

Доклад Земченков А.Ю.

НА ШАГ БЛИЖЕ К ЗДОРОВОЙ ПОЧКЕ:

РАСШИРЕННЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Земченков А.Ю.

Северо-Западный медицинский университет

им. И.И.Мечникова

Первый Санкт-Петербургский медицинский университет

им.акад.И.И.Павлова

СПб Городской нефрологический центр

26-27 апреля 2019 г.

Краснодар, 26-27 апреля 2019

# Адекватность гемодиализа – постановка задачи

В идеалистическом подходе адекватно леченым диализным пациентом можно было бы назвать

- физически активного,
- с хорошим питанием,
- стабильно пребывающего в эуволемии человека, у которого поддерживается
- хорошее качество жизни,
- а срок ожидаемой жизни не отличается от здоровых лиц



# Согласительная конференция по критериям начала диализа, выбору модальности и режиму диализа

**KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription**

**Краснодаре**  
January 25–28, 2018  
Madrid, Spain

26-27 апреля 2019 г.

KDIGO – международная организация, чья миссия – улучшить помощь и исходы у пациентов с болезнями почек по всему миру, поощряя координацию, сотрудничество и интеграцию инициатив по разработке и внедрению в практику клинических рекомендаций. KDIGO регулярно проводит согласительные конференции по вопросам важным для пациентов с болезнями почек. Эти конференции призваны дать обзор современного состояния вопроса и согласовать среди экспертов-участников, что следует сделать в данной области, чтобы улучшить помощь и исходы у пациентов. Выводы конференции закладываются в основу клинических рекомендаций или выделяют области, в которых требуются дополнительные исследования для получения твердых свидетельств, которые могут лечь в основу будущих рекомендаций.

26-27 апреля 2019 г.



# Вызовы системе здравоохранения

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г



Доклад Земченков А.Ю.

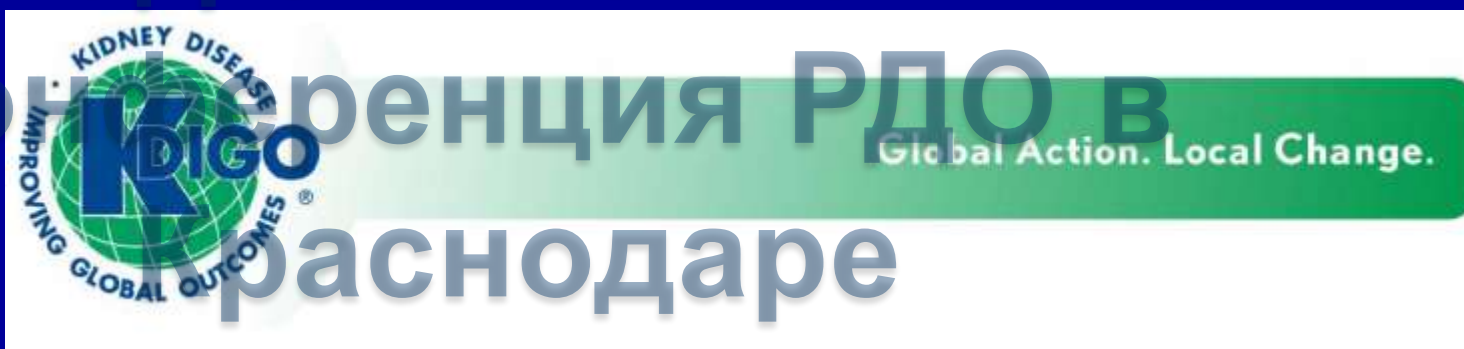
Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г



# Темы согласительной конференции KDIGO-18



- **Group 1:** Выбор начальной модальности диализа
- **Group 2:** Выбор времени старта и подготовка к старту
- **Group 3:** Подготовка диализного доступа
- **Group 4:** Оптимальная адекватность диализа и контроль симптомов



**Разработчики:**

Ассоциация Нефрологов  
Российское Диализное Общество  
Столичная Ассоциация Врачей Нефрологов

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ПОЧЕК 5 СТАДИИ (ХБП 5) МЕТОДАМИ ГЕМОДИАЛИЗА  
И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Утверждено: 10 марта 2016 г.

**Рабочая группа:**

А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин, А.Ю. Денисов, А.Ю. Земченков, А.М. Андрусев,  
Е.В. Шутов, О.Н. Котенко, В.Б. Злоказов

**Developers:**

Association Of Nephrologists of Russia  
Russian Dialysis Society  
The Metropolitan Nephrology Physicians Association

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5  
(CKD 5) BY HEMODIALYSIS AND HEMODIAFILTRATION.

CLINICAL GUIDELINES

**Working group:**

G.A. Stokov, K.Ya. Gurevich, A.P. Ilyin, A.Yu. Denisov, A.Yu. Zemchenkov, A.M. Andrusov,  
E.V. Shutov, O.N. Kotenko, V.B. Zlokazov

**Методика оценки силы рекомендаций и  
уровня их предсказательности, использован-  
ная при составлении данных клинических  
рекомендаций\*.**

По силе предсказательности рекомендации  
подразделяются на три категории в убывающем  
порядке (табл. 1):

- уровень 1 (эксперты рекомендуют)
- уровень 2 (эксперты предлагают)
- нет градации

Сила предсказательности рекомендаций под-  
разделена на 4 уровня (табл. 2).

**Основные понятия и определения**

Для целей реализации настоящих клиниче-  
ских рекомендаций устанавливаются следующие  
основные понятия и термины:

1. Заместительная терапия функции почек  
(ЗПТ) – замещение утраченной функций почек  
специализированными методами лечения или  
трансплантацией почки. Термин, использующий

Российские  
рекомендации 2016

Строков АГ и соавт. Лечение пациентов  
с хронической болезнью почек 5 стадии  
(ХБП 5) методами гемодиализа и  
гемодиализации.  
Клинические рекомендации.  
Нефрология. 2017; 21(3):92-111.

Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2019. Том 23. №2

ISSN 1561-6274. Nephrology. 2019. Vol. 23. №2

© А.Ш. Румянцев, Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, 2019

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 (035.3)

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

For citation: Rumyantsev A.Sh., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 49-76 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

*А.Ш. Румянцев<sup>1,2</sup>, Г.А. Земченков<sup>\*3</sup>, А.Б. Сабодаш<sup>3,4</sup>*

## К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГЕМОДИАЛИЗУ

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, <sup>2</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, <sup>3</sup> ББраун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, <sup>4</sup> кафедра нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия



г.

2019 ТОМ 23 VOL. 23

Конференция РДО в

Краснодаре

Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76.



# Темы согласительной конференции KDIGO-18...

... для западного и восточного полушарий



Выбор начальной модальности

?

+

Выбор времени старта

?

+

Подготовка диализного доступа

?

+

Адекватность диализа

?

+

и контроль симптомов





# Темы согласительной конференции KDIGO-18...

... для западного и восточного  
полушарий



Выбор начальной модальности

?

+

Выбор времени старта

?

+

Подготовка диализного доступа

?

+

Адекватность диализа

?

+

и контроль симптомов



# Целевые значения Kt/V

Российские национальные рекомендации (2016)	eKt/V – 1,2; = spKt/V – 1,4. stdKt/V ≥ 2,2 (1A)	продолжительность сеанса при трехразовом режиме - не менее 4 часов, вне зависимости от Kt/V (1A)
KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update	целевой spKt/V – 1,4, минимально обеспеченный – 1,2 (2B).	можно учитывать остаточную функцию почек. Более частый диализ целевой stdKt/V – 2,3 в неделю; минимально обеспеченная доза 2,1 (Not graded)
Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology 2006	spKt/V > 1,2 (Grade C)	раздел по частому и длительному диализу обновлен отдельным набором рекомендаций (2013) по «intensive hemodialysis» (Conditional recommendation; very low-quality evidence)
Renal Association Clinical Practice Guideline on HD (Великобритания, 2009)	eKt/V > 1,2 (или spKt/V > 1.3) (Evidence)	чтобы обеспечить всем, цель - eKt/V > 1,3 или ДСМ > 70%; от большей дозы выиграют женщины и пациенты с малым размером тела
European Best Practice Guidelines for HD (Part 1), 2002	eKt/V ≥ 1,20 (sp Kt/V ≈ 1,4) (Evidence level: B)	в части II (2007) – расширение показаний к большей частоте и продолжительности сеансов, без изменений в отношении Kt/V (Opinion – III)
EUDIAL group (ERA-EDTA) 2014-2015	объем замещения на сеансе гемодиализации = 21 литр; (конвекционный объем – 24 л, контроль фильтрационной фракции ≤ 25% от кровотока);	



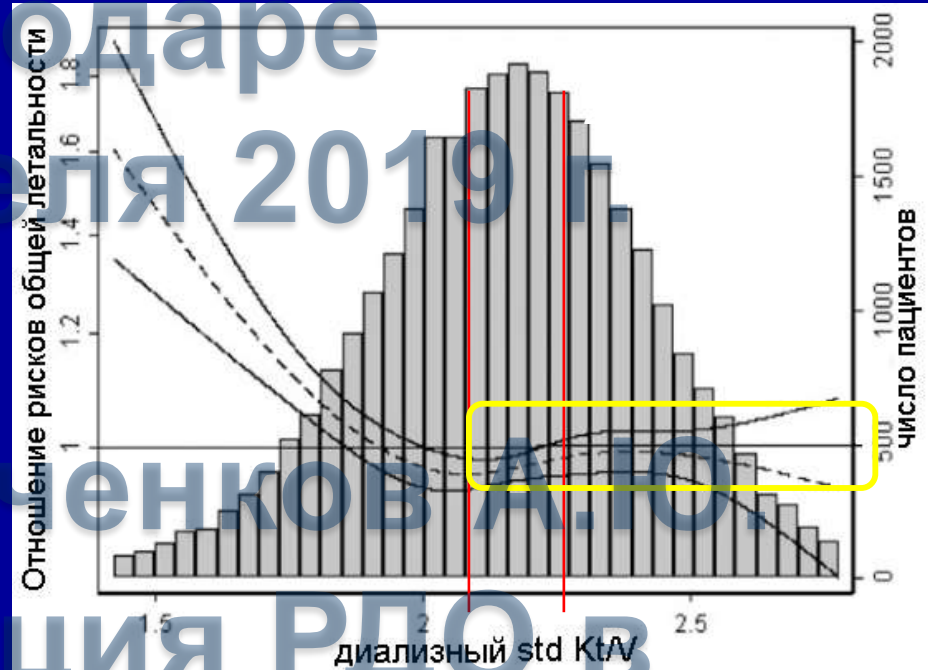
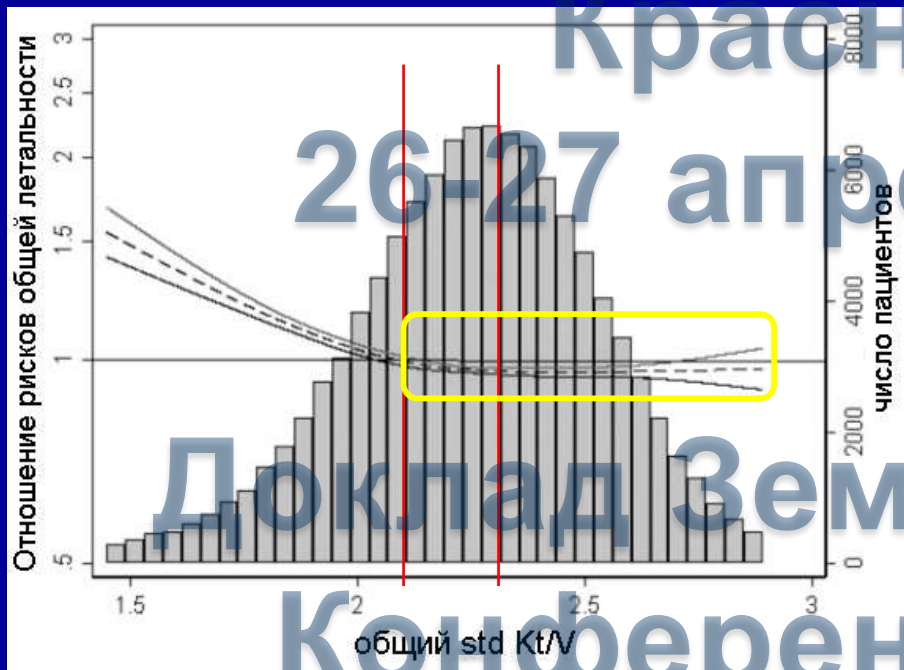
# Обеспеченная адекватность диализа

	spKt/V	скорость УФ, мл/час/кг	длительность сеанса, мин
Российский регистр, 2013	<1,2 – <b>10%</b> ; 1,2-1,6 – 59%; >1,6 – 31%		
СПб регистр ЗПТ, 2016	<1,2 – <b>3%</b> ; 1,2-1,6 – 61%; >1,6 – 36%		<210 – <b>0%</b> 210-240 – <b>73%</b> >240 – <b>26%</b>
DOPPS, США, декабрь 2017	<1,2 – <b>4%</b> ; 1,2-1,6 – 50%; >1,6 – 45% 5-95% 1,21-2,04	<10 – 74%; 10-13 – 17%; >13 – <b>9%</b>	<210 – <b>29%</b> 210-240 – 41% >240 – <b>30%</b> 5-95% 180÷257
DOPPS <sup>1</sup> , Канада, апрель 2016	<1,2 – <b>13%</b> ; 1,2-1,6 – 47%; >1,6 – 40% 5-95% 1,07-2,02	УФ – медиана – 2,5% Q1-Q3 – 1,3÷3,2% 5-95% 0,3÷5,7%	<210 – <b>16%</b> 210-240 – 59% >240 – <b>25%</b> 5-95% 180÷269
DOPPS <sup>2</sup> , Германия, декабрь 2014	<1,2 – <b>11%</b> ; 1,2-1,6 – 47%; >1,6 – 42% 5-95% 1,09-2,09	УФ – медиана – 2,24% Q1-Q3 – 1,53-3,6% 5-95% -0,07÷4,51	<210 – <b>2%</b> 210-240 – 25% >240 – <b>73%</b> 5-95% 239÷314



# СВЯЗЬ std Kt/V с летальностью

Da Vita – 109 тысяч  
пациентов



# Связь std Kt/V коррекцией уремии

stdKt/V	Величина	P Value
Калий, ммоль/л		
<2.1	+0.02	<0.001
2.1 to <2.3	4.3	Reference
≥2.3	+0.00	0.20
Кальций, ммоль/л		
<2.1	-0,005	<0.001
2.1 to <2.3	2,3	Reference
≥2.3	+0,003	0.20
фосфаты, ммоль/л		
<2.1	+0,006	0.08
2.1 to <2.3	1,87	Reference
≥2.3	-0,01	<0.001
бикарбонаты		
<2.1	-0.3	<0.001
2.1 to <2.3	22.8	Reference
≥2.3	+0.2	<0.001
прибавка веса, кг		
<2.1	-0.7	<0.001
2.1 to <2.3	6.1	Reference
≥2.3	+0.9	<0.001
сист.АД до диализа ммHg		
<2.1	+0.9	<0.001
2.1 to <2.3	148	Reference
≥2.3	-0.2	0.20

Da Vita – 109 тысяч пациентов

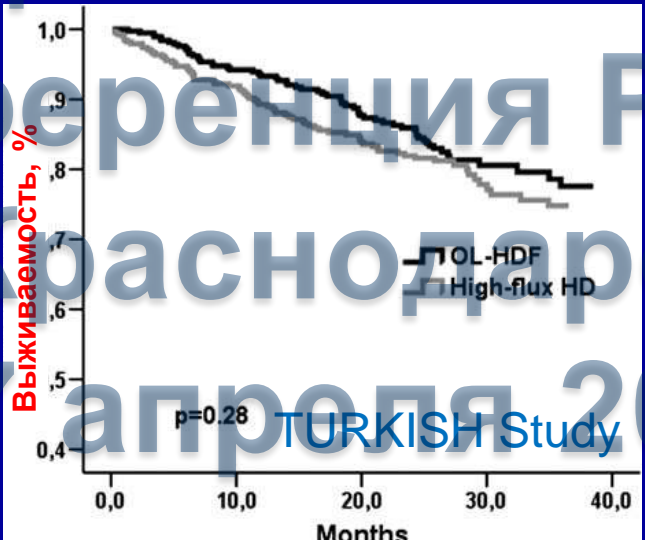
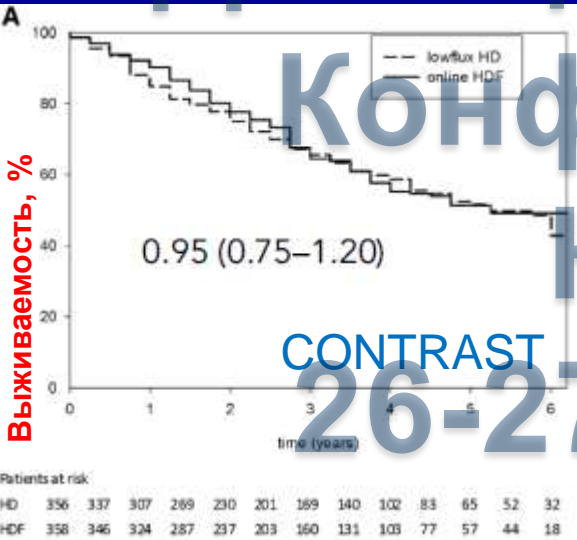
, то есть, например: доза диализа **менее 2,1** связана была с более **высокими фосфатами**

– на **0,006** ммоль/л,

а доза диализа **выше 2,3** – с более **низкими фосфатами** – на **0,01** ммоль/л

при средней величине **1,87** ммоль/л

# Результаты 4 крупнейших РКИ по ГДФ

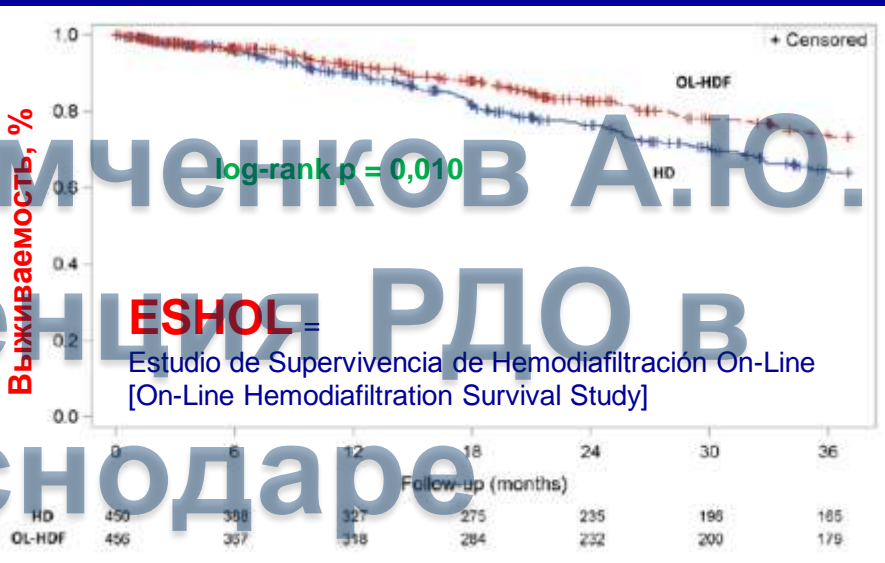
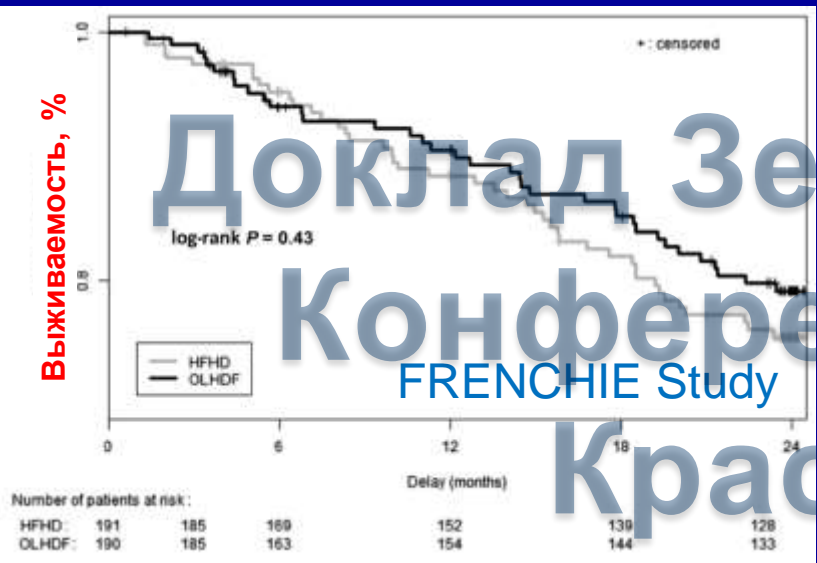


Grooteman M. **CONTRAST**  
JASN 2012;23:1087-96

Ok E. **Turkish OL-HDF Study**.  
NDT 2013;28:192-202

Morena M. **FRENCHIE Study**  
KI 2017;91:1495-1509

Maduell F. **ESHOL**  
JASN 2013; 24: 487-497



26-27 апреля 2019 г.

# Анализ выживаемости по конвекционным объемам

Cause	Online HDF: BSA-adjusted convection volume (L/session)		
	<19	19-23	>23
<b>All-causes</b>			
Unadjusted	0.91 (0.74; 1.13)	0.88 (0.72; 1.09)	0.73 (0.59; 0.91)
Adjusted	0.83 (0.66; 1.03)	0.93 (0.75; 1.16)	0.78 (0.62; 0.98)
<b>Cardiovascular</b>			
Unadjusted	1.00 (0.71; 1.40)	0.71 (0.50; 1.01)	0.69 (0.48; 0.98)
Adjusted	0.92 (0.65; 1.30)	0.71 (0.49; 1.03)	0.69 (0.47; 1.00)
<b>Infections</b>			
Unadjusted	1.50 (0.93; 2.41)	0.96 (0.56; 1.65)	0.56 (0.30; 1.08)
Adjusted	1.50 (0.92; 2.46)	0.97 (0.54; 1.74)	0.62 (0.32; 1.19)
<b>Sudden death</b>			
Unadjusted	1.24 (0.80; 1.91)	0.91 (0.57; 1.47)	0.60 (0.35; 1.03)
Adjusted	1.09 (0.69; 1.74)	1.04 (0.63; 1.70)	0.69 (0.39; 1.20)

Values are HRs and 95% CI.  
Adjusted for age, sex, albumin, creatinine, history of cardiovascular diseases and history of diabetes.

Peters SA et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):978-84.



## Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis

Menso J. Nubé<sup>1</sup>, Sanne A.E. Peters<sup>2,3</sup>, Peter J. Blankestijn<sup>4</sup>, Bernard Canaud<sup>5,6</sup>, Andrew Davenport<sup>7</sup>, Muriel P.C. Grooteman<sup>1</sup>, Gulay Ascı<sup>8</sup>, Francesco Locatelli<sup>9</sup>, Francisco Maduell<sup>10</sup>, Marion Morena<sup>8,11</sup>, Ercan Ok<sup>8</sup>, Ferran Torres<sup>12,13</sup> and Michiel L. Bots<sup>3</sup> on behalf of the HDF Pooling Project investigators

**Table 2. Absolute number of deaths in the HD and ol-HDF groups and differences between groups; HR with 95% CI in the complete HDF cohort and in thirds of the convection volume**

	All	HD	HDF	HD-HDF	Ol-HDF: BSA-adjusted convection volume (L per session)			
					Mean 22	<19	19-23	>23
All-causes**	769	410	359	51	0.86 (0.75; 0.99)	0.83 (0.66; 1.03)	0.93 (0.75; 1.16)	0.78 (0.62; 0.98)
All CVD***	292	164	128	36	0.77 (0.61; 0.97)	0.92 (0.65; 1.30)	0.71 (0.49; 1.03)	0.69 (0.47; 1.00)
Cardiac**	135	81	54	27	0.64 (0.45; 0.90)	0.95 (0.65; 1.39)	0.79 (0.54; 1.04)	0.70 (0.47; 1.05)
Non-cardiac*	80	42	38	4	0.92 (0.60; 1.43)	0.64 (0.41; 1.00)	0.72 (0.67; 2.23)	0.86 (0.47; 1.78)
Unclassified**	77	41	36	5	0.90 (0.58; 1.42)	0.82 (0.27; 1.50)	1.20 (0.75; 2.20)	0.85 (0.46; 1.58)
INFECTIONS*	150	77	73	4	0.94 (0.68; 1.30)	1.50 (0.92; 2.44)	1.97 (0.54; 7.74)	0.62 (0.32; 1.19)
SUDDEN death**	112	56	56	0	0.99 (0.68; 1.43)	1.09 (0.69; 1.71)	1.10 (0.71; 1.70)	0.69 (0.39; 1.20)
OTHER causes*	215	113	102	9	0.88 (0.68; 1.13)	0.67 (0.45; 1.01)	1.13 (0.77; 1.67)	0.87 (0.59; 1.30)
CVD including sudden death**	404	220	184	36	0.81 (0.65; 1.00)	0.93 (0.66; 1.30)	0.82 (0.59; 1.14)	0.72 (0.51; 1.00)

The HD group is used as reference.

BSA, body surface area.

Cardiac CVD includes: MI, AR and congestion; non-cardiac CVD includes: stroke, peripheral arterial disease; unclassified includes: CVD, but without any further specificity. P for trend \*NS, \*\*0.02-0.05, \*\*\*0.07. Part of this table was published in [15].

NS NS NS





# Целевые показатели «адекватности» ГДФ

- 24 л/сеанс
- 6 л/час
- 80 мл/кг/час (нормализация по весу)
- 3 000 мл /м<sup>2</sup>/час (нормализация по BSA)



**EUDIAL** - European Dialysis Working Group



# Достижение высокоэффективного конвекционного транспорта

$$\text{BloodWater} = \text{TotalBlood} \times [1 - \text{Ht} - \text{Pt}]$$

Ht – гематокрит (% эритроцитов)

Pt – протокрит (% белков)

$$\text{BW} = \text{TB} \times [1 - 0,3 - 0,07] = 0,63 \times \text{TB}$$

$$Q_{\text{BW}} = 0,63 \times Q_{\text{B}}$$

250

400

24 л/4 часа = 6 л/час = 100 мл/мин

$$100/400 = 25\%$$

$$100/250 = 40\%$$

$$100/300 = 33\%$$

$$100/190 = 55\%$$



# Official Title: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration?

## Feasibility Study in Preparation of the Convective Transport Study (**CONTRAST II**)

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

# Краснодаре

**Current Primary Outcome Measures** ICMJE  
(submitted: June 10, 2013)  
Percentage of patients with a convection volume of at least 22 liters per treatment [ Time Frame: At the end of the step-up protocol (within 6 weeks from the start of the study) ] [ Designated as safety issue: No ]

**Current Secondary Outcome Measures** ICMJE  
(submitted: June 10, 2013)  
**Intervention**  
Other: Optimization of HDF key parameters  
First, patients actually receiving standard dialysis will be switched to post-dilution HDF.  
Then, a stepwise increase in 3 key parameters of the HDF prescription will be applied in a standardized way, in order to obtain the highest achievable convection volume.  
Precisely, the following 3 parameters will successively be increased towards a maximal target:

1. Treatment time (up to 4 hours per session);
2. Blood flow rate (up to 400 mL/min);
3. Filtration fraction, defined as the ratio between extracted plasma water flow rate and blood flow rate (up to 33%).

Maximal values for these parameters will be those achieved within pre-specified safety limits.

the maximal convection volume is reached vs. baseline pressure values

Information provided by (responsible party):

M.P.C. Grooteman, VU University Medical Center

# Краснодаре

Official Title: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration?

Fe... (CONTRAST II)

Study Details Tabular View No Results Posted Disclaimer ? How to Read a

### Краснодаре

Tracking Information	
First Submitted Date	June 6, 2013
First Posted Date	June 13, 2013
Last Update Posted Date	March 3, 2017
Actual Study Start Date	March 28, 2013
Actual Primary Completion Date	March 6, 2015 (Final data collection date for primary outcome measure)

Доклад Земченков А.Ю.

- 1. Treatment time (up to 4 hours per session);
  - 2. Blood flow rate (up to 400 mL/min);
  - 3. Filtration fraction, defined as the ratio between extracted plasma water flow rate and blood flow rate (up to 33%).
- Maximal values for these parameters will be those achieved within pre-specified safety limits.

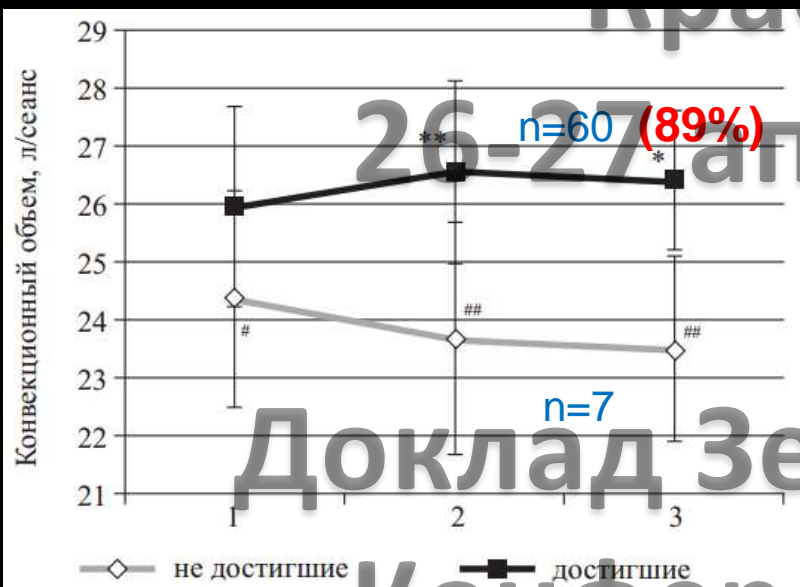
the maximal convection volume is reached vs. baseline pressure values

### Краснодаре

M.P.C. Grooteman, VU University Medical Center

# Достижимость целевого объема

Цель – достичь объема замещения 24 литра  
(конвекционный объем  $\approx$  26 литров)



Детерминанты достижимости целевого объема:

фактор

шанс на достижение

- + 15 минут диализа ► +39%  
(95%ДИ +5 ÷ +82%; p= 0,02)
- + 0,1 м<sup>2</sup> площади мембраны ► +4,2%  
(95%ДИ +0,2 ÷ 8,4%; p= 0,04)
- + 10 ммHg TMP ► – 17%  
17% (95% ДИ 0–70%; p= 0,05)

# NDT, 2018, октябрь, приложение 3

уремические  
токсины

From old uraemic toxins to new uraemic toxins:  
place of 'omics'

Massy ZA

Large uremic toxins: an unsolved problem in ESRD

Wolley MJ

диализные  
мембраны

Current approaches to middle molecule removal:  
room for innovation

Masakane I

Membrane innovation: closer to native kidneys

Storr M

Cardiovascular disease in dialysis patients

Cozzolino M

клинические  
синдромы

Chronic inflammation in ESRD and dialysis

Cobo G

Expanded haemodialysis: from operational  
mechanism to clinical results

Ronco C

HDX vs. HDF

Expanded haemodialysis: news from the field

Florens N

Clinical evidence on haemodiafiltration

Blankestijn PJ

ndt  
NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION  
AN INTERNATIONAL BASIC SCIENCE AND CLINICAL RENAL JOURNAL

Expanded hemodialysis: translating innovation to clinical outcomes

Chronic kidney disease/haemodialysis

Chronic toxin burden, stress, inflammation

Altered immune response, Endothelial dysfunction, Myocardial fibrosis

CKD-MBD, EPO, RAS, Inflammation, CV calcification

Cardiovascular disease

Selected topics

- From old uremic toxins to new uraemic toxins: the role of 'omics'
- Large uremic toxins: an unsolved problem in ESRD
- Current approaches to middle molecule removal: room for innovation
- Membrane innovation: closer to native kidneys
- Cardiovascular disease in dialysis patients
- Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis
- Expanded haemodialysis (HD): from operational mechanism to clinical results
- Expanded haemodialysis: news from the field
- Clinical evidence on haemodiafiltration

Guest edited by Mario Cozzolino and Peter J. Blankestijn  
academic.oup.com/ndt

OXFORD  
UNIVERSITY PRESS



# Уремические токсины - 2018



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

Solutes in database	130
Solutes by class	67 (51.54%): Water-soluble 33 (25.38%): Protein-bound 30 (23.08%): Middle molecule
Protein-bound solutes above/below 500 Dalton	25 (75.76%): Below 500 Dalton 8 (24.24%): Above 500 Dalton
Total study count	442
CN study count	172 (1.32 per solute)
CU study count	270 (2.08 per solute)
Pathological associations count	75 (0.58 per solute)
Pathological associations	31 (41.33%): Cardiovascular 13 (17.33%): Nephrologic 7 (9.33%): Neurologic and CNS 5 (6.67%): Oncologic 4 (5.33%): Immunologic

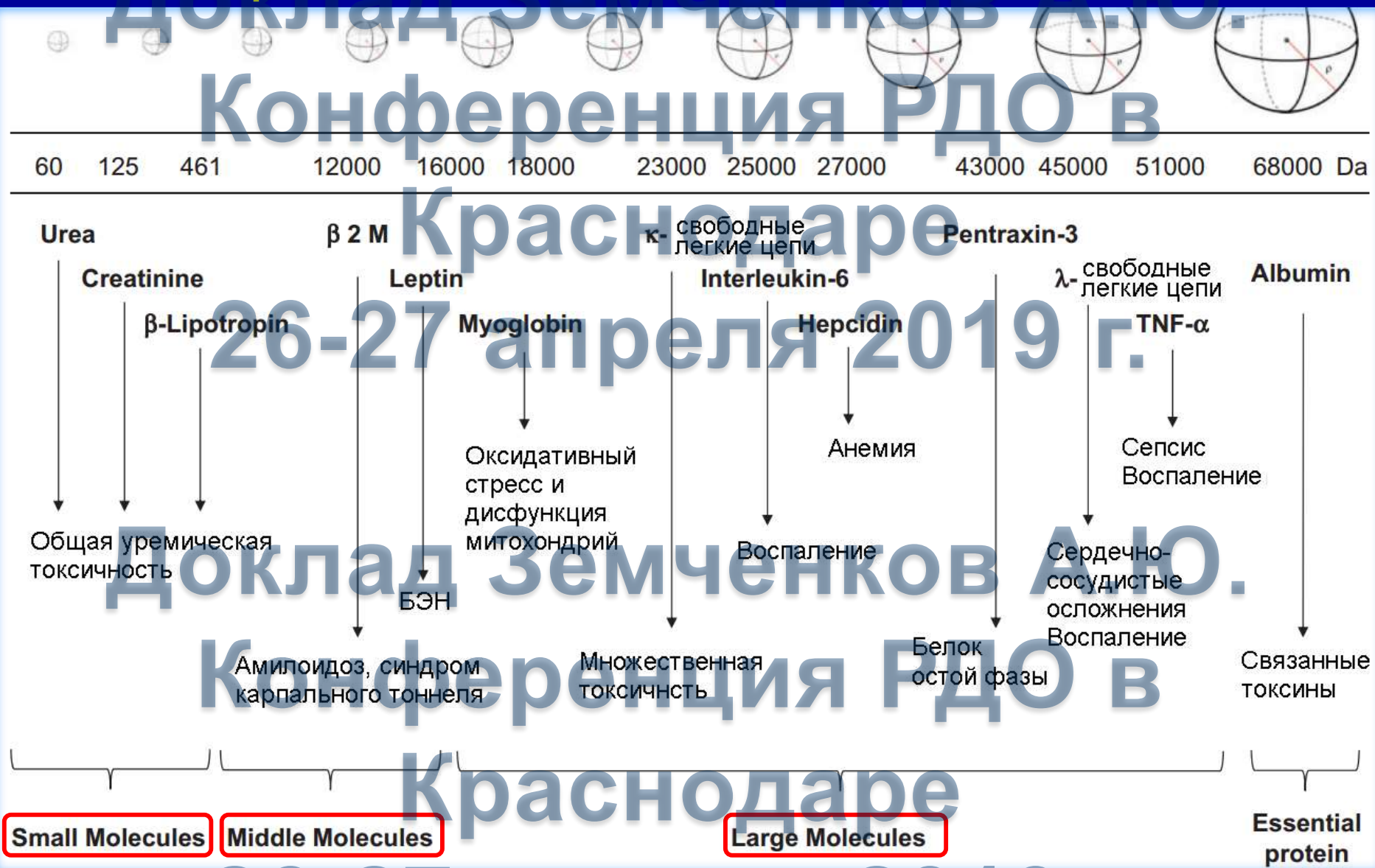
Name	β-2-Microglobulin
Molecular weight	11818
Group	Peptide
Class	Middle molecule
Added	16.09.2009
Reference	Pubmed: 12675874
Submitted by	Vanholder
Reviewed by	Abou Deif

## NORMAL CONCENTRATIONS (CN)

Date	Mean (+/-SD) (low Range - high Range)
05.07.2001	1.17 (+/-0.40) mg/L
03.01.2007	(1.10-2.40) mg/L
08.03.2011	1.90 (+/-0.60) mg/L
<b>Grand mean</b>	<b>1.50 (+/-0.50) (1.10-2.40) mg/L</b>
<b>ANOVA</b>	<b>F(1,45) = 24.87, p=0.00: Significant difference</b>
<b>Dispersion</b>	<b>L:1.10, M:1.50, H:2.40 : A - (Minimal scatter:</b>

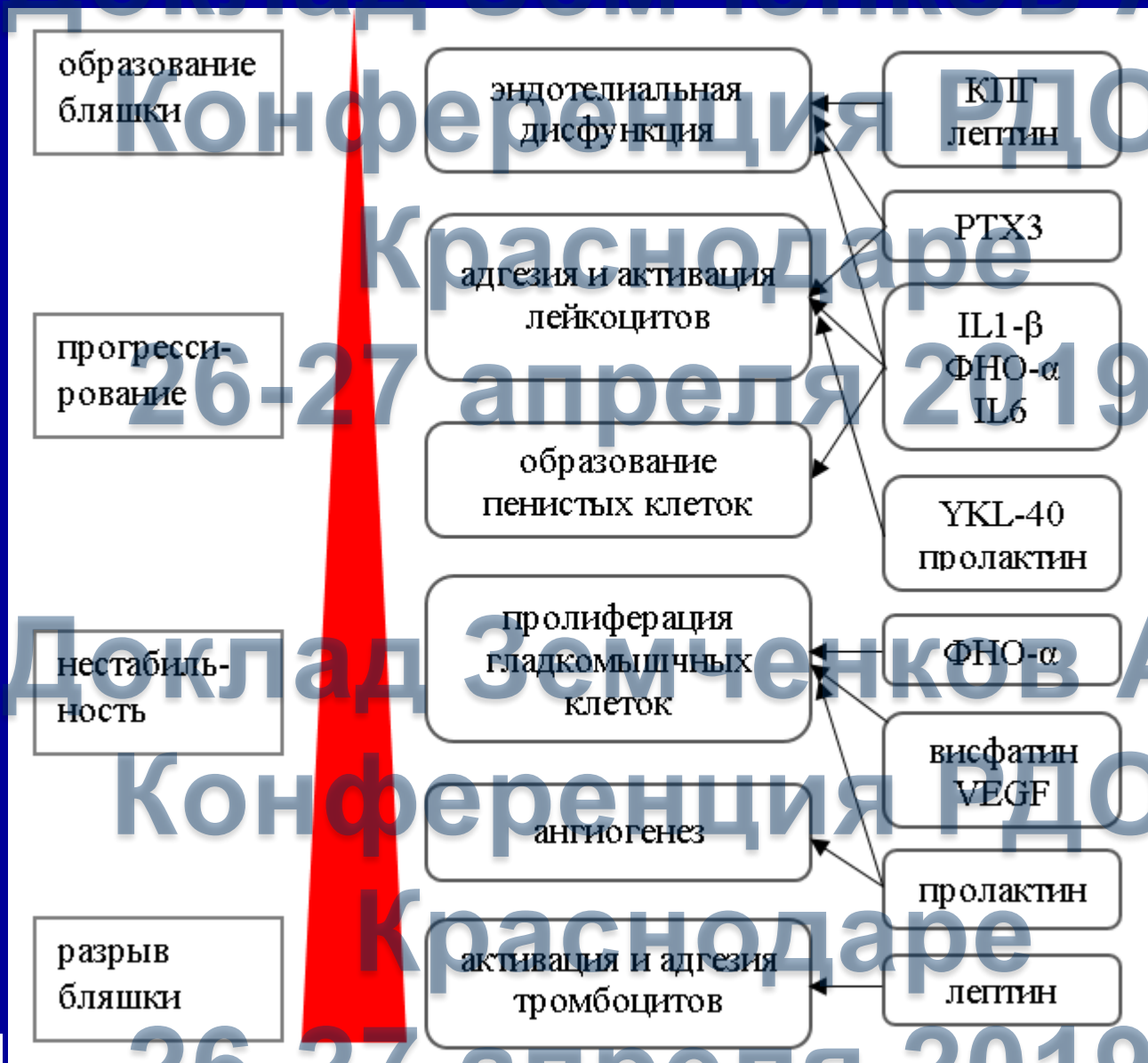


# Уремические токсины сегодня



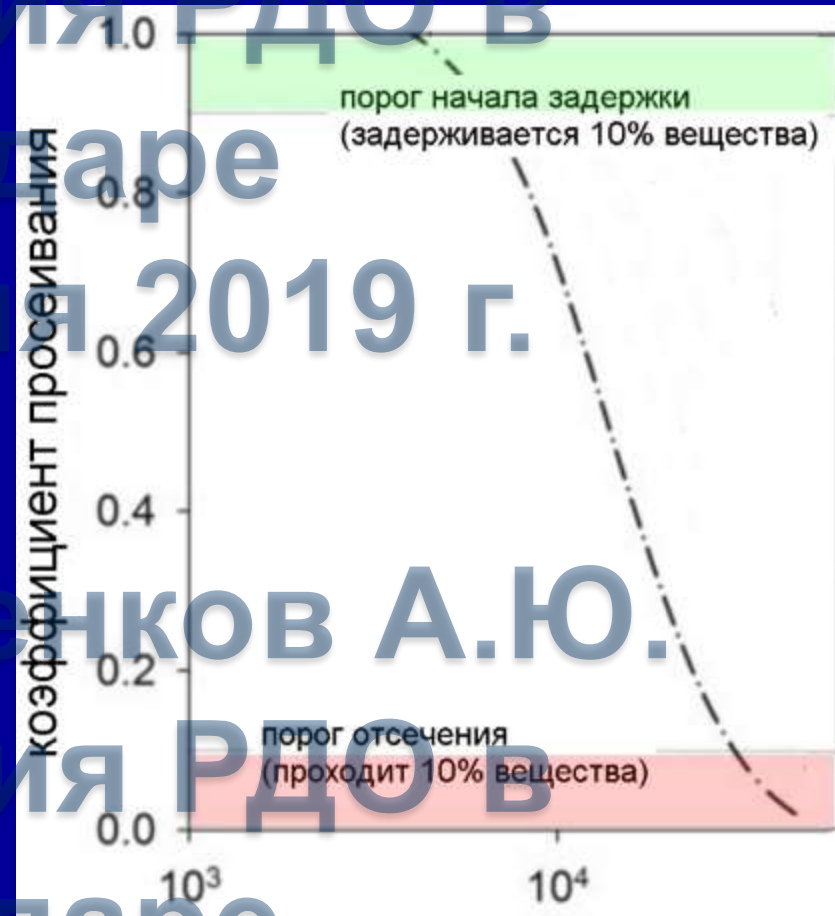


# Уремические токсины в атерогенезе



# определения по Ronco C.

- **retention onset (RO)** – «**порог задержки**», когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,9 и
- **cutoff (CO)** – «**точка отсечения**», когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,1.



# Современная классификация мембран (одна из...)

Категория	КУФ (мл/час)/ /ммHg/м <sup>2</sup> )	$\beta_2$ -микроглобулин клиренс (мл/мин)	Альбумин		
			коэф. просеивания	потери за сеанс (г)	коэф. просеивания
низкопоточные	<12 ↕	<10	-	0	0
высокопоточные	14-40	20-80	<0,7-0,8 ↕	<0,5	<0,01
со <b>средней</b> точкой отсечения	40-60	>80	0,99	2-4	<0,01
белок-теряющие	>40	>80	0,9- 1,0	2-6	0,01-0,03 ↕
с <b>высокой</b> точкой отсечения	40-60	1,0	1,0	9-23	<0,2

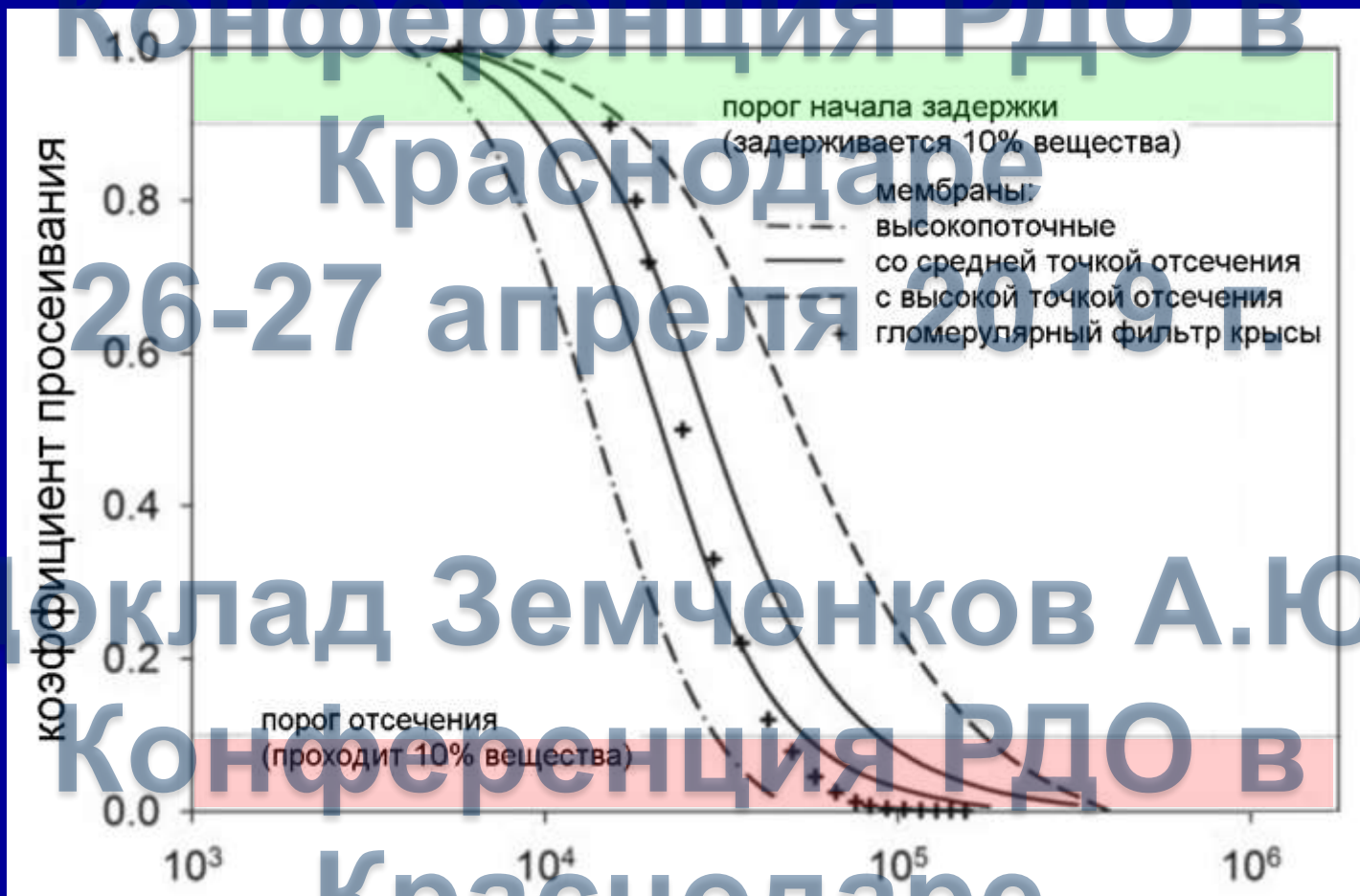


Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

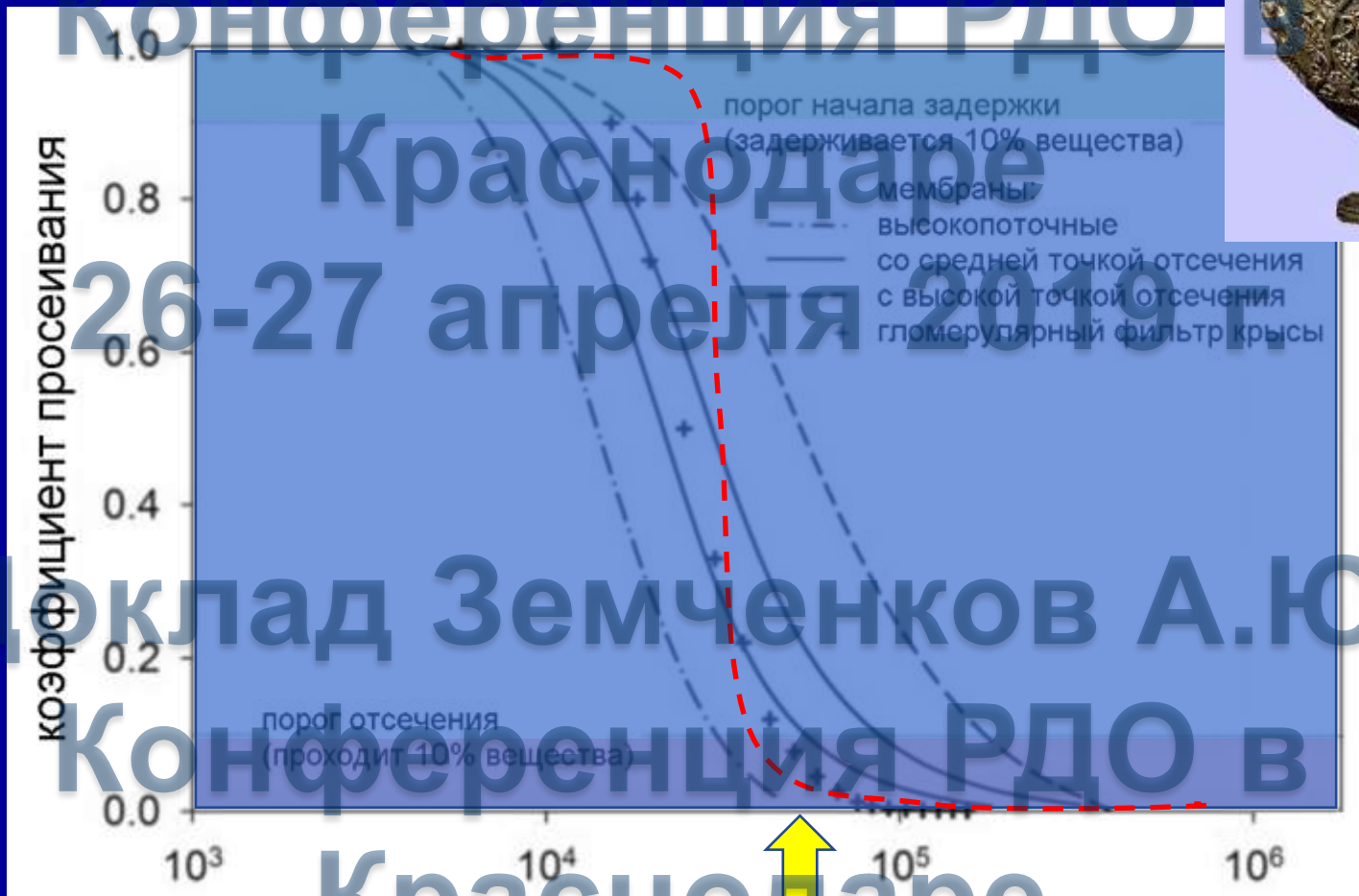
26-27 апреля 2019 г.

Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys.

NDT. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii22-iii27.



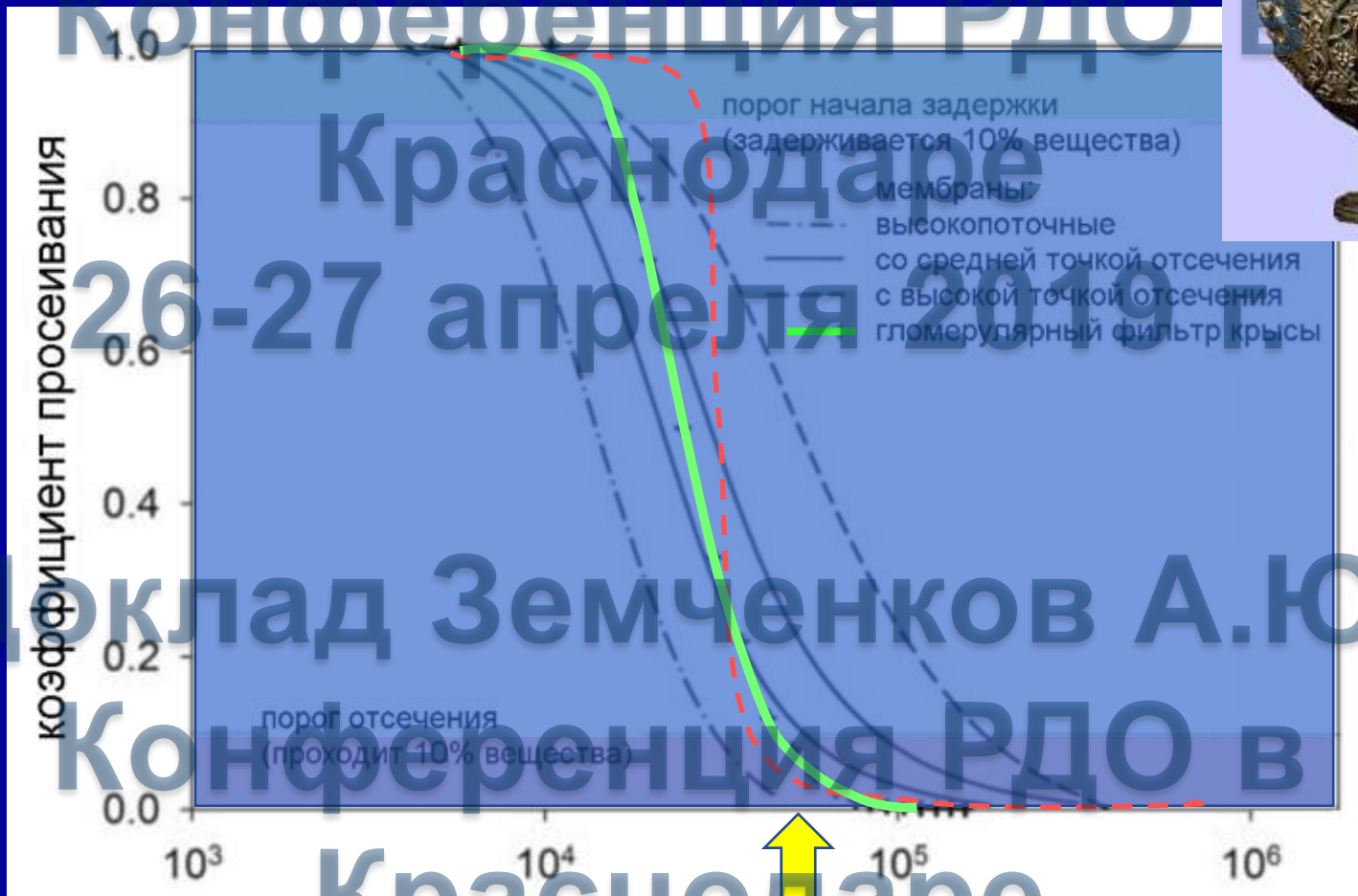
# Святой Грааль разработчиков мембран



Альбумин, 68 кДа



# Святой Грааль разработчиков мембран

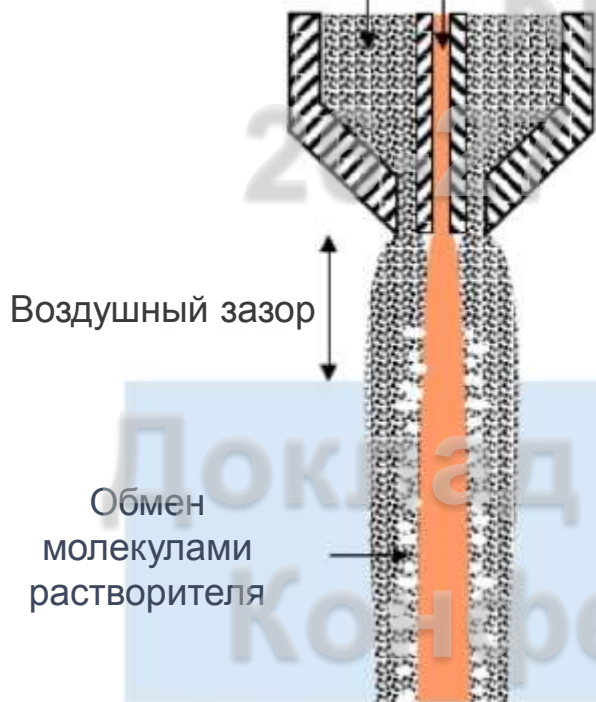


Альбумин, 68 кДа



# Способ формирования волокон приводит к созданию пор различного размера

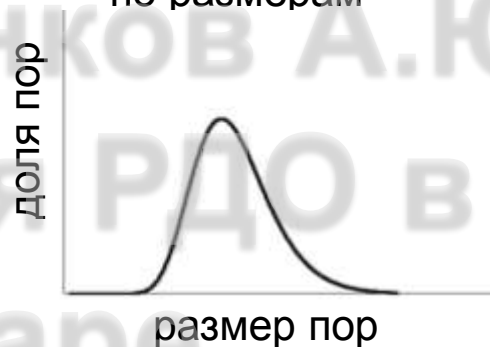
Раствор полимера    Струя жидкости



Поры различного размера



Распределение пор по размерам



Технология формирования  
волокна для создания  
пористых полых волокон

# Распределение размеров пор:

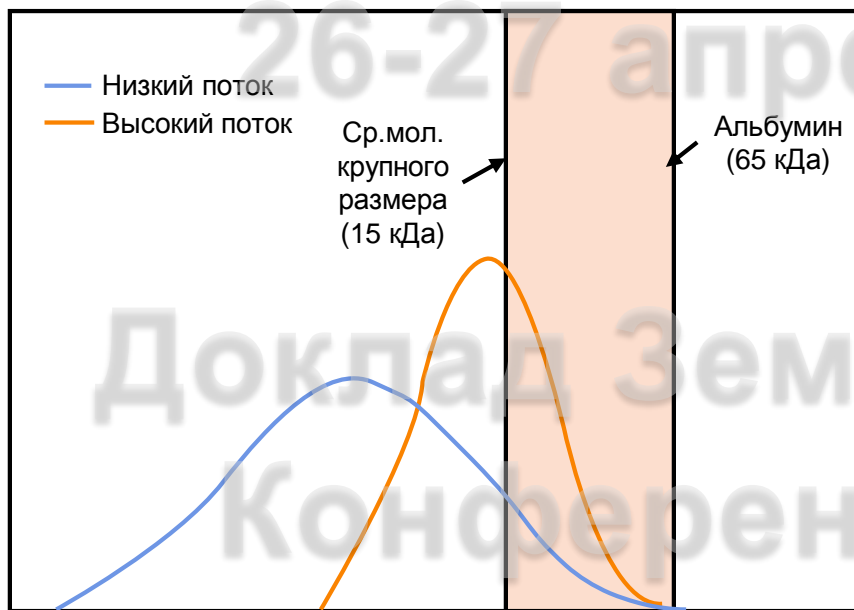
НИЗКОПОТОЧНЫЙ...

ВЫСОКОПОТОЧНЫЙ...

ВЫСОКАЯ ТОЧКА ОТСЕЧЕНИЯ...

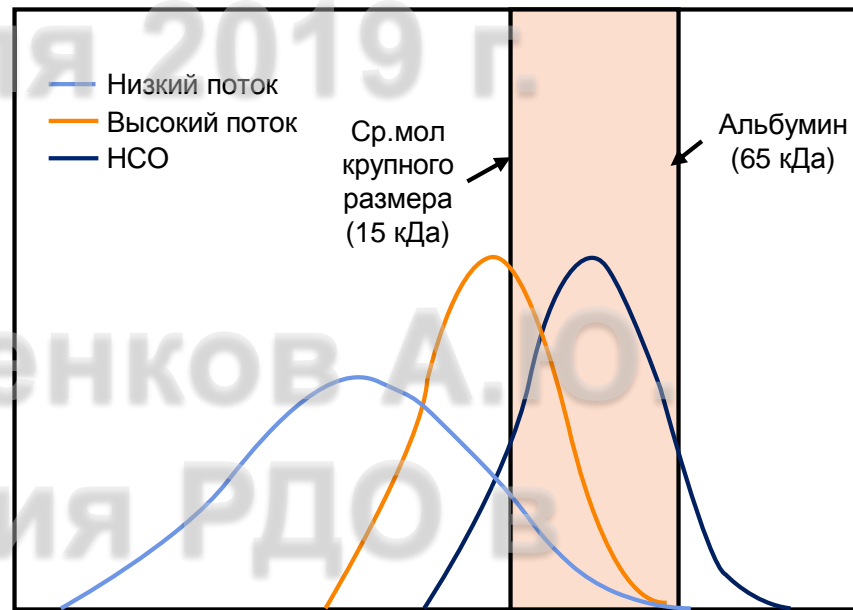


Количество пор



Размер пор

Количество пор



Размер пор

26-27 апреля 2019 г.

**Baxter**



# Распределение размеров пор:

НИЗКОПОТОЧНЫЙ...

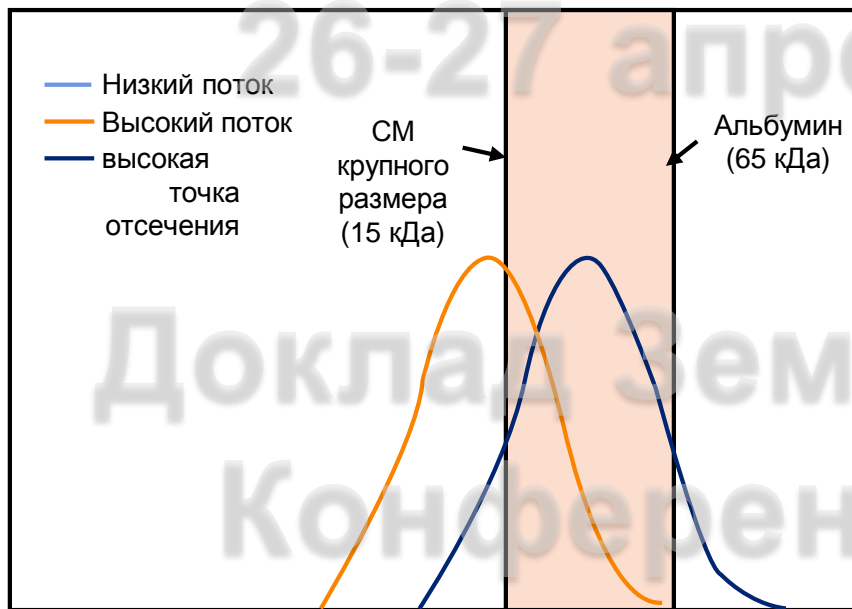
ВЫСОКОПОТОЧНЫЙ...

высокая точка отсечения...

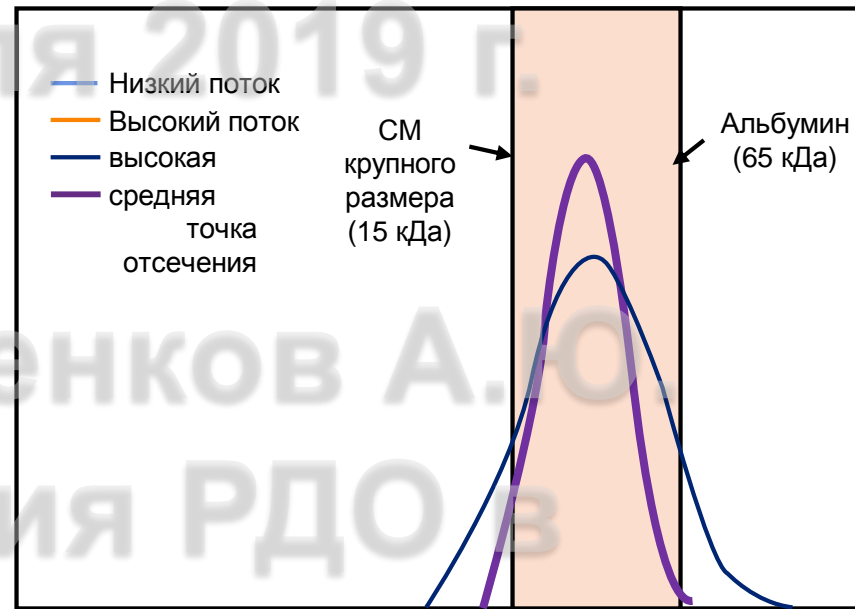
средняя точка отсечения



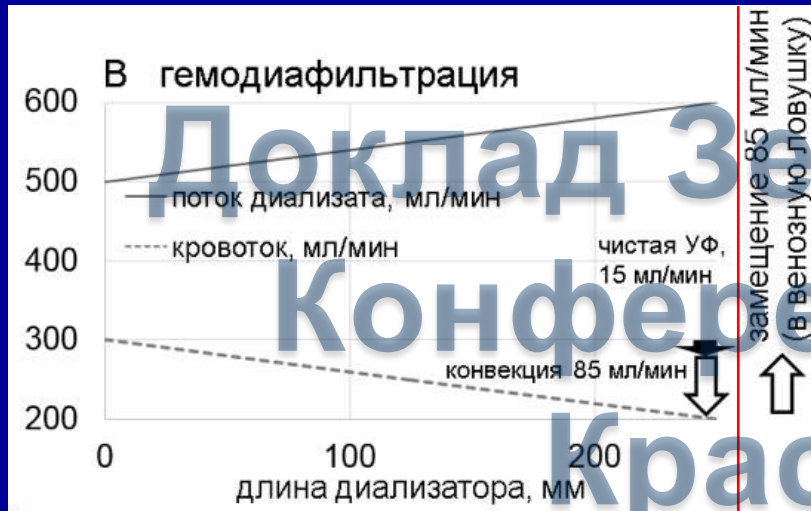
Количество пор



Количество пор



# ПОТОКИ В ДИАЛИЗАТОРЕ И КОНВЕКЦИОННЫЙ ОБЪЕМ



# Обратная фильтрация

гидравлическое давление в секторе, мм Hg



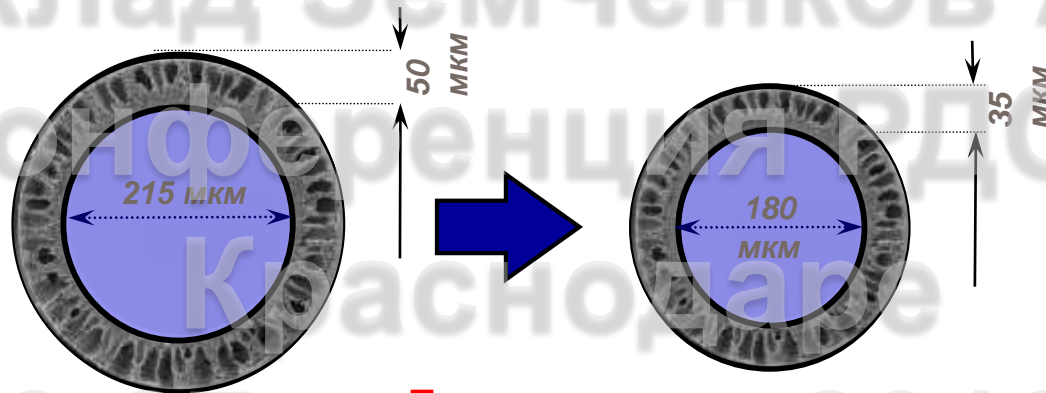
НИЗКО-ПОТОЧНЫЙ диализатор



ВЫСОКО-ПОТОЧНЫЙ диализатор



# Изменение геометрии мембран



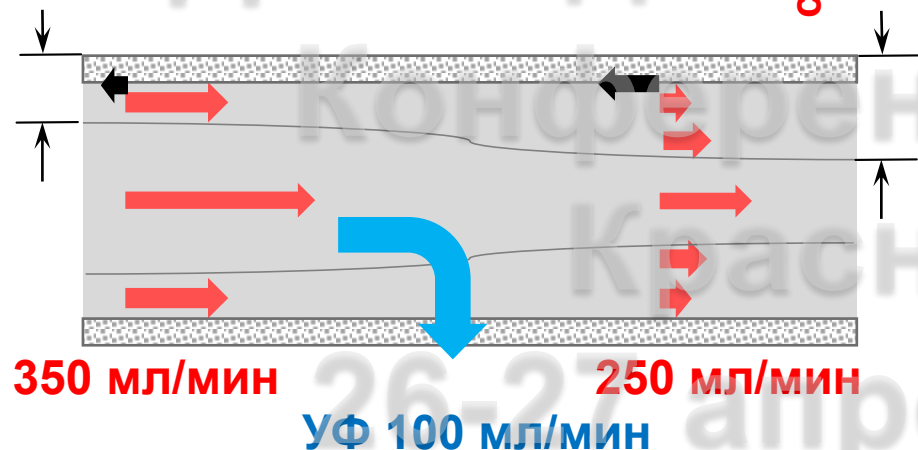
## Ограничения ГДФ:

- гемоконцентрация в венозной половине диализатора
- замедление кровотока
- напряжение сдвига
- «утолщение» мембраны

снижение диффузии

## Решения в HDx:

- меньшая толщина мембраны
  - увеличение диффузии
  - увеличение линейной скорости кровотока
- меньший внутренний диаметр
  - снижение напряжения сдвига и толщины пограничного слоя
  - увеличение градиента давления по длине диализатора

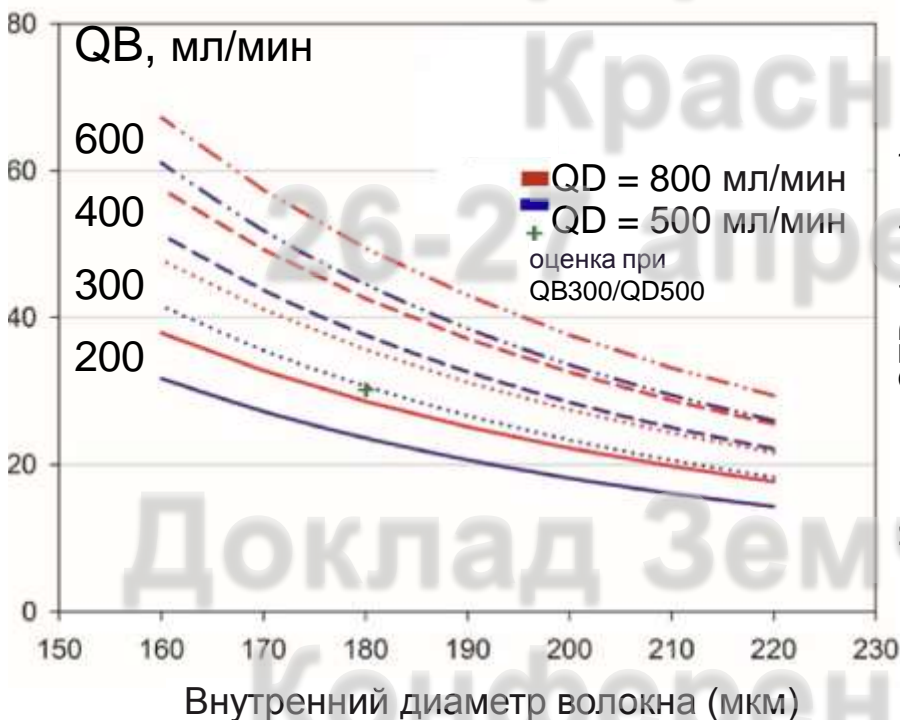


сохранение диффузии  
максимизация внутренней фильтрации

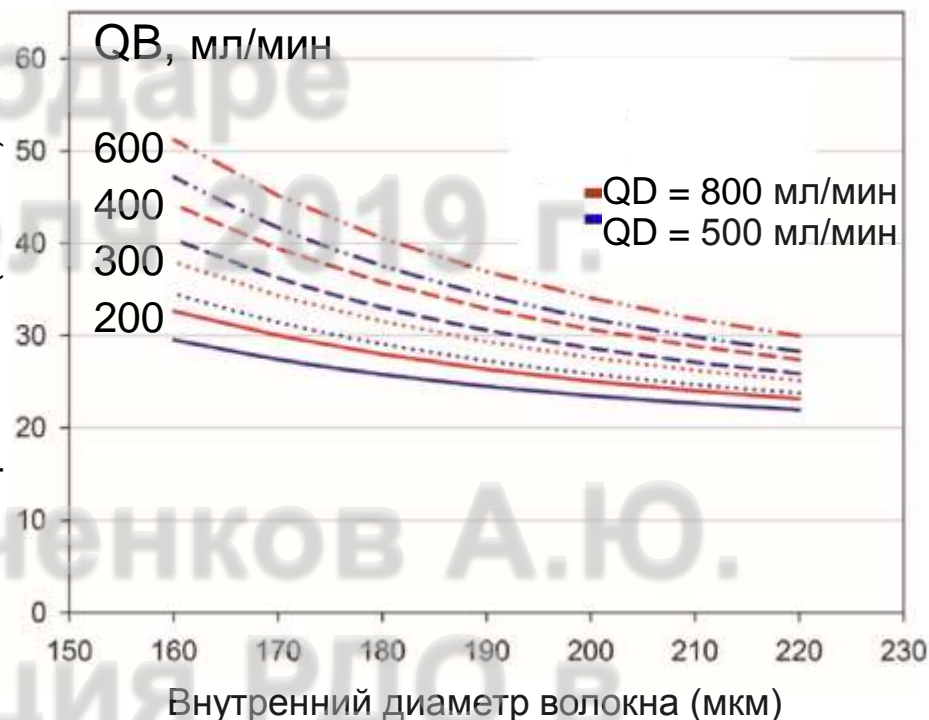
# Влияние внутреннего диаметра волокна на внутреннюю фильтрацию и клиренс фактора комплемента D (24,4 кДа)



Скорость внутренней фильтрации (мл/мин)



Клиренс CFD (мл/мин)

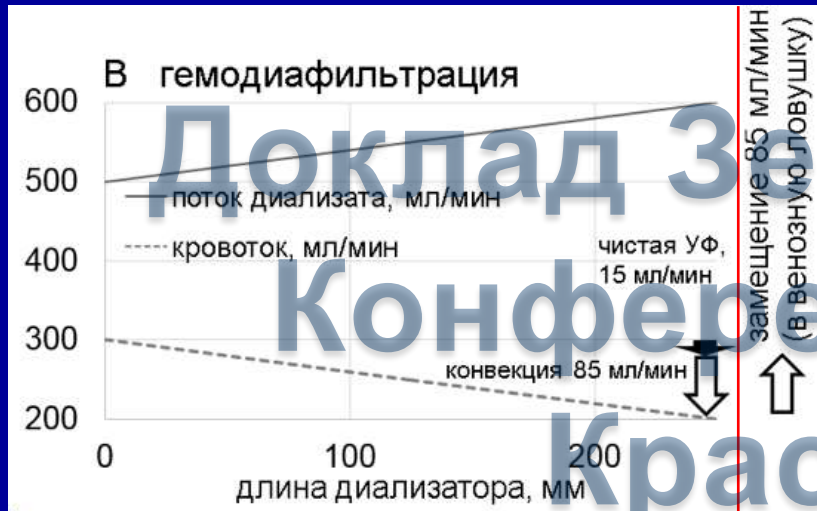
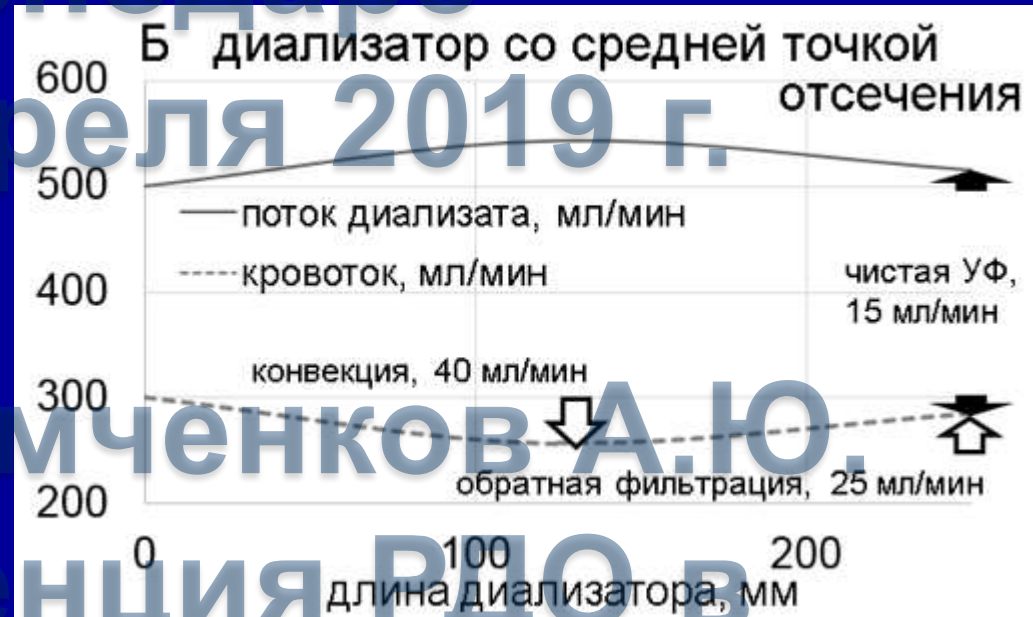


Lorenzin, A., et al. (2018). Blood Purif 46(3): 196-204

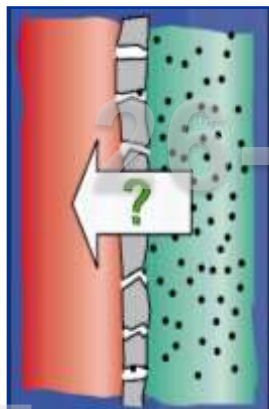
расчет по Donato et al. (2017), Journal of Membrane Science 541: 519-528; фактическая ультрафильтрация: 0 мл/мин; эффективная длина волокна: 23,6 см; площадь поверхности мембраны: 1,7 м<sup>2</sup>; плотность упаковки волокон: 56,1%; коэффициент ультрафильтрации: 48 мл/ч/мм рт.ст.; коэффициент просеивания для фактора комплемента D: 0,52



# ПОТОКИ В ДИАЛИЗАТОРЕ И КОНВЕКЦИОННЫЙ ОБЪЕМ



Дают ли мембраны со средней точкой отсечения более высокий риск поступления бактериальных веществ из диализата в кровь?



Диализный раствор содержит эндотоксины и другие продукты бактериального происхождения (индуцирующие секрецию цитокинов вещества)

Обратный перенос примесей диализата может вызвать

- пирогенные реакции (лихорадка)
- высвобождение медиаторов воспаления



Подвержены ли пациенты, у которых используются мембраны МСО, более высокому риску?

# Удержание эндотоксина в модели диализной терапии



Активность LAL [EU/мл] в диализате и модели крови (1,25% поливинилпирролидон)

Мембрана	Диализат	ПВП до контакта	ПВП после контакта
Низко поточная	8,6 ± 5,8 [3,5-19,1] {0}	0,004 ± 0,000 [0,004-0,004] {6}	0,005 ± 0,002 [0,004-0,008] {5}
Высоко поточная	12,2 ± 12,2 [3,6-33,7] {0}	0,005 ± 0,002 [0,004-0,008] {4}	0,005 ± 0,001 [0,004-0,008] {4}
Со средней точкой отсечения	8,3 ± 2,4 [6,0-11,8] {0}	0,004 ± 0,000 [0,004-0,004] {6}	0,006 ± 0,004 [0,004-0,014] {3}
С высокой точкой отсечения	8,9 ± 7,4 [3,2-22,5] {0}	0,004 ± 0,001 [0,004-0,006] {5}	0,007 ± 0,005 [0,004-0,016] {1}

среднее ± стандартное отклонение [диапазон] {количество повторений ниже предела обнаружения (LOD) из 6}  
Предел обнаружения: 0,005 (значения <LOD включены как LOD/кв. корень из 2).

{0} – число проб без эндотоксина

- Проницаемость для эндотоксинов четырех протестированных мембран для диализа существенно не отличалась

Schepers E et al. Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. BMC Nephrol. 2018;19(1):1.

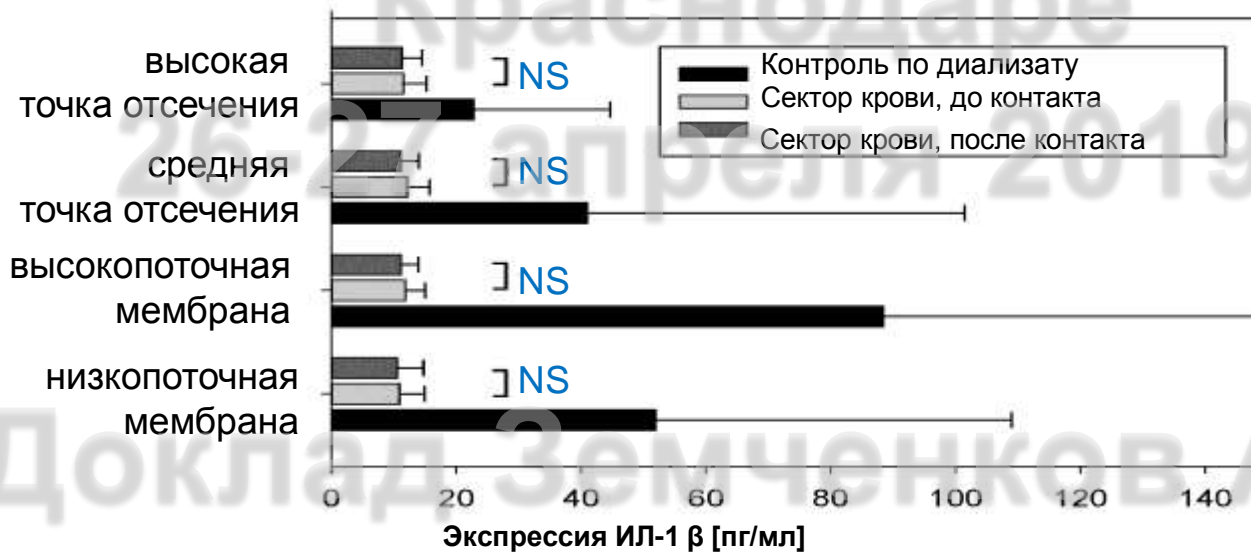
**Baxter**



# Оценка удерживания эндотоксина в модели диализной терапии



Экспрессия ИЛ-1 $\beta$  [пг/мл] в анализе индукции клеточной линией THP-1



- По данным анализа на клеточной линии THP-1 индукция ИЛ-1 $\beta$  не наблюдалась ни в одном из образцов из сектора крови по сравнению с чистой культуральной средой

Schepers E et al. Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. BMC Nephrol. 2018;19(1):1.

**Baxter**

# Потери альбумина за сеанс

	FX CorDiax 60	FX 60
выведение $\beta_2$ -МГ (г/сеанс)	0,26 ± 0,09	0,24 ± 0,09
выведение миоглобина (мг/сеанс)	1,83 ± 0,89	1,51 ± 0,76
потери альбумина (г/сеанс)	4,25 ± 3,49	3,01 ± 2,37

	ГД/THERANOVA 400 QB 300 мл/мин	ГД/THERANOVA 400 QB 400 мл/мин
Среднее ± SD	2,7 ± 0,7	3,0 ± 0,7
Медиана	2,9	3,2
Диапазон	1,5 – 3,9	1,2 – 3,9

Maduell F. Elimination of large uremic toxins by a dialyzer specifically designed for high-volume convective therapies. Blood Purif. 2014;37(2):125-30.

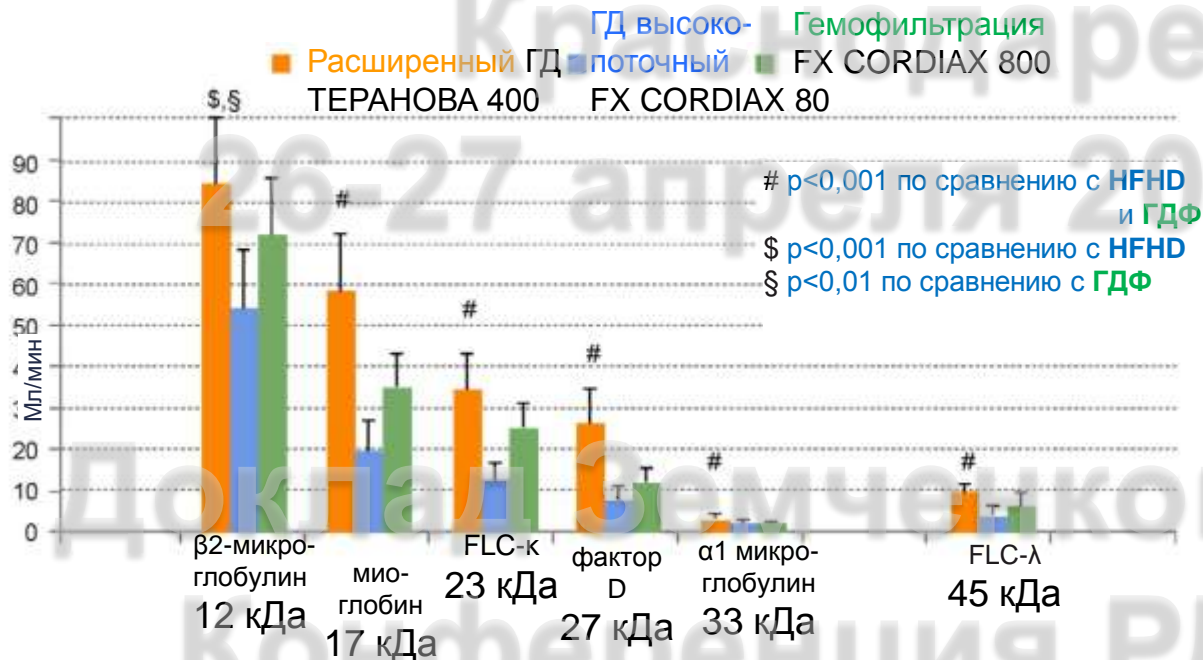
Kirsch et al. and Krieter et al. Abstracts to ERA-EDTA 2016: SP416 and MP464



# Расширенный гемодиализ с использованием мембраны МСО – первый клинический опыт



Клиренс средних молекул по сравнению с высокопоточным ГД и высокообъемной ГДФ



N = 19  
 Q<sub>B</sub> = 400 мл/мин  
 T = 4,4 ± 0,3 ч  
 V<sub>CONV</sub> = 24 Л

Примечание: содержание YKL-40 в диализате не подлежало количественной оценке

FLC – свободные легкие цепи

Kirsch AH et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):165-172.



26-27 апреля 2019 г.

When?

Why?

Level of proof

**Где ГДФ невозможна или дорога**

Сложность в достижении целевых объемов замещения

HDx может иметь равную с ГДФ эффективность по удалению средних молекул

Нет подтверждения. Реальные преимущества неизвестны,

Логистические причины (одноигольный диализ, плохой доступ, проблемы с петлей раздачи воды)

**Зуд или синдром беспокойных ног**

После неудачи с другими мерами

HDx мог бы улучшить выведение крупных уремиических токсинов (свободные легкие цепи, миоглобин)

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

После тщательного исключения вторичных причин

**Астения или долгое восстановление после сеанса**

При неудовлетворенности пациентов лечением

Лучшая биосовместимость - ?  
Роль крупных токсинов - ?

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

**Анализ первого клинического опыта**

news from the field  
новости с полей  
(Франции)

When?

Why?

Level of proof

**Исходы сердечно-сосудистые и после трансплантации**

Не определено

лучшее выведение крупных уремиических токсинов

Нет подтверждения. Реальные преимущества неизвестны,

**Самостоятельно проводимый диализ**

Self-care  
When? cally ap

Не определено

HDx мог бы улучшить выведение крупных уремиических токсинов (свободные легкие цепи, миоглобин)

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

Florens N et al. Expanded haemodialysis: news from the field. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii48-iii52.



Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

When?

Why?

Level of proof

### Где ГДФ невозможна или дорога

Сложность в достижении целевых объемов замещения

HDx может иметь равную с ГДФ эффективность по удалению средних молекул

Нет подтверждения. Реальные преимущества неизвестны,

Логистические причины (одноигольный диализ, плохой доступ, проблемы с петлей раздачи воды)

### Зуд или синдром беспокойных ног

После неудачи с другими мерами

HDx мог бы улучшить выведение крупных уремических токсинов (свободные легкие цепи, миоглобин)

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

После тщательного исключения вторичных причин

### Астения или долгое восстановление после сеанса

При неудовлетворенности пациентов лечением

Лучшая биосовместимость - ?  
Роль крупных токсинов - ?

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

## Анализ первого клинического опыта

news from the field  
новости с полей  
(Франции)

Why?

Level of proof

### Исходы сердечно-сосудистые и после трансплантации

Не определено

лучшее выведение крупных уремических токсинов

Нет подтверждения. Реальные преимущества неизвестны,

### Самостоятельно проводимый диализ

Self-care  
When  
cally ap

Не определено

HDx мог бы улучшить выведение крупных уремических токсинов (свободные легкие цепи, миоглобин)

Нет подтверждения. Описания серий случаев. Реальные преимущества неизвестны

Florens N et al. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii48-ii51.



требуются исследования

# Trade-off наших ресурсов сегодня

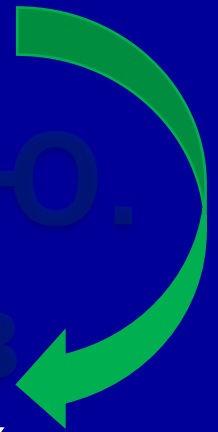
- своевременный старт диализа !!
- диализный доступ !!
- возможность выбора метода лечения !!
- снижение рисков внезапной смерти !
- снижение рисков сосудистой кальцификации !
- нормализация АД (междиализного, в т.ч.) !!
- достижение эуволемии !!
- уменьшение гиперфосфатемии !!
- стремление к целевым значениям ПТГ +/-
- обеспечение целевых значений Hb +/-
- обеспечение целевых значений дозы диализа +/-
- гемодиафильтрация +/-
- чистота диализа / хр.воспаление !!
- частота диализа / длительность сеанса !!
- коррекция КОС !



20-21 апреля 2019 г.

1. Как следует определять адекватность диализа по следующим параметрам?

- a) Биохимические индексы
- b) Водный статус
- c) Контроль симптомов
- d) Нутриционный статус
- e) Новые физиологические индексы  
(например, исключение субклинических гемодинамических нарушений)



# «Новые» физиологические индексы

- гипертрофия левого желудочка
- толщина интимы-медии каротидной артерии
- вариабельность ритма
- частота эпизодов желудочковой аритмии

Perl J et al. The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy – Moving beyond Small Solute Kinetics. Clin JASN. 2017;12(5):839-847.

- нарушение функции продольных волокон при сохраненной фракции выброса
- диастолическая дисфункция ЛЖ
- миокардиальный фиброз
- нарушение функции правого желудочка
- трактовка ↑ биомаркеров (в т.ч., тропонина)

53<sup>th</sup> ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016

Frank Flachskampf, Uppsala, Sweden

Non-invasive assessment of cardiac structure and function - what nephrologists must know





# What did he say?



- Интенсификация сеанса диализа, возможно, достигла предела в части улучшения важных исходов
  - поиск путей эффективного выведения уремических токсинов большей массы
- HDx – технология, успешно конкурирующая с ГДФ «по цене» обычного ГД
  - внутренняя фильтрация
  - снятия рисков гемоконцентрации (тромбирование, снижение диффузии)
- Teranova (Baxter) –
  - мембрана и диализатор, отвечающие требованиям новой технологии
- Внимание – на интересы пациента и подтверждение эффективности и безопасности
  - требуются исследования

