

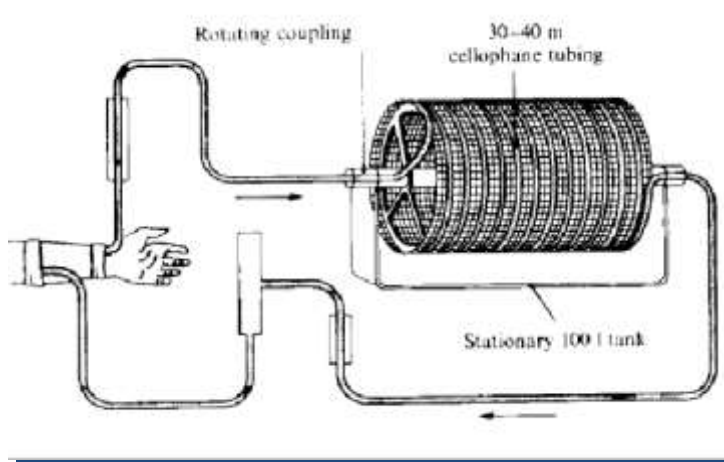
# Диализаторы: ограничения и ВОЗМОЖНОСТИ

В.П.Суслов  
ГБУЗ МО МОНИКИ им.  
М.Ф.Владимирского

# История диализа



- **Willem Kolff**  
**1911-2009**
- **Первый успешный гемодиализ (1943)**



Выживание ОПП

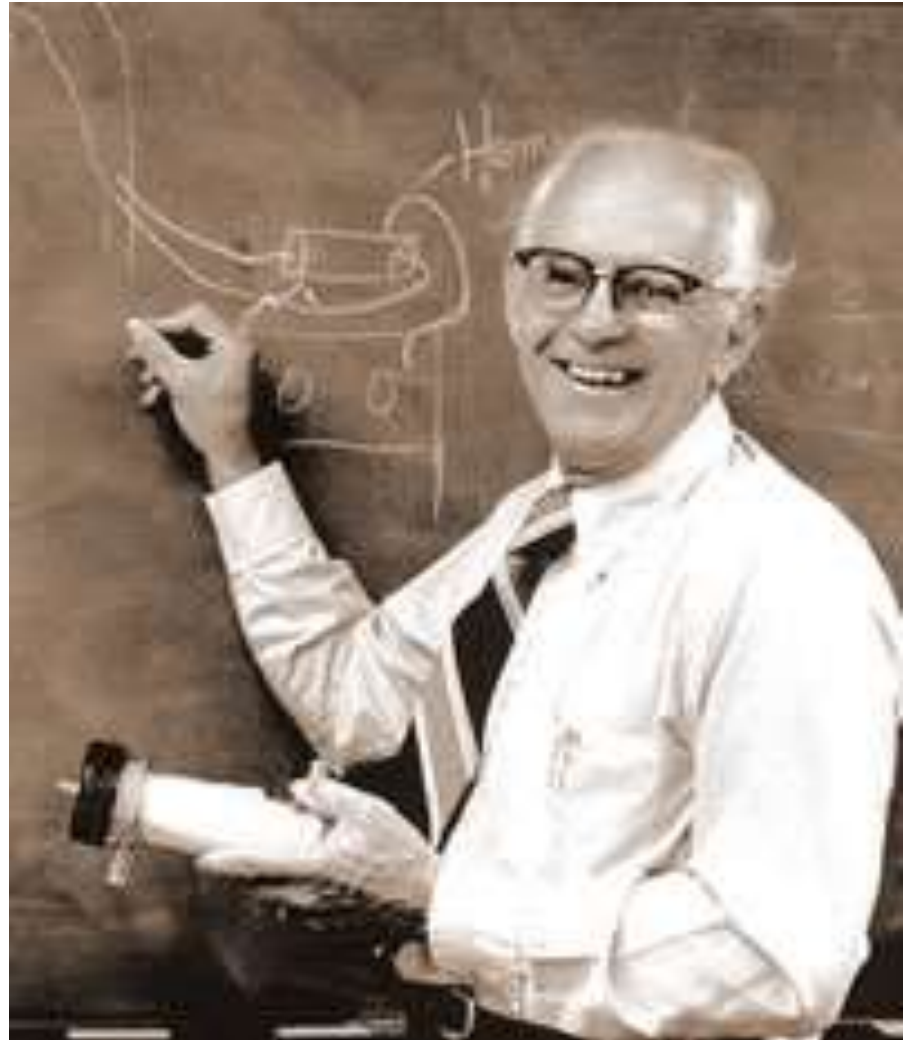
# История диализа

## Belding Hibbard Scribner (1921-2003)

- 9 марта 1960 г начало диализа пациенту с использованием АВ шунта – **Всемирный день почки**

Функциональный статус

Выживание ХБП



# История диализа

Катушечный диализатор Альвала –  
контроль ультраfiltrации



Niels Alvall, Sweden

4221



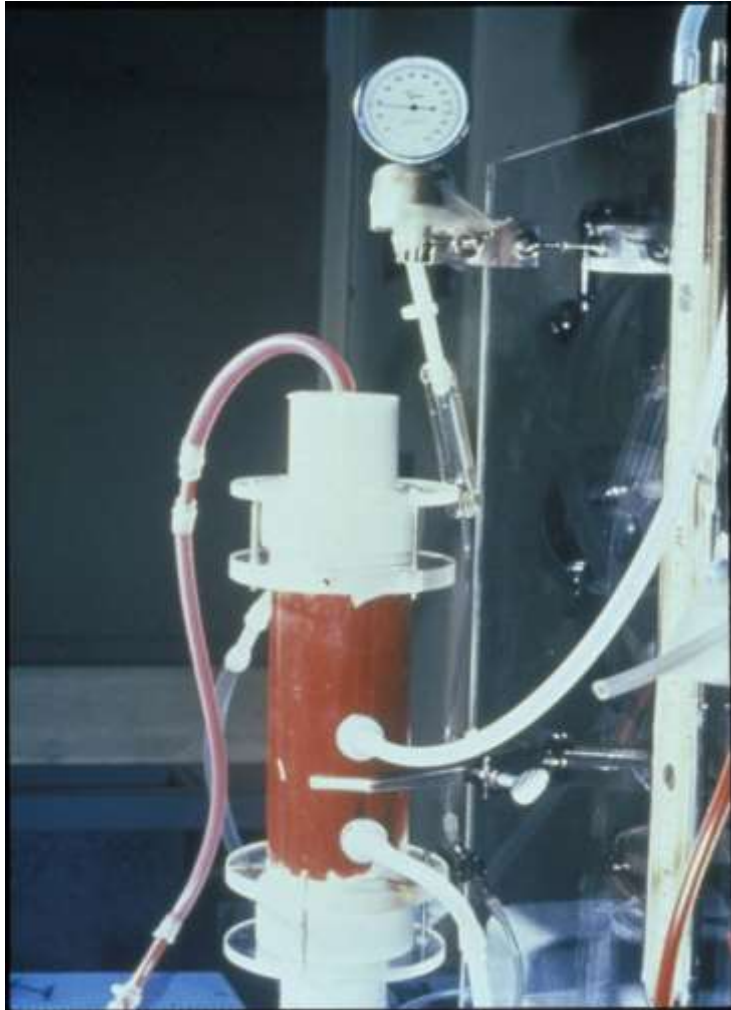
17

Одномерное качество жизни

Функциональный статус

Выживание

# История диализа



Первый диализатор на основе  
полых волокон для лечения ХПН  
Материал – ацетат целлюлозы  
21 января 1968

Многомерное качество  
жизни

Одномерное качество  
жизни

Функциональный статус

Выживание

# Что может диализ?

## Почечные функции

- Волюморегулирующая
- Экскреторная
- Регуляция электролитного баланса
- Регуляция КЩС
- Инкреторная
- Регуляция АД



## • Функции диализа

- Волюморегулирующая
- Экскреторная
- Регуляция электролитного баланса
- Регуляция КЩС
- Эритропоэтин,
- D-аналоги
- Гипотензивные препараты



# Лимиты стандартного гемодиализа

- Высокая смертность больных
  - От 10 до 20 % в год
  - Сердечно-сосудистые осложнения, инфекции
- Высокая заболеваемость больных
  - Частые госпитализации (проблемы сосудистого доступа, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания)
- Осложнения уремии, связанные с диализом
  - (вторичный гиперпаратиреоз, **бета-2-микроглобулиновый амилоидоз** , уремическая кардиомиопатия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.)

# Слагаемые успеха лечения гемодиализом

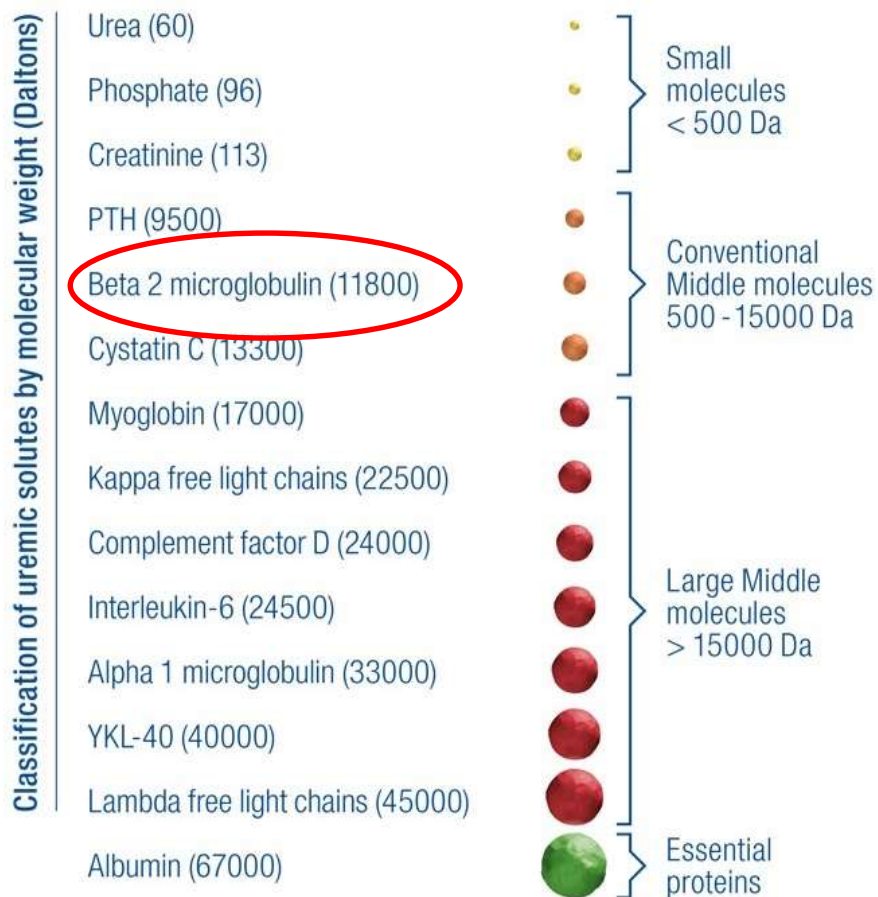
- Диета. Сбалансированное питание
- Режим, в т.ч. водный
- Адекватный сосудистый доступ
- Диализная техника
- Выбор технологии гемодиализа
- **Выбор диализатора**



# Основные характеристики диализаторов

- Коэффициент ультрафильтрации
- Малый объем заполнения
- Клиренс (мелкие и средние молекулы)
- Коэффициент просеивания
- Адсорбционные свойства
- Способность задерживать эндотоксины при обратной фильтрации
- Биосовместимость
  - ✓ Тромбогенность
  - ✓ Влияние на иммунный ответ
  - ✓ Канцерогенность
- Цена

# Классификация уремических токсинов по размеру (акцент на «средние молекулы»)



**Средние молекулы подразделяются на 2 группы:** обычные (500 – 15000 Да) и крупные (15000 Да – 65000 Да) > для акцентирования **важности токсинов, размером больших, чем  $\beta_2$ М:**

*Vanholder et al. Kidney Int 2003;63:1934–43; Duranton et al. J Am Soc Nephrol 2012;23:1258-70; Neiryck et al. Int Urol Nephrol 2013;45:139–50*

# Классификация диализных мембран

По способности пропускать средние молекулы	По материалу мембраны	По архитектуре
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полиарилэфирсульфон/Поливинилпирролидон	Трехслойная
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полиамид/Полиарилэфирсульфон/Поливинилпирролидон	
Высокопоточные	Полиакрилонитрил	Гелевая
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полисульфон/Поливинилпирролидон	Губчатая
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полисульфон	
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полиэфирсульфон/Поливинилпирролидон	
Высокопоточные/ Низкопоточные	Триацетат целлюлозы	
Высокопоточные/ Низкопоточные	Полифенилен/Поливинилпирролидон	

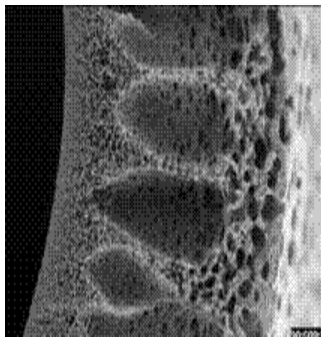


# Классификация мембран по архитектуре



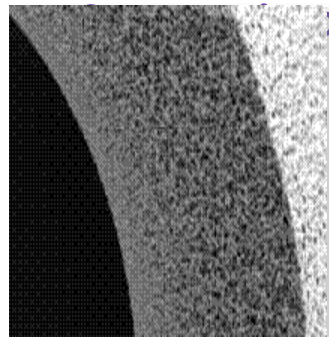
## Трехслойная

Polyamix<sup>®</sup>  
(Polyflux<sup>®</sup>)  
Poracton<sup>®</sup>  
(Revaclear)  
Baxter



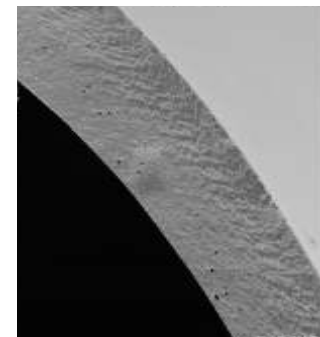
## Губчатая

Helixone, Amembris (FX,  
FX Cordiax, Xevonta)  
Polysulfone  
(FX classix, Diacap),  
Polynephron (Elisio)

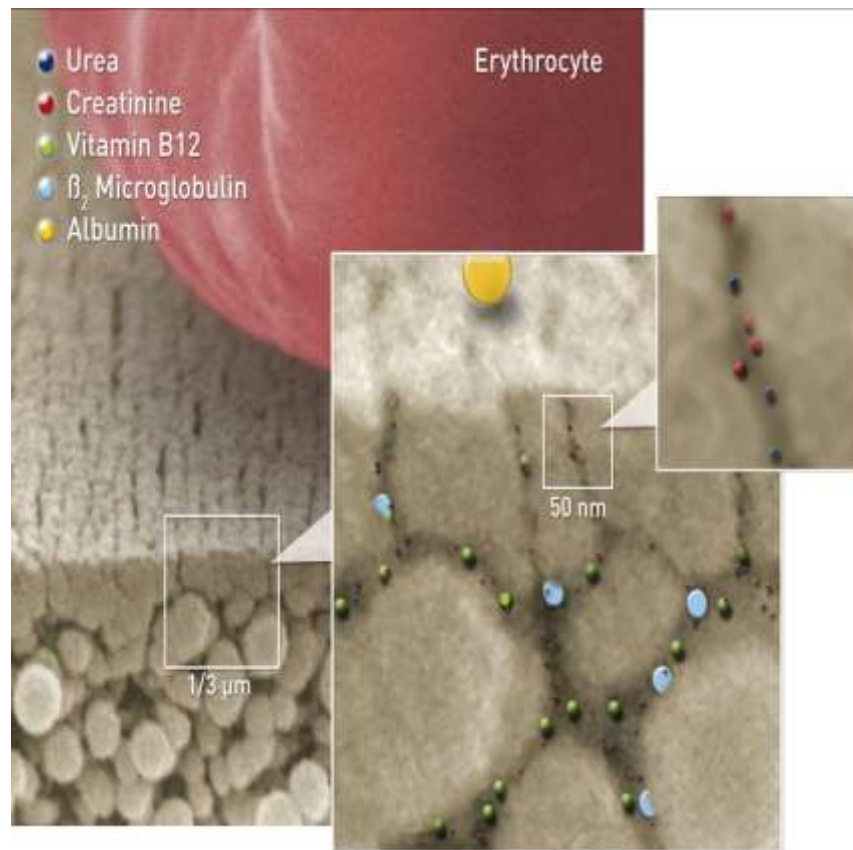
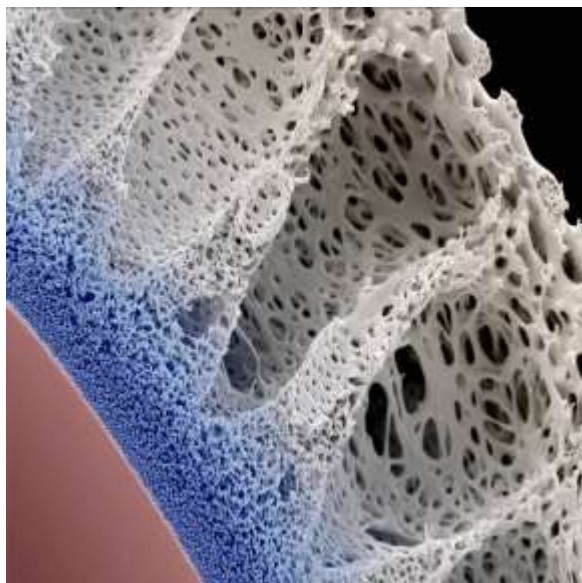


## Гелевая

AN-69 (PAN)  
Nephral/Evodial  
Baxter

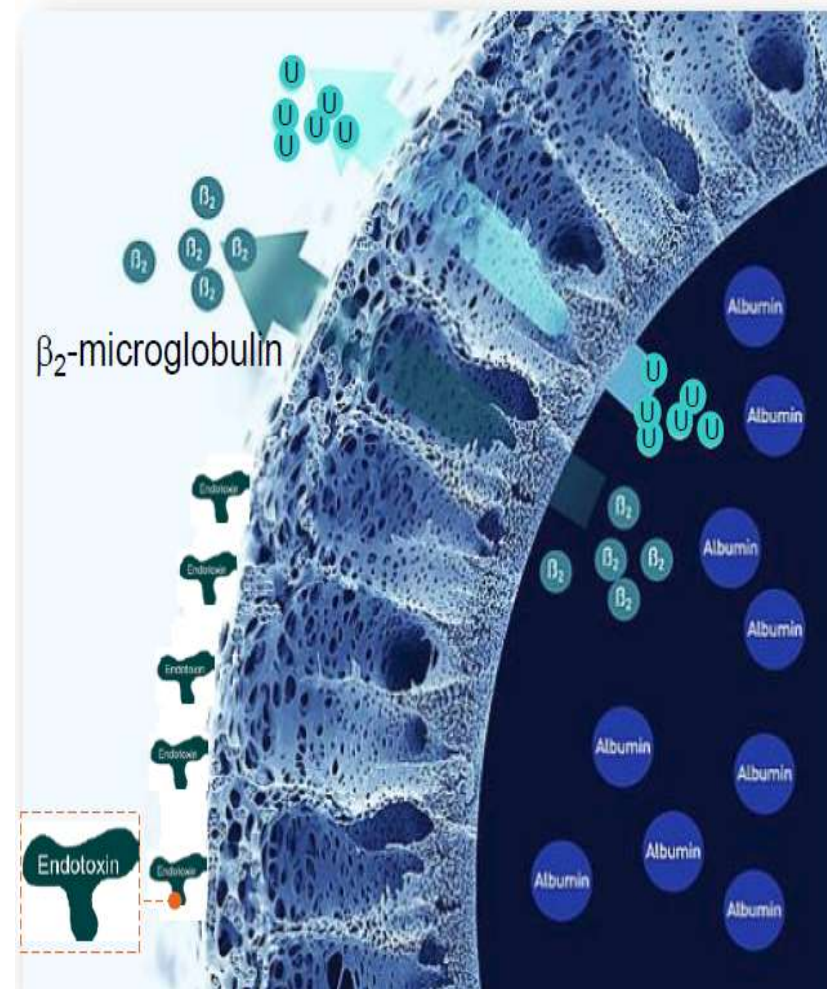


# Структура современных трехслойных мембран



# Защита от эндотоксинов в трехслойных мембранах Бакстер

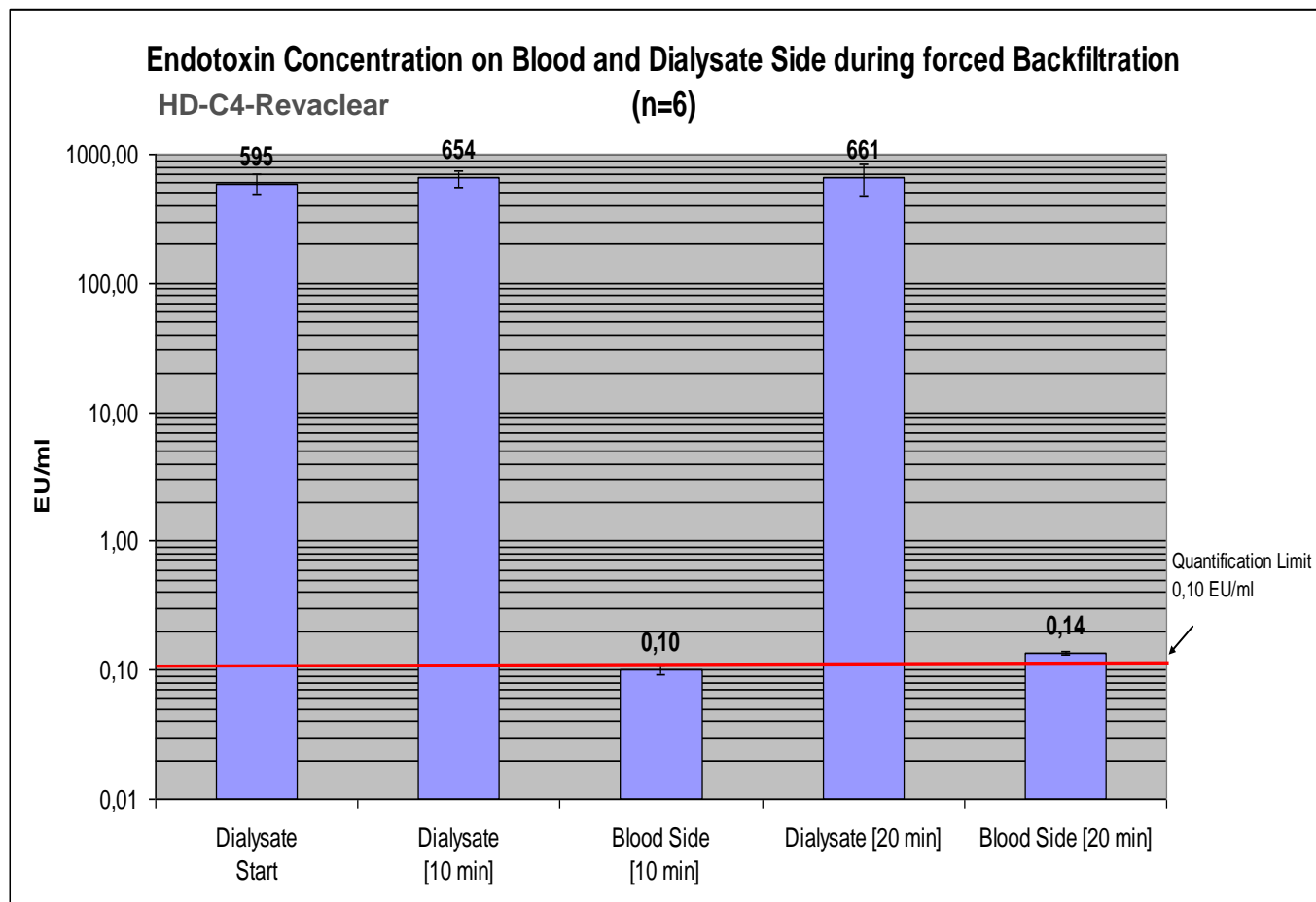
- У пациентов может развиваться хроническое воспаление если диализная мембрана пропускает эндотоксины из диализата в кровь<sup>23,24</sup>
- Диализные мембраны Бакстер имеют смешанный полимерный состав
  - ✓ Полиарилэфирсульфон гидрофобен, находясь в наружном слое мембраны он препятствует проникновению эндотоксинов из диализата<sup>25</sup>



<sup>23</sup>Pereira BJ, Snodgrass BR, et al. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1995; 47(2):603-610

<sup>24</sup>Schindler R, Eichert F, Lepenies J, Frei U. Blood components influence cytokine induction by endotoxin. *Blood Purif.* 2001; 18(4):388-397

# Эндотоксины в крови и диализате при искусственной обратной фильтрации



R&D Hechingen ID 2039, IK, 2005

**Поступление эндотоксинов в кровь не зафиксировано**

# Последствия недостаточной биосовместимости диализных мембран

- Недостаточная биосовместимость поверхности диализной мембраны может приводить к краткосрочным и долгосрочным нежелательным эффектам<sup>1</sup>

## Острые

Коагуляция<sup>2</sup>

Падение АД<sup>3</sup>

Острая лейкопения<sup>2</sup>

Тромбоцитопения<sup>4</sup>

## Долгосрочные

Амилоидоз<sup>5,6</sup>

Иммуномодуляция<sup>7</sup>

Нарушения липидного обмена<sup>8</sup>

Атеросклероз<sup>6</sup>

1. Walton DF & Cheung AK. Membrane biocompatibility. In *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders* 1998; pp 1029–1042; 2. Kokubo K, et al. *Blood Purif.* 2015; 40:293–297; 3. Opatrný, K Jr. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 5):41–44; 4. Kiaii M, et al. *JAMA.* 2011; 306:1679–1687; 5. Jadoul M. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(Suppl 7):61–64; 6. Tomo T. *Contrib Nephrol.* 2017; 189:210–214; 7. Sibbel S, et al. *ASAIO J.* 2016; 62:613–622; 8. Chanard J, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:252–257.



# Зависимость биосовместимости от свойств полимера мембраны

Процесс	Биологические эффекты
Активация комплемента (наличие гидроксильных радикалов на мембране)	Развитие системного воспаления, нейтропения
Активация системы свертывания (контакт тромбоцитов с мембраной диализатора)	Коагуляция, тромбирование
Контакт нейтрофилов с мембраной диализатора	Выброс медиаторов воспаления
Адсорбция белков на поверхности мембраны	Снижение проницаемости мембраны
Поступление продуктов деградации материалов диализатора в кровь	Развитие системного воспаления и влияние на онкогенез

# Активация комплемента и нейтропения

Система комплемента это ферментный каскад, который направлен на создание мембраноатакующего комплекса, вызывающего лизис нежелательных клеток<sup>32</sup>

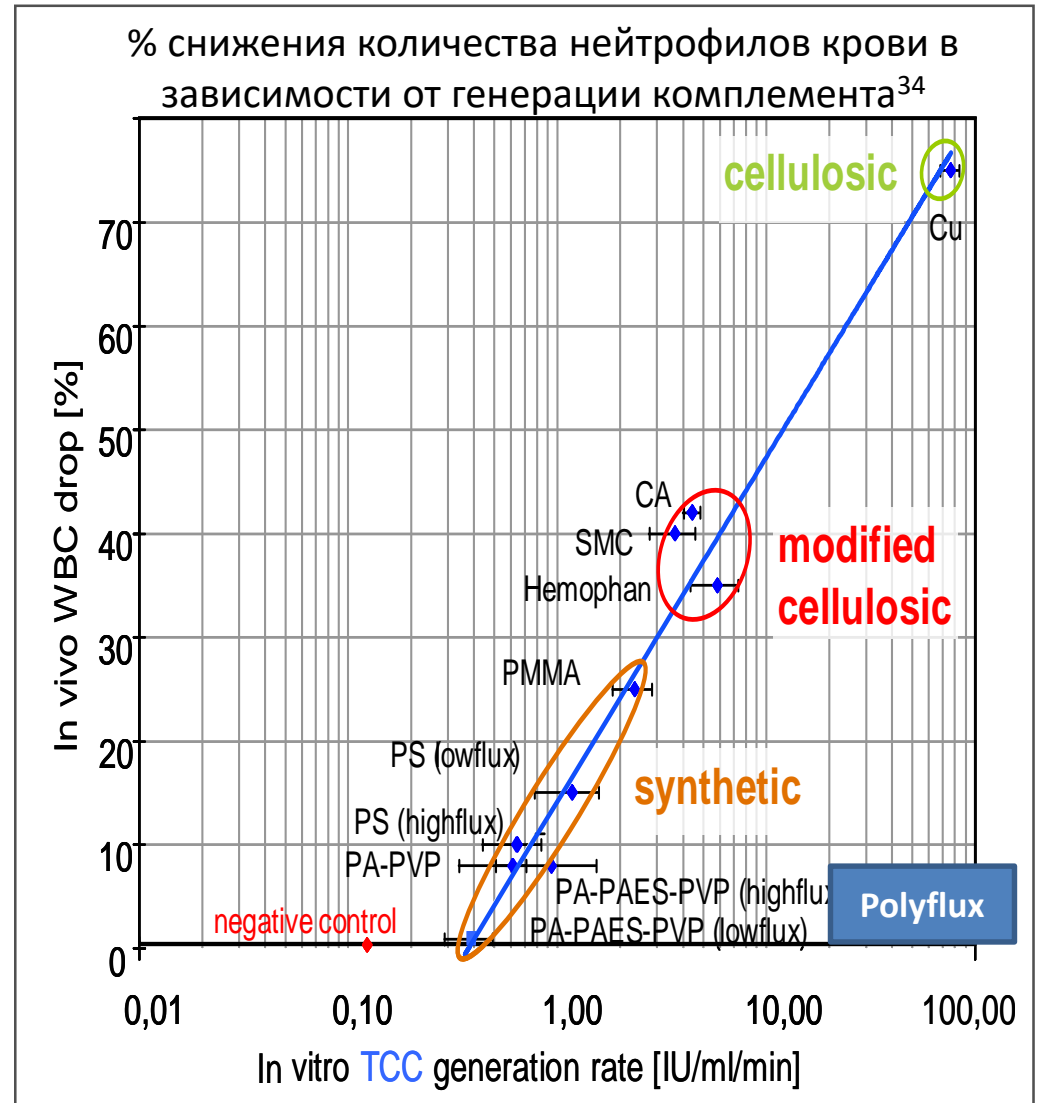
Свободные гидроксильные радикалы (-ОН), образующиеся на некоторых типах мембран диализаторов, вызывают активизацию системы комплемента

Циркулирующие фрагменты системы комплемента вызывают хемотаксис нейтрофилов в ткани (прежде всего в легкие) и, как следствие, нейтропению<sup>33</sup>

<sup>32</sup>Merck Manual (online) <http://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-immune-system/complement-system>. Reviewed Jan 2017.

<sup>33</sup>Handbook of Dialysis, 4<sup>th</sup> ed. Chap 10., IV. Dialysis-associated neutropenia and complement activation

<sup>34</sup>Deppisch et al. Blood material interactions at the surfaces of membranes in medical applications; Separation and Purifications Technology 14 (1998) 241-254



# Способы стерилизации – есть ли разница?

## Способы стерилизации:

- Газ (Этилен оксид)
- **Водяной пар**
- Радиация (Гамма-излучение или высокоэнергетический электронный пучок (E-beam))

**Предпочтительным является метод паровой стерилизации, в отношении других способов есть задокументированные сообщения о НЯ:**

- Стерилизованные методом E-beam, диализаторы на полисульфонной мембране (FMC) вызывают случаи тромбоцитопении<sup>16</sup>
- Использование Этилен оксида повышает риск анафилактикоидных реакций<sup>17</sup>

## Способы стерилизации синтетических мембран

Дифференциатор	Baxter (Polyflux H) 1.7	Baxter (Revaclear 400) 1.8	B.Braun (Xevonta Hi) 1.8	B.Braun Polysulfone (Diacap HiPS) 1.8	Asahi (Rexeed 18A) 1.8	FMC (FX CorDiax 80) 1.8	Nipro (Elisio 18H) 1.9
Материал мембраны	Polyamix	Poracton	Amembris	Polysulfone	PS/PVP	PS/PVP	Polynephron
Способ стерилизации	Пар	Пар	Гамма	Гамма	Гамма	Пар	Гамма

(2012) 02, 147-157

<sup>17</sup> Bommer J, Ritz E., Ethylene oxide (ETO) as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). Artif Organs 1987 Apr; 11(2):111-7

# Диализаторы BAXTER

# Диализаторы Nephral ST

## Nephral ST



Синтетические высокопоточные диализаторы серии Nephral ST (high flux) на основе AN69 ST: 200 ST (возможно использование в педиатрии), 300 ST, 400 ST, 500 ST (увеличение номера → ↑ площади мембраны)

## Достоинства:

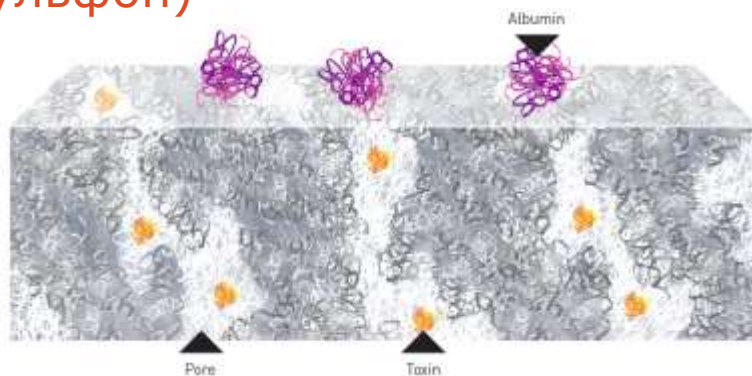
- Синтетическая гелевая (уникальная!) мембрана AN69ST с высокой биосовместимостью (ST означает “surface treatment” – обработка поверхности полиэтиленмином для ↑ биосовместимости)
- **Обладают способностью адсорбировать ЭНДОТОКСИН**
- Мембрана позволяет снизить дозу системной гепаринизации в ГД (~ 25-50%).
- Используется у пациентов с реакциями непереносимости на полисульфон

## Рекомендации к использованию:

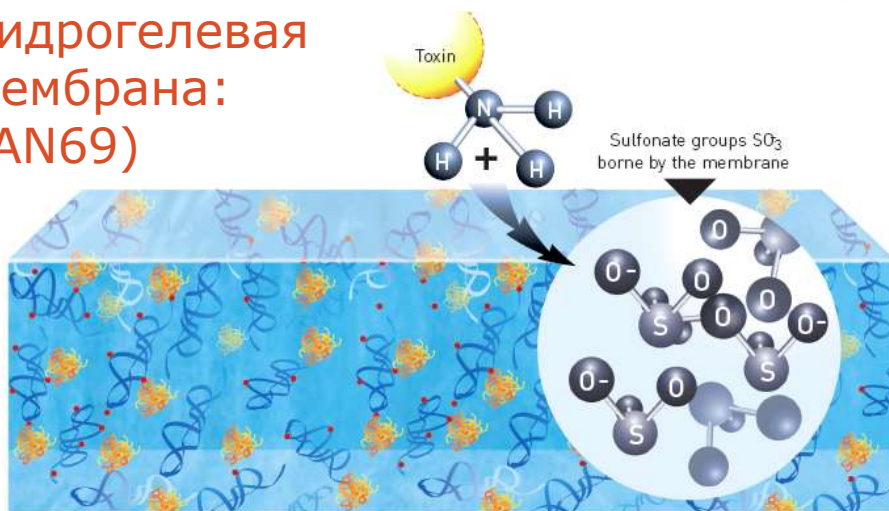
- 1) Высокопоточный ГД;
- 2) У пациентов с высоким риском развития кровотечений или тромбозов;
- 3) У пациентов с индивидуальной непереносимостью других типов мембран

# Диализаторы NEPHRAL ST

Мембрана с порами:  
(полисульфон)



Гидрогелевая  
мембрана:  
(AN69)



- ✓ Очень гидратированная структура (имеется пространство между полимерными цепями). Отсутствует сеть пор
- ✓ Значительно повышена доступность для протеинов
- ✓ Отрицательно заряженные сульфоновые группы
- ✓ **Адсорбция** происходит и на внутренней поверхности мембраны и во всей толщине стенки мембраны

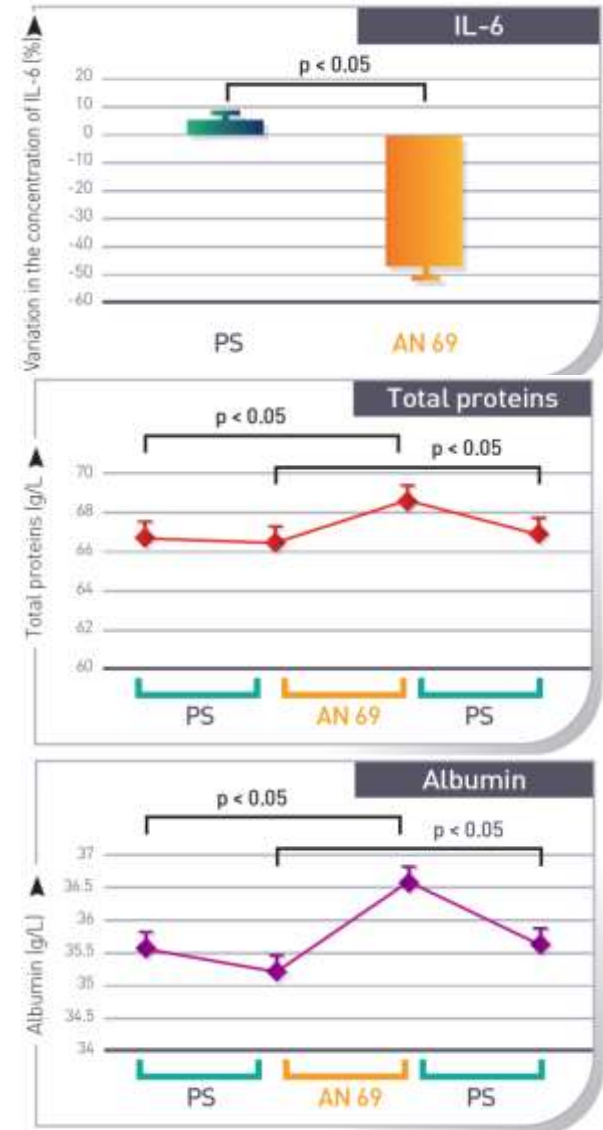
# Воспаление и нарушение питания

В проспективном перекрёстном исследовании с АВА дизайном (3 – месячный период), пластинчатый диализатор с мембраной AN69 сравнивался с полисульфовым диализатором Asahi, у 28 пожилых пациентов (>75 лет), (Furuta и соавт.) было продемонстрировано:

- **снижение интрадиализного интерлейкина-6 до 50% с мембраной AN69**
- **Положительное влияние на питательный статус больных (увеличение общего белка и альбумина)**



Ограничение воспаления и поддержка питательного статуса



Furuta et al, ASAIO 2011

# Диализаторы EVODIAL

Evodial



Синтетические высокопоточные диализаторы серии Evodial (high flux) на основе HeprAN: Evodial 1.0 (возможно применение в педиатрии), Evodial 1.3, Evodial 1.8, Evodial 2.2 (увеличение номера → ↑ площади мембраны)

## Достоинства:

- Синтетическая мембрана HeprAN с высокой биосовместимостью, покрытая слоем гепарина\*
- Обладают способностью адсорбировать эндотоксин
- Позволяет снизить дозу системной гепаринизации в ГД (~ 25-50%) или проводить диализ **БЕЗ ГЕПАРИНА у пациентов с высоким риском развития кровотечений или тромбозов**
- Возможно использовать в процедурах ГДФ, но, как правило, не дают больших объёмов замещения в ГДФ пост.
- Стерилизация гамма-излучением, снижен риск развития аллергических реакций у пациентов
- **НЕТ АНАЛОГОВ НА РЫНКЕ!**

## Рекомендации к использованию:

- 1) Высокопоточный ГД;
- 2) У пациентов с высоким риском развития кровотечений или тромбозов;
- 3) У пациентов с индивидуальной непереносимостью других типов мембран



# Диализатор EVODIAL



- Предназначен для использования в процедурах гемодиализа (HD), гемодиализации (HDF), гемофильтрации (HF) при лечении хронической или острой почечной недостаточности
- **Первый в мире диализатор с гепариновым покрытием\***
- Снижает риск развития кровотечения у диализных пациентов до и после операций, в условиях активных внутренних кровотечений и травм
- Позволяет снизить системную дозу гепарина у пациентов с гиперкоагуляцией
- Целевое удаление медиаторов воспаления и атеросклероза

# НергAN - уникальная мембрана с гепарином

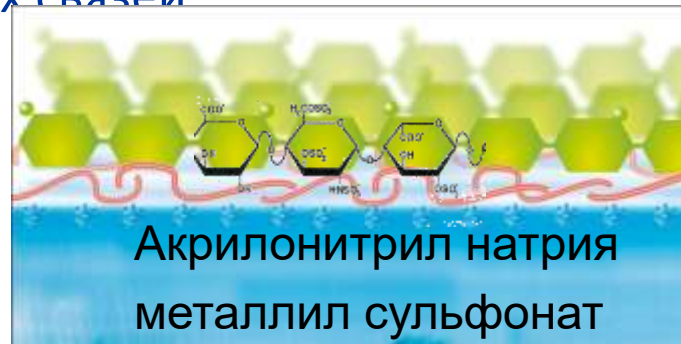
## Мембрана НергAN диализаторов Evodial состоит из:

- Сополимер акрилонитрила натрия металил сульфонат («AN69» основа мембраны; гидрогелевая структура)
- Полиэтиленимин (PEI) («слой функционализации»)
- Гепарин связан с полиэтиленимином на **поверхности**, контактирующей с кровью при помощи множественных точечных связей

**Гепарин** (3000 МЕ/м<sup>2</sup>)

**Полиэтиленимин**  
(слой функционализации)

**Гидрогель**



# HepZero, Первое международное открытое рандомизированное плацебо контролируемое исследование возможности лечения без гепарина

## Набор пациентов:

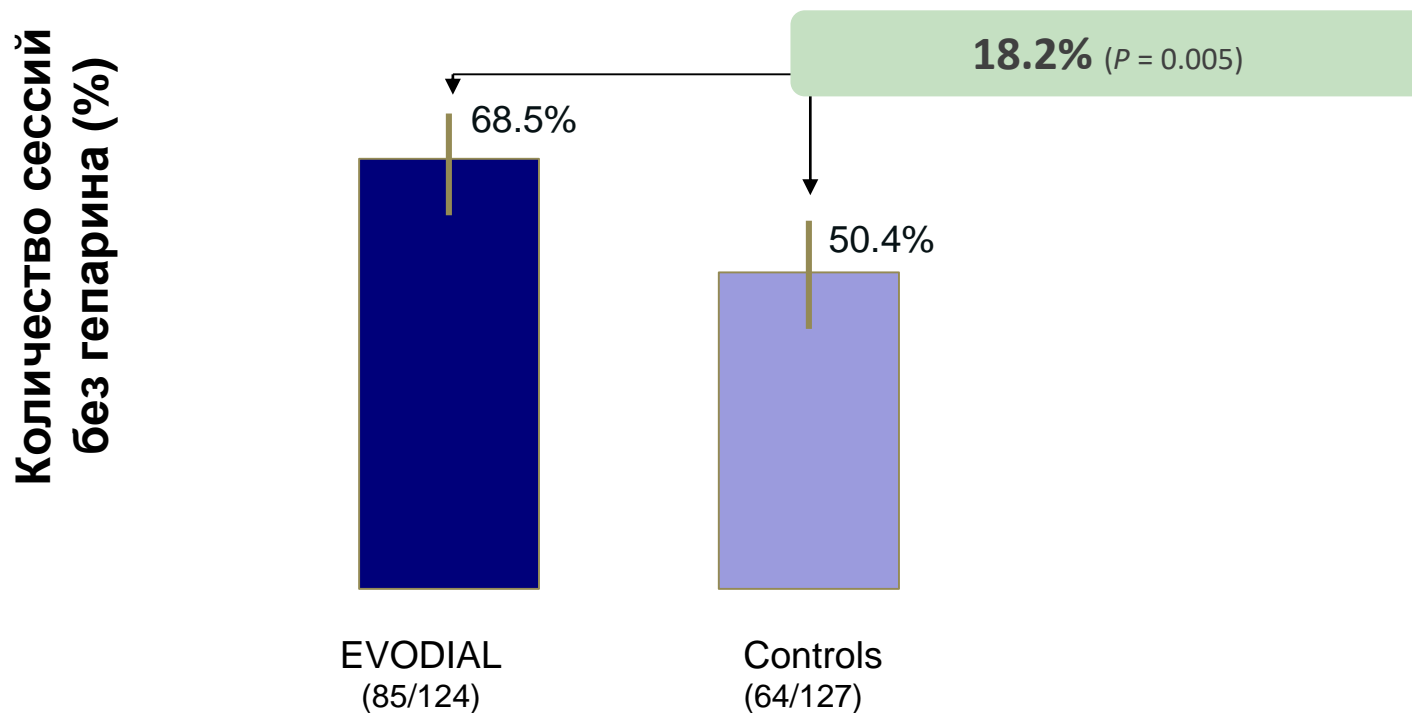


10 центров

265 включенных пациентов

Международное (7 стран: Франция, Испания, Бельгия, Канада, Польша Англия, Нидерланды)

# Диализатор EVODIAL на 18% увеличивает частоту проведения ГД процедур без использования Гепарина по сравнению с контролем (SoC)



Достоверное увеличение количества безгепариновых ГД сессий

# Диализаторы POLYFLUX L

Polyflux L



Синтетические **НИЗКОПОТОЧНЫЕ** диализаторы серии Polyflux L (low flux) на основе полиамида:

Синтетическая 3-хслойная мембрана с высокой биосовместимостью и оптимизированной ундуляцией\*

## Достоинства:

- Синтетическая мембрана с **высокой биосовместимостью**
- Прекрасные клиренсные характеристики (для low-flux)
- Обладают способностью **адсорбировать эндотоксин\***
- Авторитет качества среди профессионалов на рынке ГД
- **Стерилизация паром** – меньше объём промывки физ. р-ром, снижен риск развития реакций непереносимости у пациентов
- Предотвращает риск попадания **эндотоксина** из диализата

## Рекомендации к использованию:

- **Низкопоточный программный ГД,**
- **Доступный по стоимости диализатор**

\* Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 7):vii10–20. Hoenich NA, et al. *ASAIO J* 2000; 46:70–75.; Ertl T, et al. *Blood Purif* 2003; 21:358.

# Диализаторы POLYFLUX H

## Polyflux H

Синтетические высокопоточные диализаторы серии Polyflux H (high flux) на основе полиамида: 140H, 170H, 210H (увеличение номера → ↑ площади мембраны)

### Достоинства:

- Синтетическая трехслойная мембрана с высокой биосовместимостью
- Прекрасные клиренсные характеристики
- Обладают способностью адсорбировать эндотоксин\*
- Стерилизация паром – меньше объём промывки физ. р-ром, снижен риск развития аллергических реакций у пациентов
- Авторитет качества среди профессионалов на рынке ГД
- **В режиме ГДФ возможность достижения самых больших объёмов замещения на рынке в режиме ГДФ постделюции (аппараты Artis Physio, ГДФ с системой Ultracontrol)\***

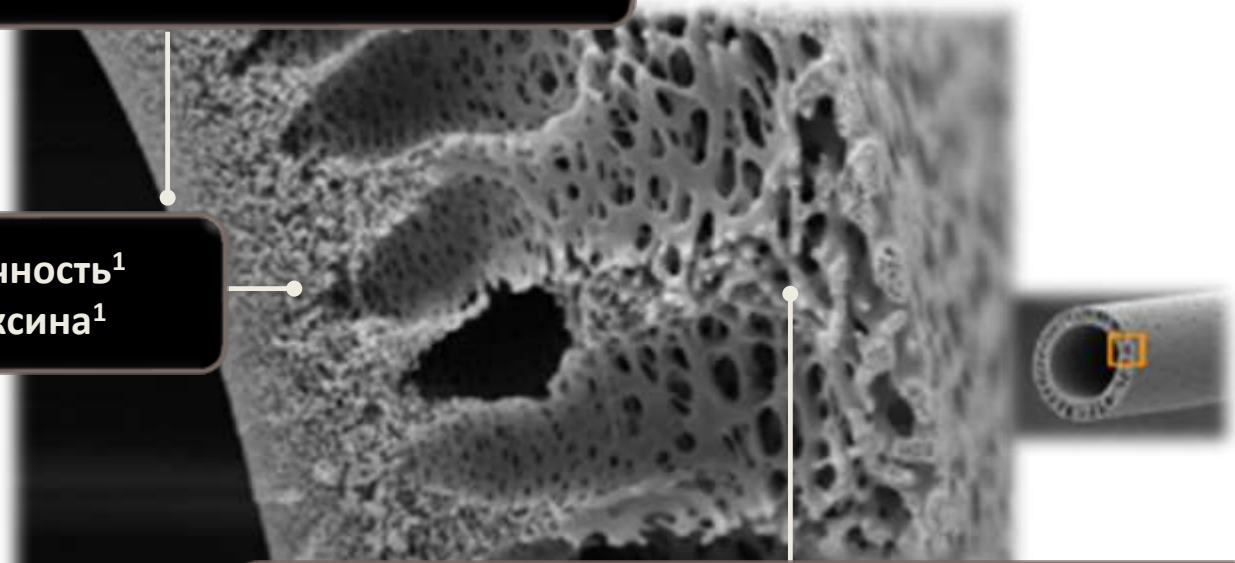
### Рекомендации к использованию:

- 1) **Центры с высоким % процедур ГДФ (Polyflux 210H, Artis Physio);**
- 2) **Высокопоточный ГД (менее желательно)**



# Мембрана PORACTON (Revaclear) : ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ОЧИСТКИ

- Избирательная проницаемость<sup>1,2</sup>
- Высокая скорость диффузии<sup>1-3</sup>



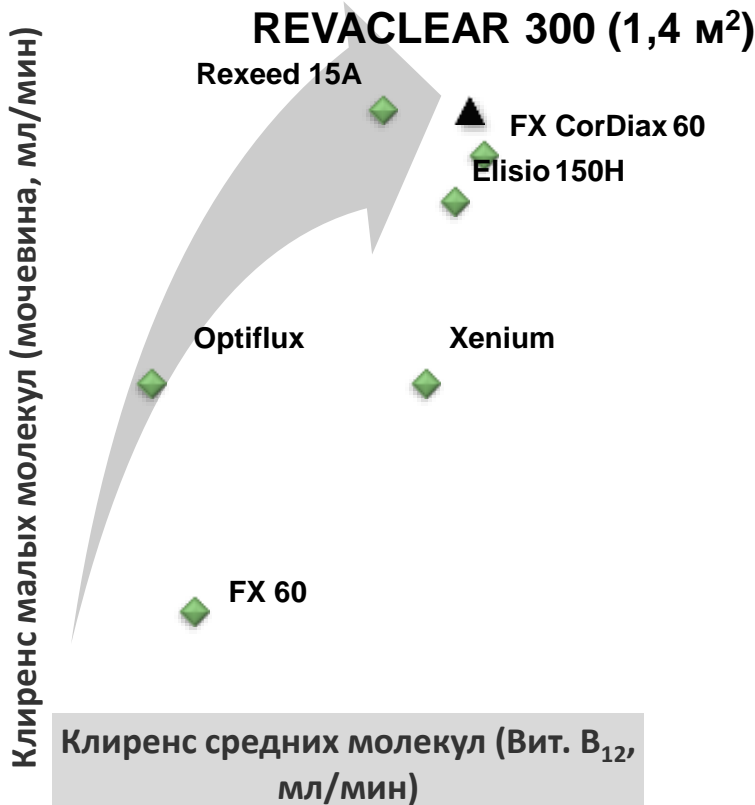
- Механическая прочность<sup>1</sup>
- Адсорбция эндотоксина<sup>1</sup>

- Минимальное сопротивление диффузии<sup>1</sup>
- Прочность и устойчивость<sup>1</sup>
- Обеспечивает адсорбцию эндотоксина<sup>1</sup>

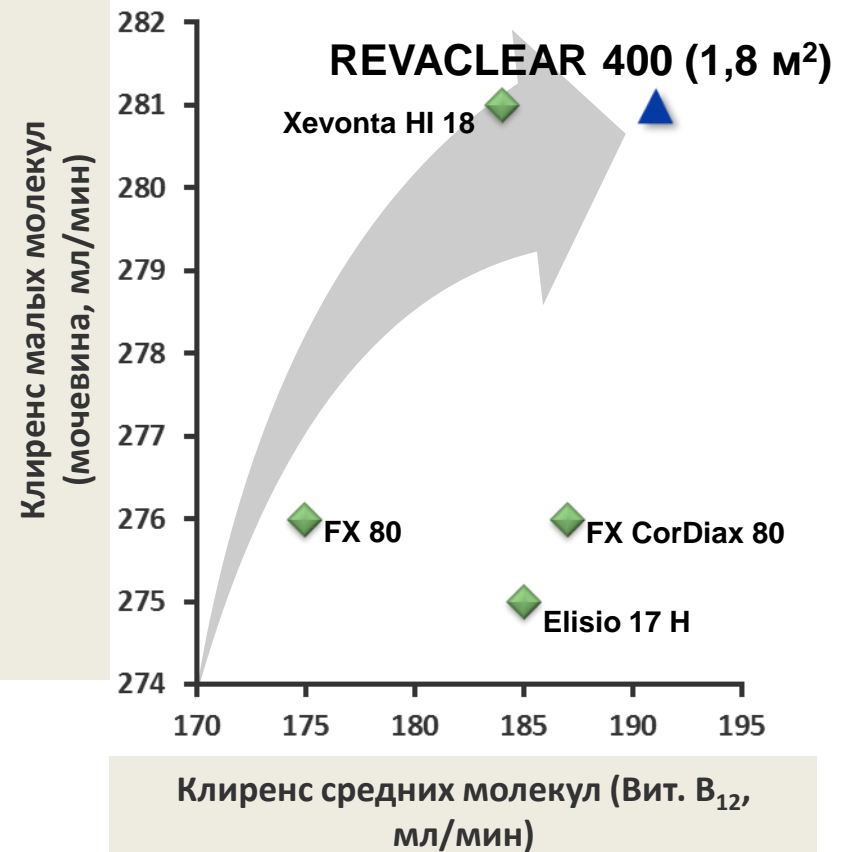
1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):vii10–vii20; 2. Ward RA & Ouseph R. ASN 2007. [abstract SA-PO510];  
3. Bhimani JP, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3990–3995.

# Диализаторы REVACLEAR: высокая производительность

*In vitro*



Диализаторы 1,4–1,6 м<sup>2</sup>  
1.7–1.8 м<sup>2</sup> dialyzers

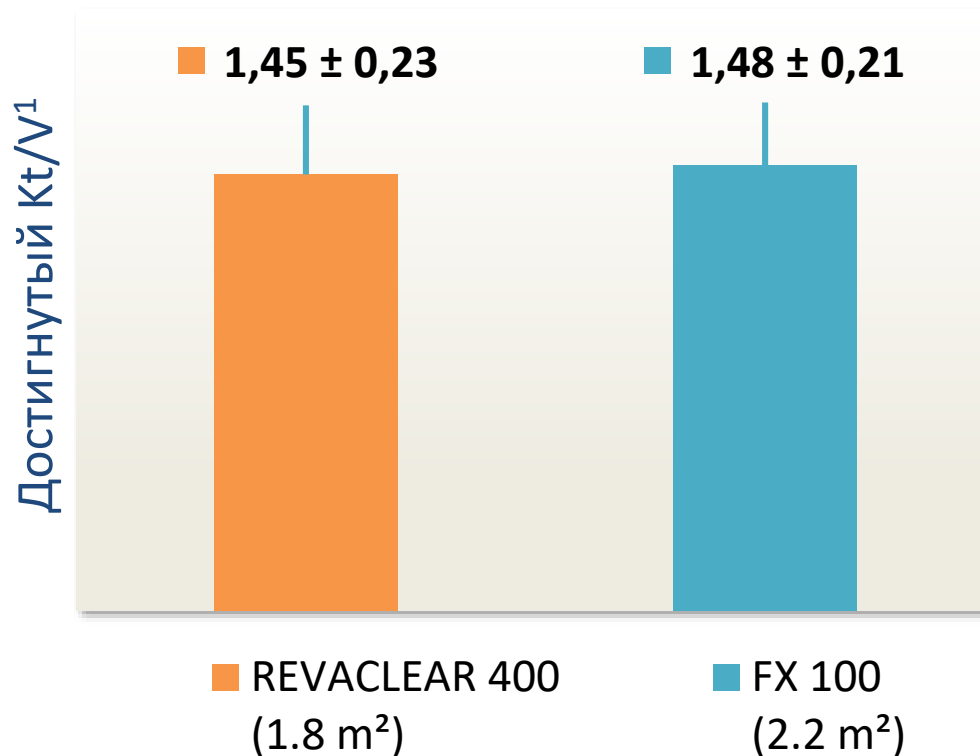


Comparative clearance graph: QB = 300; QD = 500, ultrafiltration rate (Qf) = 0 (mL/min); Dialyzer sizes: 1.4 m<sup>2</sup> (FX CorDiax 60; FX 60); 1.5 m<sup>2</sup> (Elisio 150H; Optiflux F160NR; Rexeed 15A); 1.6 m<sup>2</sup> (Xenium Ultra 16H); 1.7 m<sup>2</sup> (Elisio 17 H); 1.8 m<sup>2</sup> (FX CorDiax 80; FX 80; Xevonta HI 18); All data sourced from published datasheets; FX 60, FX 80, FX CorDiax and Optiflux F160NR are trademarks of Fresenius Medical Care or its affiliates. Rexeed 15A is a trademark of Asahi Kasei Medical Co., Ltd. Elisio 17 H is a trademark of NIPRO Corporation. Xevonta HI 18 is a trademark of B.Braun Avitum AG. Xenium Ultra 16H is a trademark of Baxter International Inc.



# REVACLEAR обеспечивают высокий Kt/V...

...что сравнимо с диализаторами с большей площадью поверхности<sup>1</sup>



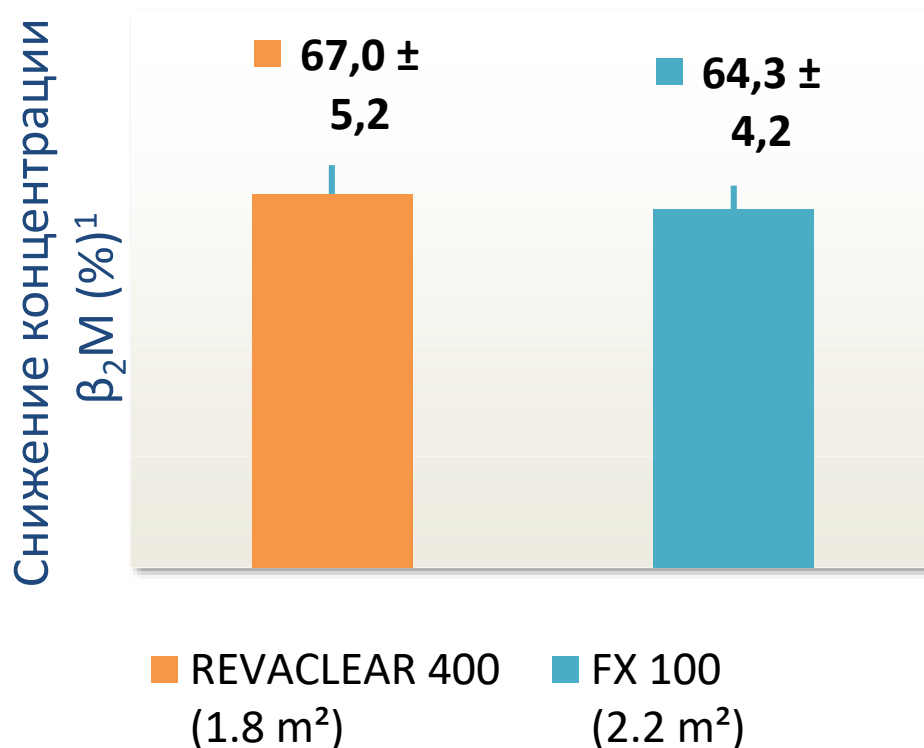
REVACOM HD: Prospective, multicenter, randomized crossover study (NCT01722695) of dialyzer performance in HD patients (N = 30). Patients underwent 3 consecutive HD sessions with REVACLEAR 200 (1.2 m<sup>2</sup>) or 400 (1.8 m<sup>2</sup>) followed by 3 sessions with FX 60 (1.4 m<sup>2</sup>) or FX 100 (2.2 m<sup>2</sup>) or vice versa. Treatment time = 240 min; QB = 300 mL/min; QD = 500 mL/min. FX 100 is a trademark of Fresenius Medical Care or its affiliates.

1. Mauric A, *et al.* ERA-EDTA 2013. [poster SP401]; 2. Baxter-Gambro. Data on file. REVACOM (NCT01722695) Clinical Study Report.

# Revasclear эффективно удаляет средние молекулы в высокопоточном ГД...

Лучшее удаление  $\beta_2$  микроглобулина даже в сравнении с диализаторами большей площади

P = 0,039<sup>1</sup>



**HD, hemodialysis.** REVACOM HD: Prospective, multicenter, randomized crossover study (NCT01722695) of dialyzer performance in HD patients (N = 30). Patients underwent 3 consecutive HD sessions with REVACLEAR 400, followed by 3 sessions with FX 100 or vice versa. Treatment time = 240 min; QB = 300 mL/min; QD = 500 mL/min. FX 100 is a trademark of Fresenius Medical Care or its affiliates.

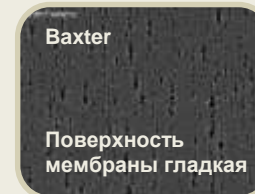
1. Mauric A, *et al.* ERA-EDTA 2013. [poster SP401]; 2. Baxter-Gambro. Data on file. REVACOM (NCT01722695) Clinical Study Report.

# REVACLEAR: снижение риска тромбирования

Благодаря гладкой поверхности  
заливки снижено трение<sup>1</sup>



Гладкая поверхность мембраны<sup>1</sup>



Снижена активация факторов  
свёртывания<sup>1,2</sup>



1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):vii10–vii20;  
2. Deppisch R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1354–1359.

# Диализаторы REVACLEAR 300 и 400

Моделирование данных демонстрирует, что индивидуализация параметров лечения имеет большее влияние на Kt/V, чем площадь поверхности диализатора

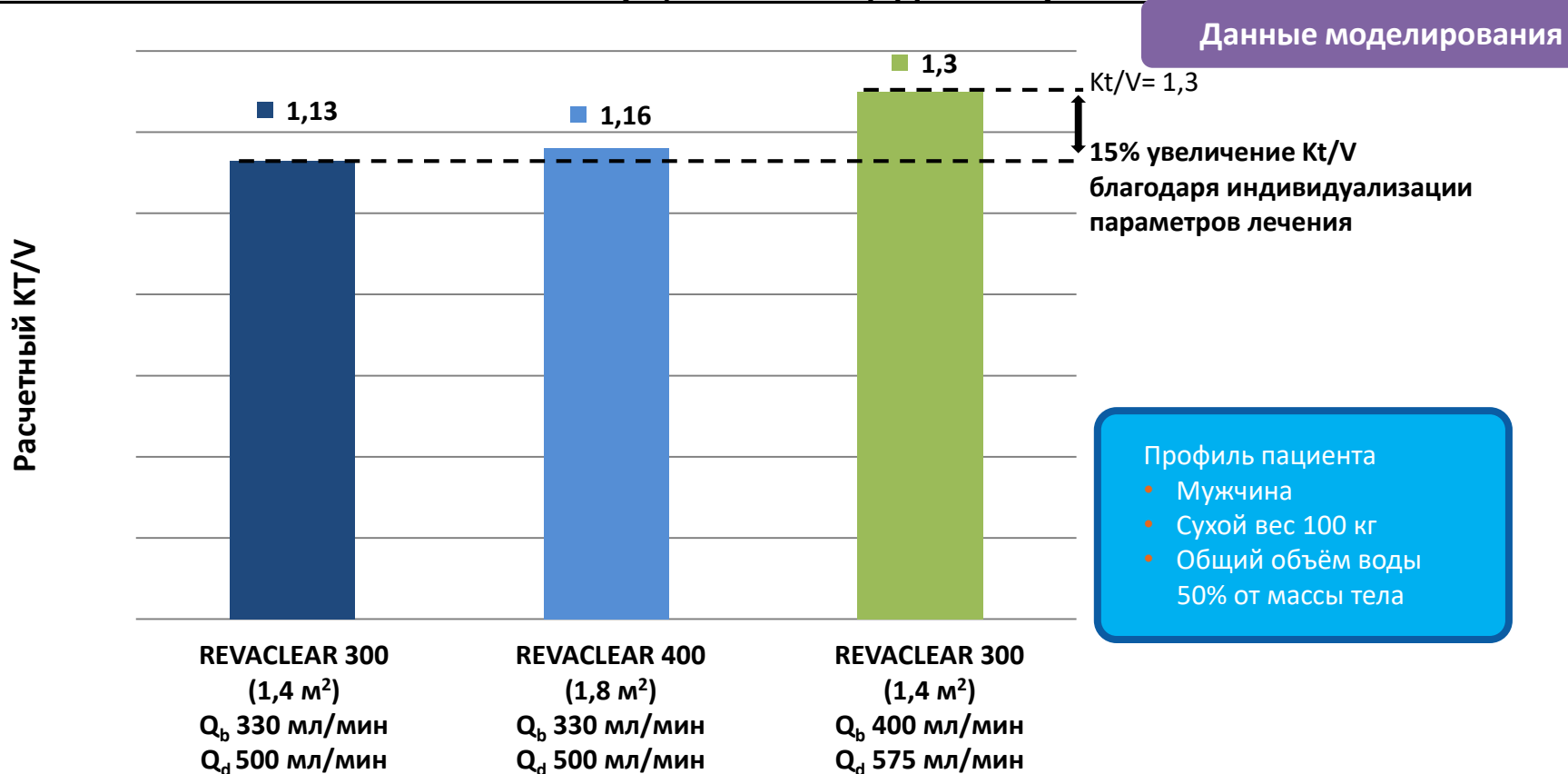


График создан на основе данных моделирования с использованием калькулятора дозы Gambro, подтверждение расчета *in vivo* не проводилось.

Simulation data using treatment parameters: Q<sub>b</sub>: 330 mL/min; Q<sub>d</sub>: 500 mL/min; UF: 2.5 L; time: 240 minutes.

Individualized parameters 1: Q<sub>b</sub>: 400 mL/min; Q<sub>d</sub>: 575 mL/min; time: 240 minutes.

Data on file. 2015. Calculations performed using the Gambro dose calculator tool. EUMP/MG135/15-0001.

# Итак: Выбираем диализаторы

Серия диализаторов	Рекомендации по применению	Особые условия для применения
NEPHRAL ST	Высокопоточный ГД	Сорбция белков системного воспаления
EVODIAL	Высокопоточный ГД	Риск кровотечения (отсутствие гепаринизации)
POLYFLUX H	Гемодиафльтрация	
REVACLEAR	Высокопоточный ГД	Высочайший уровень эффективности
POLYFLUX L	Низкопоточный ГД	

**NEPHRAL ST, EVODIAL – специализированные диализаторы для особых ситуаций: кровоточивость или выраженный воспалительный ответ;**

**REVACLEAR и POLYFLUX – высокоэффективные диализаторы для ежедневного применения**

# Важность «качества жизни обусловленного здоровьем»

