно у спеціалізованому центрі (відділенні) нефрології та діалізу. **Необхідні дії - Обов'язкові:**

1. Спостереження лікарем-нефрологом
2. Забезпечення цільового рівня артеріального тиску
3. Забезпечення цільового рівня гемоглобіну
4. Забезпечення цільового рівня показників фосфорно-кальцієвого обміну і обміну заліза
5. Уникати застосування нефротоксичних препаратів
6. Розрахунок дози препаратів залежно від ШКФ.

Госпіталізація здійснюється у разі появи хвороб або ускладнень, лікування яких потребує стаціонарного спостереження хворого.

Необхідні дії - Обов'язкові:

Хворі на ХХН V Д знаходяться під «Д» спостереженням нефролога

Бажані: За необхідності (наявності ускладнень) хворі на ХХН V Д госпіталізуються для стаціонарного лікування.

Діагностика Об'єм діагностики:

Загальний аналіз крові та сечі.

Біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, альбумін, білірубін, аланіндегідрогеназа, аспартамдегідрогеназа, Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , Mg^{2+} , фосфор).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, сечового міхура.

ЕКГ.

Інше при наявності показань.

Обґрунтування:

1. За ШКФ < 15 мл/хв./ 1.73 м^2 обстеження повинні бути інтенсифіковані до 1 разу на місяць із особливою увагою за контролем над гіпертензією, затримкою рідини, біохімічними показниками та лікуванням недостатності харчування. (Рівень доказовості В)

2. Своєчасне формування відповідного доступу для діалізної терапії.

(Рівень доказовості В)

3.Скринінг маркерів гепатитів повинен проводитись всім пацієнтам, що починають лікування ГД, або при переведенні із одного діалізного центру в інший, незалежно від того чи пацієнт вакцинований чи ні. (Рівень доказовості А).

4. Пацієнти, які починають лікування ГД повинні вакцинуватись проти гепатиту В. (Рівень доказовості: А). Подальшу рутинну перевірку HBs слід проводити кожні 6 місяців. (Рівень доказовості: С)

5.Ехокардіографію слід проводити всім пацієнтам при ініціюванні діалізу, коли пацієнт досягнув сухої ваги (в продовж 1-3 місяці після ініціації діалізу) (Рівень доказовості А), потім через 3 річний інтервал. (Рівень доказовості: В)

6. Після початку діалізу рекомендовано знімати ЕКГ щорічно. (Рівень доказовості: В)

7. Ризик серцево-судинної патології (гіперглікемія, дисліпідемія та гіпертензія) у кожного пацієнта повинен формально оцінюватись та документуватись на початку діалізного лікування і потім з інтервалом в 6 місяців. (Рівень доказовості В).

8. Всім пацієнтам необхідно визначати загальний холестерин, тригліцериди та холестерин ЛПВЩ на початку лікування, через 3 місяці та потім кожні півроку.
(Рівень доказовості: С)

9. Сироваткові рівні кальція та фосфатів повинні регулярно визначатись в пробах крові, взятих безпосередньо перед діалізом. (Рівень доказовості: С).

10. Рівень ПТГ слід контролювати кожні 3 місяці .(Рівень доказовості: С).

Необхідні дії - Обов'язкові:

1. Всім пацієнтам обстеження проводиться в об'ємі та з частотою:

- ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, ЕхоКГ – не рідше одного разу на рік;
- біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, альбумін, фракції білірубину, аланіндегідрогеназа, аспартамдегідрогеназа, глюкоза, калій, натрій, кальцій (загальний або іонізований), фосфор, магній) не рідше одного разу на місяць;
- загальний аналіз крові не рідше одного разу на місяць;
- визначення загального холестерину, тригліцеридів крові та інших показників ліпідного профілю не рідше одного разу на рік;
- визначення показників харчового статусу не рідше 1 разу на 6 місяців;
- визначення паратиреоїдного гормону крові не рідше 1 разу на 6 місяців;
- у пацієнтів з анемією визначення насичення трансферину і сироваткового феритину не рідше ніж раз на три місяці;
- визначення HBsAg, антитіл до HCV не рідше одного разу на 3 місяці;
- визначення антитіл до ВІЛ, реакції Вассермана не рідше 1 разу на рік.

Стан нового пацієнта з ХХН-VD повинен оцінюватись бригадою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-VD не пізніше 24 годин з моменту поступлення.

ХХН – хвороба, що має стадійний незворотній розвиток. При ХХН V стадії хворі потребують проведення ГД, який дозволяє подовжити тривалість та підвищити якість життя.

Основним показником стадії ХХН є показник ШКФ, який відображає функціональний стан нирок.

ШКФ визначається за формулою:

$$\text{ШКФ} = (\text{Uurea} / (\text{prePurea} + \text{postPurea}) + \text{Ucreat} / (\text{prePcreat} + \text{postPcreat})) \times (\text{Uvol} / t) \times (1,73 / \text{BSA})$$

Uurea – концентрація сечовини сечі;

prePurea – концентрація сечовини плазми перед наступним сеансом ГД;

postPurea – концентрація сечовини плазми після сеансу ГД, на початку дослідження;

Ucreat - концентрація креатиніну сечі;

prePcreat – концентрація креатиніну плазми перед наступним сеансом ГД;

postPcreat – концентрація креатиніну плазми після сеансу ГД, на початку дослідження;

Uvol – об'єм зібраної сечі;

t – час збирання сечі (хв.);

BSA – площа поверхні тіла.

$BSA = 0,235 \times BW^{0,51456} \times BH^{0,42246}$

BW - вага тіла пацієнта (кг); BH – зріст пацієнта (см).

Критеріями визначення ХХН є:

1) ураження нирок тривалістю більше 3 місяців, проявами якого є структурні або функціональні порушення органа з наявністю/відсутністю зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Ураження маніфестує патоморфологічними змінами ниркової тканини або змінами в крові чи сечі;

2) $ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м² тривалістю 3 місяці й більше за відсутності інших ознак ураження нирок.

У перебігу ХХН розрізняють п'ять стадій:

- ХХН I: ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ (90 мл/хв/1,73 м²);
- ХХН II: ураження нирок із ХНН з помірним зниженням ШКФ ($60-89$ мл/хв/1,73 м²);
- ХХН III: ураження нирок із ХНН з середнім ступенем зниження ШКФ ($30-59$ мл/хв/1,73 м²);
- ХХН IV: ураження нирок з ХНН зі значним ступенем зниження ШКФ ($15-29$ мл/хв/1,73 м²);
- ХХН V: ураження нирок з термінальною ХНН (< 15 мл/хв/1,73 м²).

Стан пацієнта з ХХН-V оцінюється лікарем-нефрологом не рідше 1 разу на місяць.

Лікування. У разі відсутності протипоказань та наявності згоди пацієнта, хворому з ХХН V ст. необхідно розпочати лікування методом ГД. У деяких хворих лікування може бути розпочате при IV стадії ХХН.

1. Індекси, що застосовуються для кількісної оцінки ефективності ГД залежать від концентрації сечовини в пробах крові до та після ГД. Тому важливо, щоб ці проби були взяті із ретельним дотриманням стандартних методик. (Рівень доказовості: A)
2. Стандартна доза діалізу – три рази на тиждень по 4 години. (Рівень доказовості: B)
3. Доза ГД повинна бути виражена у вигляді Kt/V (eKt/V). (Рівень доказовості: B)
4. Мінімальною дозою ГД за сеанс при трьохразовому діалізі слід вважати $eKt/V \geq 1.20$ ($spKt/V \sim 1.4$). Дворазовий діаліз не рекомендується. (рівень доказовості: B)
5. Доза ГД повинна перевірятись не рідше 1 разу на місяць. (рівень доказовості: B)
6. Для попередження тромбування екстракорпоральної системи під час ГД можна використовувати нефракціонований гепарин у низьких дозах або низькомолекулярний гепарин. (Рівень доказовості: A)
7. Цільовий АТ повинен бути до діалізу $< 140/90$ мм рт.ст. та після діалізу $< 130/80$ мм рт.ст. (Рівень доказовості: C)
8. Цільовий рівень сироваткового фосфору у діалітичних пацієнтів повинен складати $0,78 - 1,43$ ммоль/л. (рівень доказовості: B)
9. Цільовий рівень гемоглобіну/гематокриту повинен бути 110 г/л, Ht $33-36\%$. (Рівень доказовості: B).

Необхідні дії - Обов'язкові:

1. Лікування пацієнтів з ХХН-VД гемодіалізом виконується та корегується відповідно до результатів обстеження. Об'єм та частота необхідних досліджень викладена у п. II.1 СМД.
2. Дані динамічного спостереження за станом хворого вносяться до таблиць медичної карти амбулаторного хворого.
3. Всі пацієнти з анемією отримують лікування препаратами заліза та еритропоетину.
4. Катетер не повинен бути постійним судинним доступом більше ніж у 10% пацієнтів.
5. У 90% хворих постійним судинним доступом має бути нативна артеріо-венозна фістула.
6. Тривалість діалітичної сесії не менше 4 годин та не менше 3-х разів на тиждень.
7. У 90% хворих eKt/V (доза діалізу) більше 1,2.

Бажані:

8. У всіх хворих постійним судинним доступом є нативна артеріо-венозна фістула.
9. Тривалість діалізної сесії ≥ 4 годин ≥ 3 рази на тиждень.
У всіх хворих eKt/V (доза діалізу) $\gg 1,4$.

Реабілітація. Хворі з ХХН V ст. мають спостерігатися лікарями інших спеціальностей для своєчасного виявлення осередків інфекції та їх нейтралізації, а також з метою попередження розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи та ін.

Необхідні дії - Обов'язкові:

1. Дотримання дієти (обмеження вживання калію, фосфору, водний режим).
2. Хворі мають спостерігатися кардіологом, окулістом, неврологом та іншими спеціалістами.
3. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Своєчасне обстеження.

Хронічна ниркова недостатність - симптомокомплекс, який розвивається в кінцевій стадії різних захворювань нирок у результаті зменшення кількості функціонуючих нефронів із-за їх загибелі внаслідок склерозу і гіалінозу. Синдром ниркової недостатності виникає при втраті 75% функціонуючих нефронів, що веде до зниження екскреторної, метаболічної, інкреторної функцій нирок, до порушення гомеостазу з подальшими змінами внутрішніх органів.

Класифікація ХНН, згідно наказу МОЗ України № 280,44 від 11.05.2011р.

Ступені	Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)	Концентрація креатиніну плазми
I	< 90 мл/хв, ≥ 60 мл/хв	$> 0,123$, $\leq 0,176$ ммоль/л
II	< 60 мл/хв, ≥ 30 мл/хв	$> 0,176$, $\leq 0,352$ ммоль/л
III	< 30 мл/хв, ≥ 15 мл/хв	$> 0,352$, $\leq 0,528$ ммоль/л
IV	< 15 мл/хв	$> 0,528$ ммоль/л

Найбільш часті причини ХНН:

1. Хвороби, що супроводжуються первинним ураженням клубочків (хронічний гломерулонефрит, швидкопрогресуючих гломерулонефрит);
2. Обструктивні нефропатії (сечокам'яна хвороба, гідронефроз, пухлини сечової системи);
3. Обмінні нефропатії (діабет, амілоїдоз, подагра, порушення обміну кальцію - гіперкальціємія);
4. Системні захворювання сполучної тканини, васкуліти;
5. Хвороби з первинним ураженням каналців і інтерстицію (хронічний пієлонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, балканська нефропатія);
6. Первинні ураження судин (есенціальна артеріальна гіпертензія, стеноз ниркових вен);
7. Вроджені хвороби нирок (полікістоз, синдроми Фанконі, Альпорта та ін.)

Патогенез. 1. Затримка в організмі продуктів обміну, в першу чергу азотистого: сечовини, креатиніну, сечової кислоти, метілгуанідіна і «середніх молекул», що призводить до розвитку уремії, порушення гомеостазу.

2. Порушення водно-електролітного обміну. В основі зниження концентраційної здатності нирок лежить пошкодження мозкової речовини нирок, зниження чутливості збірних трубочок до вазопресорних речовин, розвиток осмотичного діурезу в залишившихся гіпертрофованих нефронах. Розвивається поліурія, ніктурія, ізостенурія, гіпостенурія. В термінальній стадії розвивається олігурія, анурія. По мірі прогресування захворювання настають різкі порушення обміну електролітів: поліурія, блювання, пронос супроводжуються гіпокаліємією, оліго- і анурія - гіперкаліємією.

3. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну виникають через збільшення рівня паратгормону, що стимулює зниження концентрації кальцію та кальцитріолу. Розвиваються глибокі патологічні зміни скелета, т.з. ренальна остеодистрофія, що проявляється болем у кістках, проксимальною остеопатією, фіброзуючим остеїтом з ерозіями фаланг,

метастатичними кальцифікатами. Гіпокальціємія призводить до затримки фосфатів в організмі, викликаючи утворення фосфорно-кальцієвих кристалів.

4. Порушення кислотно-лужної рівноваги проявляється метаболічним ацидозом. Ступінь вираженості останнього залежить від багатьох чинників: зниження клубочкової фільтрації, зниження здатності нирок зберігати бікарбонати через їх втрату з сечею, порушення виділення CO_2 та ін. Ацидоз сприяє розвитку гіперкаліємії. При важкому ацидозі з'являється дихання Куссмауля. Метаболічний алкалоз може розвиватися при екстрауренальних втратах калію (блювання, пронос).

5. Розвиток анемії обумовлене багатьма чинниками: пригнічення кісткового мозку продуктами азотистого обміну, дефіцит білка і заліза, гемоліз, крововтрати, зниження еритропоєтинів.

6. Розвиток гіпертензії пов'язаний з тим, що нирки перестають контролювати в організмі рівень натрію, обсяг циркулюючої крові за рахунок дисбалансу ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму. Також пригнічується продукція вазодилаторів (кінінів).

Клініка. Скарги: на слабкість, сонливість, апатію, м'язову слабкість, свербіж, носові кровотечі, головний біль та ін.

Зовнішні ознаки: блідо-жовтуватий колір шкіри, "синці" на тілі, сухість шкіри зі слідами розчухів. Язик сухий, коричневий, при уремії з рота відчувається аміачний запах.

Неврологічні симптоми: сонливість, порушення пам'яті, настрою, нервово-м'язові порушення (фасцикуляції, міоклонус), депресії, фобії, гіпертензивні кризи з церебральними розладами, в стадії оліго-анурії - порушення свідомості (ступор, сопор, кома).

Серцево-судинні симптоми: артеріальна гіпертензія, часто - з рисами злості, наявністю ретинопатії; прогресування атеросклерозу, особливо при нефротичному синдромі; застійна серцева недостатність, в термінальній стадії - перикардит.

Дихальна система: застій як прояв лівошлуночкової недостатності, уремічний пульмоніт, пневмонії, частіше стафілококової природи. Картину, що нагадує двосторонню пневмонію, може створити "уремічна легеня" (двосторонні вогнищеві затемнення, що йдуть від воріт легені пов'язані з уремічним інтерстиціальним набряком, лівошлуночковою недостатністю). Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, анорексія) посилюються по мірі прогресування ХНН, часті проноси, гепатомегалія, шлунково-кишкові кровотечі.

Опорно-руховий апарат: ниркова остеодистрофія (при тривалій гіпокальціємії, гіперфосфатемії, гіперпаратиреозі, метаболічному ацидозі), яка клінічно проявляється м'язовою слабкістю, болем в кістках, переломами, кальцифікацією м'яких тканин, свербінням шкіри остеомаліцією дрібних кісток.

Система крові: рано розвивається нормохромная анемія, пов'язана зі зниженням вироблення еритропоєтинів. В прогресуванні анемії відіграють роль й інші чинники: пригнічення кісткового мозку уремічними токсинами, вкорочення тривалості життя еритроцитів, їх гемоліз, перерозподіл заліза, що призводить до неефективного еритропоєзу; геморагічний діатез.

Метаболічні та ендокринні розлади: розвиток вторинної "уремічної" подагри з болями в суглобах, наявністю тофусів; розвиток резистентності до інсуліну, зниження рівня тестостерону та естрогену (Імпотенція, гінекомастія, аменорея, безпліддя).

Лікування.

Дієтичне харчування: ХНН I ступеню - обмеження білку до 0,75-0,8 г/кг на добу, II-IV ступеня - низькобілкова дієта (0,6-0,4 г/кг на добу білка) у поєднанні з призначенням незамінних кетокислот (кетостеріл по 0,1 г/кг на добу). Обмеження харчового білка зменшує гемодинамічне навантаження на клубочки, знижує інтоксикацію, сприяє збереженню залишкової функції нефронів та гальмуванню прогресування ХНН. Використання харчових добавок у вигляді есенціальних амінокислот або їх кетоаналогів покращує засвоєння азоту та зменшує потребу в білку, запобігає розвитку полінейропатії.

Протипоказання до малобілкової дієти:

1. Абсолютні: тяжка анорексія та невпинна блювота; виражений катаболізм; тяжка, некоригована медикаментозними засобами артеріальна гіпертензія; погана переносимість дієтичних обмежень; різко знижена залишкова функція нирок ($KF < 5$ мл/хв), особливо з олігурією, резистентною до сечогінної терапії; стан після оперативного втручання, тяжкі інфекційні захворювання, ускладнення ХНН (перикардит, неврит тощо); наявність обструкції сечових шляхів та нездатність до випорожнення сечового міхура; зловживання алкоголем, ліками; психічні захворювання; побутова невлаштованість.
2. Відносні: кахексія до початку дієтичного лікування (маса тіла нижче 80 % нормальної); тяжкий нефротичний синдром, який зберігається після обмеження білка в дієті; гіперкальціємія при застосуванні кетоаналогів амінокислот; вік до 18 або понад 75 років.

Корекція гіперазотемії. Гіпоазотемічні фітопрепарати: хофітол - 2-3 т.х3р/добу за 15 хв. до їжі або по 2 ампули х 2р/добу внутрішньом'язево або довенно щоденно протягом 14-21 днів; леспенефрил (леспефлан) по 3-6 чайних ложок на добу або довенно - 1мл/кг маси; байкамін 1-2 т. х3р/добу протягом 3 тижнів;

Корекція гіперазотемії методами ентеросорбції та кишкового діалізу. Ентеросорбція з застосуванням ентеросорбентів за 1,5-2 години до/або після їжі і медикаментів: активоване вугілля -5гх 4р/добу; карбовіт -5гх 4р/добу; сферичний карбоніт (СКН) -5гх 4р/добу; белосорб-П -1-2 г х 3-4р/добу; ентеросгель -1 ст. л. (15,0) х 4р/добу; сорбігель-1 ст. л.(15,0) х 4р/добу; ентеродез -5мл на 1000 мл води х 3-4р/добу; поліфан-1 ст. л.(15,0) х 2- 4р/добу (0,5 г/кг маси /добу); целюлоза мікрокристалічна -1-5 т. х 4р/добу. На фоні застосування ентеросорбції у хворих зникають клінічні прояви гастроентеропатії, покращується апетит, знижується вміст в крові сечовини, креатиніну, сечової кислоти, гуанідинів, фенолів. На додіалізному етапі використовують переривчасті курси прийому ентеросорбентів з метою ліквідації та запобігання вторинним ефектам ентеросорбції (болі в животі, запори, зростання рівня азотемії). Враховуючи незначне зниження вмісту в сироватці хворих на ХНН продуктів азотистого обміну та швидке відновлення рівня азотемії, на сьогодні метод використовується рідко.

Кишковий діаліз з введенням у товсту кишку через зонд 8-10 л розчину, який містить: сахарози - 90г/л; глюкози - 8г/л, хлористого калію - 0,2г/л, гідрокарбонату натрію - 1г/л, хлористого натрію -1 г/л, або форсування діареї з застосуванням 3-4 л гіперосмолярного розчину Юнга, що містить: манітол або сорбіт- 32,8 г/л, хлористий калій - 0,3г/л, гідрокарбонат натрію - 1,7г/л, хлористий натрій -2,4 г/л, хлористий кальцій -0,11 г/л або шлунковий лаваж з промиванням шлунку 2% розчином соди в об'ємі 1 л та наступним його відсмоктуванням. Метод кишкового діалізу застосовують у разі неможливості або небажання хворого дотримуватися малобілкової дієти.

Контроль за введенням рідини та електролітів. В період поліурії (початкових ознаках ХНН) рекомендується 6 г солі на добу, добове вживання рідини повинно бути на 400 мл більше кількості добової сечі. При зменшенні діурезу, розвитку олігоанурії зменшується введення рідини парентерально, призначаються сечогінні (фуросемід до 1 г/добу), зменшується добове вживання солі до 2-3 г. Прийом рідини корегують за діурезом (до кількості сечі, що виділилася за попередній день додають 300-500 мл). При помірній гіперкаліємії (до 6 ммоль/л), яка виникає при олігурії, необхідно обмежити в дієті продукти, які багаті калієм (курага, фініки, картопля, помідори, сушені гриби, шоколад і ін) та не призначати калійзберігаючі діуретики, скасувати лікарські препарати, що можуть викликати гіперкаліємію (гепарин, інгібітори АПФ, β-адреноблокатори).

При гіперкаліємії з рівнем калію в сироватці крові 6,5-7,5 ммоль/л, яка загрожує життю хворого, вводиться: 500 мл 20% глюкози в/в крапельно протягом 1 години з інсуліном короткої дії (20-30 ОД підшкірно), після цього вводиться додатково 500 мл 5% глюкози. Проводиться стимуляція виділення калію з сечею (фуросемід до 2 г на добу в/в крапельно зі швидкістю не більше 0,25 г/год, манітол); стимулюється виведення калію через кишечник (сорбіт, ксиліт,

лактоза (Дуфалак), ентеросорбенти, аніонообмінні смоли). При неефективності цих заходів призначається лікування діалізом.

Корекція рівня бікарбонатів. Рівень бікарбонатів повинен підтримуватися > 21 ммоль/л. Його корекція знижує темпи прогресування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з високим кістковим синтезом та стимулює синтез кісток у пацієнтів з їх недостаткою.

Корекція кислотно-лужного гомеостазу:

- низькобілкова дієта;
- гідрокарбонат натрію 3-5% 300-500 мл повільно в/в крапельно (з урахуванням стану водного обміну та рівня гіпертензії);
- карбонат кальцію 2 г 4-6 разів на день (при вираженій гіпокальціємії).

Контроль артеріального тиску(АТ) та рівня протеїнурії.

Максимальне збереження функції нирок, зменшення серцево-судинних захворювань та смертності можливе лише за умови зниження АТ нижче 130/80 мм.рт.ст. Рівень протеїнурії необхідно приймати до уваги при визначенні цільового АТ.

Пацієнти з протеїнурією ≤ 1 г/добу повинні мати АТ $\leq 130/85$ мм.рт.ст (середній АТ ≤ 100 мм.рт.ст); пацієнти з протеїнурією > 1 г/добу - $\leq 125/75$ мм.рт.ст (середній АТ ≤ 92 мм.рт.ст).

Всі гіпотензивні препарати зменшують ступінь ураження нирок шляхом корекції АТ, а деякі з них мають і ренопротекторні ефекти, незалежні від гіпотензивної дії.

Інгібітори АПФ (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) більш істотно ніж діуретики, антагоністи кальцію, β -блокатори, зменшують протеїнурію та мікроальбумінурію, гальмують прогресування ниркових захворювань та покращують виживання хворих на хронічні захворювання нирок. ІАПФ доцільно призначити всім хворим з діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету (ЦД) I та II типів, хворим з недіабетичними ураженнями нирок незалежно від рівня АТ та протеїнурії, але їх добова доза залежить від цифр АТ. Крім гіпотензивного ефекту, ІАПФ здатні зменшувати протеїнурію, позитивно впливати на внутрішньониркову гемодинаміку, блокувати фактори росту та запалення, зменшувати проникність базальної мембрани клубочків, покращувати функції ендотелію. Застосовують ІАПФ трьох класів. Каптоприл - добре вивчений препарат 1 класу з нефропротекторною дією, однак він короткодійний (6-8 годин) і призначається 3-4 рази на добу. Препарати 2 класу мають більш тривалий період напіввиведення (18-24 год.) та призначаються 1-2 рази на добу. Однак усі вони проліки, поступають в організм у неактивному стані, потребують метаболічної активації у печінці. За рахунок ліпофільності ІАПФ схильні до кумуляції в жировій тканині та мало ефективні у пацієнтів з надмірною вагою. Препарати 3 класу діють напротязі 24 годин та забезпечують м'який стабільний ефект.

У більшості хворих через 3-6 тижнів функціональні показники нирок покращуються, а рівень креатиніну швидко стабілізується, а потім знижується. Збільшення рівня креатиніну $<30\%$ на фоні прийому ІАПФ, не вважається показанням для їх відміни. При прогресуючому погіршенні функції нирок на фоні призначення ІАПФ або БРА II, слід виключити двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки.

Гіперкаліємія є потенційно можливим ускладненням призначення ІАПФ, особливо у хворих на цукровий діабет з нефротичним синдромом та ХНН при проведенні паралельно гемотрансфузій, при кровотечах (носові, шлунково-кишкові), гемолізі, застосуванні медикаментів (тріамтерен, маніт, спіронолактон), сепсисі. Виникнення гіперкаліємії потребує відповідних дієтичних обмежень. Вона рідко потребує медикаментозного лікування, однак необхідно пам'ятати про доцільність застосування глюконату кальцію 10%-10мл довенно, глюкози з інсуліном, бікарбонату натрію, іонообмінної смоли, розчину сорбіту.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) визнані одними із найкращих засобів лікування АГ, профілактики ураження нирок при цукровому діабеті. Вони зменшують загальний периферичний опір судин, забезпечують поступове та стійке зниження АТ, органопротекторну дію на серцево-судинну систему та нирки, проявами якої є регрес гіпертрофії серця та судин, сповільнення прогресування атеросклерозу, зменшення тиску у клубочках нирок, корекція функції мезангіальних клітин, попередження процесів склерозування клубочків.

БРА рекомендують для лікування хворих на ЦД-2-го типу, оскільки вони ефективно впливають на гальмування прогресування альбумінурії, розвитку та прогресування нефропатії. Доведено, що застосування БРА у цих хворих по перше сповільнює прогресування від мікроальбумінурії до розгорнутої нефропатії; по-друге в середньому на два роки гальмує прогресування ХНН до кінцевої стадії; по-третє нефропротекторна дія БРА не залежить від ступеня зниження АТ, а визначається специфічним нефропротекторним органозахисним впливом препаратів цієї групи.

Блокатори кальцієвих каналів, а саме група ніфедіпіну (дигідроперидинові), ефективно зменшують АТ, однак не впливають на рівень протеїнурії та прогресування ХНН, що пов'язано з їх властивістю різко зменшувати тонус аферентної артеріоли та посилювати гідралічний удар при високому системному АТ. Навпаки, негідроперидинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем) практично не впливають на механізм ниркової авторегуляції, сприяють зменшенню протеїнурії, гальмують проліферацію мезангія та фіброз клубочків та інтерстиція.

Досягнення цільового АТ при хронічних захворюваннях нирок відбувається при призначенні кількох препаратів.

Можливе поєднання груп гіпотензивних препаратів

препарат	бажано	можливо	з обережністю	не рекомендується
ІАПФ	Діуретики Са-блокатори α_1 – адрено блокатори	β -блокатори	Діуретики, якщо креатинін >0,22 ммоль/л	α_2 – адрено блокатори
β -блокатори з ВСА (кардіо селективні)	Діуретики Са-блокатори (похідні дигідро- перидину)	ІАПФ α_1 – адрено блокатори	Са-блокатори (похідні феніл алкіламіну та бензотіазепіну)	α_2 – адрено блокатори
Са-блокатори	ІАПФ α_1 – адрено блокатори α_2 – адрено блокатори	—	Діуретики, β -блокатори з ВСА	—

Лікування анемії. Критеріями анемії є: для чоловіків та жінок після менопаузи $Hb < 120$ г/л, $Ht < 37\%$; для жінок в доменопаузальному періоді та у пацієнтів препубертатного віку $Hb < 110$ г/л, $Ht < 33\%$. Анемія може бути одним із перших проявів ХНН; за наявності ХНН I – III ст. анемія констатується у 81% хворих на гломерулонефрит та 93% хворих на пієлонефрит, а якщо концентрація креатиніну крові перевищує 0,7 ммоль/л - у всіх хворих. Анемія у хворих з ХНН нормоцитарна, переважно нормохромна, гіпопроліферативна мультифакторного походження. В її розвитку мають значення: недостатній синтез нирками еритропоєтину, необхідного для потреб гемопоезу; скорочення тривалості життєвого циклу еритроцитів внаслідок низької активності Na-, K-АТФ-ази; підвищення рівня інгібіторів еритропоезу; крововтрат через шлунково-кишковий тракт; порушення травлення, недостатності заліза та вітамінів (B12, фолієвої кислоти); інтоксикація алюмінієм, солями важких металів; гемосидероз

внаслідок масивних гемотрансфузій; фіброзний остеїд при вторинному гіперпаратиреоїдизмі, гіпотиреоїдизм; гемоглобінопатії; ятрогенні крововтрати; а також порушення функції тромбоцитів.

На сьогоднішній день вважається, що основною причиною анемії у хворих з ХНН є зниження синтезу еритропоєтину нирками.

Ліквідація анемії сприяє гальмуванню темпів прогресування хронічних захворювань нирок, частковому покращенню функції нирок, продовжує додіалізний період, підвищує якість та тривалість життя пацієнтів на хронічні захворювання нирок шляхом органопroteкції серця та головного мозку.

Хворим з анемією необхідно призначати дієту з продуктами, що багаті залізом (яловичина, риба, печінка).

Насиченість організму залізом контролюється цільовими мінімальними показниками концентрації феритину сироватки понад 100 нг/мл та рівня насичення трансферину >20%. Препарати заліза за необхідністю призначають в дозі більше 200-300 мг елементарного заліза на добу. Паралельно застосовують інші препарати, які є обов'язковими в лікуванні анемії: фолієву кислоту (5-15 мг/добу); піридоксин (вітамін B₆ в дозі 50-200 мг/добу); метіонін 2-4 г/добу.

Призначення фолатів при адекватних запасах вітаміну B₁₂ в організмі хворих, або паралельному введенні вітамінів групи B та метіоніну зменшує рівень гомоцистеїну у діалізних хворих, що гальмує прогресування атеросклерозу та розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

Покращенню еритропоезу сприяють також вітаміни C, B₁, B₂, B₁₅, пантотенова кислота.

Лікування еритропоєтином слід розпочинати з визначення запасів заліза в організмі, за умови дефіциту заліза - перш за все необхідно провести насичення організму залізом з послідовним контролем показників його обміну. Основним видом замісної терапії еритропоєтиндефіцитної анемії є призначення еритропоєтину (Епрекс, Рекормон та інші). Еритропоєтин при лікуванні хворих на додіалічному етапі вводиться підшкірно, що доцільно у зв'язку з кращим показником ефект/вартість в дозі 20-100 Од/кг. Препарат вводять тричі на тиждень, згодом можна одноразово вводити тижневу дозу препарату. Місце введення препарату слід постійно змінювати.

Перша реакція збільшення гемоглобіну та ретикулоцитів очікується через 2-3 тижні від початку лікування еритропоєтином. При збільшенні показників Hb \geq 110-120 г/л та Ht \geq 33-37%, HT \geq 20%; феритину сироватки \geq 100 нг/мл, дозу заліза та еритропоєтину необхідно зменшити до підтримуючих. Серед побічних дій можуть спостерігатися тимчасове підвищення артеріального тиску, яке потребує посилення гіпотензивної терапії/або тимчасового зменшення дози еритропоєтину; судом або збільшення частоти епілетичних нападів; тенденція до підвищення тромбоутворення; гіперкаліємія та гіперфосфатемія, особливо у пацієнтів на додіалічному етапі; грипоподібний (flu-like) синдром, насамперед на початку лікування. Дані ускладнення, як правило, не потребують відміни препарату, достатньо посилення спостереження за хворим, або тимчасового зниження дози.

Корекція кальцій-фосфатних розладів. Порушення метаболізму кальцію та фосфору відіграє важливу роль в прогресуванні хронічних захворювань нирок. Підвищений рівень фосфору сироватки і потім розвиток вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) не лише сприяє розвитку остеопатії, але й має значення в прогресуванні ХНН та збільшенні ризику смерті.

Підвищення смертності, пов'язаної з гіперфосфатемією, пояснюють відкладанням депозитів фосфату кальцію у м'яких тканинах, кальцифікацією коронарних артерій, серцевих клапанів та міокарду. Надмірне збільшення рівня ПТГ спричинює погіршення біоенергетики міокардіоцитів, посилення міокардіофіброзу, поглиблення

дисліпідемії, гіпертрофії лівого шлуночка і, що найнебезпечніше, можливі випадки кальцифікації. Критичною величиною є рівень ПТГ понад 800 пг/мл.

Головними напрямками в профілактиці та лікуванні ВГПТ є вплив на основні ланки патогенезу: зменшення гіперфосфатемії, підвищення концентрації кальцію та кальцитріолу у крові. Неефективність консервативної терапії вимагає паратиреоїдектомії.

Метою лікування порушень кальцієво-фосфорного обміну є підтримання, особливо у хворих на діалізі, етапі захворювання, рівня фосфора у сироватці крові в межах 4,5-6 мг% (1 мг% фосфора - 0,32 ммоль/л фосфата).

Корекція гіперфосфатемії включає перш за все гіпофосфатну дієту. При показниках ШКФ 40 - 50 мл/хв кількість фосфора у добовому раціоні не повинна перевищувати 800-1000 мг. Великий вміст фосфора у молоці та молочних продуктах (сири, йогурти, креми, морозиво); бобах, яйцях, печінці, лівері, лососі, сардинах, тунці, кукурудзі, ячмені, напоях (пиво, кола), шоколаді, горіхах.

При ШКФ нижче 40 мл/хв крім дієтичного обмеження фосфору до 1г/добу призначають фосфатзв'язуючі препарати (ФЗП) - фосфатбіндери, які зв'язують у кишківнику фосфор, що поступає з їжею.

За умови лікування діалізними методами перше місце в корекції гіперфосфатемії надають фосфатбіндерам.

Фосфатбіндери поділяють на три групи – алюміній-вміщуючі, кальцій- вміщуючі та синтетичні, що не містять ні алюмінію, ні кальцію.

Препарати першої групи містять гідроокис алюмінію і застосовуються 15-30 мл або 1-3 капсули перорально під час їжі. Вони мають побічний ефект- накопичення в організмі іонів алюмінію, що викликають остеомаліцію та енцефалопатію і тому обмежені у використанні особливо у діалітичних пацієнтів.

До другої групи відносяться похідні кальцію – карбонат, глюконат, ацетат, лактат та ін. Препарати добре зв'язують фосфати, проте можливий розвиток гіперкальціємії. Препарати кальцію не призначають при концентрації фосфора у сироватці крові нижче 6 мг%. Вміст елементарного кальцію у препаратах різний: карбонат – 40%, ацетат – 25%, лактат – 12% і глюконат – 8%. Карбонат кальцію призначають в початковій дозі 0,5-1,0г елементарного кальцію тричі на добу під час їжі. Дозу збільшують кожні 2-4 тижні під контролем рівня фосфора у сироватці крові. Оптимальною вважається добова доза 6,0г елементарного кальцію, максимальною - 9,0г. Не слід використовувати цитрат кальцію та інші цитрати, тому що ці препарати сприяють всмоктуванню у кишківнику алюмінію.

Найбільший інтерес викликає остання група фосфатбіндерів – синтетичні полімерні препарати. Ці препарати не містять ні алюмінію, ні кальцію і тому позбавлені ризику гіперкальціємії, розвитку алюмінієвої токсичності. Крім фосфатзв'язуючої дії, знижується рівень холестерину та ліпопротеїдів низької щільності.

Контроль за станом фосфорно-кальцієвого обміну проводиться за рівнем загального кальцію та фосфору плазми кожні 2 тижні. Рівень іонізованого кальцію слід перевіряти 1 раз на 3 місяці та підтримувати в межах 1,4-1,5 ммоль/л.

Відсутність ефекту від гіпофосфатної дієти, фосфатбіндерів, збільшення ефективності діалітичної терапії (неефективність корекції гіпокальціємії прийманням кальціймістких ФЗП, підвищення рівня ПТГ > 200 пг/мл, підвищення показників специфічної лужної фосфатази і остеокальцину при рівні ПТГ від 120 до 200 пг/мл, персистуюча гіпокальціємія за умов ефективної корекції гіперфосфатемії) є показанням до призначення кальцитріолу.

Хворим з ХНН показані препарати, які містять активні форми Vit D, тобто гідроксильовані у положенні 1 α . Це кальцитріол (1,25-дигідроксисолекальциферол), α -кальцидол (1 α -гідроксисоле-кальциферол), 22-оксикальцитріол, перикальцитріол, вітамін D₃, гексикальцитріол.

Коли при лікуванні Vit D виникає помірна гіперкальціємія (загальний Ca –2,6-2,9 ммоль/л) та/або гіперфосфатемія, а також збільшення $Ca \times PO_4 > 6,0$ необхідно знизити дозу Vit D вдвічі, або відмінити кальцитріолу до нормалізації показників фосфору та кальцію, призначити фосфатбіндери та використовувати діалізат з концентрацією кальція 1,25-1,5 ммоль/л. Більшість експертів вважає, що оптимальний рівень ПТГ у хворих з ХНН на діалізі повинен бути нижче 200 пг/мл, а саме 120- 195 пг/мл та контролюватися кожні 3 місяці.

Неефективність терапії та підвищення рівня ПТГ понад 1000 пг/мл є показаннями до паратиреоїдектомії (ПТЕ).

Корекція гіперактивності симпатичної системи є фактором, який впливає на перебіг нефропатій шляхом зменшення вазоконстрикції еферентної артеріоли, що сприяє гіперфільтрації та прогресуванню склеротичних процесів. До методів корекції гіперактивності симпатичної системи відносять обмеження білка, хлориду натрію, холестерину, насичених жирів, корекцію зайвої ваги, припинення тютюнопаління, ліквідацію психологічних перевантажень. Показане призначення дієти збагаченої поліненасиченими жирними кислотами та клонідину, релмінідину та моксонідину.

Припинення тютюнопаління. Тютюнопаління є фактором ризику прогресування хронічних захворювань нирок. В літературі показано, що курці з цукровим діабетом 1 або 2 типів мають більш високий ризик розвитку мікроальбумінурії, більш швидкого прогресування її рівня до важкої протеїнурії та прискорених темпів прогресування діабетичної нефропатії до термінального ступеня ХНН в порівнянні з хворими на діабет, які не палять. Несприятливі ефекти тютюнопаління на прогресування хронічних захворювань нирок показані також у хворих на недіабетогенні захворювання нирок. Таким чином куріння вважається ймовірним значущим фактором ризику прогресування захворювань нирок, як у хворих на цукровий діабет так і без нього.

Корекція дисліпідемії. Частота дисліпідемій у хворих на хронічні захворювання нирок перевищує частоту дисліпідемій у загальній популяції. Основні розлади ліпідного обміну у хворих характеризуються підвищенням тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ). При хронічних захворюваннях нирок та супутній гіперліпідемії швидкість погіршення ниркових функцій була вдвічі вища, ніж у хворих з нормальним рівнем ХС та ТГ.

Гіпер-та дисліпідемія ініціюють дисфункцію ендотелію, дисфункції мезангіальних клітин, цитотоксичність, проліферативні процеси у судинній стінці, стимулюють хемотаксис Т-лімфоцитів та моноцитів, вивільнення цитокінів, факторів росту, хемоатрактантів, активних форм кисню. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у дорослих на хронічні ниркові захворювання <2,6 ммоль/л (100 мг/дл); рівень ХС ЛПВЩ >1 ммоль/л (40 мг/дл); ТГ <2,3 ммоль/л (200 мг/дл). У разі підвищення загального ХС, ХСЛПНЩ, ТГ чи іншої форми гіпер/дисліпідемії необхідним є проведення клініко-лабораторного обстеження хворого з метою визначення інших можливих причин гіперліпідемії: зменшення толерантності до глюкози, гіпотиреозу, обструктивних захворювань печінки, зловживання алкоголем чи ліками, що зменшують ХС ЛПВЩ.

Хворі без супутньої патології та низьким рівнем загального ХС (<150 мг/дл; 3,9 ммоль/л) обов'язково повинні обстежитись на наявність можливих дефіцитів в дієті. Пацієнтам з підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ (2,6-3,3 ммоль/л), рівнем ХС ЛПВЩ < 1 ммоль/л або ТГ > 2,1 ммоль/л, навіть за умов нормального рівня ХС ЛПНЩ, рекомендується змінити (модифікувати) стиль життя: підвищити фізичну активність з одночасним зниженням надмірної маси тіла; відмовитися від алкоголю та куріння; дотримуватися гіполіпідемічної дієти: обмежити вживання ХС до 300 мг/добу. Загальний вміст жирів має становити 30% від енергетичної цінності їжі. Хворі повинні ретельно контролювати кількість та якість жирів у дієтичному щоденнику. Якщо протягом 3 місяців зміна стилю життя та дієта не дає бажаного результату

(ХСЛПНЩ > 2,6 ммоль/л), необхідно починати лікування статинами (інгібіторами гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази). За наявності клінічних ознак ішемічної хвороби серця або дуже високого рівня ХСЛПНЩ (> 4,9 ммоль/л) зміну стилю життя, дієту та медикаментозну терапію слід починати одночасно.

Статини (ловастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, флювастатин, аторвастатин) блокують ключовий фермент синтезу холестерину у печінці та мають виражену гіполіпідемічну дію. Крім того, доведені плеотропні (нехолестеринові) ефекти статинів – їх позитивний вплив на ендотеліальну дисфункцію, протизапальні, антипроліферативні, антитромботичні та імунодепресивні властивості. Бажаний рівень ХСЛПНЩ < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Якщо рівень ХСЛПНЩ не нормалізується на протязі 6 тижнів лікування 20 мг статинів, дозу статинів необхідно збільшити до 40 мг з наступним контролем ліпідного профілю через 6 тижнів. Пацієнтам з рівнем ТГ > 2,0- 5,7 ммоль/л (180- 499 мг/дл) призначають модифікацію стилю життя, при відсутності ефекту - статини. Фібрати (гемфіброзил в дозі 600 мг двічі на добу, фенофібрат 200 мг/добу) призначають при рівні ТГ > 5,7 ммоль/л (500 мг/дл), з розрахунком дози відповідно функції нирок. Комбінація фібратів та статинів не бажана, оскільки виникає високий ризик розвитку рабдоміолізу. У хворих з рівнем ТГ > 9 ммоль/л (800 мг/дл) за неефективності попередньої терапії доцільним є призначення риб'ячого жиру та абсолютне виключення застосування низькомолекулярних гепаринів. Цільовий рівень тригліцеридів < 2,0 ммоль/л (180 мг/дл).

Корекція оксидативного стресу, що є результатом дисбалансу між системою антиоксидантного захисту та надмірними процесами вільнорадикального окислення, які спостерігаються у хворих на хронічні захворювання нирок. Ці зміни найбільш явні у хворих, що лікуються програмним гемодіалізом, хоча навіть в початкових стадіях ХНН дисбаланс спостерігається. Активація процесів вільнорадикального окислення - оксидативний стрес є невід'ємною складовою патогенезу діаліз-пов'язаних ускладнень, а саме амілоїдозу, синдрому порушеного всмоктування, зниженої чутливості до терапії еритропоєтином, що найважливіше, гіпертонії та атеросклерозу, збільшення ризику розвитку кардіо-васкулярних ускладнень та смерті хворих. Все це обґрунтовує доцільність застосування антиоксидантів у хворих на хронічні захворювання нирок: вітамін Е – 100 мг на добу, вітамін С 500 мг на добу, хофітол 8-9 т. на добу та інші.

Лікування інфекційних ускладнень. При виникненні інфекційних ускладнень, які особливо часто виникають при розвитку уремії (пневмонії, інфекції сечових шляхів, у т.ч. апостематозний нефрит та ін.) необхідно уникати призначення антибіотиків з нефротоксичним ефектом і тих, що виводяться нирками. Не призначають аміноглікозиди, обережно - цефалоспорины, пеніциліни. Антибіотиками вибору можуть бути левоміцетин, макроліди, ріфампіцин, лінкоміцин.

Лікування шкірної сверблячки:

- ентеросорбція (див. вище);
- аніонообмінні смоли (холестирамін 12-16 г на добу);
- ванни з крохмалем або оцтом;
- антигістамінні, седативні засоби.

Нирково замісна терапія (гемодіаліз, перитонеальний діаліз).

Показання:

- III ст. ХНН, I-II періоди термінальної ХНН за умови ХГН, ХПН, первинного нефросклерозу, гідронефрозу, вроджених або спадкових нефропатій;
- ренопривні стани різного походження, нефросклероз внаслідок гострого некрозу ниркової кори;
- вік хворих 16-58 років.

Протипоказання:

- гострі інфекційні захворювання;

- септичний стан;
- специфічні інфекції;
- злоякісні новоутворення;
- порушення кровообігу III-IV ст.;
- неспецифічні запальні захворювання легень;
- виразкова хвороба;
- важкі порушення функції печінки;
- тяжка анемія (Hb менше 30 – 40 г/л);
- психічні захворювання;
- низький інтелект, неадекватність, відсутність згоди на трансплантацію нирки.

Під діалізом розуміють обмін речовин між кров'ю хворого на ХНН та діалізуючим розчином, який проходить через напівпроникну мембрану (діалізатор або очеревина). Розчинники або розчинені речовини проходять через мембрану за механізмами дифузії, ультрафільтрації та осмосу. Низькопроникні мембрани, що використовуються при стандартному гемодіалізі, значно поступаються природним мембранам (очеревина) за ступенем виведення середньомолекулярних речовин та високомолекулярних токсинів. Апарат “штучна нирка” відноситься до складної та дорогої за вартістю медичної техніки, виготовленої за сучасними технологіями. Умовно він має три складові: система підготовки та подачі діалізуючого розчину; екстракорпоральний контур кровообігу; одноразовий діалізатор. До технічних завдань “штучної нирки” належить виготовлення діалізуючого розчину, керування процесом ультрафільтрації та видалення ультрафільтрата, перфузія крові. У процесі сучасного гемодіалізу використовуються пластинчасті та капілярні діалізатори, від яких по спеціальних магістралях відтікають кров та діалізуюча рідина. В сучасних діалізаторах використовуються два види мембран: целюлозні та синтетичні, порушення біосумісності яких призводить до розвитку патологічних реакцій під час самого діалізу та пізніх патологічних клінічних синдромів: недодіалізу, гіперкатаболізму, амілоїдозу, діалізної кахексії тощо.

Високі вимоги висуваються щодо якості води та апаратури для підготовки води. Сучасний діаліз проводиться після ретельного очищення води методами дистиляції, фільтрації, мікропористої фільтрації, проміжної абсорбції, деіонізації, зворотного осмосу. Оцінка якості підготовки води проводиться методами визначення ендотоксину, рН, жорсткості, вільного хлору, хлораміну, алюмінію, фтору, міді, цинку, заліза, свинцю, нітратів, сульфатів тощо (стандарт ААМІ); провідності, бактеріологічного аналізу. Гемодіаліз проводиться за допомогою діалізуючих розчинів ацетатного та бікарбонатного складів. Вибір методу діалізної терапії залежить від особливостей (варіантів) ХНН: з залишковою функцією нирок або без неї, з гіперкатаболізмом, неконтрольованою гіпертензією, гіпотонією, цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця; а також від ефективності режиму гемодіалізу при різних видах діалізу. Обов'язковим є вибір режиму діалізу, що має бути адекватним, ефективним за дозою на фоні розрахованої білкової квоти. При адекватному діалізі ефективна елімінація уремічних токсинів і нормалізація водно-сольових порушень спричиняє покращення нутритивного статусу. Розрахунок білкової квоти проводять за номограмами при обов'язковому моніторингу “сухої ваги”, який включає дотримання водно-сольового режиму в міждіалізний період, забезпечення режиму ультрафільтрації адекватного ступеня гідратації хворого та поступове наближення ваги хворого до “сухої ваги” — постдіалізної ваги, що реєструється після усунення гіпергідратації.

Найважливішим результируючим показником якості роботи відділення гемодіалізу є розрахунок актурального виживання та частота, структура і динаміка смертності. Прогноз на хронічному гемодіалізі визначається якістю діалізу, тяжкістю основного та супутніх захворювань, станом залишкової функції нирок, розвитком хронічних ускладнень уремії (серцево-судинні, неврологічні, ендокринні, інфекційні та онкологічні).

Ускладнення гемодіалізу:

- гостра кровотеча, коагулопатії;
- синдром порушеної осмолярності;

- перикардит;
- артеріальна гіпотонія;
- ускладнення як наслідок маніпуляцій на судинах (інфекція, тромбоз);
- діалізна деменція.

За умови неадекватного діалізного режиму розвивається синдром недодіалізу, що клінічно проявляється гіпертонією. Якість життя при ХНН є результатом застосування методів медичної, психологічної, соціальної та професійної реабілітації.

Дизеквілібріум синдром – порушення осмотичної рівноваги внаслідок перепаду осмолярності між плазмою та ліквором при надто інтенсивному початку ГД терапії.

Клінічна симптоматика дизеквілібріум-синдрому: головний біль, нудота, блювота, втрата свідомості. Симптоми дизеквілібріум-синдрому можуть спостерігатися і при гіперосмолярних станах, гіперкальціємії, гіперглікемії, гіпонатріємії, важких гіпотоніях та алюмієвій інтоксикації. Диференціально-діагностичними ознаками дизеквілібріум синдрому є:

- виникнення на початку ГД терапії;
- частіше у дітей та пацієнтів похилого віку з високою гіпертензією;
- при високих показниках азотемії (сечовини) та декомпенсованому ацидозі;
- клінічні прояви мають не локальний, а генералізований характер;
- позитивна клінічна динаміка при введенні гіпертонічних розчинів (40 - 60 мл 40% розчину глюкози, 10% розчину хлориду натрію, протипоказані маніт, манітол).

Лікування:

- введення гіпертонічних розчинів (40 - 60 мл 40% розчин глюкози, 10% розчину хлориду натрію);
- припинення ГД;
- продовження лікування в режимі ізольованої ультрафільтрації;
- обов'язкова корекція артеріального тиску.

Профілактика:

поступове введення хворого у програму ГД, тривалість першого сеансу не більше 2 годин, застосування ізольованої ультрафільтрації за необхідності дегідратації більше 5 кг (дивись алгоритм ввідного ГД).

Хірургічне лікування. Операції направлені на усунення пре- і постренальних причин ХНН. При вираженому стенозі або оклюзії ниркових артерій – балонна ангіопластика, шунтування, протезування судин.

Трансплантація нирки показана в термінальній стадії ХНН. Протипоказана при тяжких позаниркових захворюваннях: пухлини, враження коронарних судин серця, судин головного мозку, інфекціях, активному гломерулонефриті. Відносно протипоказана у віці 60-65 років, при захворюваннях сечового міхура або сечовипускного каналу, оклюзії здухвинних та стегнових артерій, цукровому діабеті, психічних захворюваннях.

Прогноз залежить від основного захворювання, стадії ХНН, адекватності лікування, віку. Використання діалітичних методів та трансплантації нирок збільшує виживаємість хворих. Фактори що прискорюють прогресування ХНН: артеріальна гіпертензія, гіперпаратиреоз, вагітність. Погіршення стану може бути спровоковано інтеркуррентною інфекцією, травмою, зневодненням, розвитком гіповолемічного шоку, використанням лікарських засобів, що посилюють еферентну вазоконстрикцію (наприклад, блокатори кальцієвих каналів дигідропірідинового ряду).

Профілактика полягає в постійному диспансерному спостереженні нефрологів за особами, що страждають на хронічні захворювання нирок.

Такі хворі повинні беззастережно дотримуватися лікувально – профілактичних заходів: режиму, дієти, відповідного фіто- та медикаментозного лікування. Профілактичним напрямком щодо розвитку і прогресування ХНН є вирішення питань про вагітність та пологи, раціональне

працевлаштування, проживання в певних кліматичних умовах для певного контингенту нефрологічних хворих.

Диспансерне спостереження за хворими на ХНН здійснюють нефрологи поліклінік. Хворі з ХНН І ст. не менше 2 разів на рік оглядаються основним спеціалістом, а також стоматологом, отоларингологом, окулістом, акушером-гінекологом. Частота спостереження при ХНН ІІ ст. збільшується до трьох разів, ІІІ ст. – до 3-4 разів на рік.

Методика диспансерного нагляду передбачає також забезпечення перебування в певних кліматичних умовах.

Наявність ХНН незалежно від ступеня є підставою для проведення експертизи працездатності. Хворим на ХНН І ст. без наявного синдрому АГ встановлюється ІІІ група інвалідності з покращенням умов праці. Хворим на ХНН ІІ ст. з підвищенням АТ і пацієнтам з ХНН ІІІ ст. визначається ІІ група інвалідності. Хворі, які потребують лікування гемодіалізом, є інвалідами І групи.

Хворим з пересадженою ниркою група інвалідності встановлюється за індивідуальними показниками – залежно від функціонального стану трансплантата, загального самопочуття, ускладнень, характеру професійної діяльності.

Матеріали для самоконтролю

1. Хвора 39 років поступила із скаргами на швидку втомлюваність, головний біль, зниження апетиту, нудоту, блювання зранку, періодичні носові кровотечі. У віці 15 років перенесла гострий гломерулонефрит. При обстеженні відмічено підвищення АТ до 220/ 120 мм рт.ст., блідість шкіри і слизових, сліди розчухів і геморагії на шкірі. В аналізі сечі: білок - 3,3 г/л, лейкоцити - 3-5, еритроцити - 8-10, циліндри гіалінові 3-4 в полі зору. Який з вказаних біохімічних показників дозволяє найбільш точно оцінити стан хворої?

- А Креатинін сироватки крові 262 мкмоль/л
- В Натрій плазми крові 148 мкмоль/л
- С Сечова кислота в крові 0,41 ммоль/л
- Д Фібриноген крові 5,9 г/л
- Е Білірубін крові 20,2 мкмоль/л

2. Чоловік 55 років скаржиться на загальну слабкість, зменшення сечовиділення, біль в ділянці серця ниючого характеру. Впродовж 12 років страждає хронічним пієлонефритом, лікувався стаціонарно. Об'єктивно: шкіряні покрови сухі, з жовтуватим відтінком. РС -80 за 1 хв., ритмічний, АТ –100/70 мм рт.ст. При аускультатії серця тони глухі, вислуховується шум тертя перикарду. При дослідженні: креатинін –1,1 ммоль/л, клубочкова фільтрація 5 мл/хв. Яке лікування буде найбільш ефективним?

- А Перитонеальний діаліз
- В Гемосорбція.
- С Плазмаферез
- Д Гемодіаліз.
- Е Консервативна терапія

1. Жінка 48-ми років скаржиться на слабкість, схуднення, зниження апетиту, головний біль. В юності перенесла гострий гломерулонефрит. З 25-ти років хворіє на артеріальну гіпертензію. Систематично не лікувалася, до лікаря зверталася рідко. Після проведеного дослідження виявлені ознаки хронічної ниркової недостатності І ст. Які рекомендації щодо харчування найбільш виправдані для даної хворої?

- А Обмеження жирів
- В Обмеження білку
- С Обмеження вуглеводів
- Д Вживання їжі з підвищеним вмістом "лужних" страв
- Е Збільшення об'єму рідини

4. Хворий Д., 37 років, поступив до реанімаційного відділення. Загальний стан дуже тяжкий. Сопор. Шкіра сірого кольору, волога. Тургор зменшений. Пульс частий, напружений. Артеріальний тиск 160/110 мм рт. ст. Тонус м'язів підвищений. Гіперрефлексія. В повітрі запах

аміаку. Попередній діагноз?

- A. Мозкова кома
- B. Алкогольна кома.
- C. Гіперглікемічна кома.
- D. Гіпоглікемічна кома.
- E. Уремична кома

5. Жінка 28 років протягом 11 років хворіє на хронічний гломерулонефрит, який весь цей час мав латентний перебіг. За останні півроку виникла загальна слабкість, зниження апетиту, працездатності, нудота. Хвора скаржиться на головний біль, біль у суглобах. При обстеженні: анемія, підвищення рівня сечовини крові -34,5 ммоль/л, креатиніна крові 766 мкмоль/л, гіперкаліємія. Чим ускладнився перебіг хвороби?

- A. Хронічною нирковою недостатністю
- B. Гострою нирковою недостатністю
- C. Нефротичним синдромом
- D. Амілоїдозом нирок
- E. Піелонефритом

Перелік рекомендованої літератури

Підручники:

1. Внутрішня медицина: підручник: у 3-х т. – Том 1 / К.М.Амосова, О.Я.Бабак, В.М.Зайцева [та ін.]; ред. К.М.Амосової. – К.: Медицина, 2008. – 1056 с.
2. Внутрішня медицина: підручник: у 3-х т. – Том 2 / А.С.Свінціцький, Л.Ф.Конопльова, Ю.І.Фещенко [та ін.]; ред. К.М.Амосової. – К.: Медицина, 2009. – 1088 с.
3. Денисюк В.І. Доказова внутрішня медицина: підручник / В.І.Денисюк, О.В.Денисюк. – Вінниця: Державна картографічна фабрика, 2011. – 926 с.
4. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник: у 3-х т. – Том 2 / В.Г.Передерій, С.М.Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 781 с.
5. Середюк Н.М. Внутрішня медицина: підручник / Н.М.Середюк; за ред. Є.М.Нейка. – К.: Медицина, 2009. – 1102 с.

Навчальні посібники та довідники:

1. База знань «eMPendium: внутрішні хвороби»: електронний довідник / за ред. А.Щекліка, П.Гаєвського; пер. з польск. за ред. А.С.Свінціцького. – Режим доступу: <http://empendium.mp.pl/ua>
2. Вибрані питання нефрології: навчальний посібник / Є.М.Нейко, В.Я.Камінський, П.Р.Герич [та ін.]; за ред. Є.М.Нейка. – Івано-Франківськ: СІМІК, 2011. – 415 с
3. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики: навчальний посібник / А.С.Свінціцький, О.О.Абрагамович, П.М.Боднар [та ін.]; за ред. А.С.Свінціцького. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 1272 с.
4. Іванов Д.Д. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: навчально- методичний посібник / Д.Д.Іванов, О.М.Корж. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – Донецьк: Заславський О.Ю., 2013. – 459 с.
5. Невідкладні стани в клініці внутрішніх хвороби: навчальний посібник / Г.В.Дзяк, Т.О.Перцева, А.М.Василенко [та ін.]; за ред. Г.В.Дзяка. – 3-є вид., доп. й переробл. – Дніпропетровськ: Пороги, 2010. – 674 с.
6. Основи нефрології / за ред. М.О.Колесника. — К.: «Бібліотека «Здоров'я України», 2013. – 340 с.
7. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов: справочник врача «Семейный врач, терапевт» / под ред. О.Я.Бабака. – 2-е изд., доп. – К.: Здоровье Украины, 2011 – Том 1. – 615 с.
8. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов: справочник врача «Семейный врач, терапевт» / под ред. О.Я.Бабака. – 2-е изд., доп. – К.: Здоровье Украины, 2011 – Том 2. – 451 с.

9. Реєстр медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги: уніфіковані клінічні протоколи, стандарти, адаптовані клінічні настанови. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

10. Руководство по нефрологии / А.И.Дядык, Л.И.Ткаченко, М.В.Хоменко [и др.]; под ред. А.И.Дядыка, Е.А.Дядык. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 598 с.

11. Наказ МОЗ України та НАМН України № 280,44 від 11.05.2011 року «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "нефрологія"»

Правильні відповіді 1- А; 2- D; 3- B; 4-Е; 5- А.

Склала доц. Сорокіна С.І.