

ГОЛОВОЛОМКА: СОБИРАЕМ ПАЗЛ АДЕКВАТНОСТИ ДИАЛИЗА

ВЛАДИМИР РЯСНЯНСКИЙ,

Медицинский директор группы компаний «НЕФРОМЕД»

II КЛИНИКО-ИНДУСТРИАЛЬНЫЙ СИМПОЗИУМ «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА В НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗЕ»



Симптомы неадекватного диализа

(оценка симптоматики лечения при ЗПТ)

1. **ЖКТ** - тошнота, рвота, анорексия.
2. **Нутриционные** – гипоальбуминемия.
3. **Неврологические** - полинейропатия, с-м беспокойных ног, жжение в ступнях, бессонница, депрессия, ↓ проведения.
4. **Скелетные** - боли в костях, переломы, остеомаляция, остеит, кальцификаты, высокое СахР производство.
5. **ССС** - АГ, аритмии, перикардит, гипотония.
6. **Эндокринные** – аменорея, импотенция.
7. **Гематологич.** - геморрагии, Hb < 60 г/л.
8. **Дисэквилибриум** – судороги, головная боль во время или сразу после ГД

10 сентября 2021

Первые подходы к контролю адекватности диализа (B. Scribner, 1974)

- 1. Показатели со стороны пациента** – тощая масса тела, показатели основного обмена, уровень физической активности, остаточная функция почек, диета, стиль жизни, проблемы сосудистого доступа, сопутствующие болезни.
 - 2. Показатели со стороны диализа** - площадь и характеристика диализной мембраны, время диализа, потребность в ультрафильтрации, частота процедур, диализат, скорость кровотока и т.д.
- *Впервые намечены подходы к использованию традиционных и суррогатных методов контроля адекватности лечения при ЗПТ.*

10 сентября 2021

План Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

- Уремические токсины
- Низкомолекулярные токсины, мочевины и Kt/V
- Возможности удаления токсинов средней молекулярной массы
- Токсины связанные с белком
- Собираем пазл адекватности

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability

RAYMOND VANHOLDER, RITA DE SMET, GRIET GLORIEUX, ANGEL ARGILÉS, ULRICH BAURMEISTER, PHILIPPE BRUNET, WILLIAM CLARK, GERALD COHEN, PETER PAUL DE DEYN, REINHOLD DEPPISCH, BEATRICE DESCAMPS-LATSCHA, THOMAS HENLE, ACHIM JÖRRES, HORST DIETER LEMKE, ZIAD A. MASSY, JUTTA PASSLICK-DEETJEN, MARIANO RODRIGUEZ, BERND STEGMAYR, PETER STENVINKEL, CIRO TETTA, CHRISTOPH WANNER, and WALTER ZIDEK, For the EUROPEAN UREMIC TOXIN WORK GROUP (EUTOX)

The Nephrology Section, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ghent, Belgium; Institute of Human Genetics, Montpellier, France; MAT Adsorption Technologies, Obernburg, Germany; Nephrology – Internal Medicine, Ste. Marguerite Hospital, Marseille, France; Baxter Healthcare Corporation, Lessines, Belgium; Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria; Department of Neurology, Middelheim Hospital, Laboratory of Neurochemistry and Behaviour, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; Gambro Corporate Research, Hechingen, Germany; INSERM Unit 507, Necker Hospital, Paris, France; Institute of Food Chemistry, Technical University, Dresden, Germany; Nephrology and Medical Intensive Care, UK Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medical Faculty of Humboldt-University, Berlin, Germany; Membrana GmbH, Obernburg, Germany; Division of Nephrology, CH-Beauvais, and INSERM Unit 507, Necker Hospital, Paris, France; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany; University Hospital Reina Sofia, Research Institute, Cordoba, Spain; Norrlands University Hospital, Medical Clinic, Umea, Sweden; Nephrology Department, University Hospital, Huddinge, Sweden; Division of Nephrology, University Hospital, Würzburg, Germany; and University Hospital Benjamin Franklin, Berlin, Germany

10 сентября 2021

Классификация

II Клинико-индустриальный симпозиум

В основе физико-химические свойства сопряженные с механизмами удаления во время диализа, т.е. размер и способность связываться с белками:

1. Низкомолекулярные токсины (до 500 Да)
2. Среднемолекулярные токсины (больше 500 Да)
3. Токсины связанные с белком (размер разный)

Помимо этого следует выделить неорганические токсины: вода, калий, фосфор, натрий, кальций, водород

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Small water-soluble compounds

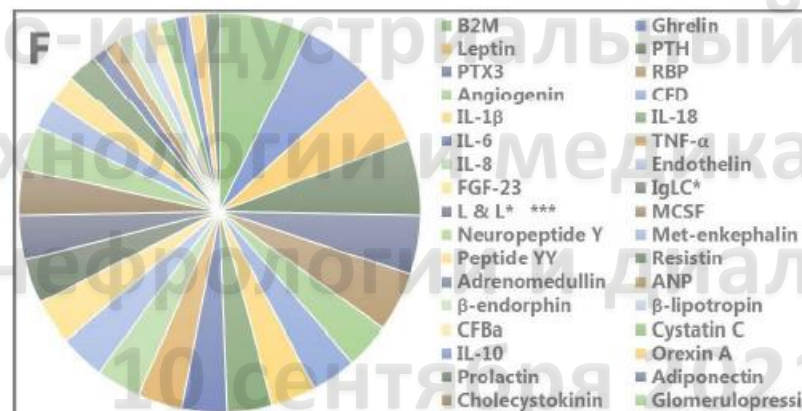
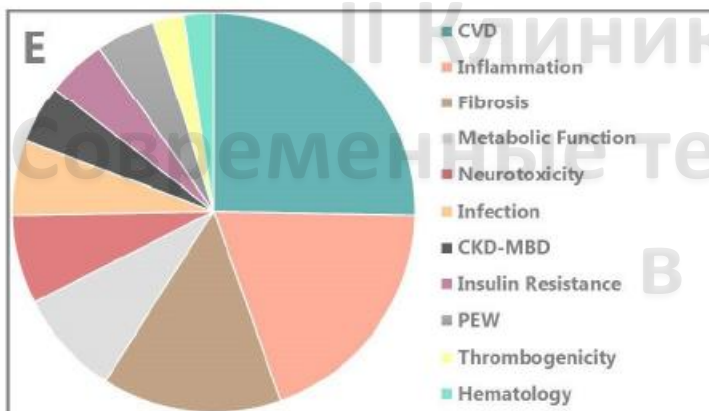
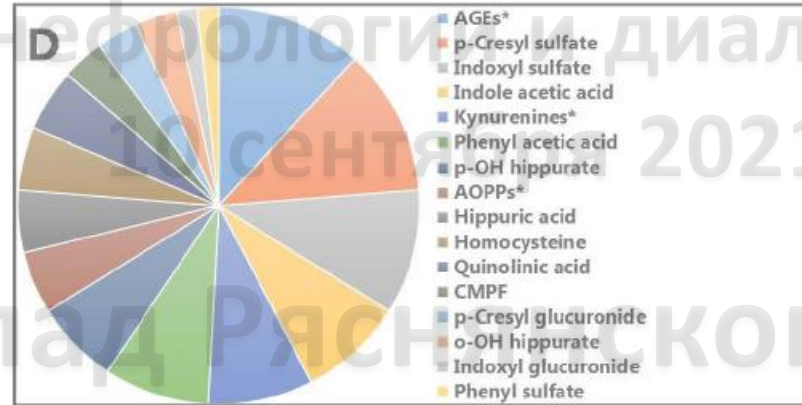
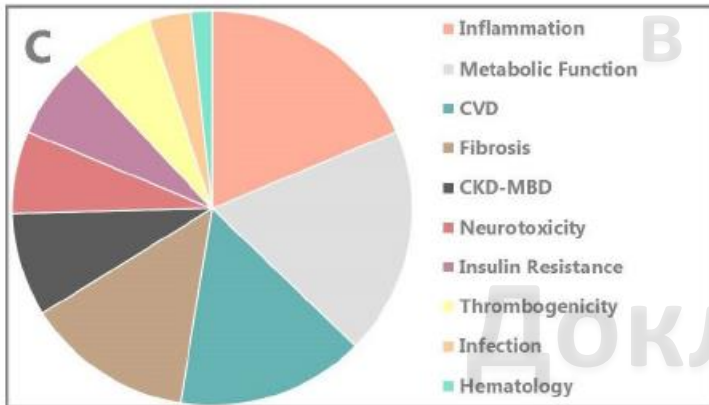
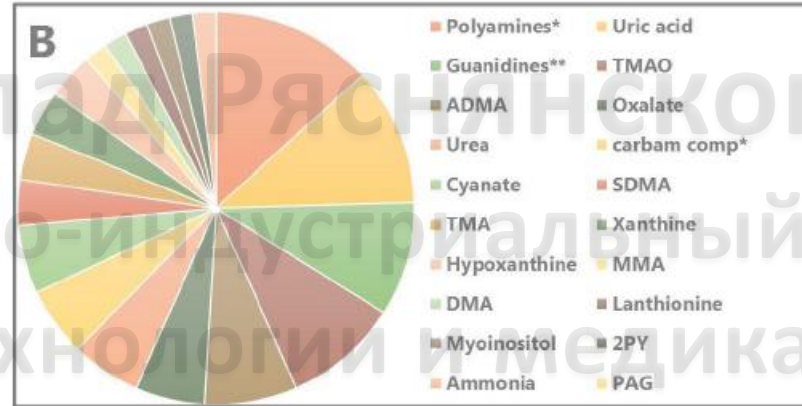
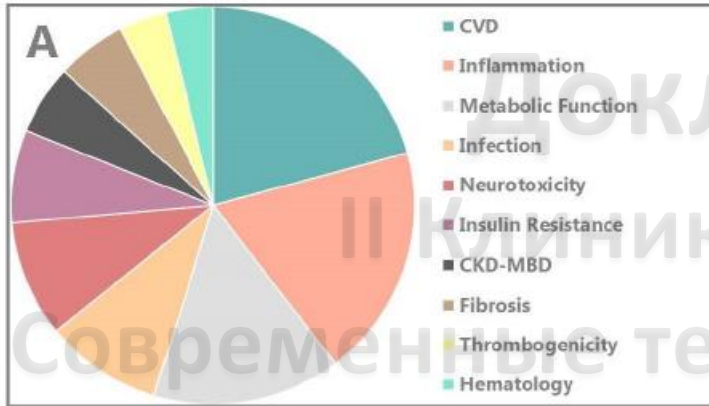
Protein-bound compounds

Middle molecules

Listed in the 2003 review by EUTOX [5]

1-Methyladenosine	2-Methoxyresorcinol	Adrenomedullin
1-Methylguanosine	3-Deoxyglucosone	Atrial natriuretic peptide
1-Methylinosine	CMPF	β_2 -Microglobulin
ADMA	Fructoselysine	β -Endorphin
α -keto- δ -Guanidinovalerate	Glyoxal	β -Lipotropin
α -N-Acetylgarginine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Arabinitol	Homocysteine	Clara cell protein
Argininic acid	Hydroquinone	Complement factor D
Benzylalcohol	Indole-3-acetate	Cystatin C
β -Guanidinopropionate	Indoxyl sulfate	DIP I
Creatine	Kinurenine	δ -Sleep-inducing peptide
Creatinine	Kinurenic acid	Endothelin
Cytidine	Melatonin	Hyaluronic acid
Dimethylglycine	Methylglyoxal	Interleukin-1 β^b
Erythritol	N ^c -Carboxymethyllysine	Interleukin-6 ^b
γ -Guanidinobutyrate	<i>p</i> -Cresol ^a	κ -Ig Light chain
Guanidine	Pentosidine	λ -Ig Light chain
Guanidinoacetate	Phenol	Leptin ^b
Guanidinosuccinate	<i>p</i> -OHhippurate	Methionine-enkephalin
Hypoxanthine	Putrescine	Neuropeptide Y
Malondialdehyde	Quinolinic acid	Parathyroid hormone
Mannitol	Spermidine	Retinol binding protein ^b
Methylguanidine	Spermine	Tumor necrosis factor- α^b
Myoinositol		
N ² ,N ² -Dimethylguanosine		
N ⁴ -Acetylcytidine		
N ⁶ -Methyladenosine		
N ⁶ -Threonylcarbamoyladenine		
Orotic acid		
Orotidine		
Oxalate		
Phenylacetylglutamine		
Pseudouridine		
SDMA		
Sorbitol		
Taurocyamine		
Threitol		
Thymine		
Uracil		
Urea		
Uric acid		
Uridine		
Xanthine		
Xanthosine		

Перечень продуктов ретенции
согласно данным 2003 г



Число токсинов вовлечённых в поражение различных систем организма (A,C,E) и частота поражения различных систем организма (B,D,F) низкомолекулярными, токсинами связанными с белком и среднемолекулярными токсинами

Основные проблемы, связанные с действием уремических токсинов – поражение сердечно-сосудистой и иммунной систем, и фиброз. Действие отдельных токсинов, как правило не ограничивается одной системой

Table 8. Uremic toxins with the highest toxicity score.

Evidence Score: 4	Exp. Score	Evidence Score: 3	Exp. Score
p-Cresyl sulfate	7	AGEs	7
β_2 -Microglobulin	6	Indoxyl sulfate	6
ADMA	5	Uric acid	6
Kynurenines	5	Ghrelin	5
Carbamylated compounds	3	Indole acetic acid	5
FGF-23	3	Parathyroid hormone	5
Interleukin-6	3	Phenyl acetic acid	5
TNF- α	3	TMAO	5
SDMA	2	Retinol binding protein	4
		Endothelin	3
		IgLC	3
		Interleukin-1 β	3
		Interleukin-8	3
		Neuropeptide Y	3
		Lipids & lipoproteins	2

Exp.: experimental; ADMA: Asymmetric Dimethylarginine; FGF23: Fibroblast Growth Factor-23; TNF- α : Tumor Necrosis Factor; SDMA: Symmetric Dimethylarginine; AGEs: Advanced Glycation End Products; TMAO: Trimethylamine-N-Oxide; IgLC: Immunoglobulin Light Chains.



Review

Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update

Raymond Vanholder *, Anneleen Pletinck, Eva Schepers and Griet Glorieux

Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium; anneleen.pletinck@ugent.be (A.P.); eva.schepers@ugent.be (E.S.); griet.glorieux@ugent.be (G.G.)

* Correspondence: Raymond.Vanholder@UGent.be; Tel.: +32-9-226-14-61

Received: 28 November 2017; Accepted: 23 December 2017; Published: 8 January 2018

Table 3. System applied for scoring evidence.

Characteristic	Points
1–2 experimental studies showing toxicity	1
>2 experimental studies showing toxicity	2
≥25% of retrieved experimental studies showing no toxicity or benefit	–1
1–2 clinical studies* showing association with hard outcomes **	1
>2 clinical studies* showing association with hard outcomes **	2
≥25% of retrieved clinical studies* showing no association with hard outcomes ** or benefit	–1

* Observational studies and Randomized Controlled Trials (RCTs); ** Hard outcomes: mortality, cardio-vascular events, progression of CKD.

Самые токсичные ТОКСИНЫ

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Низкомолекулярные

ТОКСИНЫ, мочевины и

Kt/V

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

ARTIFICIAL KIDNEY FUNCTION: KINETICS OF HEMODIALYSIS¹

By A. V. WOLF, DONALD G. REMPE, JOHN E. KILEY, AND GORDON D. CURRIE
(From the Departments of Physiology and Pharmacology, Biochemistry, and Medicine, Albany Medical College, Albany, New York)

(Submitted for publication April 9, 1951; accepted July 30, 1951)

Widening application of hemodialytic techniques in experimental medicine and therapy points up a need for data and theory which reflect the fundamental operations of these devices. The following study contributes to this subject.

METHODS

The artificial kidney of the Albany Hospital used in our experiments is a 1950 model built by Olson² according to the design of Merrill and his associates (1, 2). In all *in vitro* studies 26 turns of 23/32" cellophane tubing were used, providing a dialytic surface area of 21,000 sq. cm. When various prepared solutions were used in place of blood for the purpose of analysing rates of exchange of solutes and water between "blood" and bath fluid, a reservoir of 10 liters of "blood" was placed in series with the artificial kidney. The volume of bath fluid at the onset of dialysis was 100 liters in all studies and was maintained at 101° F. Essentially constant flow was maintained by adjusting the pump to a capacity for returning fluid to the reservoir which exceeded the actual "arterial" flow into the cellophane tubing while inflow was kept at a constant pressure head and regulated by an adjustable clamp.

Chemical analysis was as follows: urea (3), creatinine (4), non-protein nitrogen (5), uric acid (6), glucose (7), sucrose (8), amino acids (9, 10), chloride (11), bicarbonate (12), water (13), phenol red by photoelectric colorimetry, and sodium and potassium by flame photometry. Inorganic phosphate, inorganic sulfate, calcium, and magnesium methods are noted in a previous article (14).

SYMBOLS

A: concentration of a substance in arterial blood or other fluid entering natural or artificial kidney
a: minute rate at which arterial blood or other fluid enters natural or artificial kidney
 α : a constant equal to $(B + b)/B$ for blood-to-bath transfer
B: volume of bath fluid
b: total volume of distribution of a substance in patient (or *in vitro*) and in artificial kidney, but excluding bath fluid volume
 β : a constant equal to αk ; the slope of the line relating $\ln(A-U)$ to time

¹ This work was supported in part by a grant from the U. S. Public Health Service.

² Edward A. Olson, Main Street, Ashland, Mass.

C: clearance, equal to uU/A
 γ : velocity constant of excretion for natural kidneys; equal to C/b for no-threshold substances
D: dialysance, equal to $uU/(A-U)$
d: relative dialysance, equal to D_s/D_{nra}
 Δ : "change of"
e: base of natural logarithms, equal to 2.718
K: a constant representing the total solute content of the hemodialytic system, $bA + BU$; equal to bA_s for substances initially absent from bath fluid
k: a constant equal to D/b
n: number of changes of bath fluid during a hemodialytic procedure
R: concentration of a substance in renal venous blood or other fluid leaving natural or artificial kidney
S: average concentration of solute throughout the length of cellophane casing during flow
t: time in minutes unless otherwise specified
U: concentration of a substance in urine from natural kidneys, or in bath fluid of artificial kidney
u: minute rate of urine flow from natural kidneys; a value denoted by B/t in computing rate of solute exchange
V: volume of blood or other fluid contained in a given segment of artificial kidney excluding bath
x: "a given substance"

INTRODUCTION

During hemodialysis all substances freely filterable through the cellophane membrane have thresholds determined conjunctively by the volume and composition of the bath fluid and by the volume and composition of the blood and body fluids. If bath fluid is replaced at frequent intervals, any stance present in the plasma but not in virgin fluid acts as if it were a no-threshold substance the more so as the frequency of replacement is greater. Equations which describe the kinetic excretion in the human kidney have parallel equations which describe the kinetics of the artificial kidney.

Under suitable conditions many no-threshold substances in man have rates of excretion which are proportional to their plasma concentration and the ratio of these variables is the clearance. In the artificial kidney, rates of excretion are proportional to the concentration gradient between

Уже в первом анализе кинетики удаления продуктов ретенции во время диализа в 1951 мочевины была принята за образец

and cellophane surface area. Using the urea dialysance as a reference, relative dialysances have been determined under various conditions for several non-electrolytes and ions.

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Исследование NCDS

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Kt/V пролог... Было 2 теории дозы

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

1. Доза определяется преддиализным уровнем мочевины (т.е. выбором диализатора с необходимым клиренсом)

2. Доза диализа определяется временем, необходимым для удаления «средних» молекул

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Как обеспечить дозу диализа с позиции образования и удаления мочевины?

- Скорость образования мочевины зависит от количества белка в диете
- Рекомендованное потребление белка 1,1 г кг/нед, можно рассчитать соответствующее количество мочевины, которая должна быть удалена
- Зная объем распределения мочевины и ее преддиализную концентрацию можно задать соответствующие время и клиренс
- ЭТО и есть принцип **кинетического моделирования мочевины** на основании которого для конкретного пациента можно рассчитать индивидуальную дозу диализа с позиции удаления того или иного объёма мочевины

10 сентября 2021

Как использовалось Kt/V

II Клинико-индустриальный симпозиум

- С целью количественной оценки удаления уремических токсинов Sargent and Gotch предложили математическую модель основанную на удалении во время диализа мочевины, введя концепцию Kt/V по мочеvine.
- Общий клиренс мочевины определялся как результат произведения клиренса диализатора на время лечения и деленного на объем распределения мочевины
- Мочевина представлялась идеальным маркером поскольку является конечным продуктом катаболизма белка, является воднорастворимой молекулой с малой молекулярной массой (60 Da), легко определяется в крови и диализате, объем распределения соответствует общему объему воды в организме

10 сентября 2021

Теории проверяли рандомизированным исследованием дозы и времени (NCDS)

ORIGINAL ARTICLE

ARCHIVE

A Correction Has Been Published

Effect of the Hemodialysis Prescription on Patient Morbidity — Report from the National Cooperative Dialysis Study

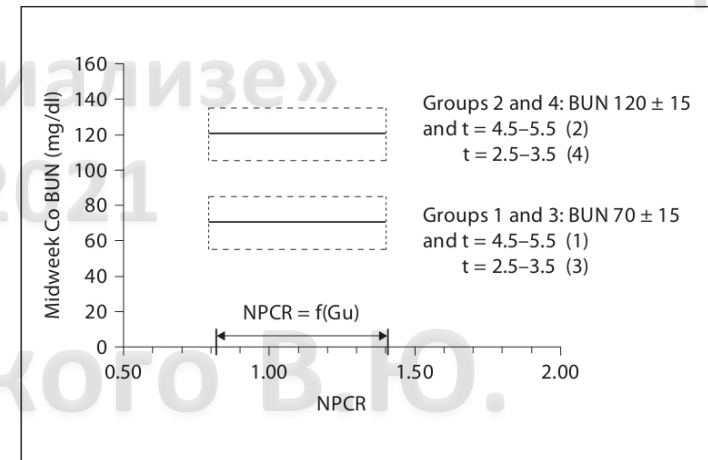
E. G. Lowrie, M.D., N. M. Laird, Ph.D., T. F. Parker, M.D., and J. A. Sargent, Ph.D.

N Engl J Med 1981; 305:1176-1181 | November 12, 1981 | DOI: 10.1056/NEJM19811112

• Пациентов разделили на 4 группы:

1. Низкая мочевины, время 2,5 – 3,5 часа
2. Низкая мочевины, время 4,5-5,5 часов
3. Высокая мочевины, время 2,5 – 3,5 часа
4. Высокая мочевины, время 4,5-5,5 часов

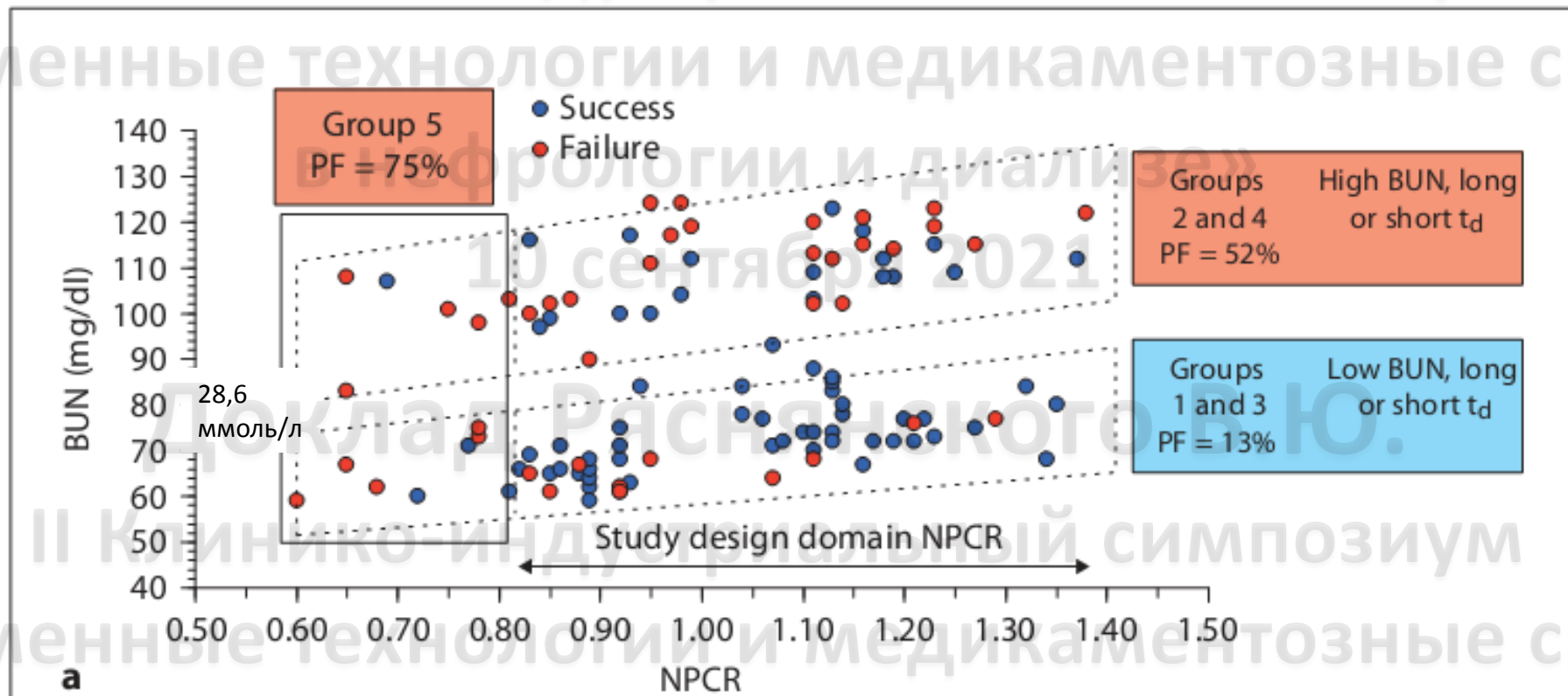
Условие: потребление белка должно было обеспечить одинаковую генерацию мочевины, поэтому для достижения целевой преддиализной мочевины нужно было рассчитать соответствующий клиренс и выбрать диализатор по клиренсу. $K = V/t$



10 сентября 2021

Частота неблагоприятных событий зависит от преддиализной мочевины

II Клинико-индустриальный симпозиум



a

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Анализ NCDS - как использовать Kt/V

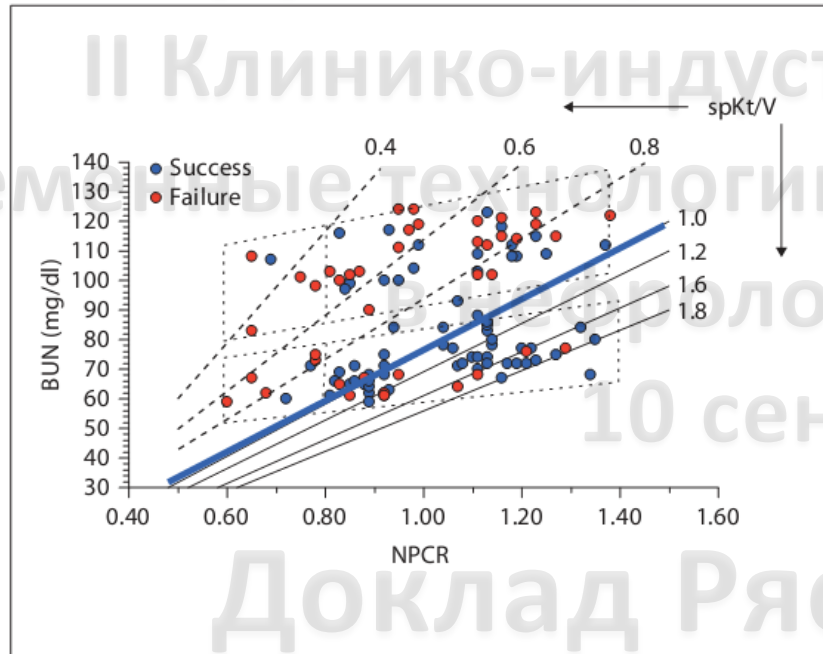


Fig. 3. NCDS outcome results with superimposed Kt/V grid indicates outcome failure was virtually eliminated when Kt/V >0.80 and Kt/V = 1.00 completely separated all three failure groups (2, 4 and 5) from those groups with successful outcome (1 and 3).

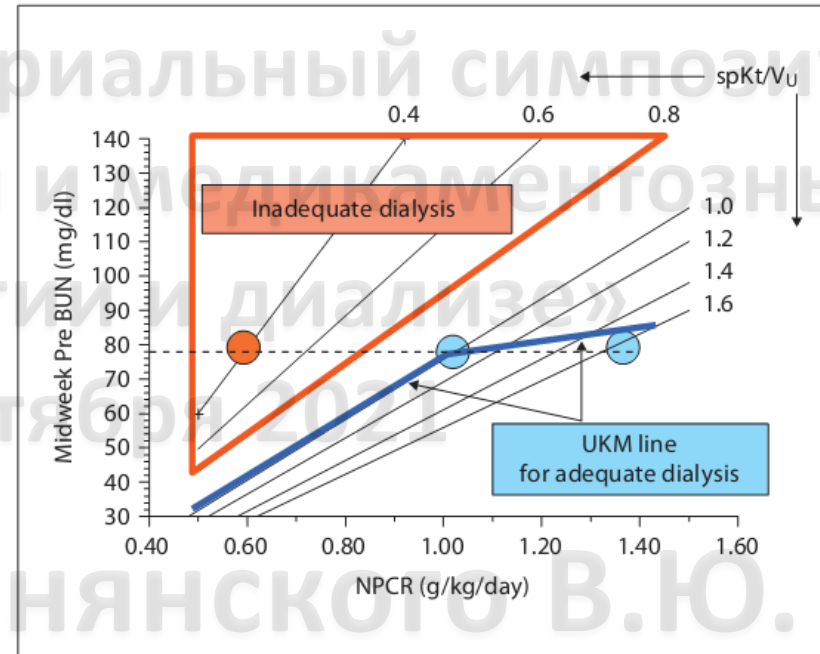


Fig. 4. When Kt/V was superimposed on the NCDS outcome data it was clear that failure was associated with Kt/V <0.80 and that the level of BUN could not be used to determine the dose of dialysis. A BUN 80 mg/dl could represent very low protein intake and very low dialysis dose or just the opposite very high intake and very high dose. Pre = Predialysis.

Kt/V – произведение клиренса мочевины и времени диализа нормализованное на объем распределения мочевины

10 сентября 2021

Целевой $Kt/V > 1$

Возможно ли такое?

Объём
жидкости
полностью
очищенной
от Ur

Объём
жидкости в
организме
(распредел
ения Ur)



Мы не можем взять жидкость, очистить ее и вернуть без вреда для организма

10 сентября 2021

Расчет назначенной дозы диализа

- Есть исходные данные: вес пациента и диализатор с известным клиренсом – остается рассчитать время диализа
- Вес пациента 70 кг, клиренс диализатора по мочеvine 220 мл/мин:

$$V = 70 * 0,6 = 42 \text{ л}$$

Поскольку цель $K \times t / V = 1,2$ то $t = 1,2 * V / K$

$$t = 1,2 (42 / 0,220) = 230 \text{ мин (3 часа 50 мин)}$$

Формула для расчета клиренса диализатора в конкретных условиях

$$K_d = Q_b \left[\frac{e^{K_0 A \left(\frac{Q_d - Q_b}{Q_d Q_b} \right)} - 1}{e^{K_0 A \left(\frac{Q_d - Q_b}{Q_d Q_b} \right)} - \frac{Q_b}{Q_d}} \right]$$

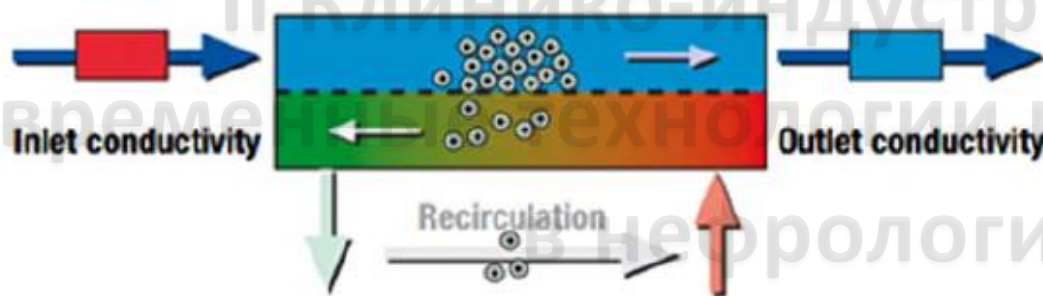
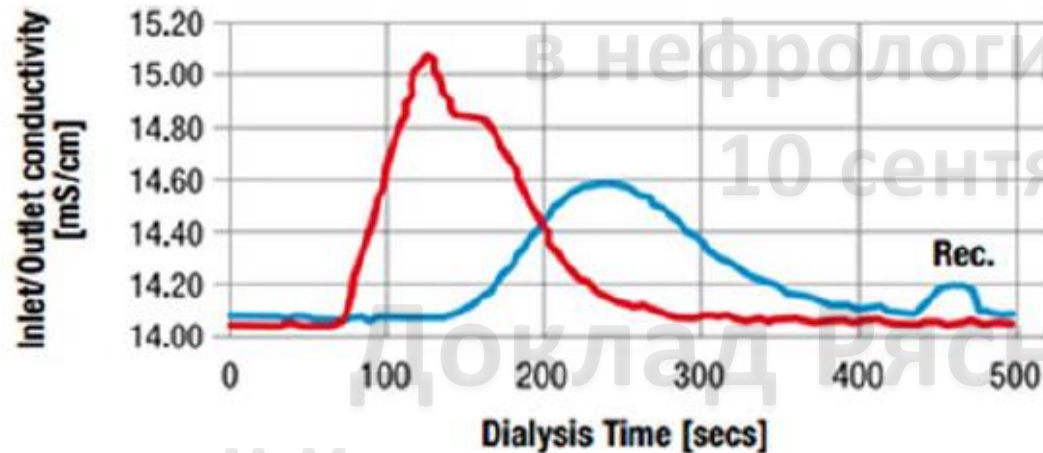


Способ упрощения:

Оценка клиренса определением ионного диализанса натрия

Оценка клиренса диализатора по ионному диализансу натрия

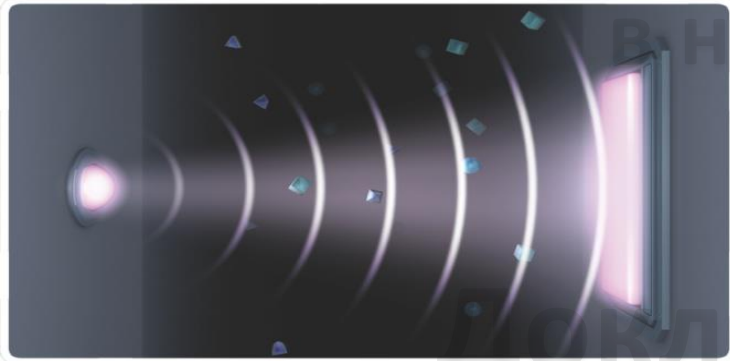
Зная точный клиренс диализатора и объём распределения мочевины вычислить Kt/V - легко



Точно отвечает на вопрос - сколько мл крови очищено от мочевины

10 сентября 2021

Как первично регистрируется процесс очистки с помощью спектрофотометрии



Просвечивая диализат аппарат измеряет степень поглощения УФ света

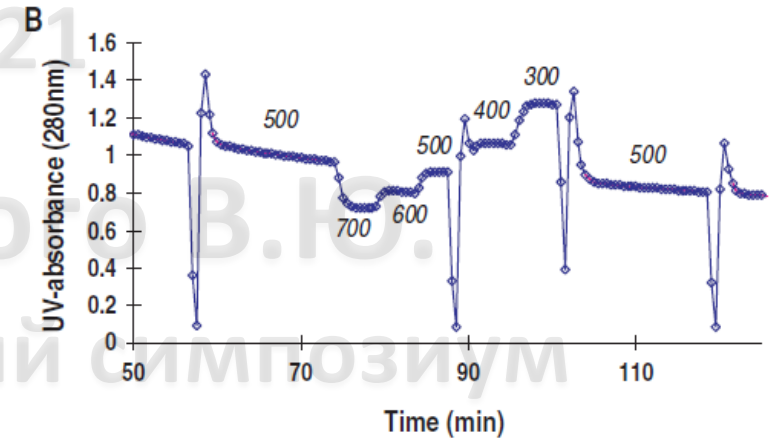
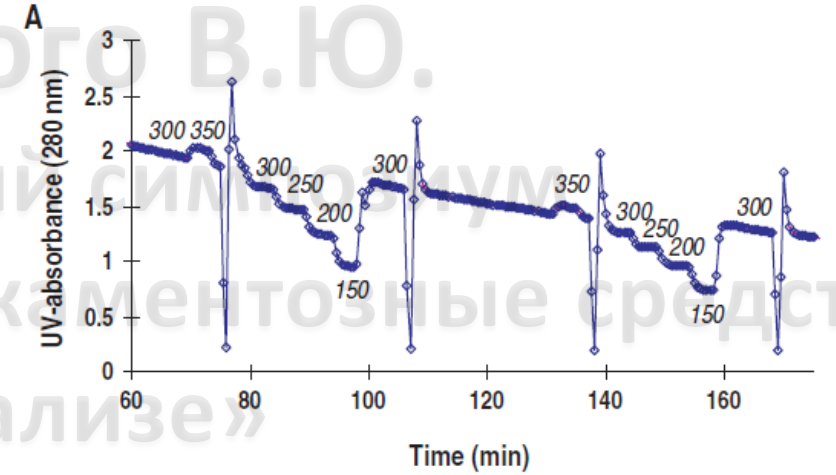
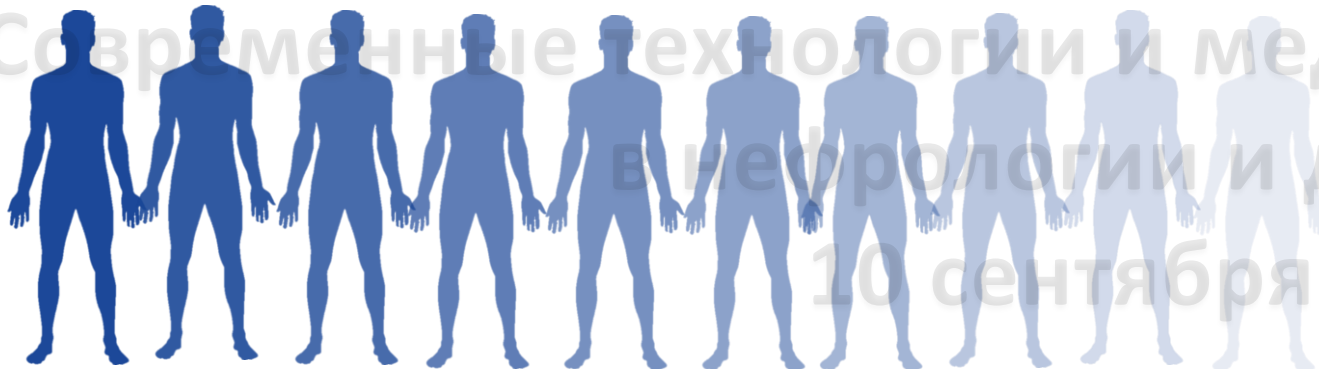
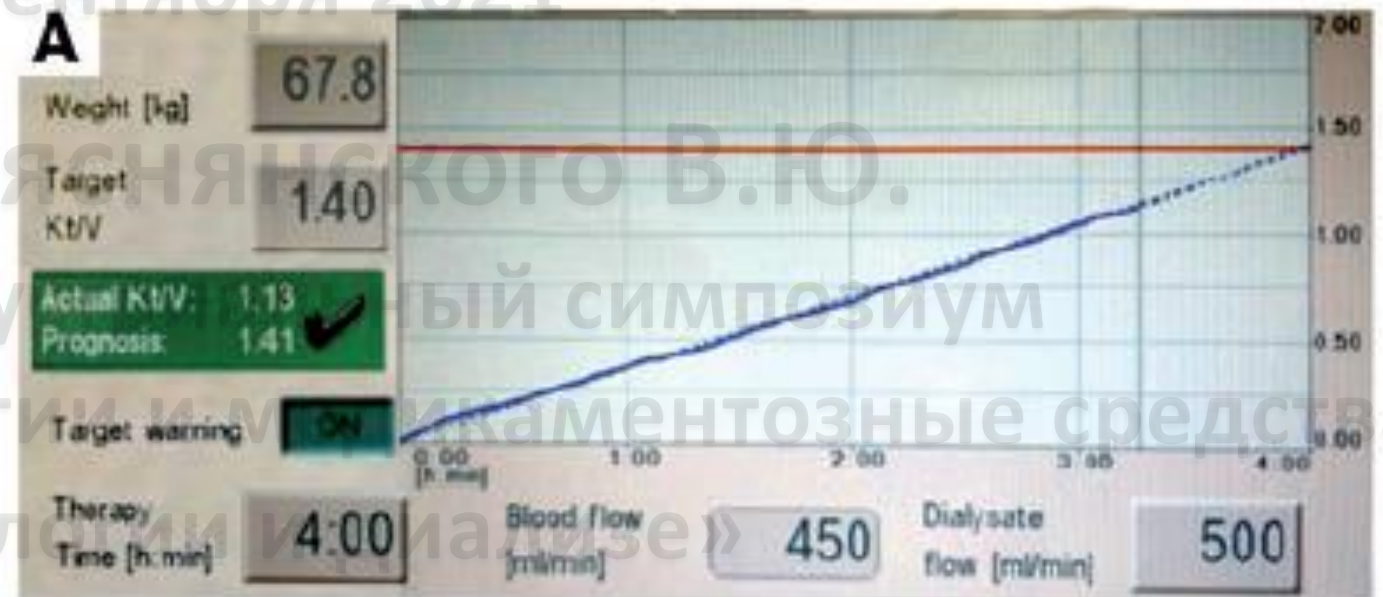
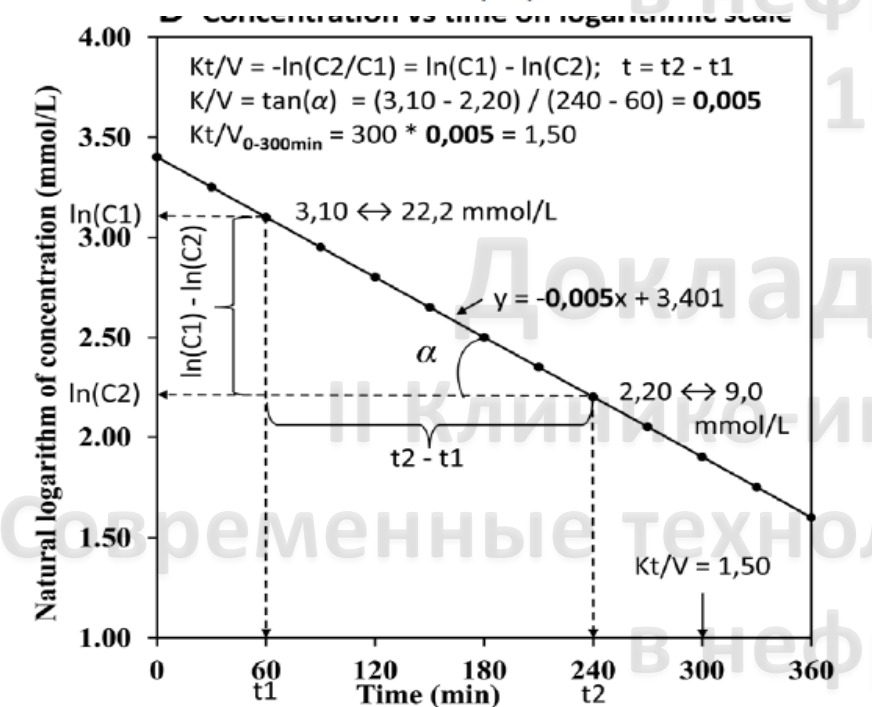
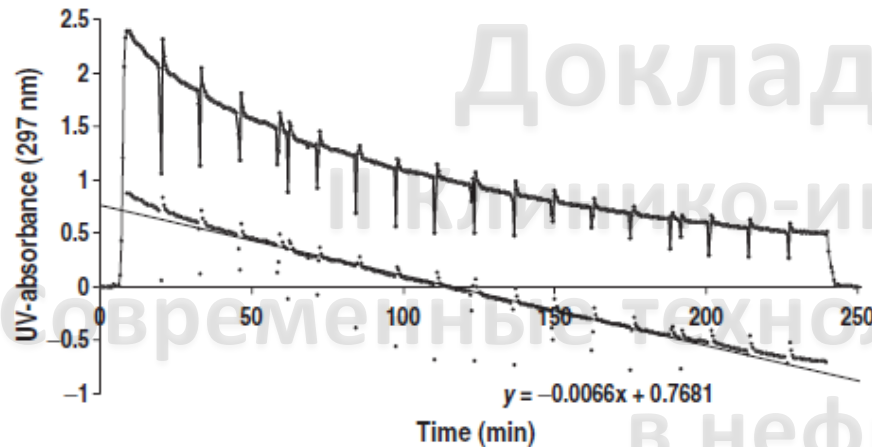


Fig. 4. Response to the manipulations during two dialysis treatments. (A) Changes in Q_b . The blood flow rate in ml/min is presented in the figure. (B) Changes in Q_d . The dialysate flow rate in ml/min is presented in the figure.



Математические преобразования

1. Просвечивая диализат аппарат измеряет степень поглощения УФ света
2. Динамическая оценка изменения «прозрачности» диализата преобразуется в более понятный интерфейс динамики Kt/V
3. Напрямую говорит о том какая часть объёма распределения жидкости очищена



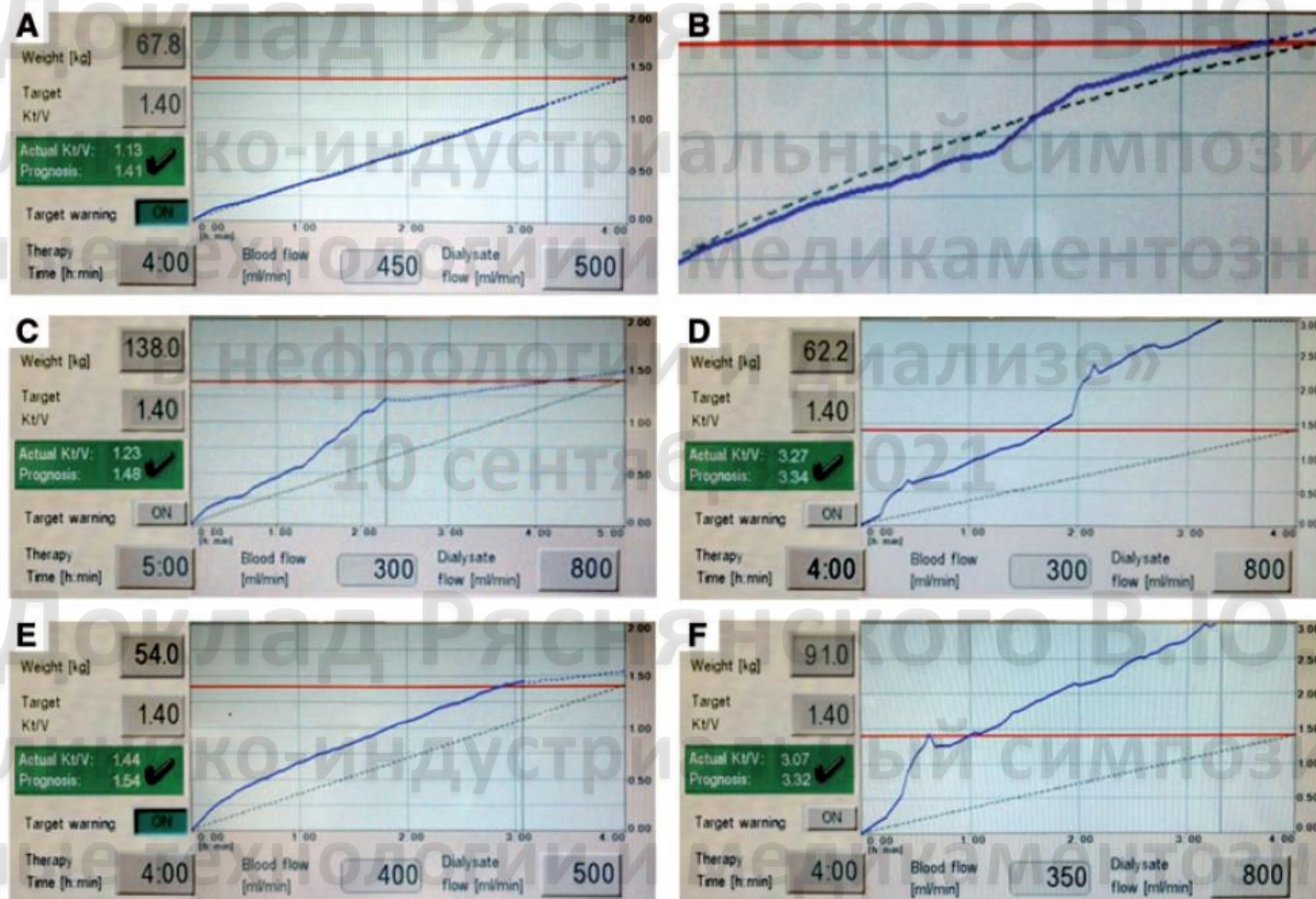
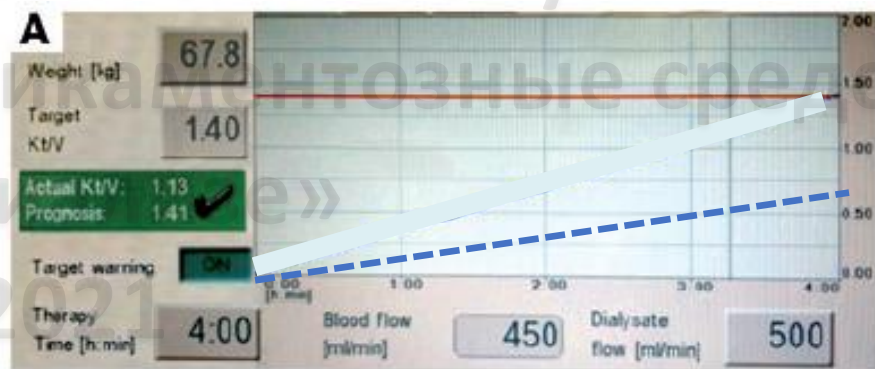
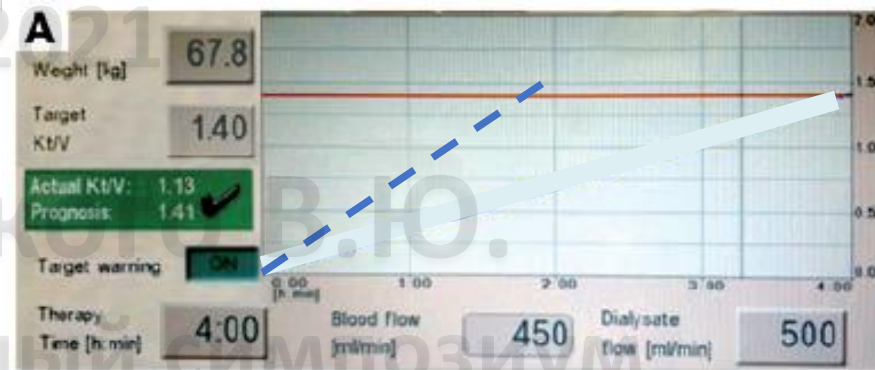
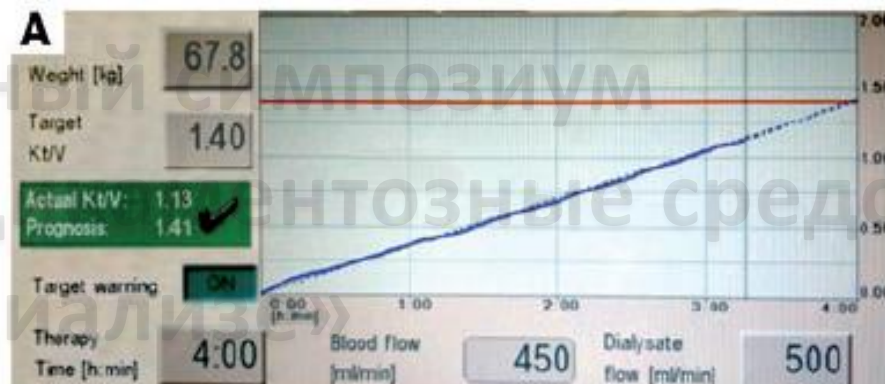
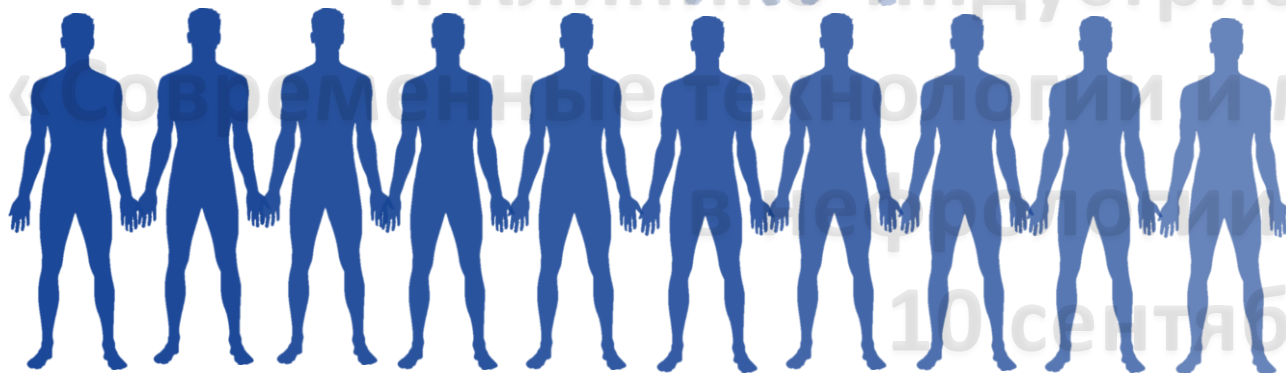
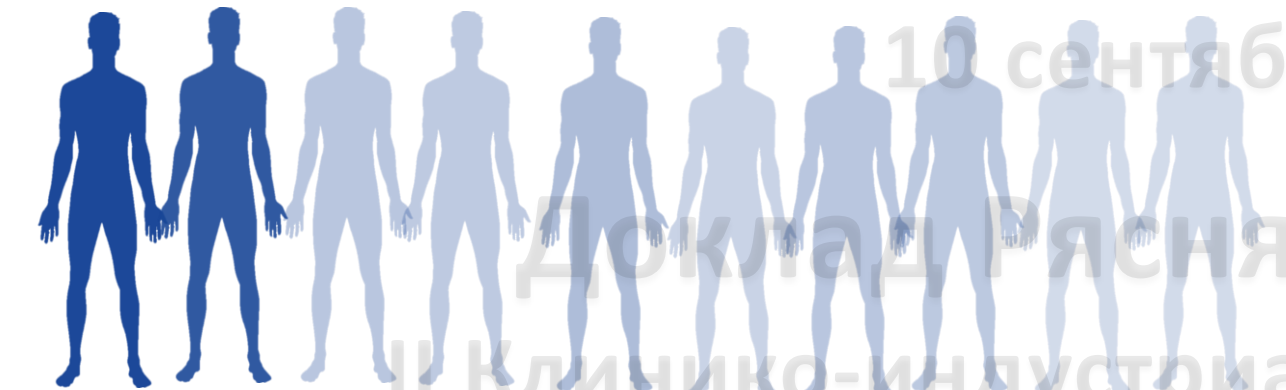
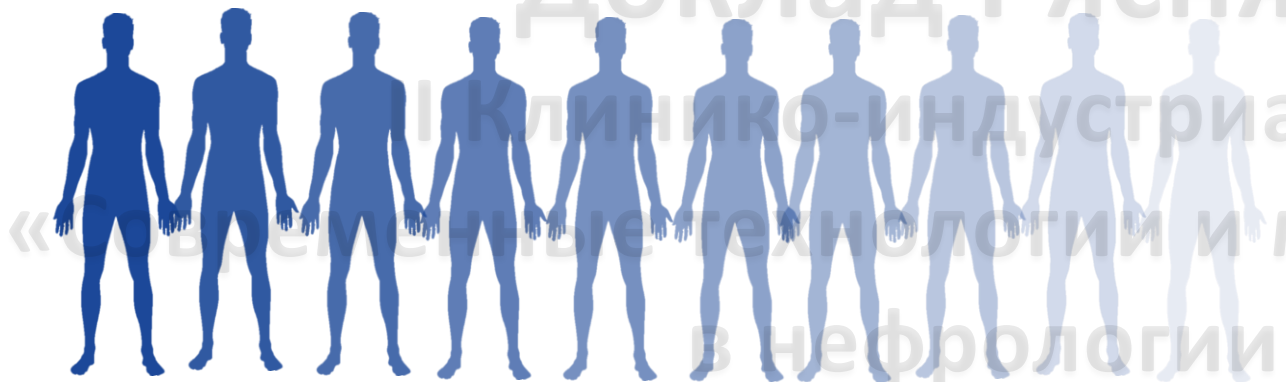


Fig. 2. (A) Clearance curve (based on UV absorption) for a patient weighing 67.8 kg who can meet the target clearance in the prescribed 4 h. (B) Clearance curve below prescription with gradual clotting of the dialyzer and improved trajectory after increased dialysate flow rate. (C and D) Clearance curves erroneously high due to artifact caused by access recirculation. (E) Clearance curve in a former pediatric patient weighing 54 kg who can reach clearance targets in less than the prescribed 4 h. (F) Clearance curve erroneously high due to artifact caused by rapid volume expansion from intravenous albumin.

Как Adimea воспринимает и транслирует процесс очистки

Доклад Ряснянского В.Ю.



«Современные технологии и медицинские средства»

10 сентября 2021

Доклад Ряснянского В.Ю.

«Современные технологии и медицинские средства»

10 сентября 2021

see commentary on page 833

Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation

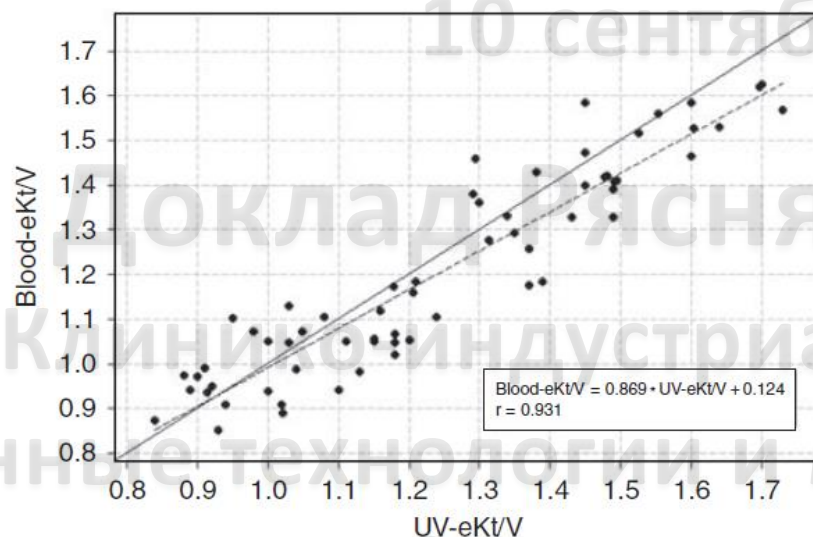
Alex Castellarnau¹, Michael Werner², Roman Günthner³ and Marten Jakob¹¹B Braun Avitum AG, Melsungen, Germany; ²Nieren- and Hochdruckzentrum Bad Wildungen, Bad Wildungen, Germany and³PHV Dialysezentrum Melsungen, Melsungen, Germany

Figure 3 | Study S1: blood eKt/V plotted against ultraviolet (UV) eKt/V . $r = 0.93$; intraclass correlation coefficient (ICC) = 0.92; $n = 64$; solid line: identity line; dashed line: least squares linear correlation line.

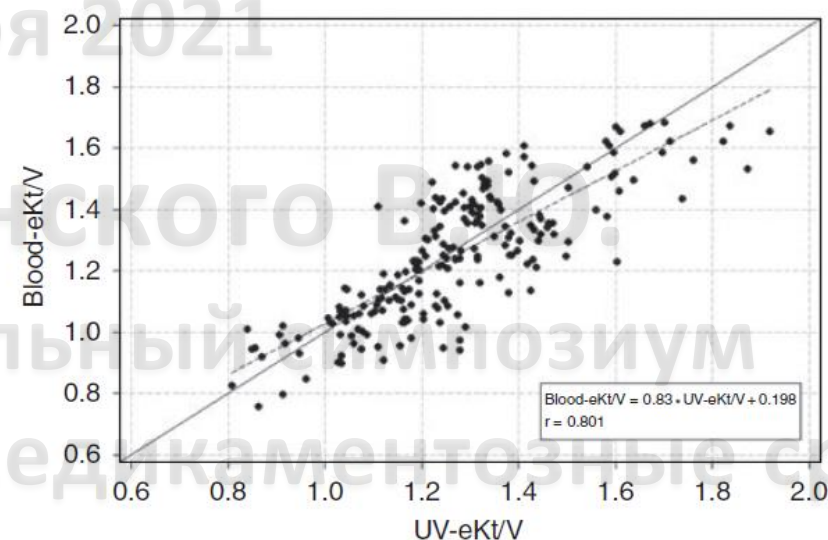


Figure 5 | Study S2: Blood eKt/V plotted against ultraviolet (UV) eKt/V . $r = 0.801$; intraclass correlation coefficient (ICC) = 0.8; $n = 217$; solid line: identity line; dashed line: least squares linear correlation line.

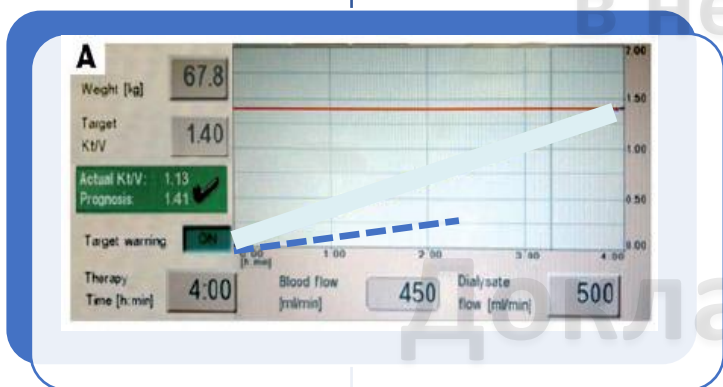
Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

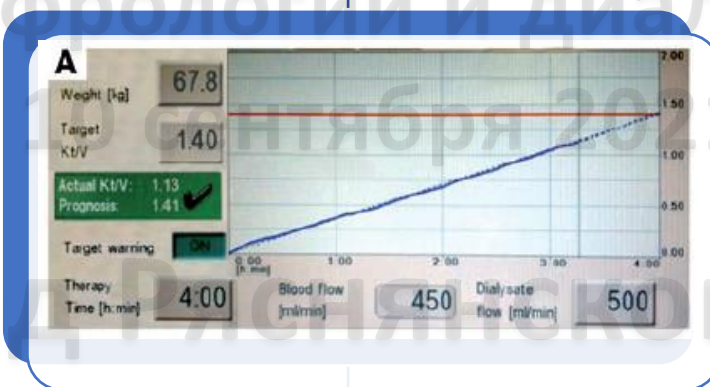
«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

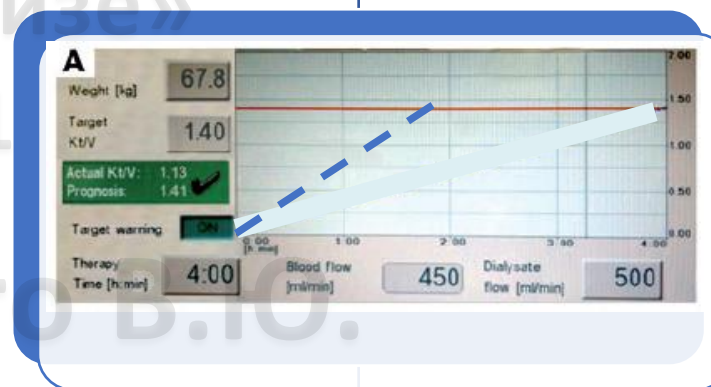
Установить вес и целевой Kt/V



Исключить начинающийся тромбоз
Увеличить скорости кровотока и
диализата



Продолжить контроль в динамике



Оценить вероятность средства
рециркуляции
Исключить массивный тромбоз

10 сентября 2021

Выводы

- Оценка дозы диализа с позиций элиминации низкомолекулярных токсинов – простой и валидизированный рабочий инструмент
- Автоматизированное ежедиализное определение дозы – удобно, надёжно, неинвазивно позволяет не только гарантировать получение пациентом своей дозы диализа, но и помогает вовремя принять решение в клинических ситуациях определяющих эффективность процедуры

Национальные рекомендации, 2021

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д с анурией или отсутствием существенной ОФП (СКФ по клиренсу мочевины < 2 мл/мин), получающих ГД 3 раза в неделю, достижение минимальной эффективной дозы каждой процедуры не менее $spKt/V \geq 1,4$ или $eKt/V \geq 1,2$ (при использовании аппаратных методов определения этого показателя) для снижения рисков смерти [530-533].

Концепция увеличения дозы диализа

Золотой стандарт

Объём
жидкости
полностью
очищенной
от Ur
(V₂)

$$V_2 = 1,2 \times V_1$$

Объём
жидкости в
организме
(распредел
ения Ur)
(V₁)

Платиновый стандарт?

Объём
жидкости
полностью
очищенной
от Ur
(V₂)

$$V_2 = 2,0 \times V_1$$

Объём
жидкости в
организме
(распредел
ения Ur)
(V₁)

10 сентября 2021

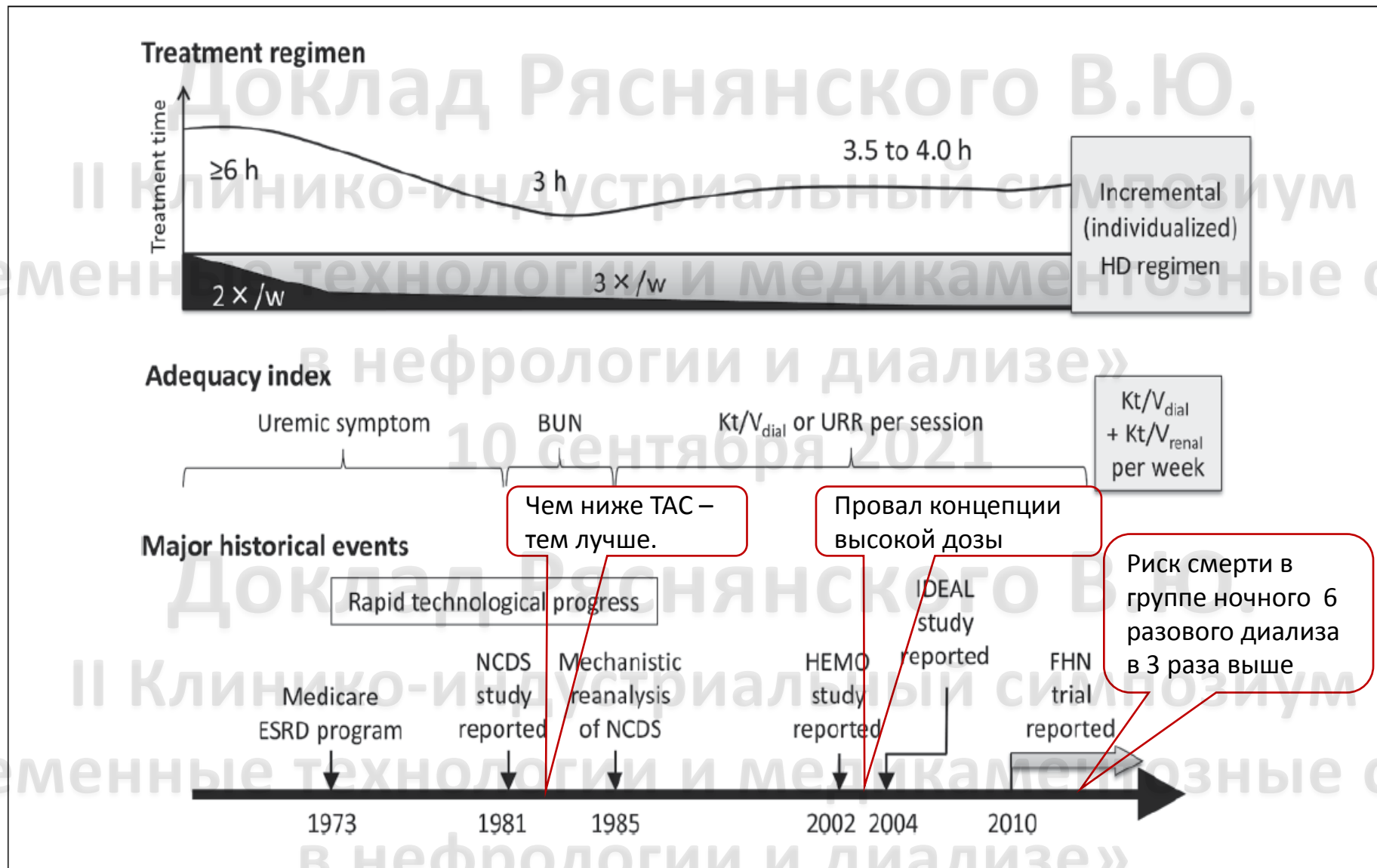


Fig. 1. History of treatment regimens and the major events that affected clinical practice in maintenance hemodialysis. Figure adapted from Lacson and Brunelli [10]. BUN = Blood urea nitrogen; URR = urea reduction ratio.

Выводы

- Оценка дозы диализа с позиций элиминации низкомолекулярных токсинов – простой и валидизированный рабочий инструмент
- Автоматизированное ежедиализное определение дозы – удобно, надёжно, неинвазивно позволяет не только гарантировать получение пациентом своей дозы диализа, но и помогает вовремя принять решение в клинических ситуациях определяющих эффективность процедуры
- С учётом «провала» перспективы увеличения дозы в отношении низкомолекулярных токсинов актуален поиск других показателей эффективности

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021
Среднемолекулярные

ТОКСИНЫ

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Основные компоненты группы среднемолекулярных токсинов

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

1. Цитокины

2. Конечные продукты гликирования

3. Адипокины

4. Протеины относящиеся к иммунной системе

5. Факторы роста и гормоны

6. Ретинол связывающие белки

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Особенности удаления у здоровых

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

- Фильтруются и далее подвергаются катаболизму с реабсорбцией аминокислот на уровне проксимальных канальцев
- Вклад почечного механизма удаления этих токсинов 30-80%

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Проблемы перехода от теории средних молекул к практике

Результаты доказательства пользы их элиминации не всегда очевидны, что м.б. связано:

1. Нечеткостью определения методик элиминации среднемолекулярных токсинов
2. Проблемы расчета дозы
3. Недостаточной элиминацией, в итоге их концентрация после лечения все равно выше, чем у здоровых (в 10 раз по β -2 микроглобулину)
4. Риск повышенного уровня может быть связан с высокой скоростью их генерации (например, как отражения активности воспаления), а элиминация тут не причем

Группа EUDIAL дает определение методики ГДФ, в котором указаны минимальные требования для эффективного объема конвекции и проницаемости мембраны (показатели подобраны эмпирическим путем)

Определение ГДФ группы EUDIAL (2013)

- ГДФ – терапия очистки крови комбинирующая диффузионный и конвективный транспорт в которой используется хай-флюкс мембрана, характеризуемая **коэффициентом ультраfiltrации больше 20 мл/час/мм рт ст на м2** и **коэффициентом просеивания для β -2 микроглобулина больше 0,6**.
- Конвективный транспорт достигается **эффективным объемом конвекции составляющим не менее 20%** от общего объема крови, прошедшей очистку.
- Соответствующий баланс жидкости поддерживается внешней инфузией стерильного апиrogenного раствора в кровотоки пациента.

10 сентября 2021

Национальные рекомендации, 2021

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д, получающих лечение ГДФ, ее проведение в режиме постдилюции с конвективным объемом >23 литров за процедуру (или, приблизительно, объемом замещения >21 литра за процедуру), скорректированного на стандартную площадь поверхности тела, для повышения эффективности лечения и снижения смертности [554].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Национальные рекомендации, 2021

II Клинико-индустриальный симпозиум

У пациентов с ХБП С5Д, получающих лечение ГД, в отсутствие противопоказаний, мы рекомендуем применение высокопоточного ГД или ГДФ с постдилюцией для снижения риска фатальных событий, а также сохранения ОФП [537,547,551-556].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

На практике при использовании мембран, имеющих коэффициент просеивания для средних молекул близкий к гломерулярной мембране он быстро уменьшается (20 мин) для веществ с молекулярной массой больше 25000 Да

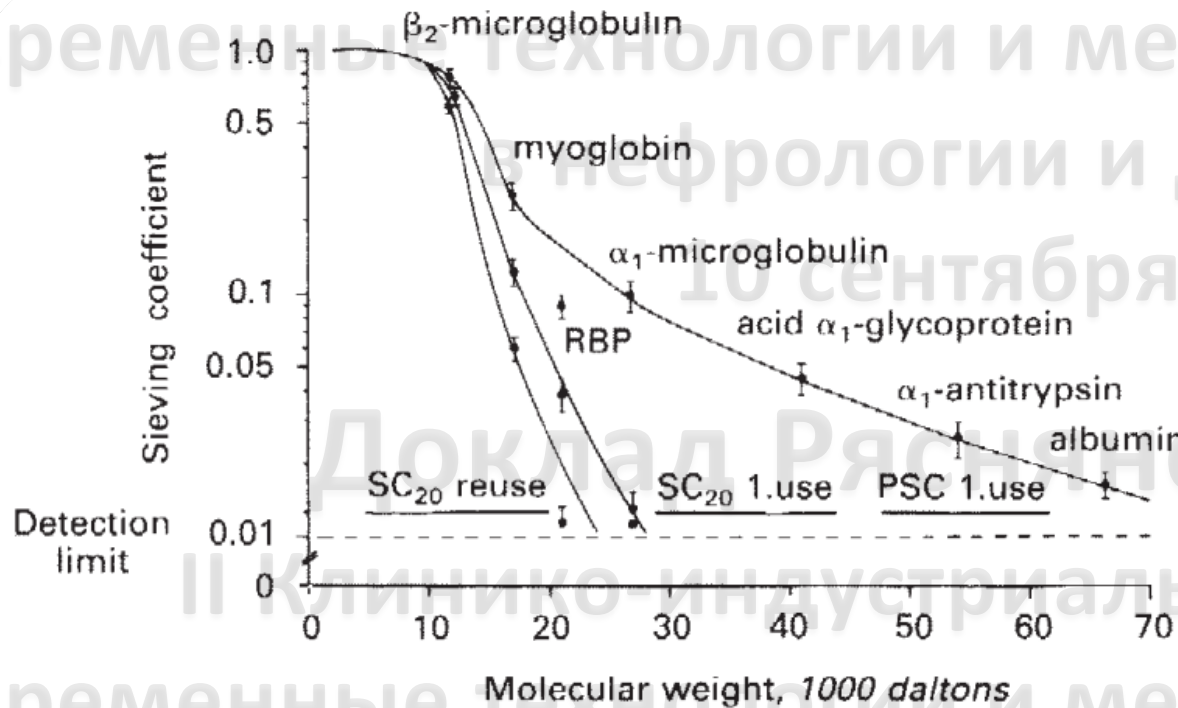
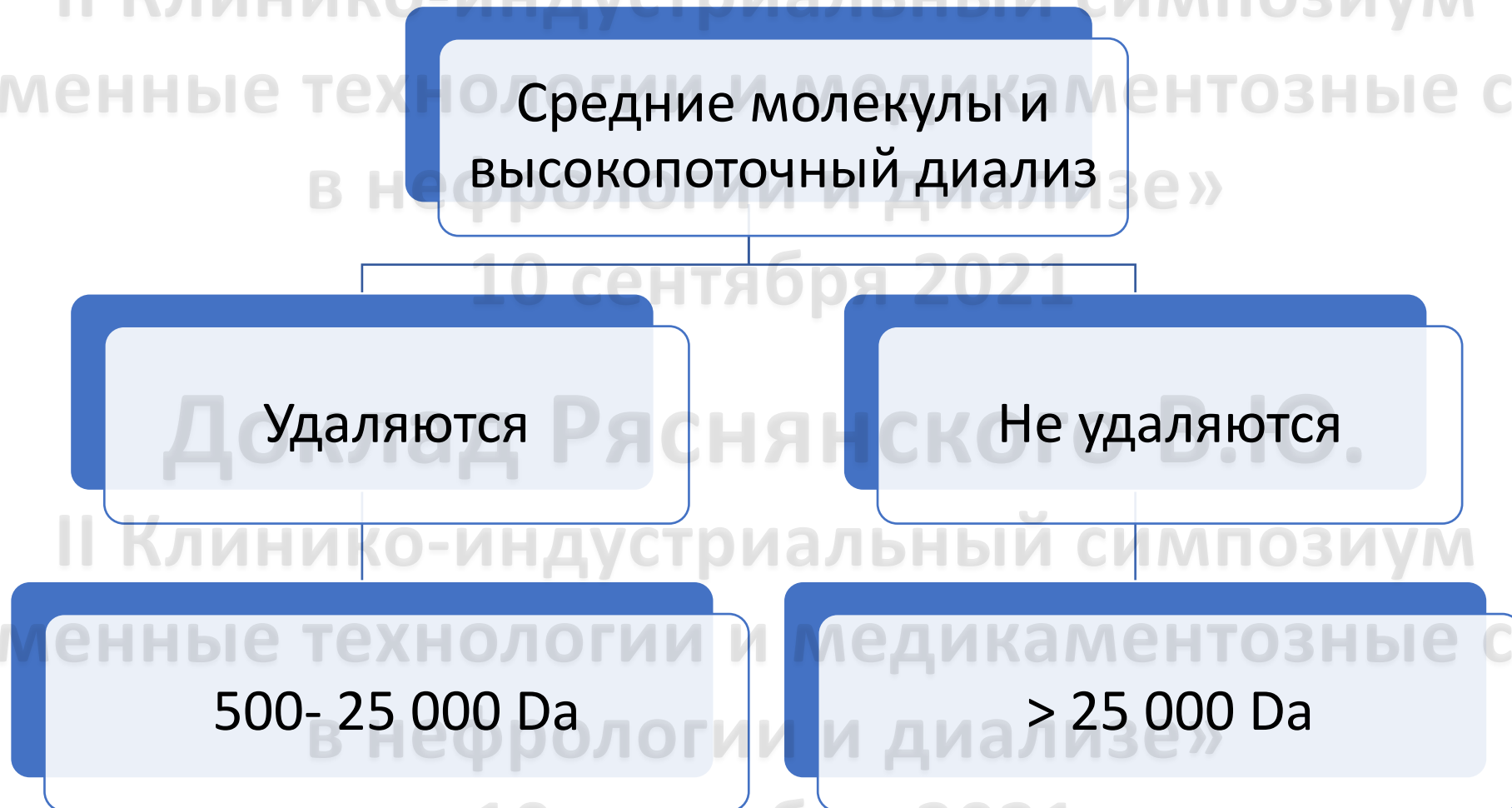


Fig. 1. Peak sieving coefficients ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) of low MW proteins and SC after 20 min of hemofiltration with first used, and then reused F60 polysulfone capillary dialyzers.

Необходимость новой классификации



Попытка приблизиться к идеальной мембране

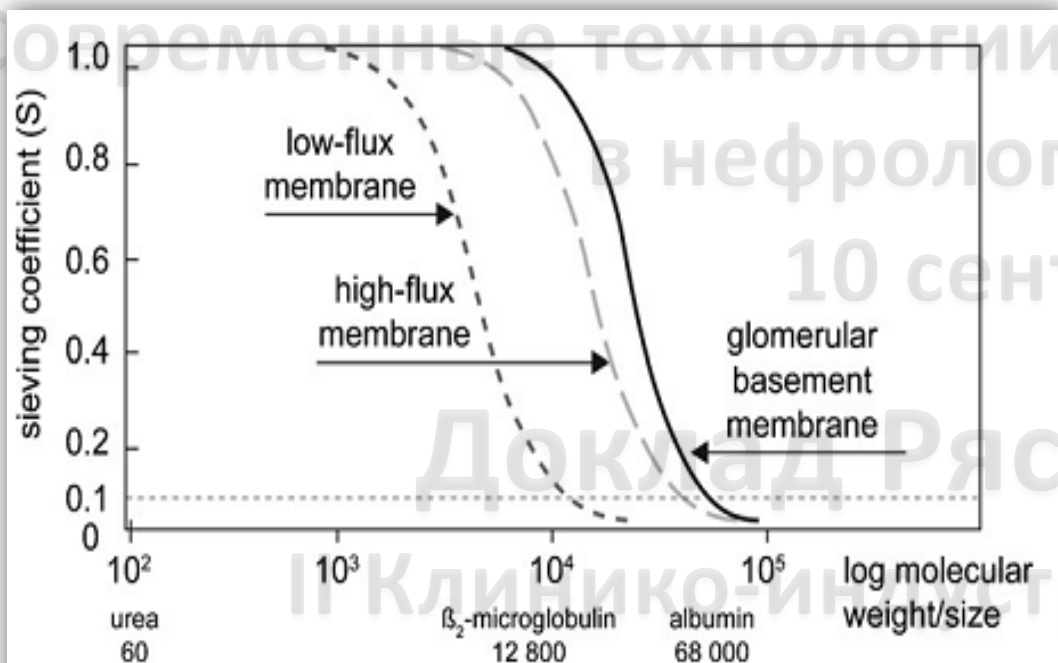
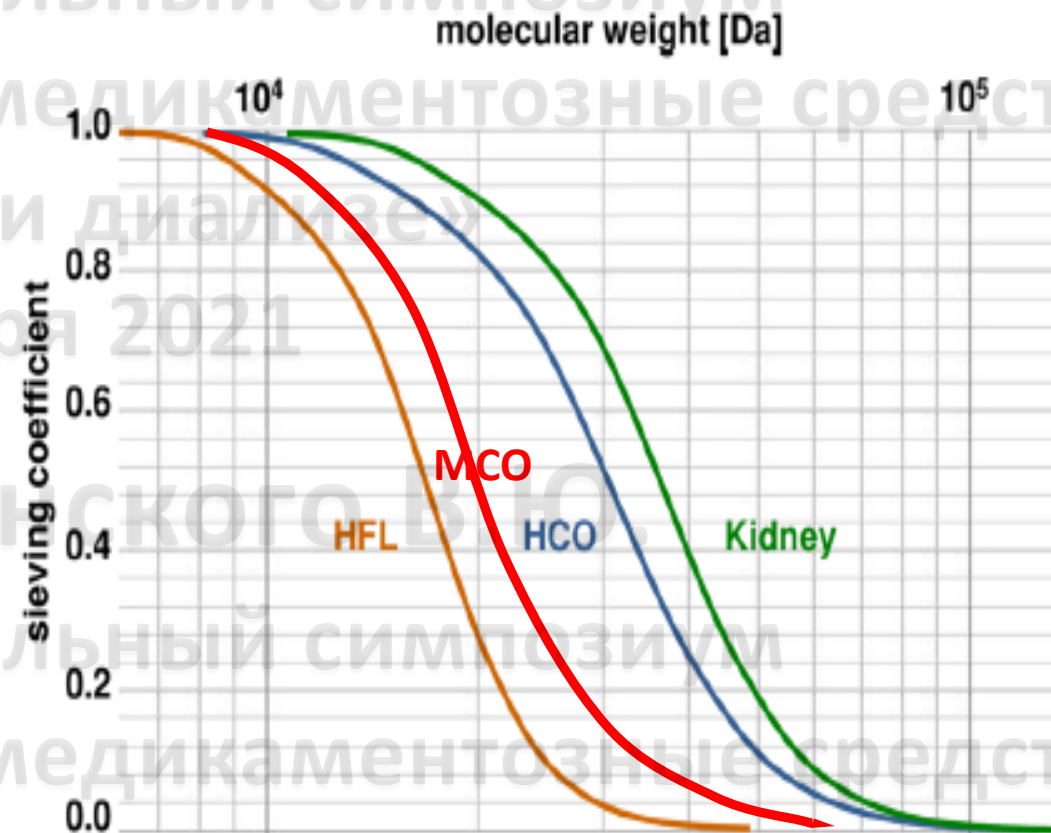


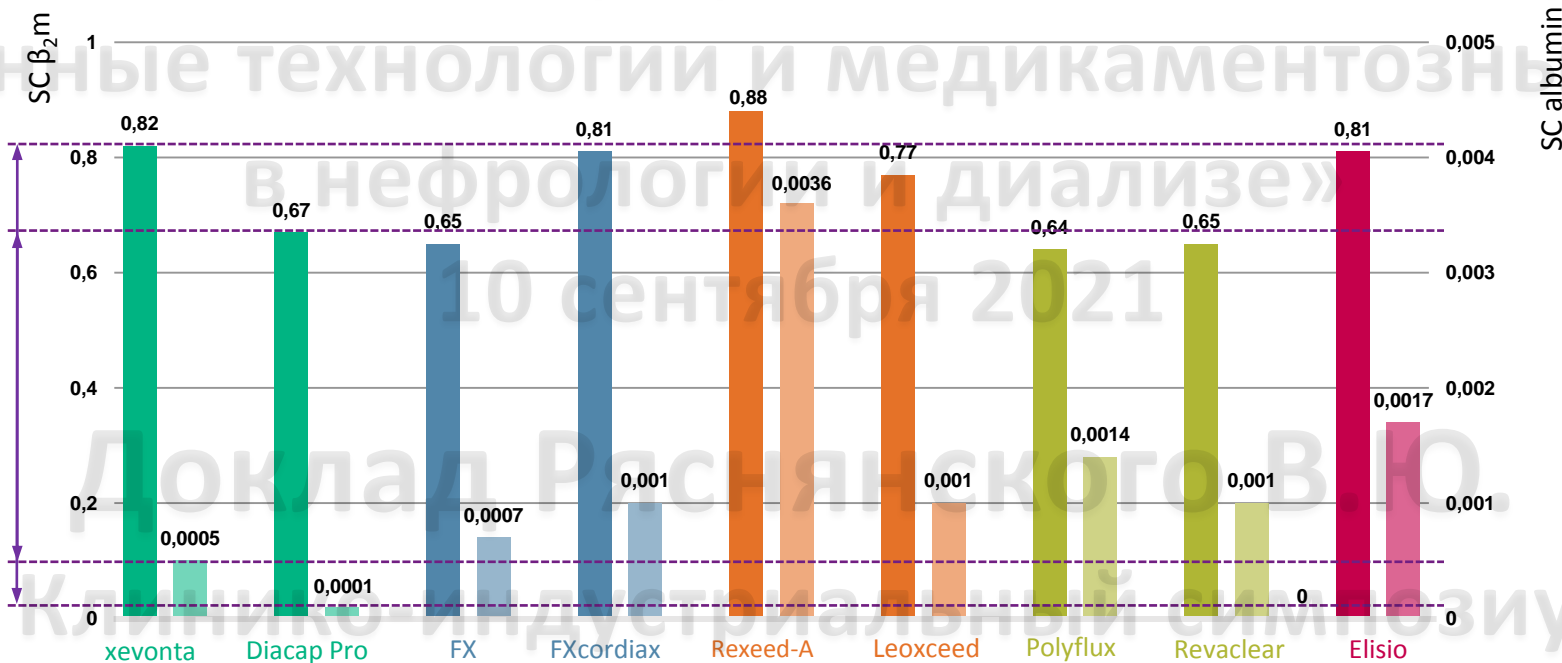
Fig. 1. Sieving curves for low-flux and high-flux dialysis membranes and human glomerular basement membrane. The molecular size for which the sieving coefficient = 0.1 is the cut-off of the membrane.



Главное соблюсти баланс между эффективным удалением среднемолекулярных токсинов и минимальным удалением альбумина

Коэффициент просеивания

- ПОВТОРНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ВЫСОКОПРОНИЦАЕМЫХ ДИАЛИЗАТОРОВ



Xevonta and Diacap Pro offer the highest ranges between elimination of β_2m and retention of albumin.

Ecolab, measurement conditions according to EN 1283; 2009, 2011, 2013

10 сентября 2021

КУФ – ГИДРАВЛИЧЕСКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

• Сравнения лучших диализаторов

Синтетические диализаторы хай-флакс:

1. B. BRAUN

2. ASAHI

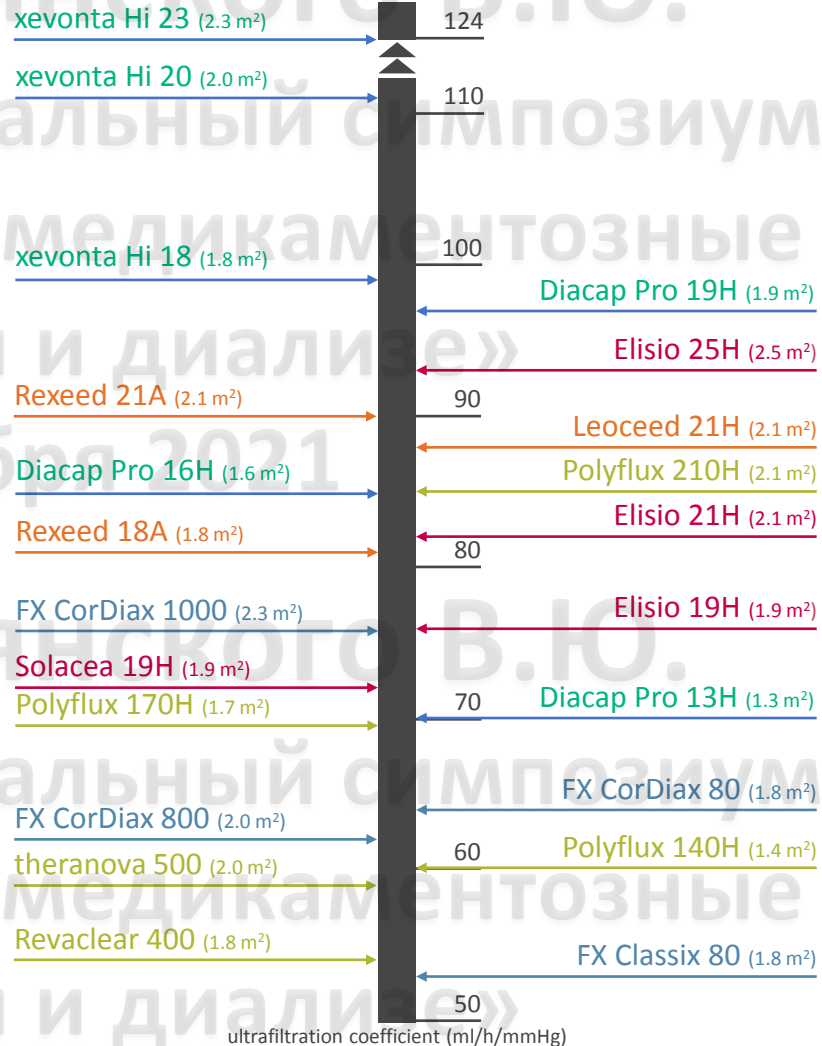
3. BAXTER

4. NIPRO

5. FRESenius

B. Braun предлагает два самых высокопоточных диализатора :

xevonta and Diacap Pro



45

ultrafiltration coefficient (ml/h/mmHg)

10 сентября 2021

B. Braun Melsungen AG

Выводы

1. Развитие диализных технологий позволяет говорить о том, что у нас появилась возможность существенно влиять на клиренс средних молекул до 15000 - 25000 Да
2. В условиях приближения к «идеальному диализатору» законы удаления связанные с распределением, межтканевым клиренсом их образованием, проницаемости мембраны и выбора потоков крови и диализата для средних молекул не менее актуальны как и для малых молекул
3. Вопрос оценки количественной дозы в клинической практике для высокопоточного диализа не решён

10 сентября 2021

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

Токсины, связанные с белком

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Удаление у здоровых

1. Это органические молекулы, имеющие ионные или гидрофобные характеристики и очень тесную связь с альбумином
2. Удаляются преимущественно в проксимальных канальцах **Organic Anion Transporters (OATs)**
3. Отдельное внимание в процессе образования токсинов этой группы - продукции кишечной микрофлоры

Токсины, связанные с белком: клиренс

- Среди этих токсинов есть 2 фракции: связанная с белком и несвязанная
- Если по молекулярному весу они относятся к веществам с малой молекулярной массой – то основной путь элиминации диффузия (вероятно за счет несвязанной с белком фракции)
- Концентрация несвязанной с белком фракции мала
- Возможно на клиренс во время диализа будет влиять скорость диссоциации с белком (можно ли на это повлиять?)
- Повышение КоА диализатора и скорости диализата имеет положительное влияние на клиренс веществ связанных с белком.

10 сентября 2021

Contribution of Residual Function to Removal of Protein-Bound Solutes in Hemodialysis

Ilian O. Marquez,* Shouieb Tambra,* Frank Y. Luo,* You Li,* Natalie S. Plummer,* Thomas H. Hostetter,[†] and Timothy W. Meyer*

Table 2. Solute clearances in hemodialysis patients

	% Protein Bound	K_d ml/min	K_d/K_{du}	K_r ml/min	K_r/K_{ru}	K_r/K_d	% Removal by Residual
Urea	—	227 ± 42	—	2.5 ± 1.9	—	0.01 ± 0.01	20 ± 13
PCS	95 ± 1.5	17 ± 5^a	0.08 ± 0.02	0.6 ± 0.6^a	0.25 ± 0.2	0.04 ± 0.05^a	34 ± 21^a
IS	94 ± 2^b	$23 \pm 8^{a,b}$	0.10 ± 0.03^b	$1.1 \pm 1.0^{a,b}$	0.54 ± 0.4^b	$0.06 \pm 0.05^{a,b}$	$43 \pm 24^{a,b}$
HIPP	$56 \pm 16^{b,c}$	$98 \pm 30^{a,b,c}$	$0.44 \pm 0.13^{b,c}$	$14 \pm 11^{a,b,c}$	$6.6 \pm 5.5^{b,c}$	$0.15 \pm 0.14^{a,b,c}$	$66 \pm 24^{a,b,c}$

K_d , clearance during dialysis; K_r , residual native kidney clearance; % removal by residual, the fraction of total weekly solute removal accomplished by residual function.

^a $P < 0.05$ versus urea.
^b $P < 0.05$ versus PCS.
^c $P < 0.05$ versus IS.

Проблема элиминации токсинов, связанных с белком во время процедуры диализа – не решена
 Остаточная функция вносит существенный вклад, в ряде случаев превышающий вклад диализа

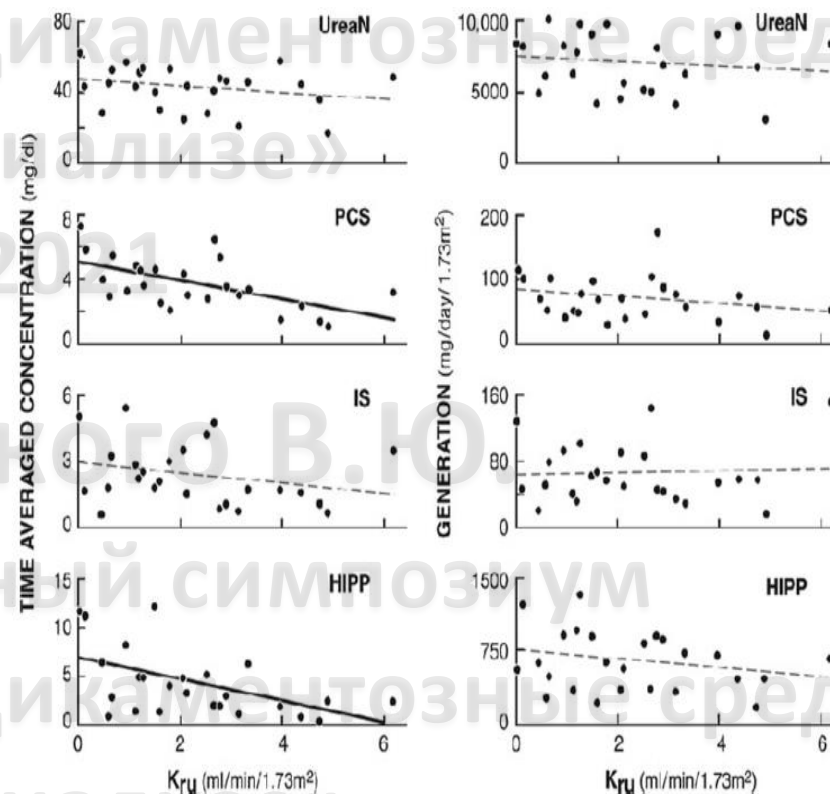




Figure 1. | Time-averaged plasma concentrations (left panel) and generation rates (right panel) for UreaN and the protein-bound solutes plotted against values for residual urea clearance (K_{ru}) in the 25 study subjects. Plasma levels declined significantly (bold lines) with increasing K_{ru} for PCS ($r^2 = 0.34$, $P < 0.01$) and HIPP ($r^2 = 0.25$, $P < 0.01$) but not for urea nitrogen (UreaN) or IS (dashed lines). Solute generation rates were highly variable among individual solutes but did not exhibit any significant relation to K_{ru} .

Review

Liposomes to Augment Dialysis in Preclinical Models: A Structured Review

Kevin Hart ^{1,*}, Martyn Harvey ², Mingtan Tang ³ , Zimei Wu ³  and Grant Cave ¹

¹ Intensive Care Unit, Hawkes Bay District Health Board, Hastings 9014, New Zealand; Grant.Cave@hbdhb.govt.nz

² Waikato Hospital Emergency Department, Waikato District Health Board, Hamilton 3240, New Zealand; martyn.harvey@waikatodhb.health.nz

³ Faculty of Medicine and Health Sciences, School of Pharmacy, University of Auckland, Auckland 1023, New Zealand; m.tang@auckland.ac.nz (M.T.); z.wu@auckland.ac.nz (Z.W.)

* Correspondence: Kevin.Hart@hbdhb.govt.nz

10 сентября 2021

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Review


Liposomes to Augment Dialysis in Preclinical Models: A Structured Review

Kevin Hart



Article

pH-Dependent Protein Binding Properties of Uremic Toxins In Vitro

Suguru Yamamoto ^{1,*} , Kenichi Sasahara ², Mio Domon ¹, Keiichi Yamaguchi ², Toru Ito ¹, Shin Goto ¹, Yuji Goto ²
and Ichiei Narita ¹

¹ Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan; mio.dmn@gmail.com (M.D.); itotoru.gt@gmail.com (T.I.); gotos@med.niigata-u.ac.jp (S.G.); naritai@med.niigata-u.ac.jp (I.N.)

² Institute for Protein Research, Osaka University, Yamadaoka 3-2, Suita, Osaka 565-0871, Japan; ksasahara@protein.osaka-u.ac.jp (K.S.); kyamaguchi@protein.osaka-u.ac.jp (K.Y.); gtyj8126@protein.osaka-u.ac.jp (Y.G.)

* Correspondence: yamamots@med.niigata-u.ac.jp; Tel.: +81-25-227-2200

Review

Liposomes to Augment Dialysis in Preclinical Models: A Structured Review

Kevin Hart



toxins



Article

pH-Dependent Protein Binding Properties of Uremic Toxins In Vitro






Sugur
and I

toxins



Article

An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients

Carmela Cosola ^{1,†} , Maria Teresa Rocchetti ^{2,†} , Ighli di Bari ¹, Paola Maria Acquaviva ¹, Valentina Maranzano ¹, Simone Corciulo ¹, Agostino Di Ciaula ³ , Domenica Maria Di Palo ³, Flavia Maria La Forgia ⁴, Sergio Fontana ⁴, Maria De Angelis ⁵ , Piero Portincasa ³  and Loreto Gesualdo ^{1,*}

10 сентября 2021

Review

Liposomes to Augment Dialysis in Preclinical Models: A Structured Review

Kevin Hart



Article

pH-Dependent Protein Binding Properties of Liposomes In Vitro

Sugur
and I



Article

An Innovative Synbiotic Formulation of Lactobacillus Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients

Carmela Cosola ^{1,†}, Maria Teresa Rocchetti ^{2,†}, Ighli di Bari ¹, Paola Maria Acquaviva ¹, Valentina Maranzano ¹,
Simone Corciulo ¹, Agostino Di Ciaula ³, Domenica Maria Di Palo ³, Flavia Maria La Forgia ⁴, Sergio Fontana ⁴,
Maria De Angelis ⁵, Piero Portincasa ³ and Loreto Gesualdo ^{1,*}










Journal of
Clinical Medicine



Article

Ketoanalogs' Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxins Serum Levels in Chronic Kidney Disease (Medika2 Study)

Maria Teresa Rocchetti ^{1,*}, Biagio Raffaele Di Iorio ^{2,†}, Mirco Vacca ³, Carmela Cosola ¹,
Stefania Marzocco ⁴, Ighli di Bari ¹, Francesco Maria Calabrese ³, Roberto Ciarcia ⁵, Maria De Angelis ³
and Loreto Gesualdo ¹

10 сентября 2021

Review

Liposomes to Augment Dialysis in Preclinical Models: A Structured Review

Kevin Hart



Article



pH-Dependent Protein Binding Properties of Liposomes in Vitro

Sugur
and I



Article

An Innovative Synbiotic of Indoxyl Sulfate, Small Molecule Adsorbents, and Probiotics for Gastrointestinal Symptom Management in Stage IIIb-IV CKD Patients

Carmela Cosola ^{1,†} , Maria Teresa Rocca ¹,
Simone Corciulo ¹, Agostino Di Ciaula ¹,
Maria De Angelis ⁵ , Piero Portincasa ³



Journal of
Clinical Medicine



Article

Ketoanalog's Effects on Intestinal Microbiota Modulation and Uremic Toxin Serum Levels in Chronic Kidney Disease



Original Article

Yonsei Med J 2021 Jan;62(1):41-49
<https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.1.41>

Yonsei Medical Journal
YMJ

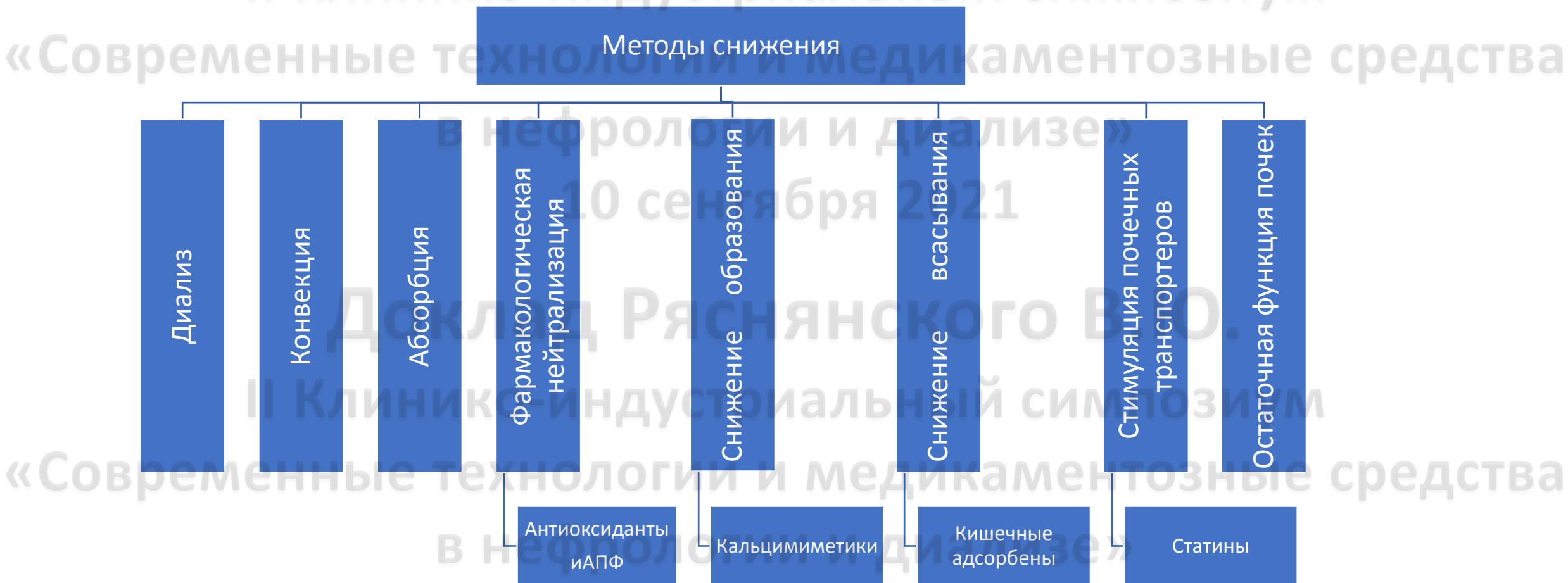
pISSN: 0513-5796 • eISSN: 1976-2437

Comparison of Different Types of Oral Adsorbent Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Multicenter, Randomized, Phase IV Clinical Trial

Youn Kyung Kee¹, Sang Youb Han², Duk-Hee Kang³, Jung Woo Noh⁴,
Kyung Hwan Jeong⁵, Gheun-Ho Kim⁶, Yang Wook Kim⁷, and Beom Seok Kim⁸

10 сентября 2021

Мы понимаем, что воспроизвести все почечные механизмы элиминации уремических токсинов диализом невозможно, значит нужен комплексный подход



10 сентября 2021

Доклад Ряснянского В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Вместо заключения

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе»

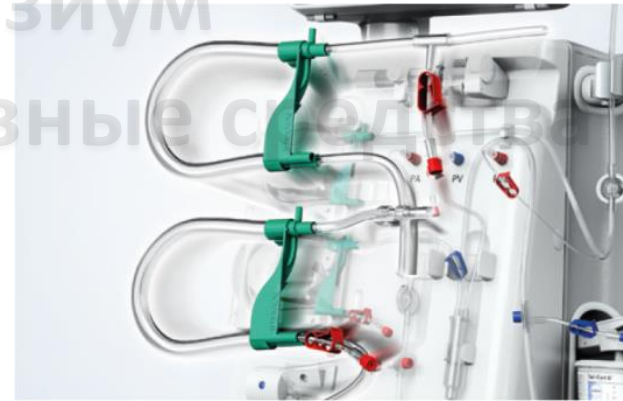
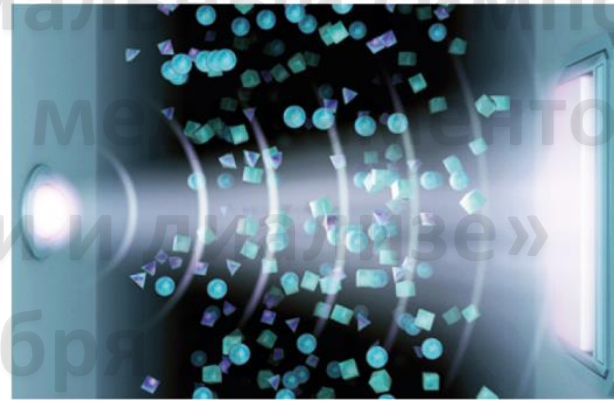
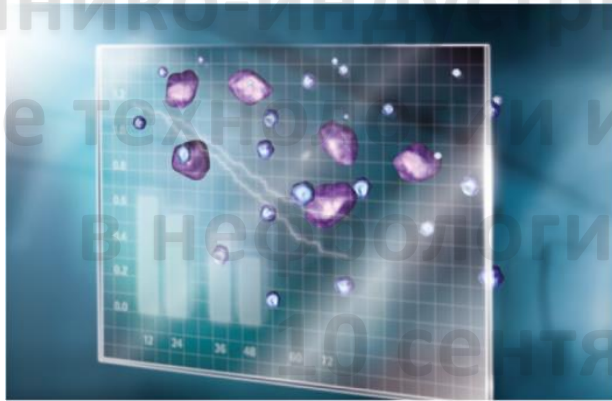
10 сентября 2021

Идеальный диализ

разделы	№	Показателя	Возможности диализа
Контроль токсинов	1	Удаление малых молекул	+++
	2	Удаление средних молекул	++
	3	Корректируемая анемия	++
	4	Удовлетворительный баланс фосфатов	+
	5	Удовлетворительное питание	++
	6	Снижение воспалительной реакции	++
Контроль жидкости и гемодинамики	1	Контроль АД без медикаментов	+
	2	Отсутствие интрадиализной гипотонии	+
	3	Сохранность остаточной функции почек	-
Удовлетворённость пациента	1	Улучшение симптоматики и самочувствия	++
	2	Режим диализа удовлетворяет пациента	+
	3	Комплайентность	+

DIALOG IQ

- МЫСЛИ ПО НОВОМУ



Гемодинамическая стабильность

- bioLogic fusion
- Относительный объем крови
- насыщение кислородом
- Интеллектуальное измерение артериального давления
- 6 независимых профилей

xevonta / HDF

- Эффективное удаление
- Превосходное сохранение

Доза диализа

- Adimea
- SNCO

Безопасность и удобство

- DiaStream iQ
- NEXADIA
- Быстрая подготовка
- Дружелюбный интерфейс
- Скринсейвер
- Датчик утечки

Dialog iQ – интеллектуальная система, бросающая вызов традициям



Спасибо за внимание

Владимир Ряснянский

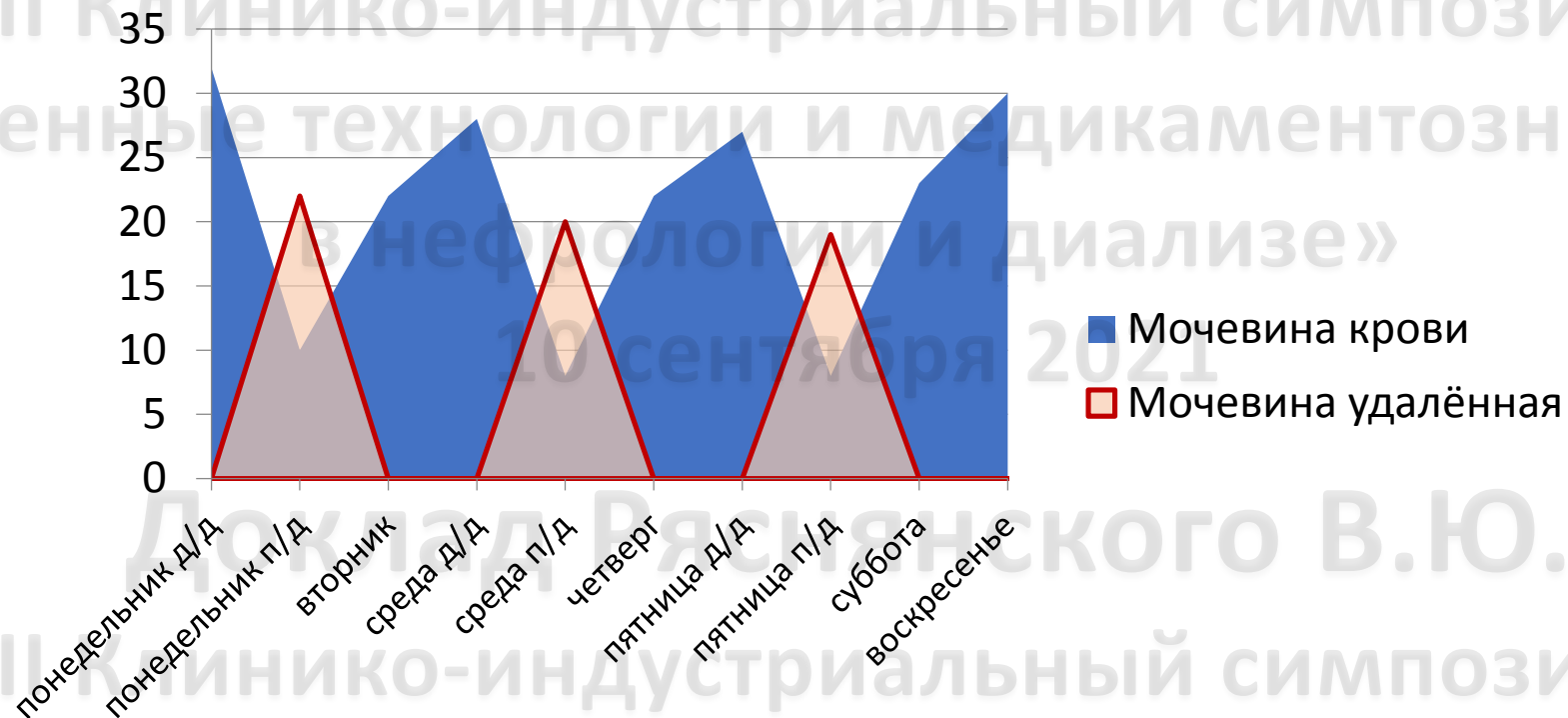
Медицинский директор группы компаний «НефроМед»

10 сентября 2021

Адекватная доза диализа (расширенные требования)

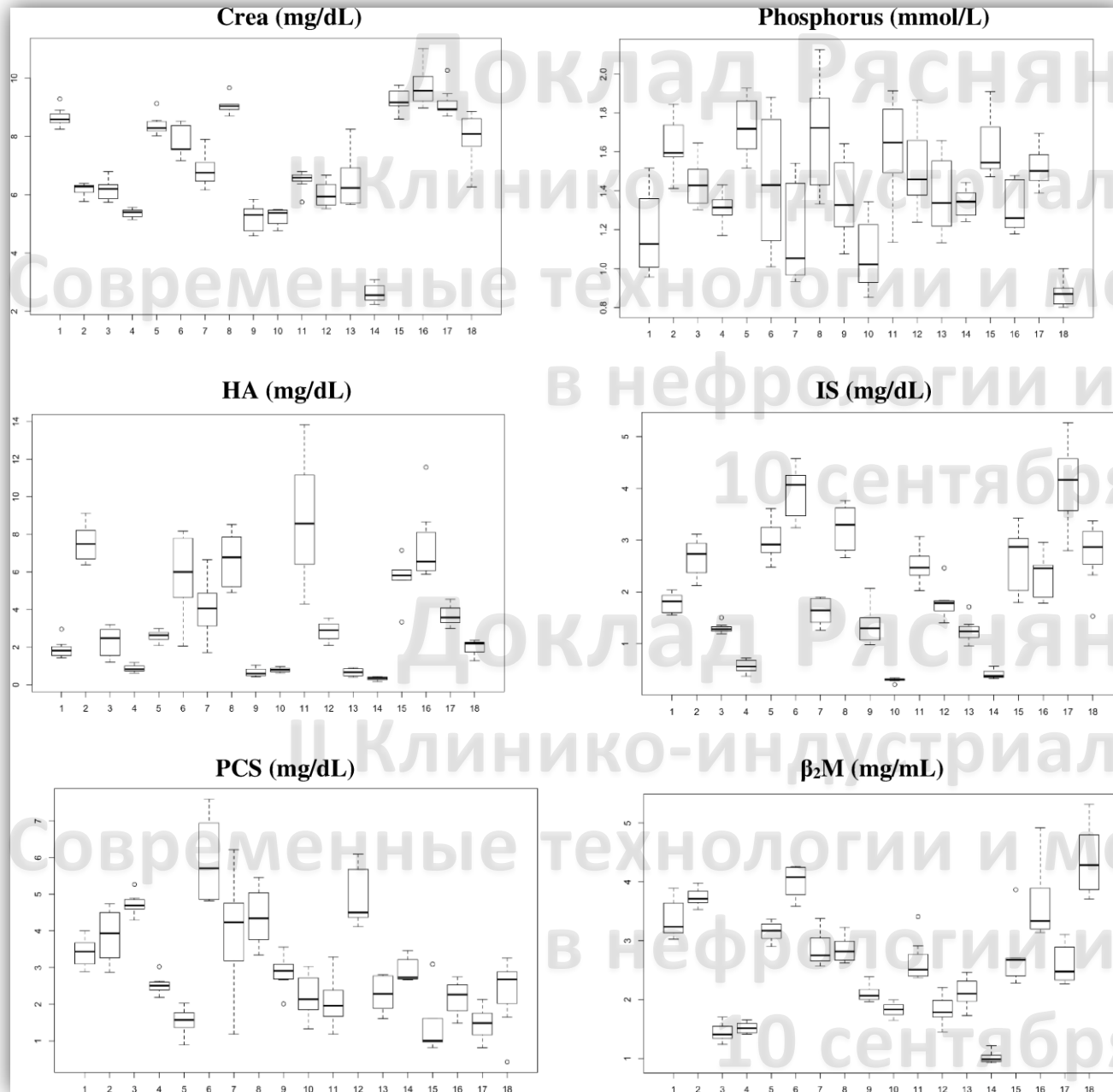
- Не меньше 3-х раз в неделю
- Время диализа не меньше 4 часов (12 в неделю)
- $eKt/V \geq 1.3$
- Ультрачистый диализат
- Высокопоточный диализатор
- Скорость кровотока по фистуле > 300 (350) мл/мин
- УФ ≤ 13 мл/час/кг
- Хорошая переносимость процедуры
- Учёт особенностей пациента (возраст, остаточная функция почек)

Схема накопления и удаления мочевины при 3-х разовом диализе



- Удалённая мочевина в идеале должна соответствовать объёму ее генерации
- Зная объем потребления белка можно достоверно определить объем генерации мочевины
- Зная объем генерации мочевины можно рассчитать необходимые параметры диализа

Вариабельность продуктов ретенции при ХБП между разными пациентами



Логическое свидетельство о
необходимости индивидуального
подхода к терапии

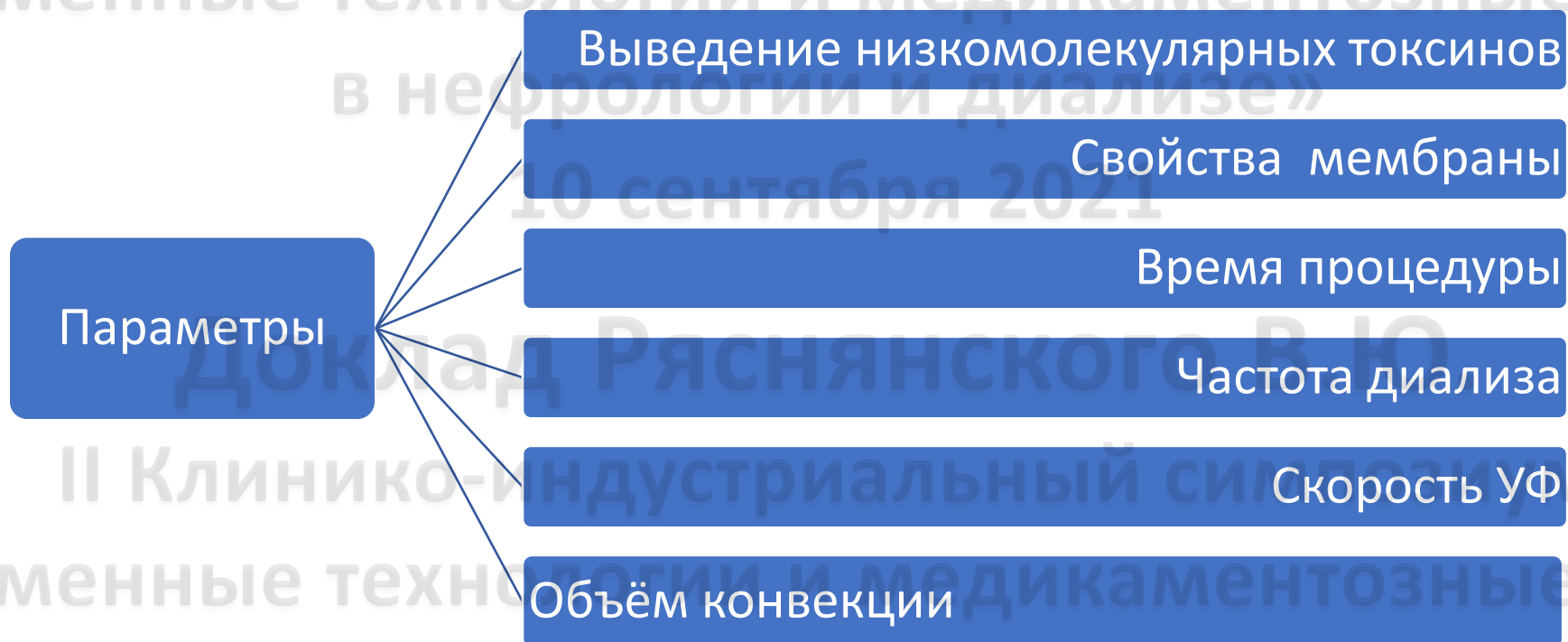
Концепции оценки дозы диализа

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021



II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства

в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Доза диализа.

Доза 1

V очищенный от мочевины = $0,8 \times V$ распределения

мочевины

$$K \cdot t / V = 0,8$$

Доза 2

V очищенный от мочевины = V распределения мочевины

$$K \cdot t / V = 1$$

Доза 3

V очищенный от мочевины = $1,2 \times V$ распределения

мочевины

$$K \cdot t / V = 1,2$$

Объём
 U_r до
диализа

80%

Объём
 U_r до
диализа

100%

Объём
 U_r до
диализа

120%