



ВЫСОКОПОТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ: --- БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

Вишневский К.А.

Конфликт интересов

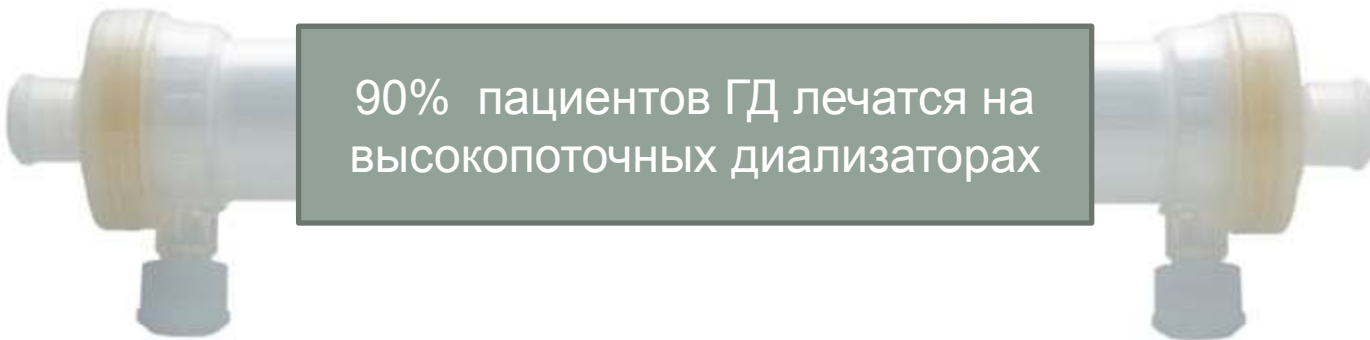
- Доклад подготовлен при поддержке



- Благодарность



Япония: что мы о ней знаем?



90% пациентов ГД лечатся на высокопоточных диализаторах



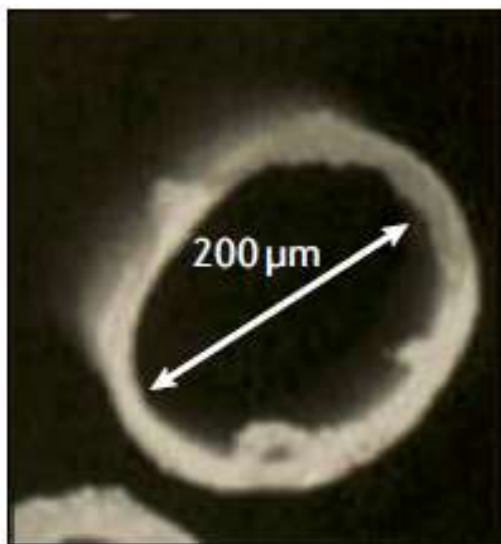
Япония: основные показания для назначения высокопоточных диализаторов

- Предотвращение осложнений ЗПТ в долгосрочной перспективе (например: амилоидоз, артериальная гипертензия, ГЛЖ)
- Увеличение эффективности диализа, в том числе в отношении молекул средней массы
- Снижение выраженности гиперфосфатемии
- Лечение интрадиализной гипотензии
- Лечение диализного амилоидоза
- Лечение и профилактика зуда
- Лечение синдрома беспокойных ног

Типы диализных мембран – физические характеристики

Целлюлоза

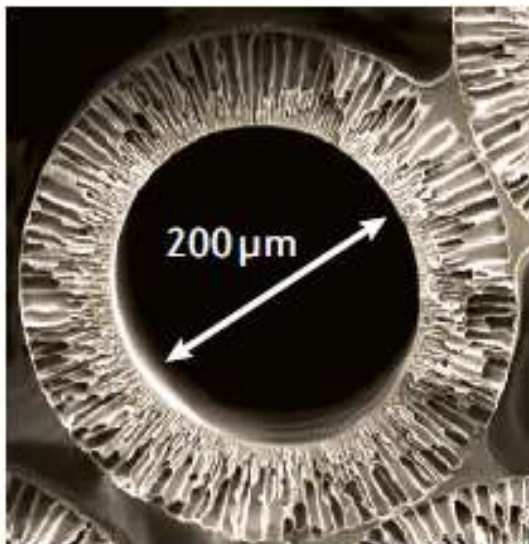
Толщина стенки 5-15 мкм



- Натуральный полимер
- Гидрофильный (гидрогель)
- Низкая гидравлическая проницаемость
- Низкие просеивающие свойства
- Распространенное использование в диффузионной терапии **в прошлом?**

Полисульфон

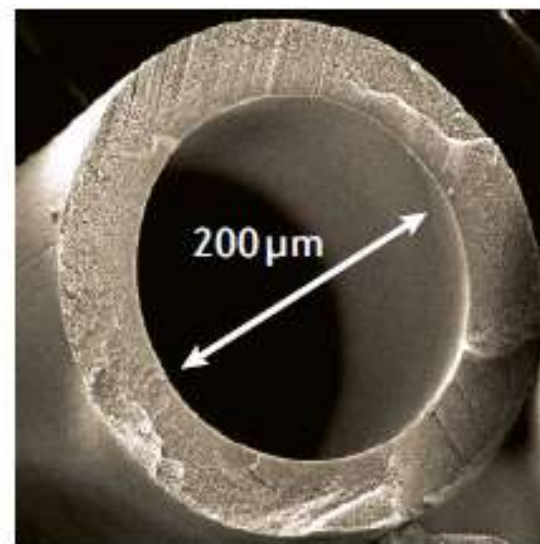
Толщина стенки 75-100 мкм



- Синтетический полимер, асимметричная структура
- Гидрофобный
- Высокая гидравлическая проницаемость
- Высокие свойства просеивания
- Используется для конвекционных методик

Полиэфирсульфон

Толщина стенки 30 мкм



- Синтетический микропористый полимер
- Гидрофобно-гидрофильный
- Высокая гидравлическая проницаемость
- Высокие свойства просеивания
- Комбинированная диффузионно-конвективная терапия (высокопоточный ГД и ГДФ)

Типы диализных мембран – материал и структура волокон

- Симметричные (тип «губка»)

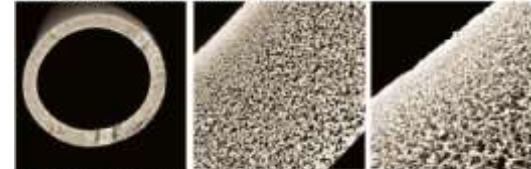
a Poly(methyl methacrylate) (Toray Medical)



b Amembris (B. Braun Medical)



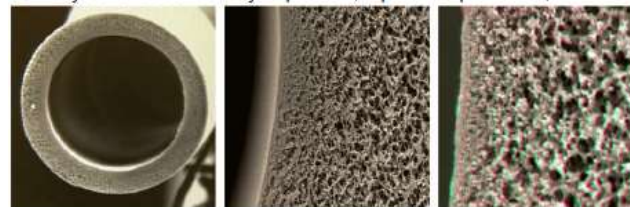
c Polyethersulfone (Membrana 3M)



d Helixone (Fresenius Medical Care)



e Polyethersulfone Polynephron (Nipro Corporation)

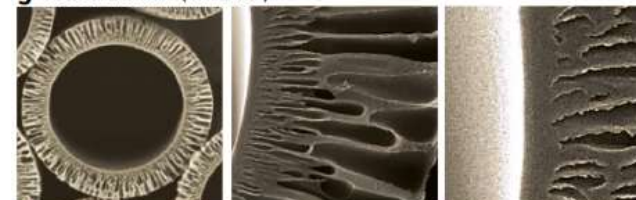


- Асимметричные (тип «пальцы»)

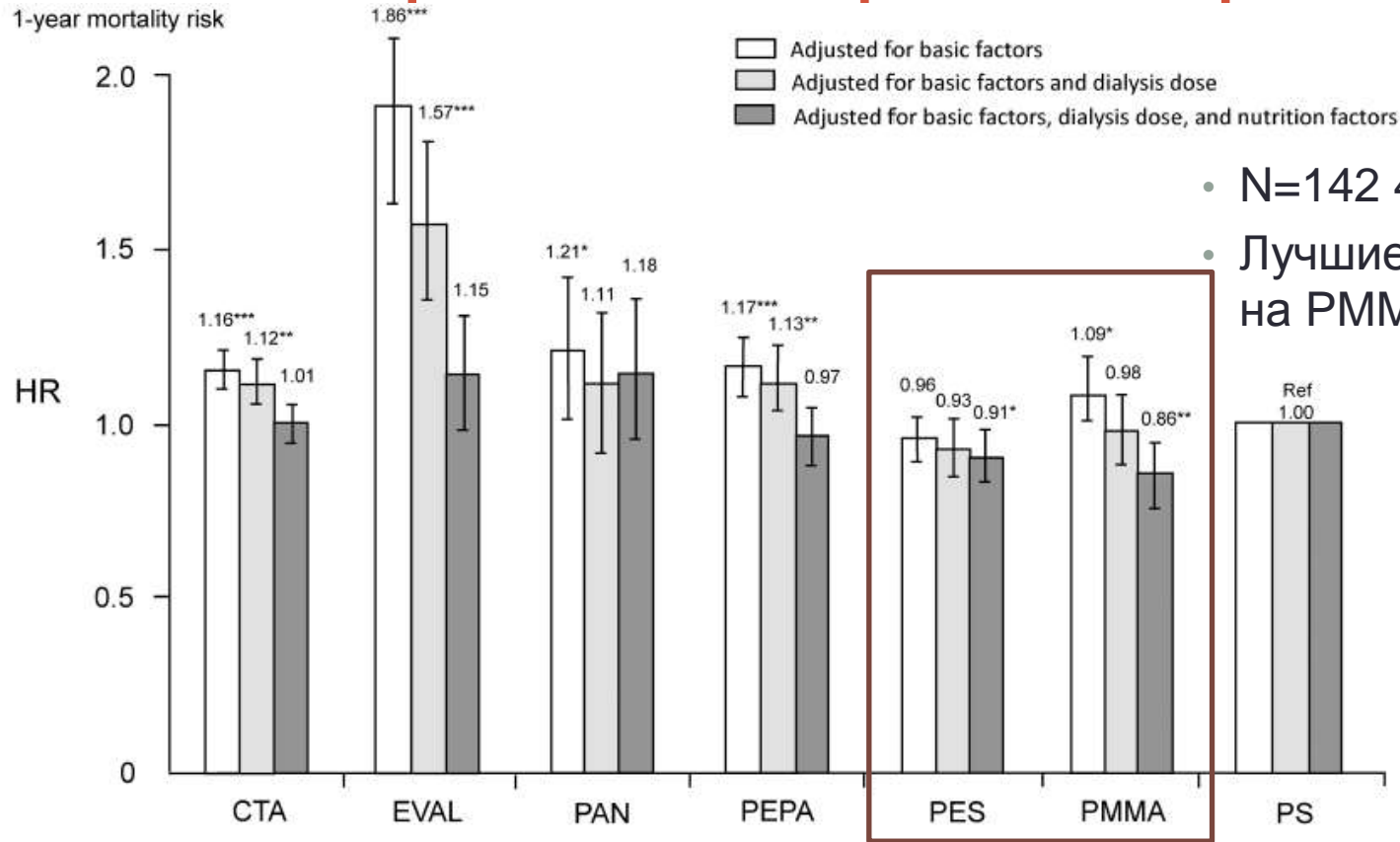
f Polyethersulfone (Baxter International and Gambro)



g Medisulfone (Medica)



Япония: материал мембраны и прогноз



- N=142 412
- Лучшие исходы на PMMA и PES

CTA: триацетат целлюлозы; EVAL: сополимер этилена и винилового спирта; PAN: полиакрилонитрил; PEPA: полиэфирный полимерный сплав; PES: полиэфирсульфон; PMMA: полиметилметакрилат; PS: полисульфон.

Типы диализных мембран – поток

Параметр		Низко-поточные	Средне-поточные	Высоко-поточные	Супервысокопоточные
K_{UF}	мл/ч на мм рт.ст.	<20	20-30	30-50	>50
Мочевина	Cl (мл/мин)	<180	180-200	200-220	>220
	K_oA (мл/мин)	<500	500-600	600-700	>700
	eKt/V	<1,2	1,2-1,4	1,4-1,6	>1,5
β_2MG	Cl (мл/мин)	<20	20-40	40-60	>60
	K_oA (мл/мин)	<30	30-50	50-100	>100
Потери альбумина	г/сессия	0	0	<2	2-5

* $Q_b=200$ мл/мин, площадь мембраны $1,5 \text{ m}^2$

Некоторые клинические эффекты конвекционных методик

- Снижение уровня β -2 МГ – профилактика амилоидоза¹
- Увеличение элиминации фосфатов – снижение выраженности гиперфосфатемии^{2,3}
- Снижение уровня медиаторов воспаления⁴
- Снижение FGF-23⁵
- Улучшение контроля анемии⁶
- Снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии^{7,8}
- Снижение концентрации свободных легких цепей⁹

1. Nakai S et al. Am J Kidney Dis. 2001 Oct; 38(4 Suppl 1):S212-6.

2. Lornoy W et al. J Ren Nutr. 2006 Jan; 16(1):47-53.

3. Penne EL et al. Am J Kidney Dis. 2010 Jan; 55(1):77-87.

4. Panichi V et al. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jul; 23(7):2337-43.

5. Patrier L et al. J Nephrol. 2013 Mar-Apr; 26(2):342-9.

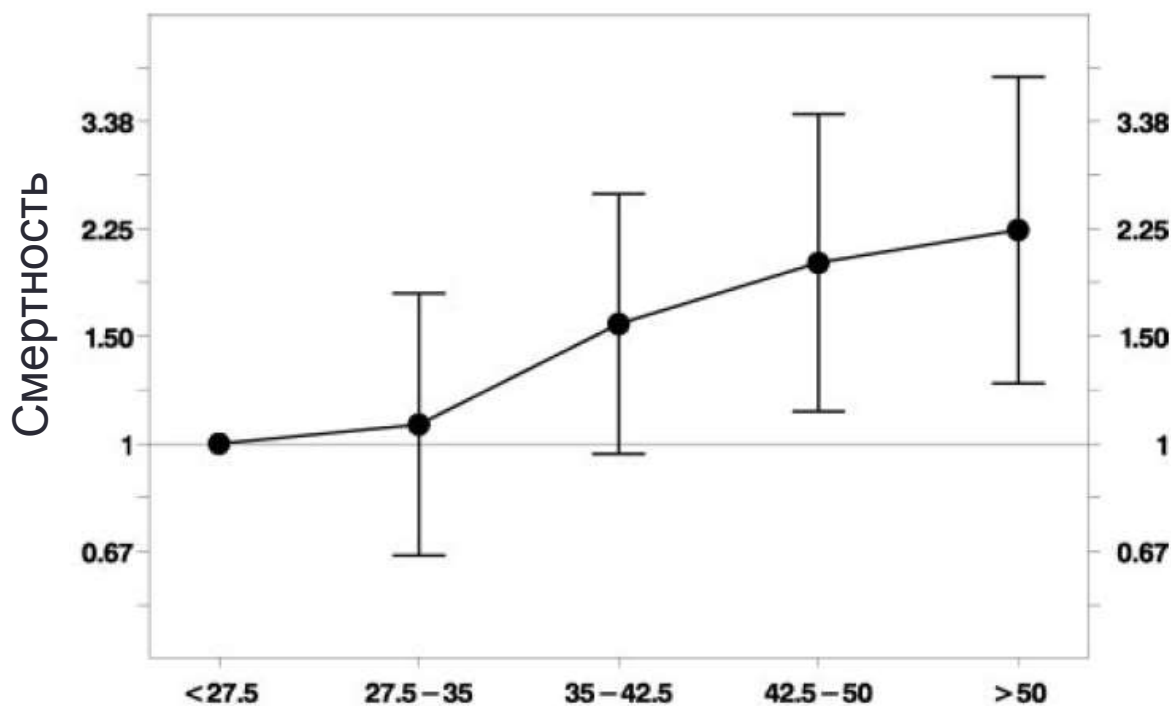
6. Panichi V et al. Nephrol Dial Transplant. 2015 Apr; 30(4):682-9.

7. Maduell F et al. J Am Soc Nephrol 24: 487–497, 2013

8. Morena M et al. Kidney Int 91: 1495–1509, 2017

9. Bourguignon C et al. J Nephrol. 2016 Apr;29(2):251-257.

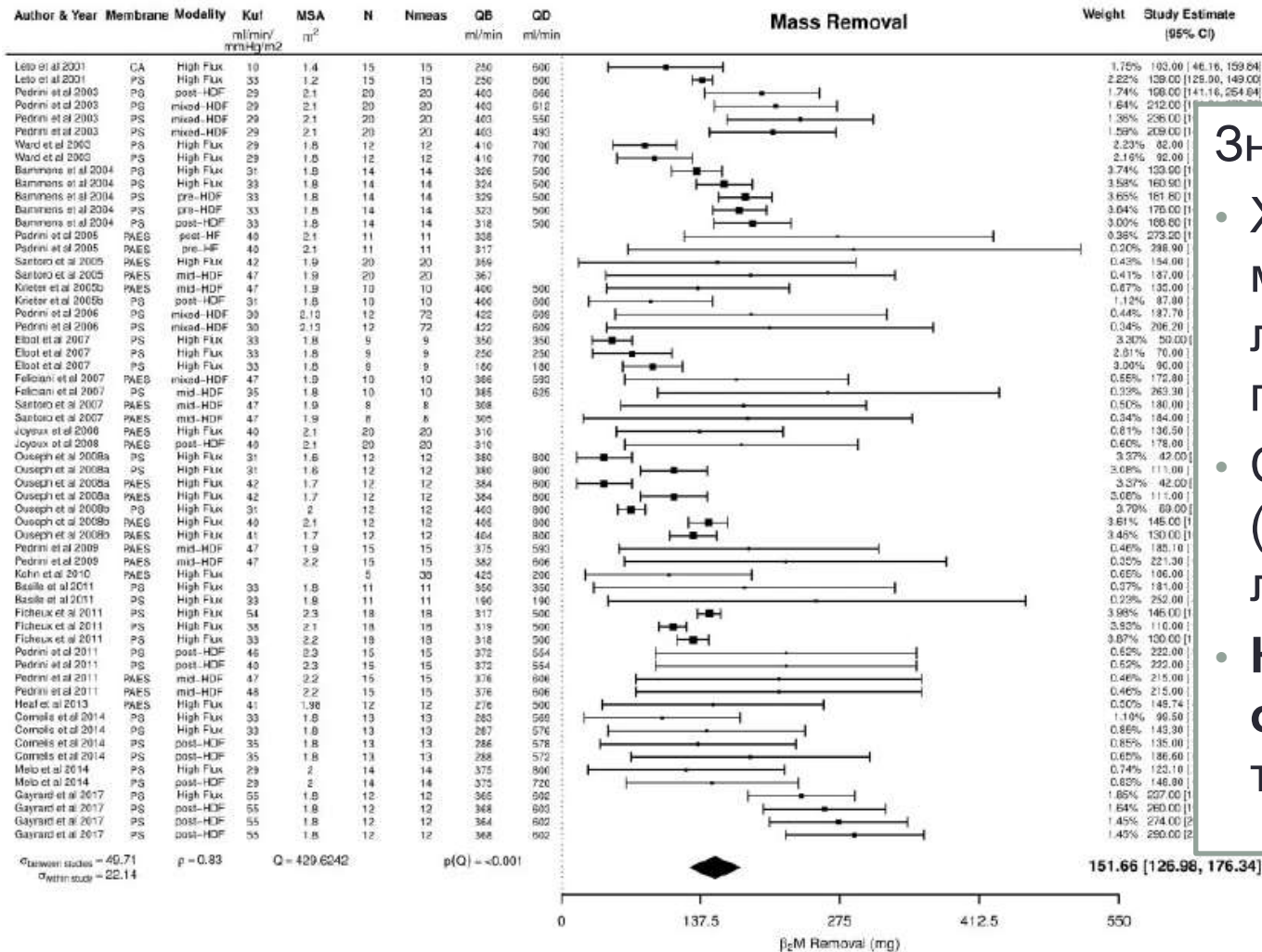
Уровень β -2 МГ и прогноз



Средний уровень β -2 МГ в динамике, мг/л

Кумулятивные средние уровни β -2 МГ в сыворотке до диализа в течение всего периода наблюдения были в значительной степени связаны с инфекционной смертностью (HR 1,21 на 10 мг/л; P 0,002; n=1813)

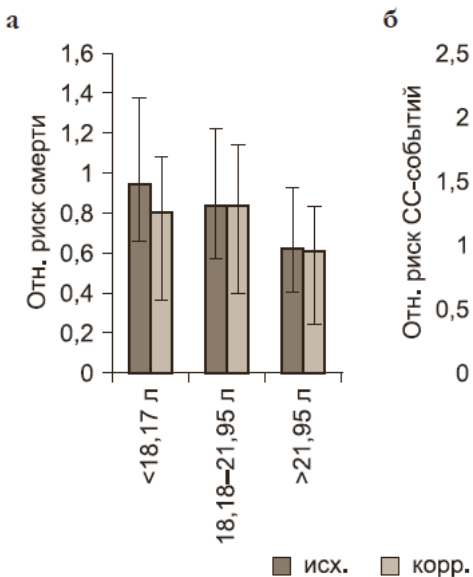
Конвекционные методики: удаление β -2 МГ



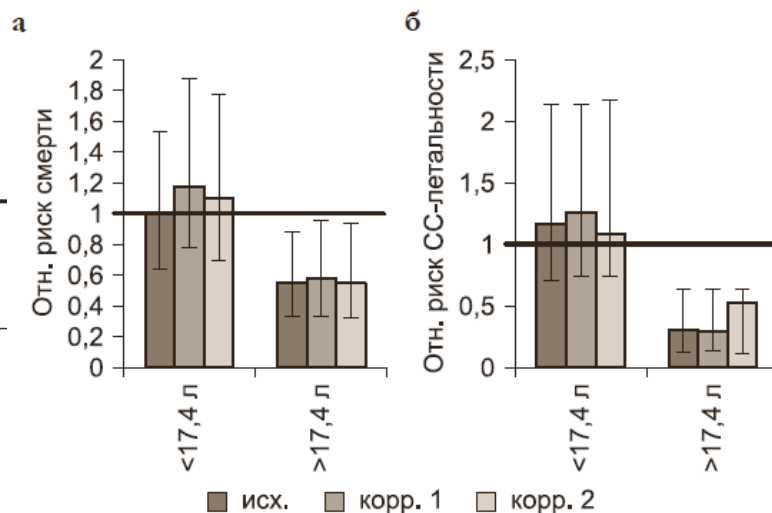
- Значимые факторы:
- Характеристики мембраны (при ГДФ лучше полиэфирсульфон)
 - Скорость кровотока (чем выше, тем лучше)
 - Конвекционный объем (чем больше, тем лучше)

Основное – объем замещения

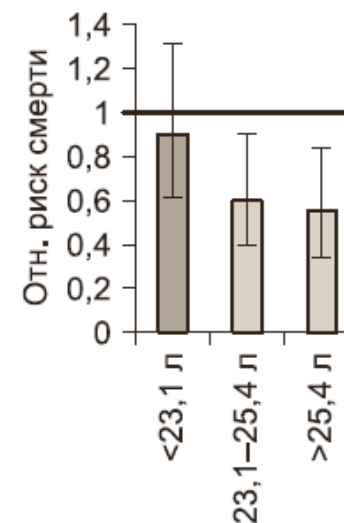
Posthoc-анализ исследования
CONTRAST



Posthoc-анализ Турецкого
исследования on-line ГДФ



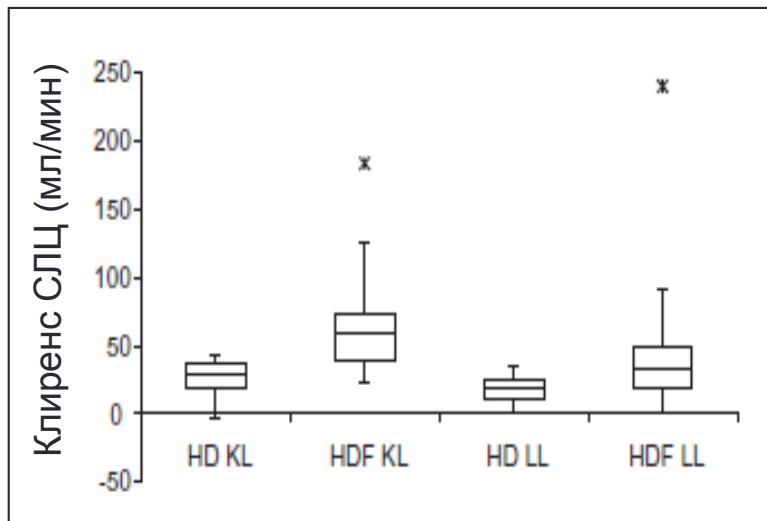
Posthoc-
анализе
ESHOL



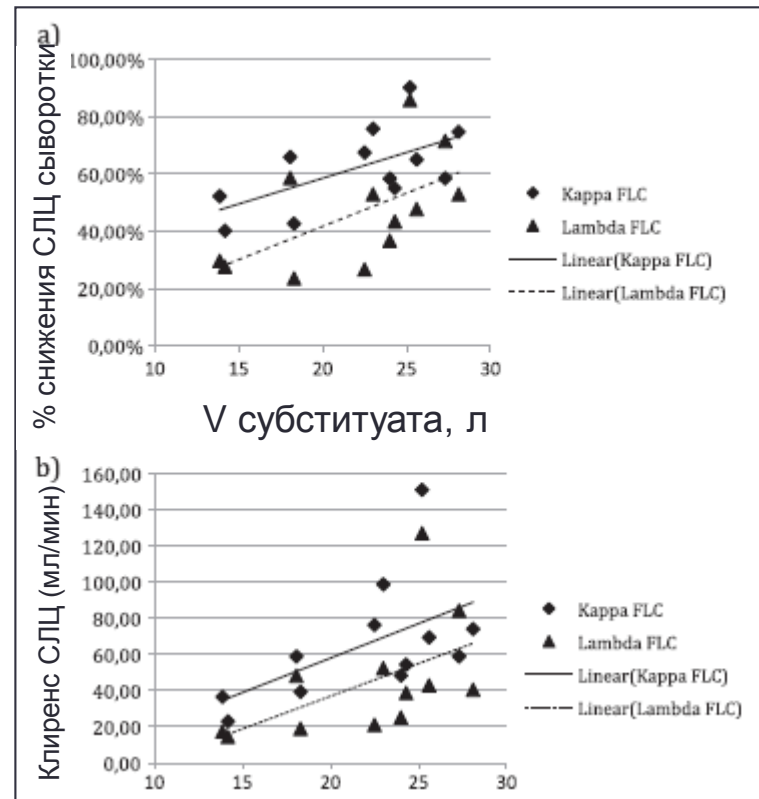
Цель: более 20–24 литров за сеанс

ГДФ как метод удаления легких цепей при множественной миеломе

N=6, процедур - 27



Уровни клиренса FLC каппа (KL) и лямбда (LL) в сыворотке для групп лечения HD и HDF.

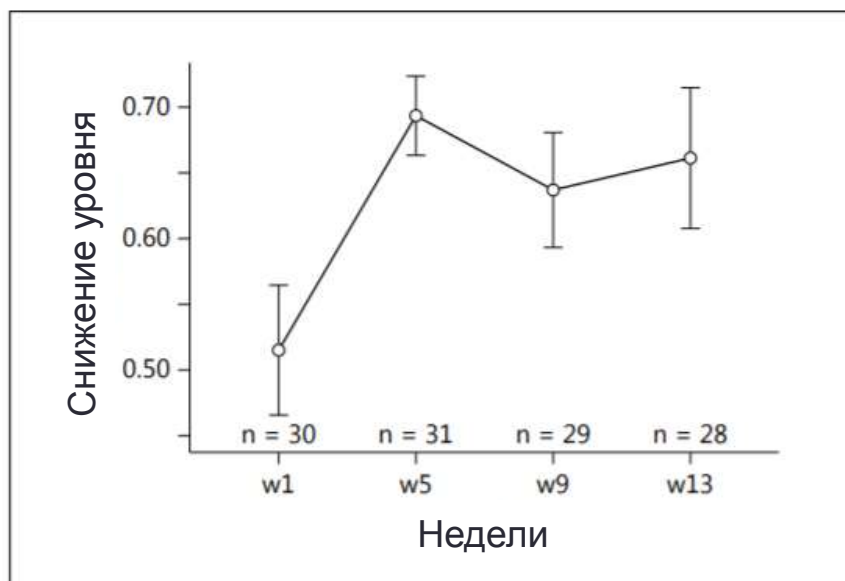


Процент снижения FLC в сыворотке (а) и клиренс (б) в зависимости от V субституата

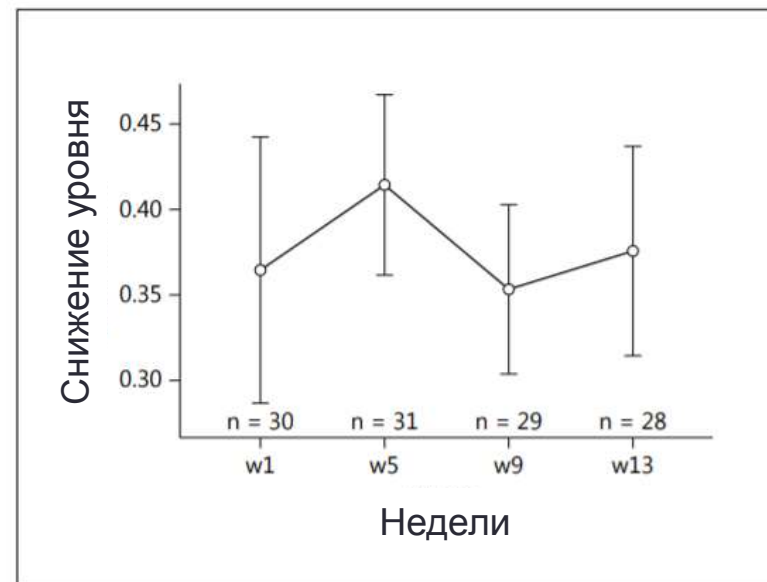
ГДФ, объем субституата меньше 22 л: снижение к-FLC, но не λ-FLC

- N = 31
- qV= 300-360 мл/мин, qD = 500 мл/мин, vS = 21 литр

Снижение к-FLC

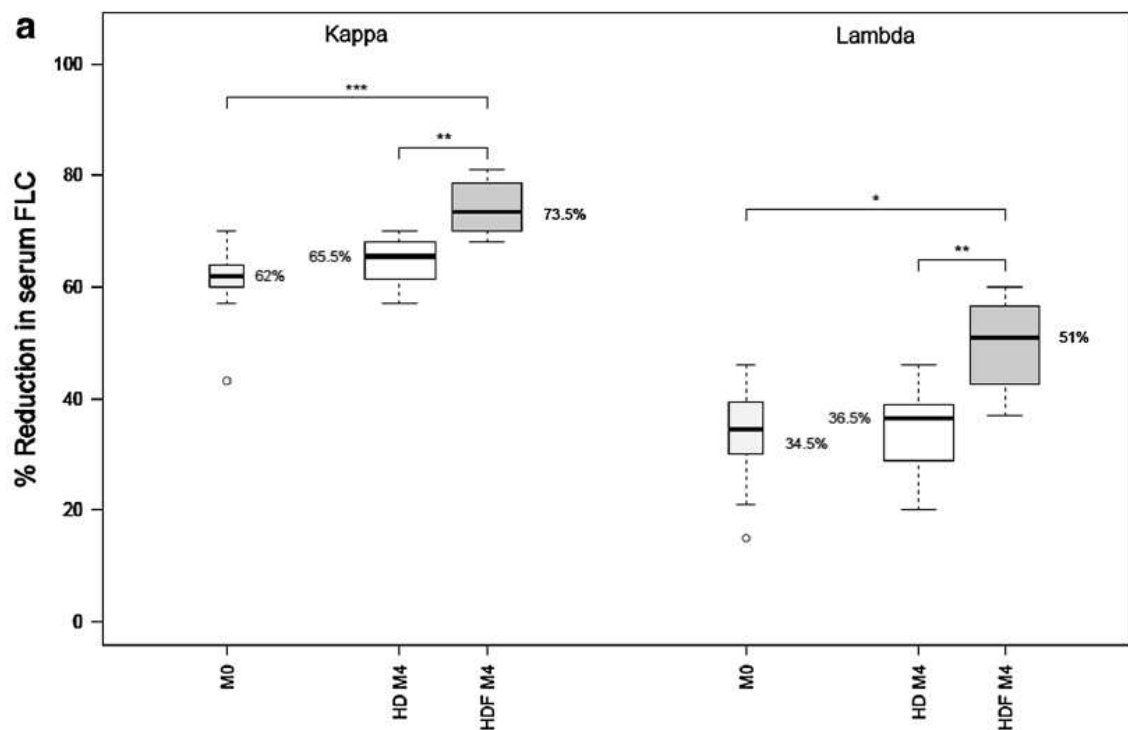


Снижение λ-FLC



Высокопоточный ГД vs ГДФ в удалении свободных легких цепей на мембране Polynephron

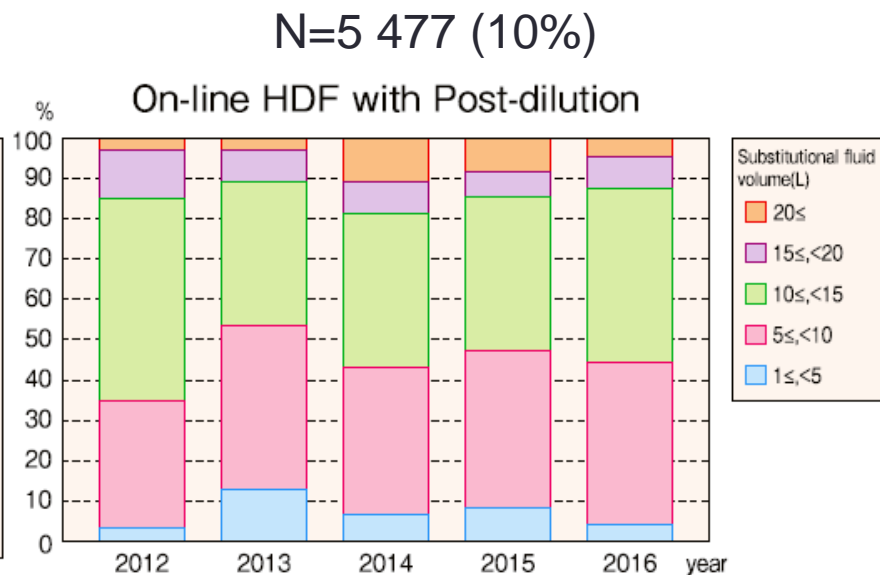
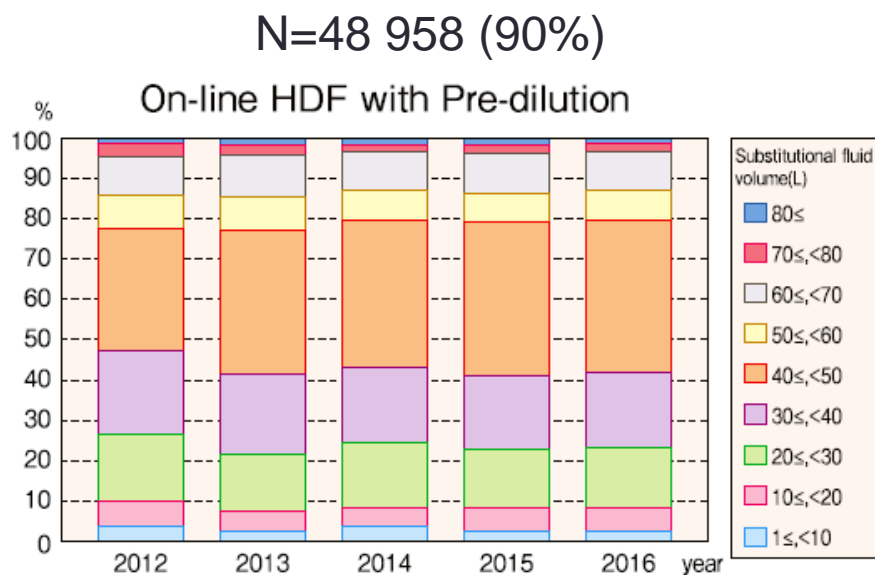
- N=16 (8*8) – пациенты ГД без миеломы
- В обеих группах фильтр **Elisio 210H** (Nipro)
- $qV = 350-400$ мл/мин, $qD = 500$ мл/мин. ГДФ – постдилюция 100 мл/мин



Вывод: Исследование показывает превосходство ГДФ онлайн по сравнению с ГД в удалении κ и λ СЛЦ. Также наблюдалось нормализация индекса λ/κ .

Япония: гемодиализация

- Из 241 685 пациентов 76 836 получают ГДФ (23,3%)
- Объем замещения в среднем: 39,9 л – пре-дилюция, 10,2 л – пост-дилюция



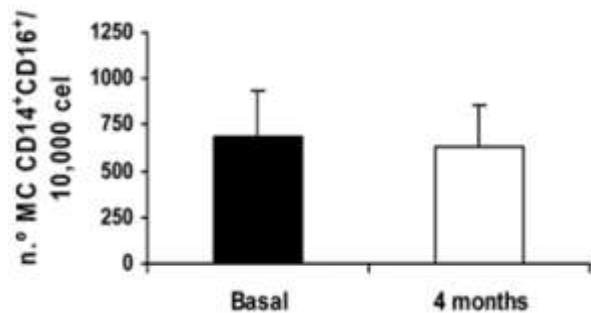
Показатели биосовместимости диализных мембран

- Отсутствие воспалительной реакции
- Отсутствие токсического и аллергического действия
- Отсутствие канцерогенного действия
- Функциональность и сохранность свойств
- Отсутствие тромбогенности и тромбоэмболий
- Отсутствие активации свертывающей, фибринолитической и системы комплемента
- Отсутствие влияния на клетки крови
- Отсутствие проявлений гиперчувствительности любого типа

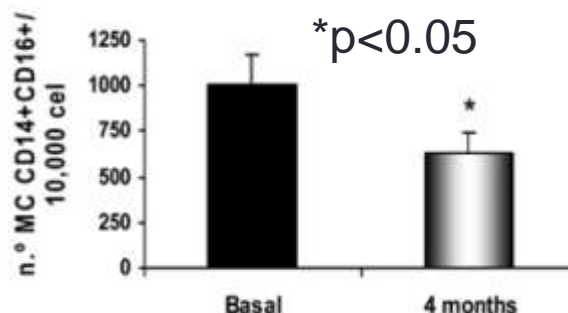
Биосовместимость высокопоточных мембран

N=47

Торговое название мембраны	Полимер	Площадь поверхности (м ²)	Производитель	Стерилизация	K _{UF} (мл/ч на мм рт.ст.)
Helixone	Polysulphone	2.2	Fresenius Medical Care	Пар	73
Polyamix	Polyamide	2.1	Gambro	Пар	83
Polynephron	Polyethersulphone	2.1	Nipro	Сухое гамма излучение	82



Контроль



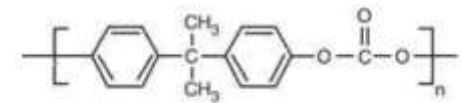
Polynephron

Выводы: Использование мембраны Polynephron ведет к уменьшению числа активированных мононуклеарных клеток, что может указывать на снижение выраженности воспаления. Результаты могут быть объяснены лучшей биосовместимостью или повышенным удалением молекул среднего размера.

Токсичность Бисфенола А – миф или реальность?

Потенциально негативные эффекты ВРА:

- Повышение сердечно-сосудистого риска [1]
- Артериальная гипертензия [2]
- Цитотоксичность [3]
- Потенцирование воспаления [4]



Blood
Purification

Blood Purif 2016;42:75–76
DOI: 10.1159/000446227

Bisphenol A in Hemodialysis Patient: An Open Question

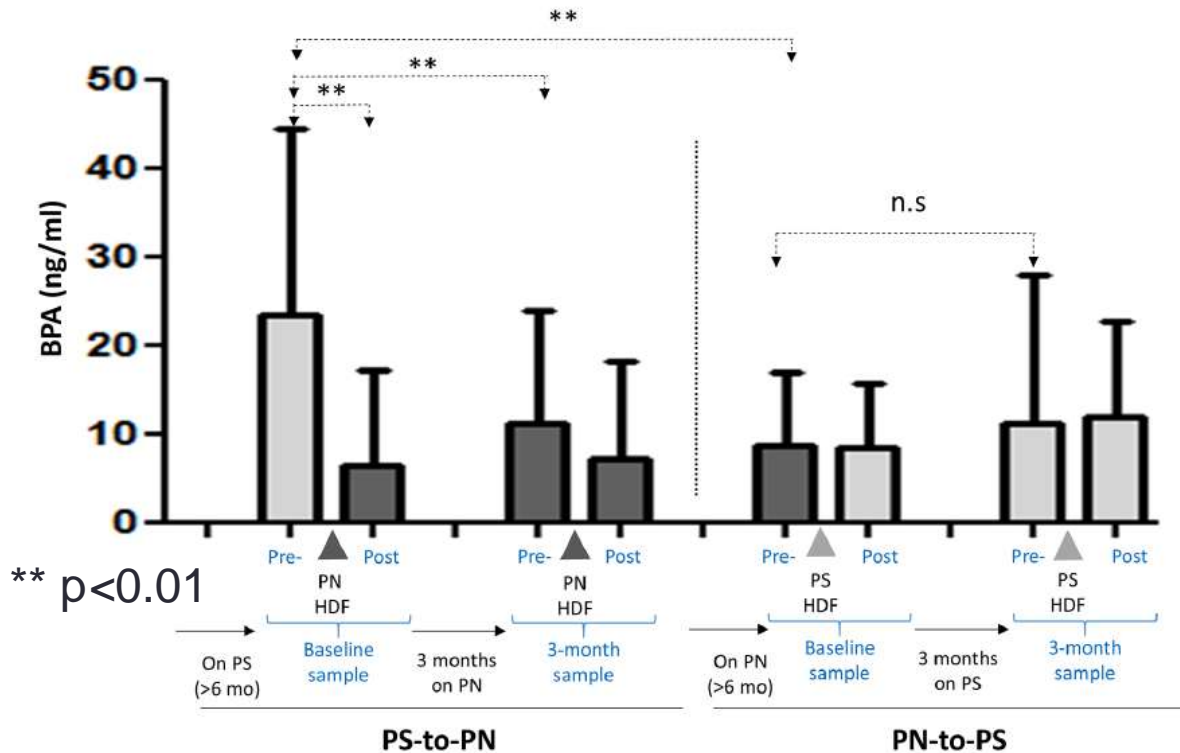
Mauro Neri^{a, b}

«...до настоящего времени все еще недостаточно доказательств для установления связи ВРА с любым вредным эффектом у пациентов, находящихся на ГД. Однако производство расходных материалов, не содержащих БФА, должно приветствоваться...»



1. Shankar A et al. Environ Health Perspect 2012;120:1297-1300.
2. Saura M et al. FASEB J 2014;28:4719-4728.
3. Neri M et al. Blood Purif 2015;40:180-186.
4. Bosch-Panadero E et. J Am Soc Nephrol, 2015

Снижение уровня Бисфенола А при лечении на мембране Polynephron



- N=60 (31 polynephron → polysulfone; 29 polysulfone → polynephron)
- Вывод: ГДФ в течение 3 месяцев на мембранах без ВРА способствовало значительному снижению преддиализного уровня ВРА

Острые реакции на диализаторы из полисульфона / полиэфирсульфона - редкость

Table 1. Summary of cases of acute dialyser reactions reported in the literature between 2003 and 2016

Case	Gender /age	Dialyser causing symptoms	Duration of exposure to dialyser	Alternative dialyser symptomatic	Alternative dialyser asymptomatic	Reference
1	F / 57	F8-HPS ^a (Fresenius) polysulfone	21 months	BS 1.8U (Toray) polysulfone/1 st exposure	FB-170U (Nipro) cellulose triacetate	Ohashi (2003) ¹⁴
2	F / 75	Optiflux F160Nre (Fresenius) polysulfone	1 st exposure	Hemoflow F70Nre (Fresenius) polysulfone	Nephral ST400 ^b (Gambro)	Yang (2005) ¹⁹
31	M / 74	F8-HPS (Fresenius) polysulfone	1 st exposure	-	Sureflux 150-L (Nipro) cellulose triacetate	Current paper
32	M / 69	F8-HPS (Fresenius) polysulfone	3 rd exposure	-	Sureflux 150-L (Nipro) cellulose triacetate	

- С 2003 по 2016 гг в литературе описано 32 случая острых реакций на PS/PES фильтры
- Обычно возникали в первые 30 минут диализа, включали одышку (69%), гипотензию (66%), гипоксию (44%), бронхоспазм (25%), боль в груди (22%), зуд и/или крапивницу (22%) и абдоминальные симптомы (22%)
- Вывод: реакции редки, при их возникновении – перевод на фильтры, не содержащие PS/PES

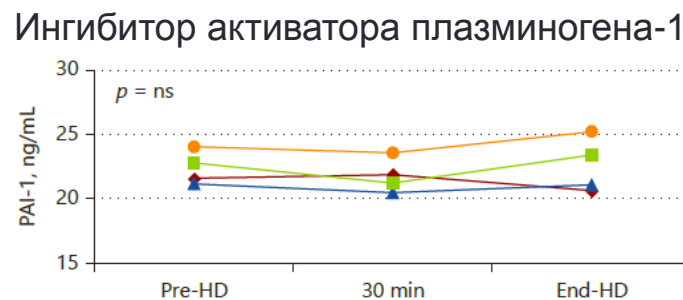
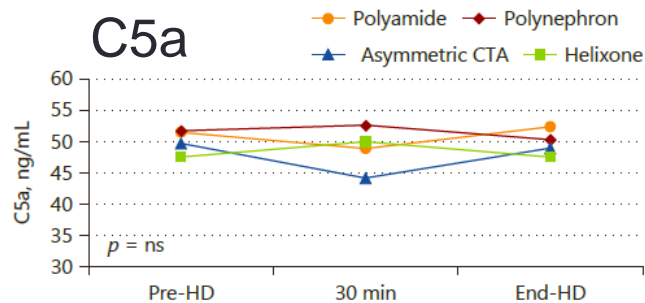
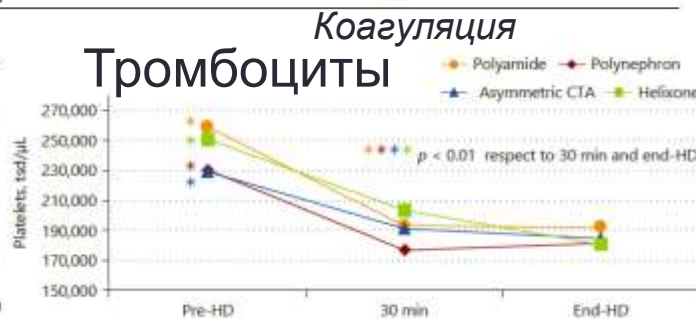
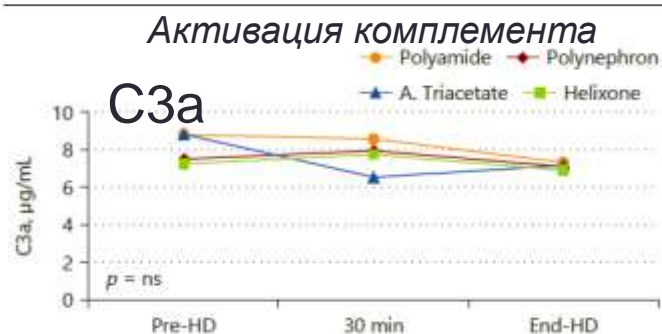
Возвращение к целлюлозе?



N=11	SOLACEA 19H®	POLYFLUX 21®	ELISIO H19®	FX80 Cordiax®
Membrane	Triacetate cellulose	Polyamide	Polynephron	Helixone
Effective surface area, m ²	1.9	2.1	1.9	1.8
Priming volume, mL	108	125	115	95
Effective length, mm	245	285	281	280
Inner diameter, µm	200	215	200	185
Membrane thickness, µm	25	50	40	35
KUF, mL/h/mm Hg	72	85	76	64
Sterilization	Gamma ray	Steam	Gamma ray	Steam

Также нет отличий в уровнях:

- Маркеры воспаления (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, Hs-CRP)
- Активация моноцитов (CD14+/CD16-, CD14+/CD16+)
- Повреждение эндотелия (ICAM-1, VCAM-1)

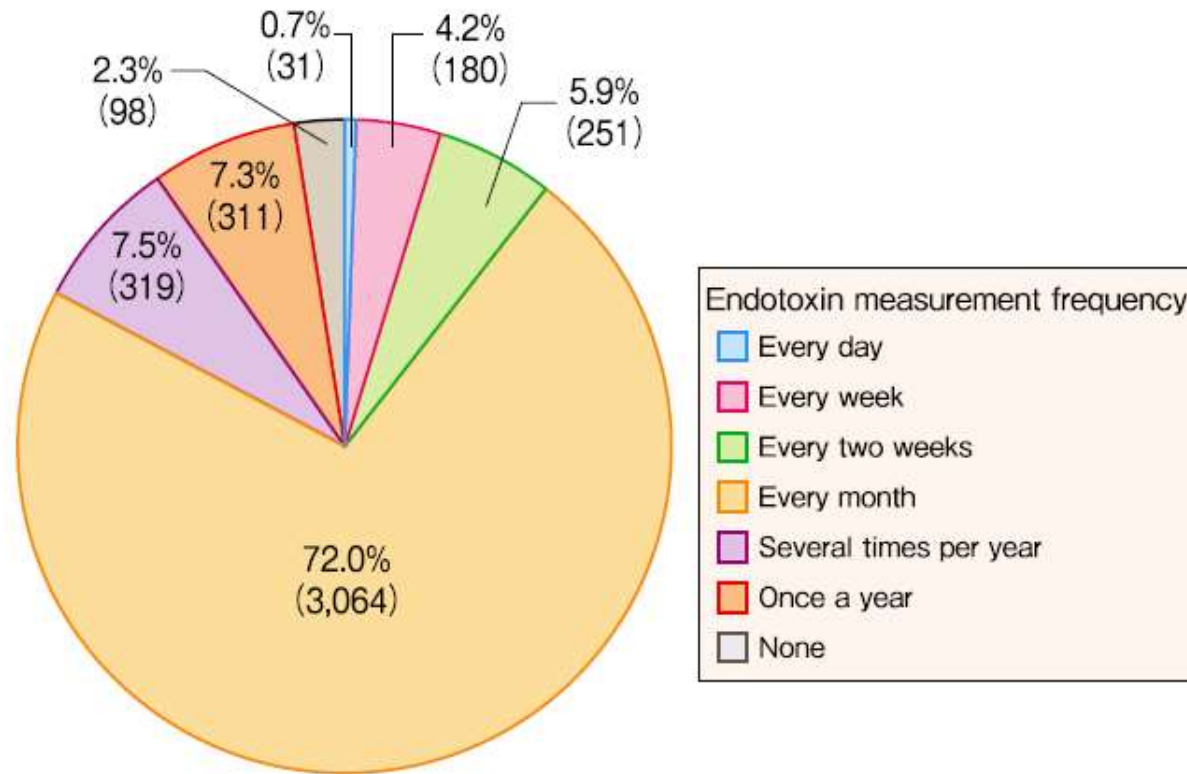


NB! Сверхчистый диализный раствор

«...многие эксперты считают, что сверхчистый диализный раствор следует применять рутинно. Если сверхчистый диализный раствор желателен для гемодиализа, то гемодиализации и других конвекционных методик он обязателен; в противном случае с диализным/замещающим раствором бактериальные фрагменты будут попадать в кровоток.»

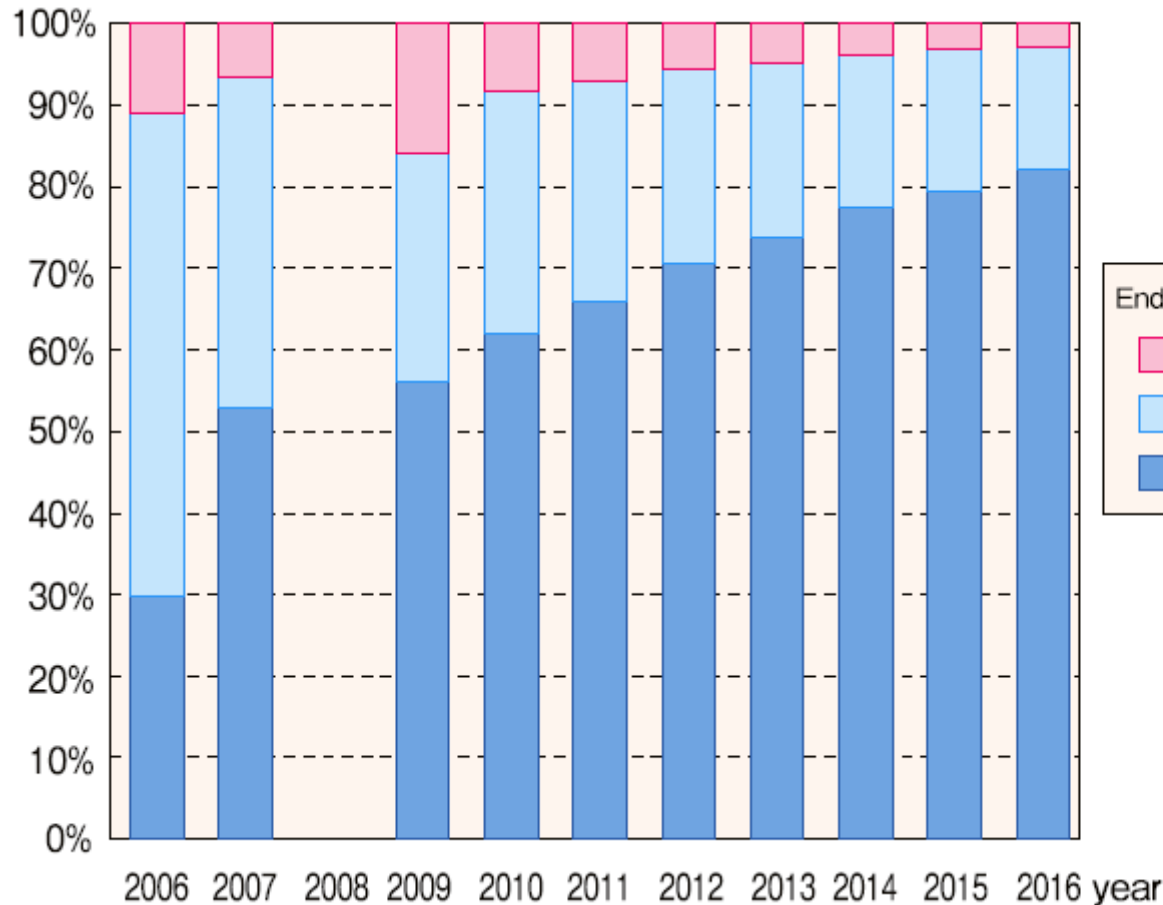


Япония: частота определения эндотоксина + КОЕ в диализной воде



- 4254 отделений диализа
- В 68,1% отделений ежемесячно определяется КОЕ

Япония: концентрация эндотоксина + КОЕ



- В 75% отделений $< 0,1$ КОЕ/мл

Выводы

- Использование конвекционных методик может способствовать улучшению прогноза при высоких объемах замещения
- Современные диализные мембраны в целом имеют высокий профиль биосовместимости
- Использование мембраны Polynephronе может дать дополнительные преимущества в лечении пациентов (отсутствие бисфенола А, уменьшение выраженности воспаления)
- Обязательное условие применения конвекционных методик – ультрачистый диализный раствор