

Доклад Герасимчука Р.П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
Кому и зачем нужны высокопроницаемые
30 мая- 01 июня 2019 г.
мембраны?

Доклад Герасимчука Р.П.

Герасимчук Р.П.

СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ

При поддержке компании «Бакстер»

30 мая- 01 июня 2019 г.

Проблема отдаленных результатов диализной терапии

- Сердечно-сосудистая смертность в 20-30 раз выше чем в общей популяции (в группе моложе 35 лет - более 100 раз)

Foley RN et al. J Am Soc Nephrol. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23. Review

- Относительно низкий уровень общей выживаемости, сопоставимый со средними значениями при онкозаболеваниях

Nordio M et al. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. Am J Kidney Dis. 2012 Jun;59(6):819-28

- Отдаленные осложнения диализной терапии (диализный амилоидоз, автономная нейропатия, минеральные и костные нарушения...)

30 мая - 01 июня 2019 г.

Уремические токсины - 2019



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

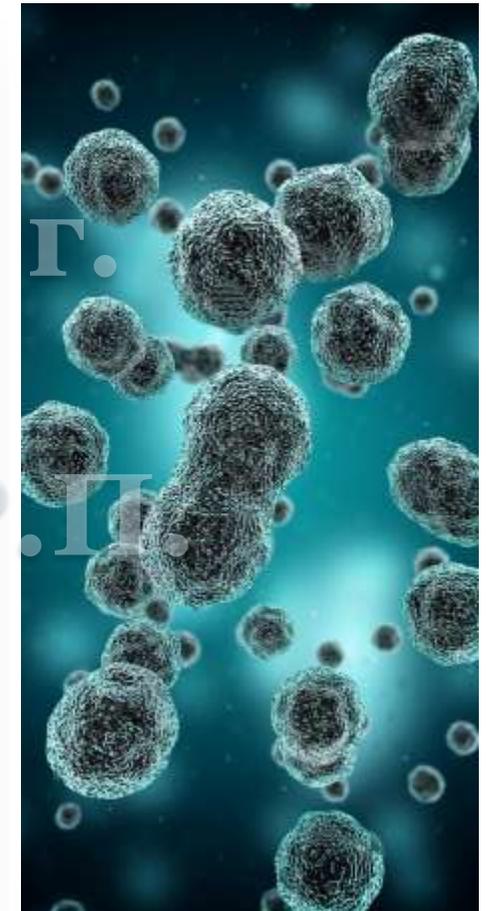
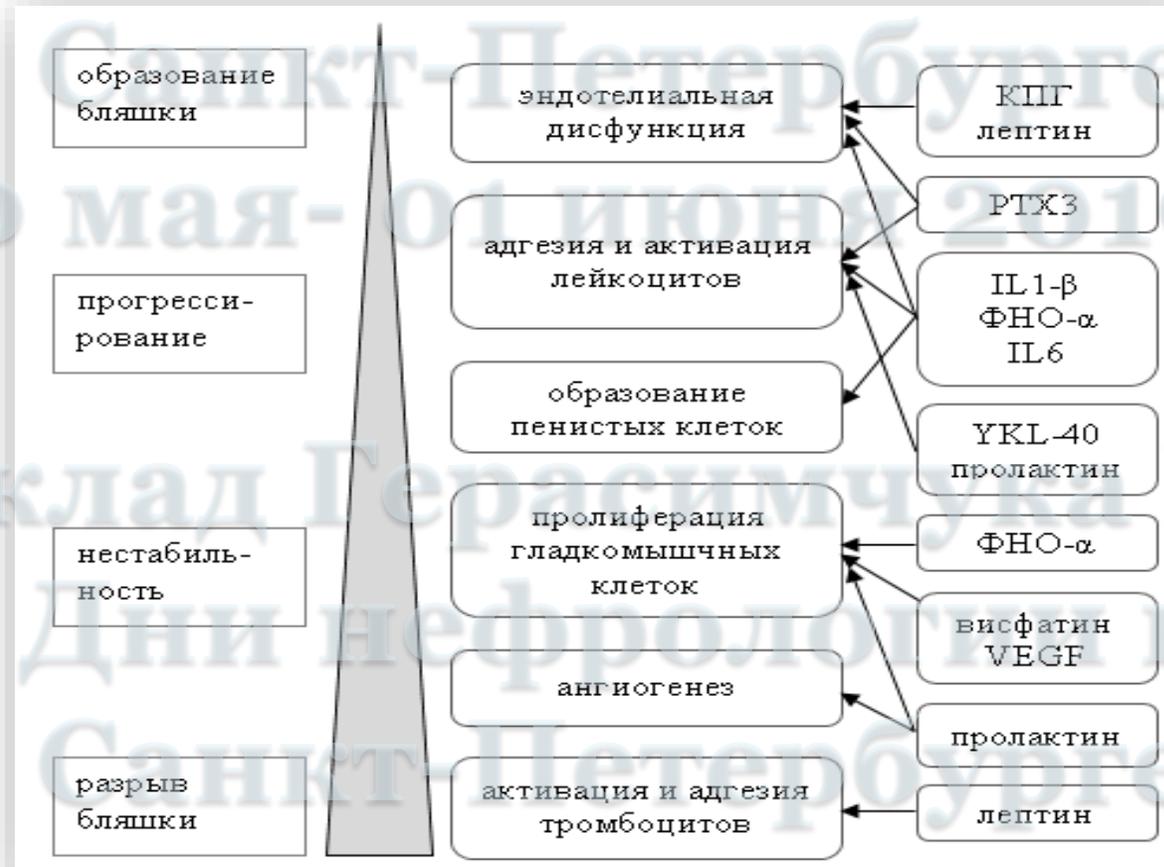
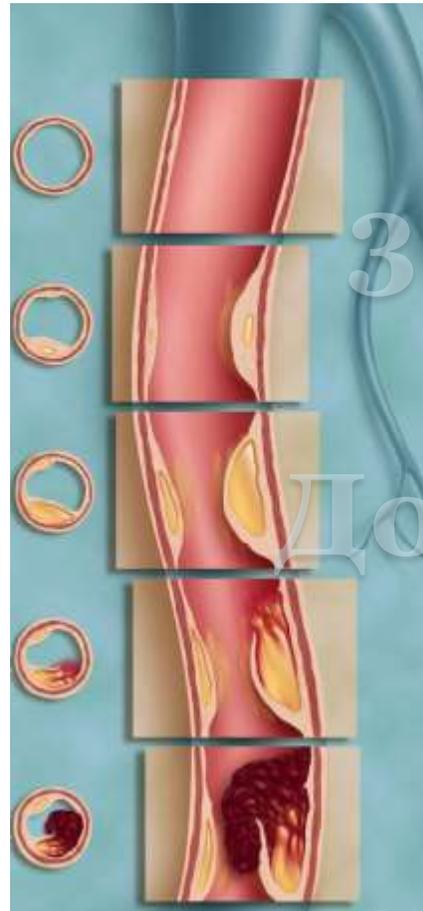
Solutes in database	130
Solutes by class	67 (51.54%); Water-soluble 33 (25.38%); Protein-bound 30 (23.08%); Middle molecule
Protein-bound solutes above/below 500 Dalton	25 (75.76%); Below 500 Dalton 8 (24.24%); Above 500 Dalton
Total study count	442
CN study count	172 (1.32 per solute)
CU study count	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
Grand mean	1.50 (+/-0.50) (1.10-2.40) mg/L
ANOVA	F(1,45) = 24.87, p=0.00: Significant difference
Dispersion	L:1.10, M:1.50, H:2.40 : A - (Minimal scatter:

Средне- и высокомолекулярные уремические токсины

молекула	МВ, кДа	биологическая роль в норме	кратность повышения
цитокины			
интерлейкины IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНО- α	18-28	провоспалительная	2-5
иммунно-опосредованные белки			
растворимый рецептор ФНО -1 и -2	17-30	ограничивает активность ФНО- α	3-10
пентраксин-3	40	активация комплемента, активность макрофагов	2-7
YKL-40 (CHI3L1)	40	локальный воспалительный ответ	2-5
β -следовой протеин	26	активирует простаноиды	> 35
фактор комплемента D	24	альтернативный путь	4-17
адипокины			
адипонектин	30	регуляция глюкозы и окисления жирных кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангиогенез и пролиферация эндотелия	3-6
лептин	16	регуляция аппетита и запасов энергии	3-4
факторы роста			
сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	34	пролиферация эндотелия, миграция и дифференциация	2
FGF-2	18	ангиогенез	5-20
FGF-23	32	обмен фосфатов	> 200
гормоны и другие			
пролактин	23	разнообразная	2-4
конечные продукты гликирования	< 1-70	неизвестна	2-20

Среднемолекулярные токсины и прогрессирование атеросклероза



Другие известные эффекты среднемолекулярных ТОКСИНОВ

- Ремоделирование миокарда и мышечной оболочки стенки артерий (FGF-2, FGF-23, медиаторы воспаления)
- Дисфункция лимфоцитов, иммунодефицит (соотношение легких цепей Ig и медиаторов воспаления)
- Нарушение состояния питания (лептин, адипонектин, провоспалительные цитокины)
- МИА – синдром?

B2-микроглобулин

- (11,8 кДа) – основной антиген гистосовместимости, в большом количестве представлен в лимфоцитах, которыми в основном продуцируется
- У диализных пациентов концентрация повышена в 10-25 раз, что в условиях контакта с коллагеном на фоне оксидативного стресса и хронического воспаления приводит к полимеризации и образованию амилоидных волокон
 - Клинические проявления диализного АН-амилоидоза: синдром карпального канала, амилоидная артропатия, костные кисты



Связан с твердыми исходами с лучшими результатами при значениях $< 27,5$ мг/л в НЕМО-study и $< 32,2$ мг/л в японском когортном исследовании (маркер удаления среднемолекулярных токсинов)



Направления более активного снижения концентрации уремических токсинов

Сохранение остаточной функции почек

- Выбор метода (домашние варианты диализа)
 - ПД
 - Частый короткий гемодиализ
 - Ночной гемодиализ
 - Носимая искусственная почка
- Нефропротективная терапия
- Контроль диеты по Na и суточного баланса жидкости

Снижение образования в кишечнике

- Пребиотики (резистентный крахмал) – *св. индоксил сульфат*
- Пробиотики (линекс, бифидобактерин) – *индоксил сульфат, гомоцистеин*
- Синбиотики (бифидо-, лактобактерии + галакто-олигосахариды) – *p-крезол*
- Сорбенты (AST120) - *индоксил сульфат*

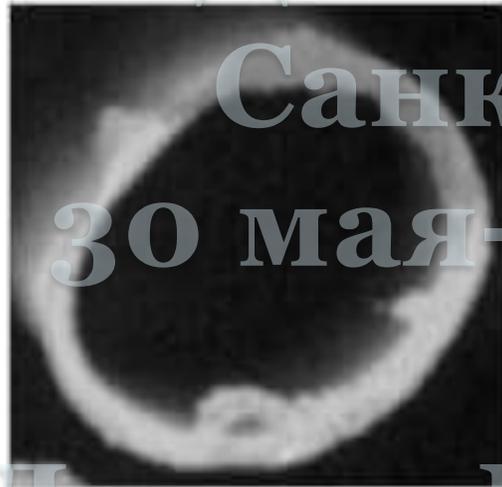
Экстракорпоральное выведение

- Высокопоточный диализ с высокопроницаемыми мембранами
- Гемодиафильтрация
- Адсорбирующие мембраны
- Интенсификация диализа
 - Частый
 - Длительный

30 мая - 01 июня 2019 г.

Эволюция мембран (прошлый век)

ГД



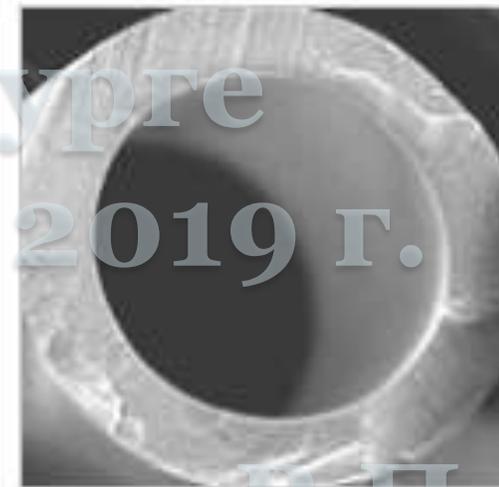
Натуральный или
синтетический полимер
Гидрофильный
Низкая проницаемость
(КУФ < 20 мл/мм рт.ст/ч)
Стенка 5-15 мкм
Для ДИФФУЗИИ

ГФ



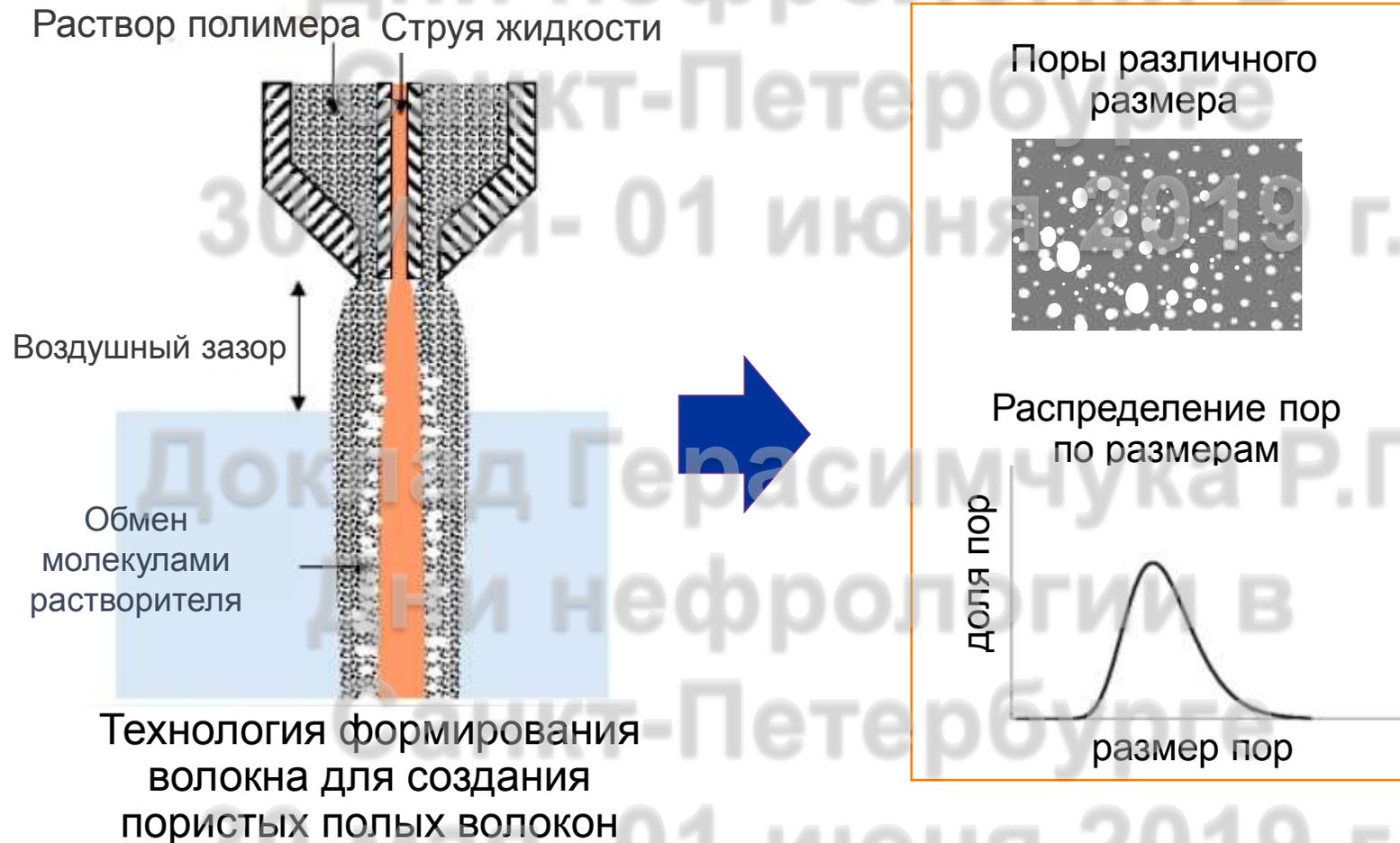
Синтетический полимер
Гидрофобный
Высокая проницаемость
(КУФ > 40 мл/мм рт.ст/ч)
Стенка 75-100 мкм
Для КОНВЕКЦИИ

ГДФ



Синтетический полимер
Смешанные свойства
Средняя и высокая
проницаемость
(КУФ > 20 мл/мм рт.ст/ч)
Стенка 30 мкм
Комбинация Д. и К.

Способ формирования волокон обеспечивает создание пор различного размера

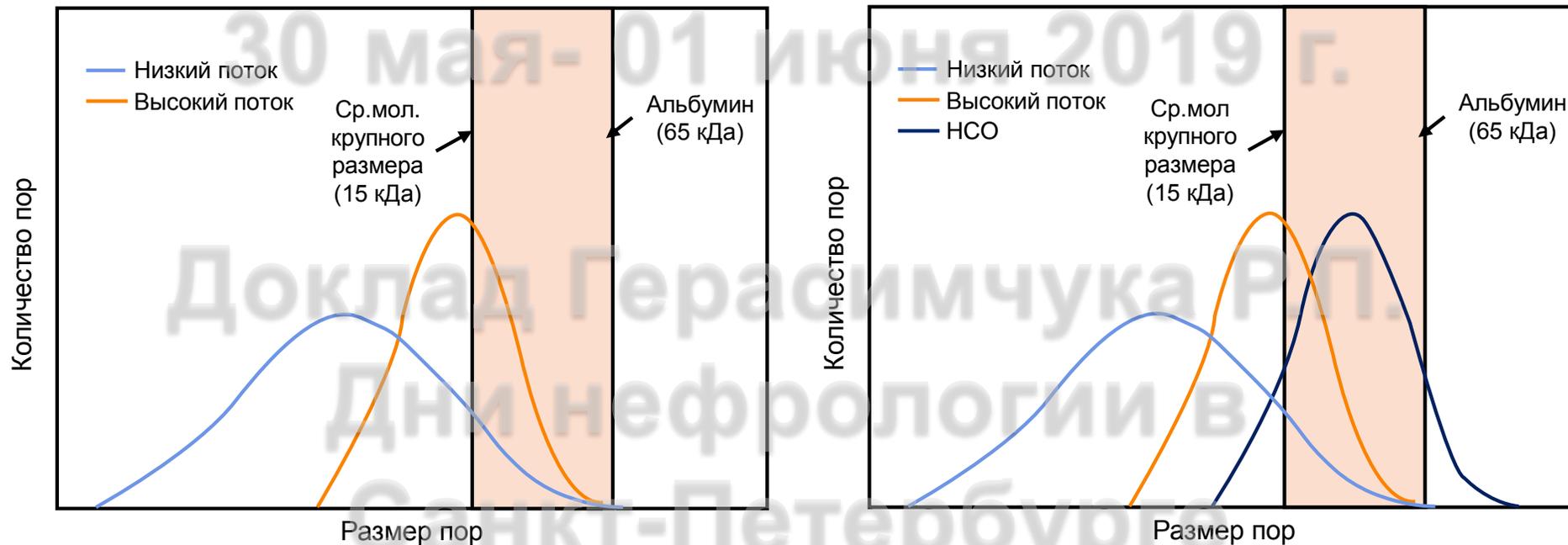


Распределение размеров пор:

НИЗКОПОТОЧНЫЙ...

ВЫСОКОПОТОЧНЫЙ...

ВЫСОКАЯ ТОЧКА ОТСЕЧЕНИЯ...



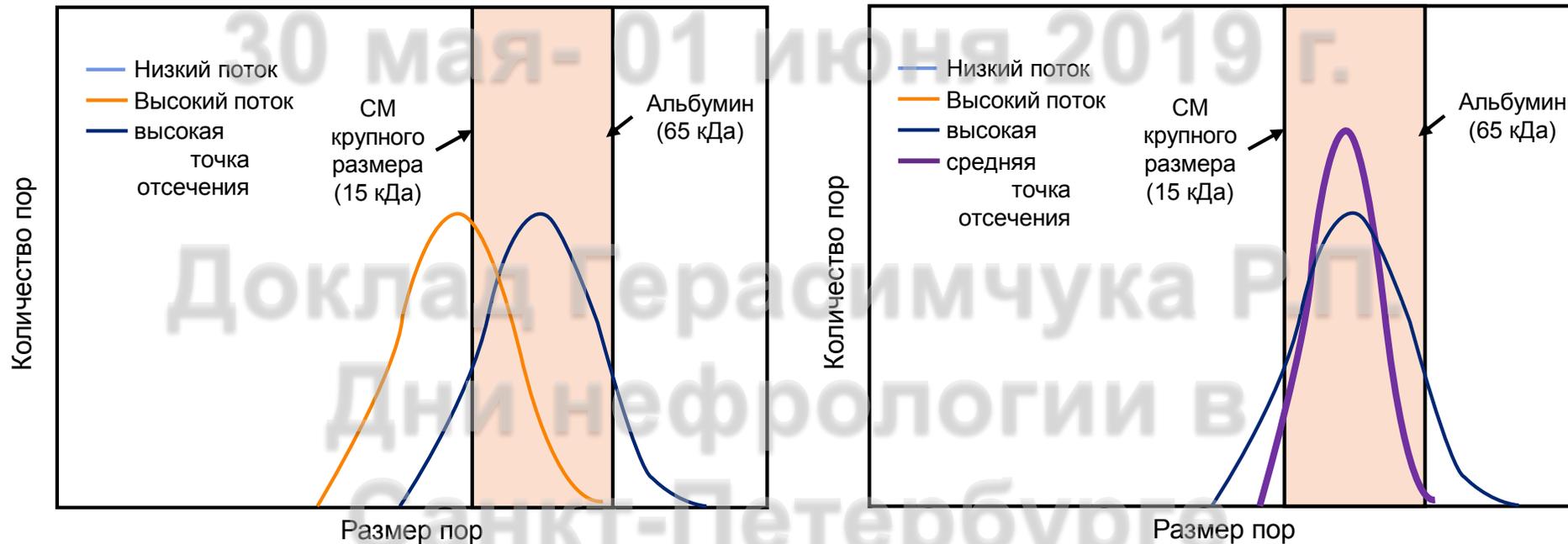
Распределение размеров пор:

НИЗКОПОТОЧНЫЙ...

ВЫСОКОПОТОЧНЫЙ...

высокая точка отсечения...

средняя точка отсечения



30 мая - 01 июня 2019 г.

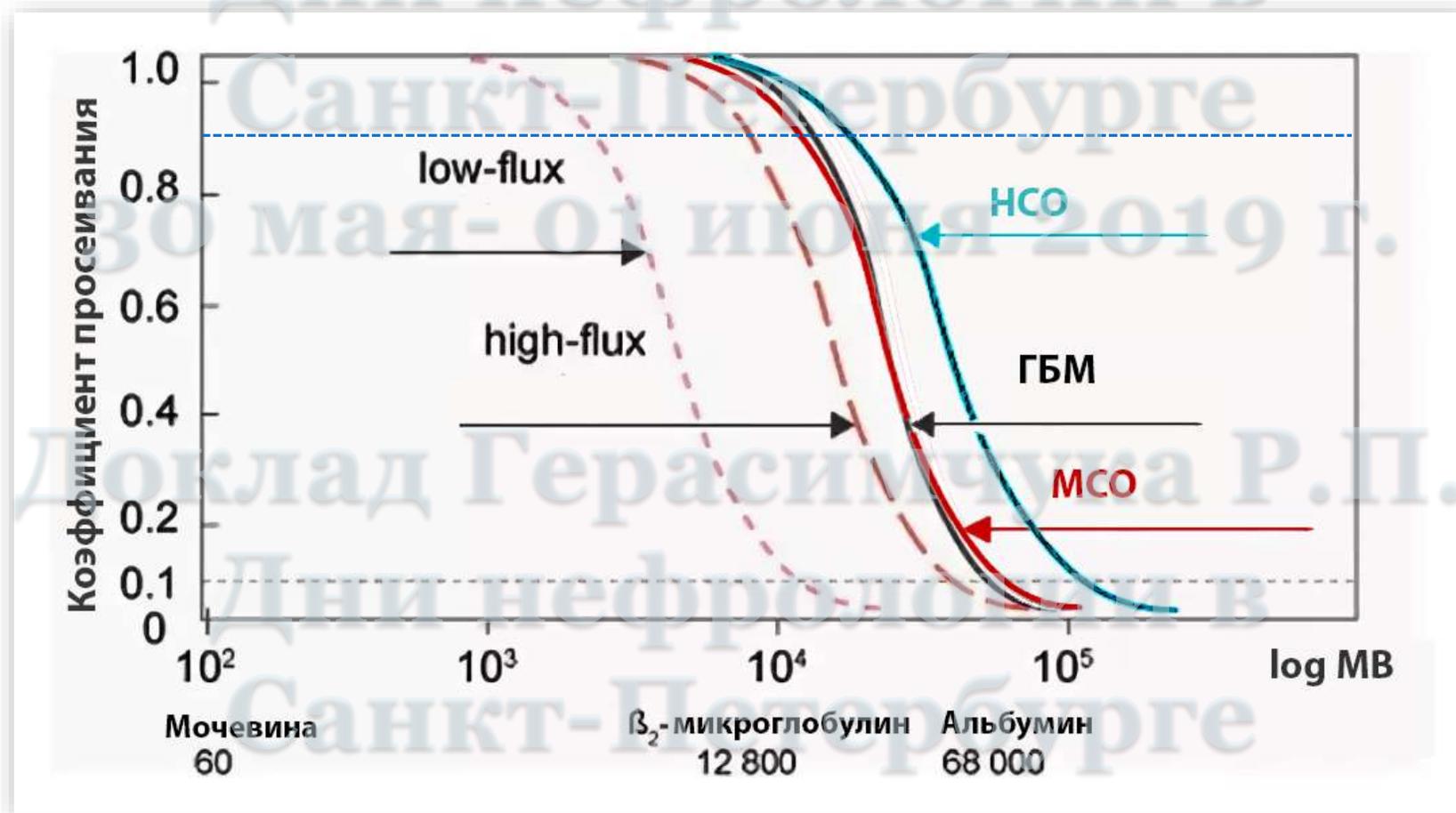
Классификация диализаторов в Японии

2006-15	2016
<p>1. Капиллярные диализаторы (ГД) Клиренс -B2MG</p> <p>Тип 1: <10</p> <p>Тип 2: <10, <30</p> <p>Тип 3: <30, <49</p> <p>Тип 4: <50, <70</p> <p>Тип 5: >70</p> <p>2. Пластинчатые диализаторы (ГД)</p> <p>3. Гемодиафильтры (только для ГДФ)</p>	<p>1. Капиллярные диализаторы (ГД) Тип 1: клиренс-B2MG <70 (в предш. 1-4)</p> <ul style="list-style-type: none">• Тип 1a: коэф прос альбумина <0.03• Тип 1b: коэф прос альбумина >0.03 <p>Тип 2: клиренс-B2MG >70 (в предш. 5)</p> <ul style="list-style-type: none">• Тип 2a: коэф прос альбумина <0.03• Тип 2b: коэф прос альбумина >0.03 Тип-S <p>2. Пластинчатые диализаторы (ГД)</p> <p>3. Фильтры для продленного диализа</p> <p>4. Гемодиафильтры (только для ГДФ)</p>

Классификация C.Ronco

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

Кривые просеивания для разных типов мембран в сравнении с ГБМ



Внутренний диаметр мембраны THERANOVA уменьшен, для увеличения внутренней фильтрации и удаления крупных средних молекул

Геометрия мембраны

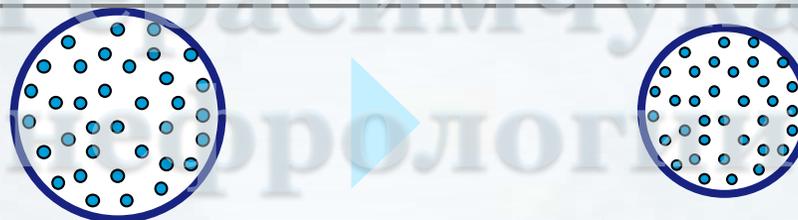
Высокопоточная
REVACLEAR

С увеличенной проницаемостью
для средних и крупных средних
молекул THERANOVA

Меньший
внутренний
диаметр и
уменьшенная
толщина стенки



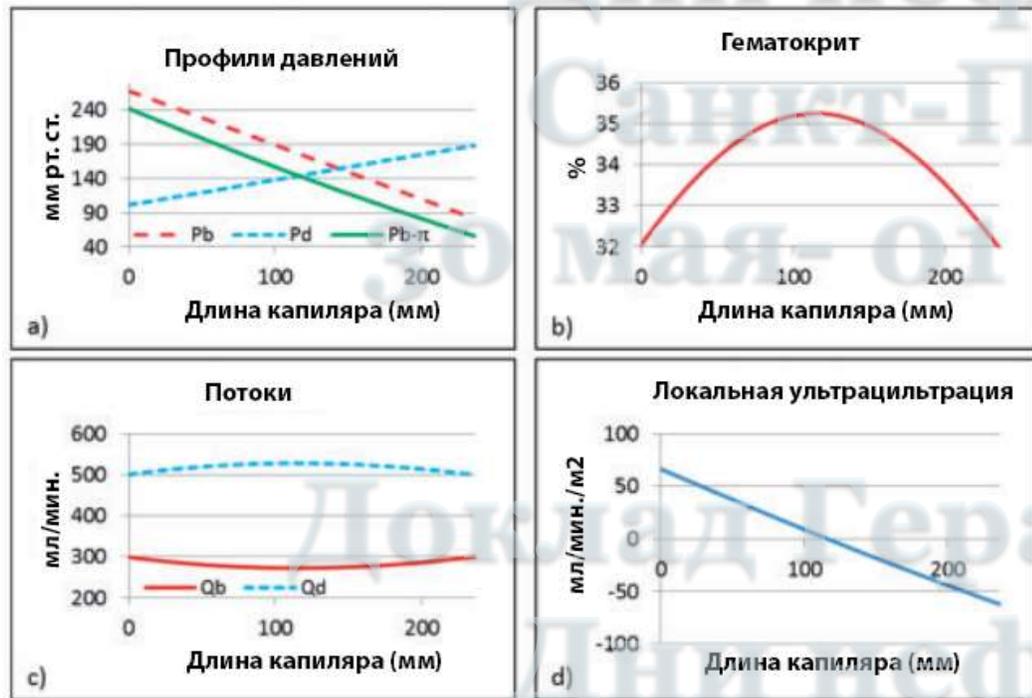
Более высокая
плотность упаковки
для лучшего
распределения
диализата



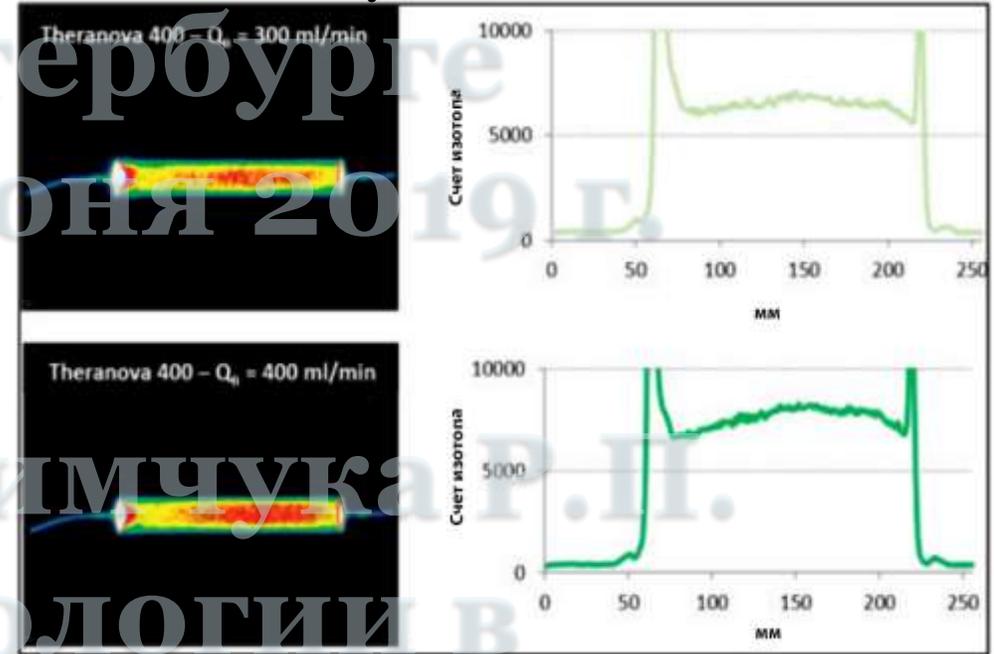
Улучшенная
ундуляция



Обратная фильтрация при расширенном ГД - УФ транспорт средне- и высокомолекулярных веществ



Изотопная визуализация

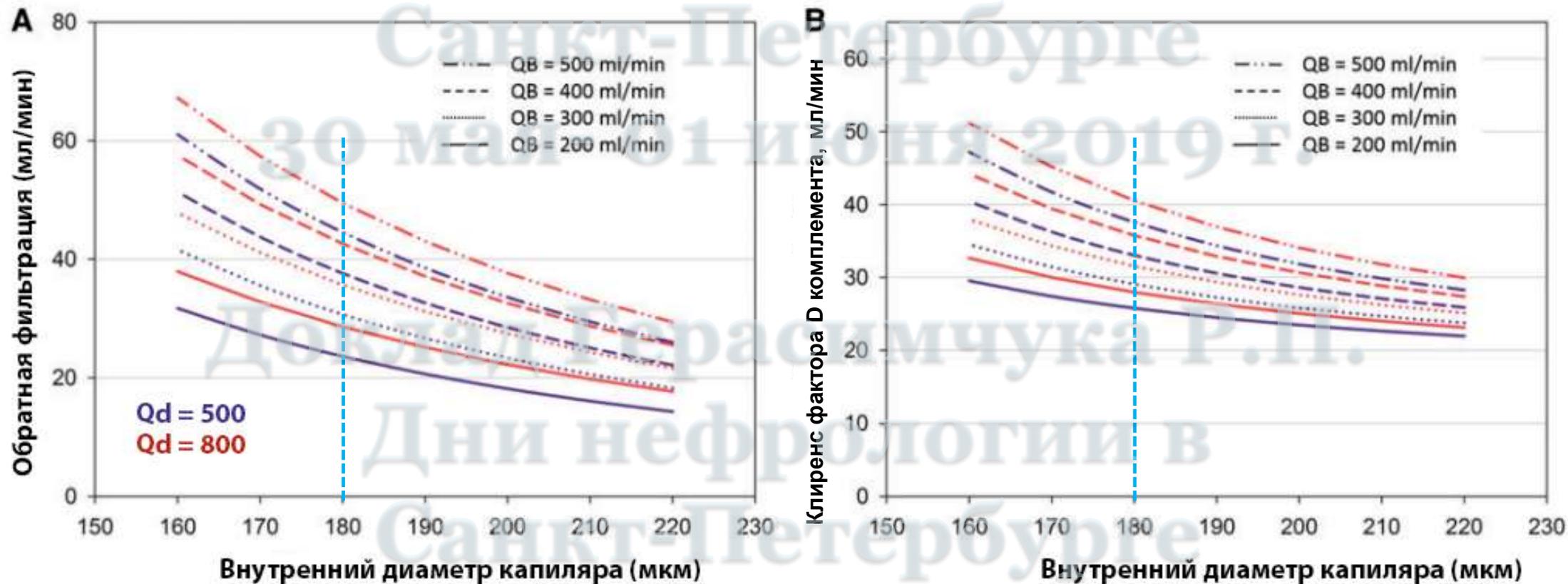


Скорость обратной фильтрации (мл/ч) при потоке диализата 500 мл/мин

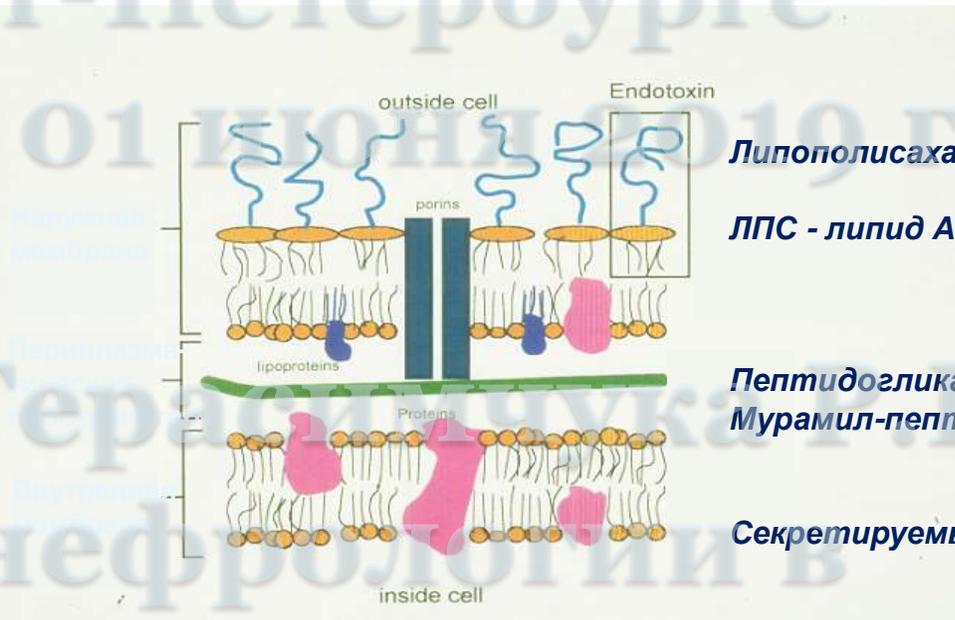
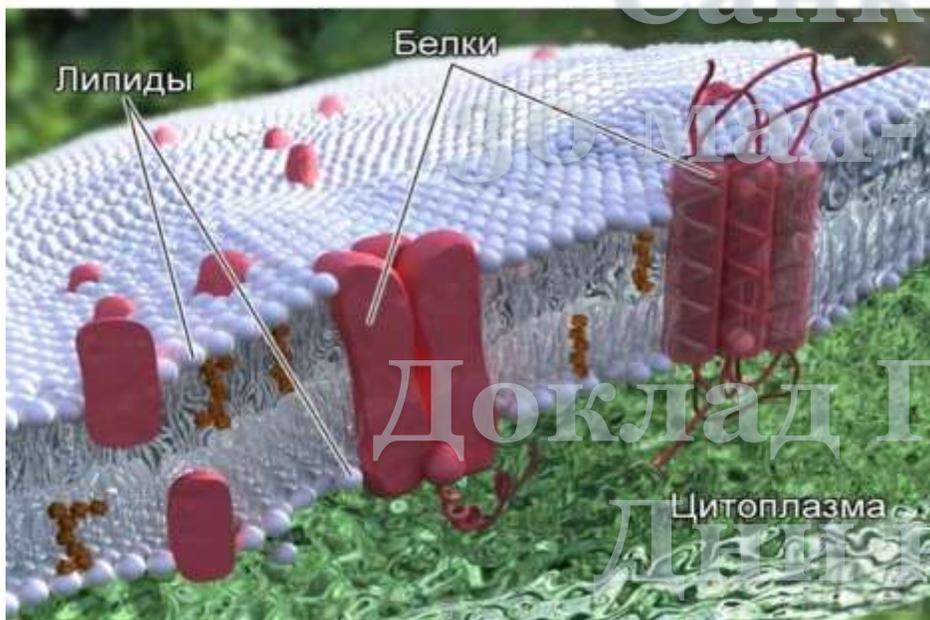
	Скорость кровотока, мл/мин	
	300	400
Theranova 400	1 661	1 911
Theranova 500	1 864	1 978

Обратная фильтрация при расширенном ГД

Зависимость от скоростей кровотока и потока диализата



Бактериальные эндотоксины

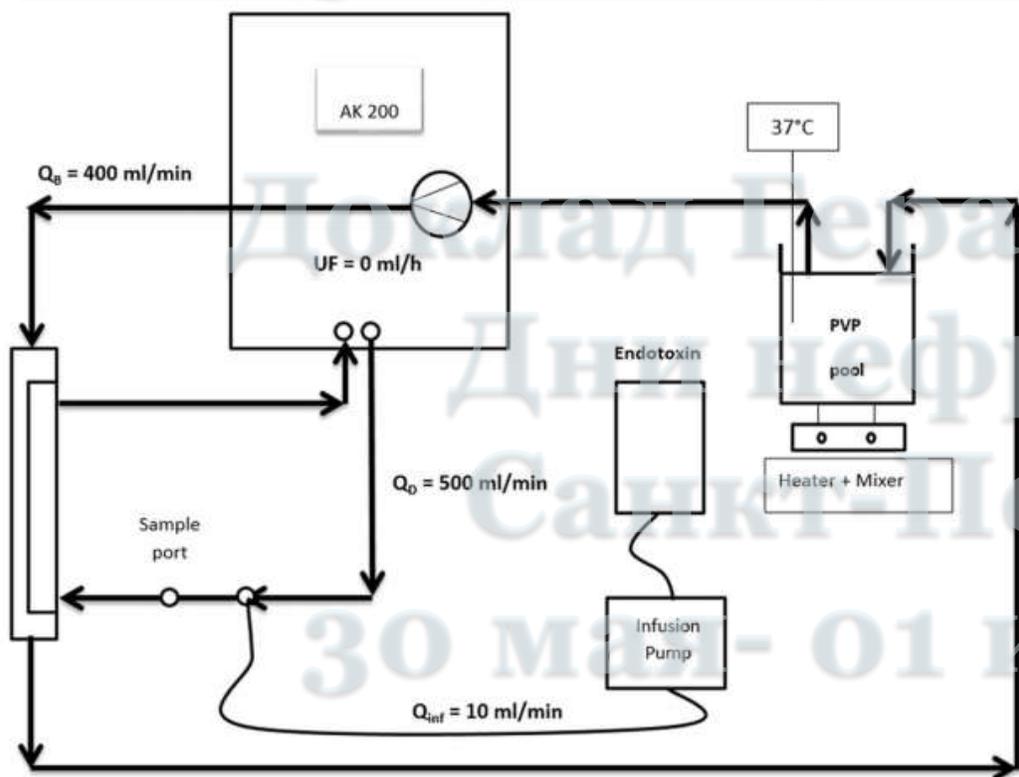


- Липополисахариды (ЛПС) > 100kDa
- ЛПС - липид А
- Пептидогликаны > 20 kDa
- Мурамил-пептиды < 5 kDa
- Секретируемый экзотоксин А 71 kDa

Санкт-Петербург
30 мая- 01 июня 2019 г.

Проницаемость для эндотоксина. Сравнение мембран

Диализатор	Тип мембраны	Мембрана, полимер	Площадь мембраны, м ²	КУФ (мл/ч/мм рт.ст.)	Радиус пор (нм)
Polyflux 17 L	Низкопоточная	PAES PVP PA	1.7	12.5	3.1 ± 0.2
Revaclear 400	Высокопоточная	PAES PVP	1.8	54.0	3.9 ± 0.1
Theranova 400	MCO	PAES PVP	1.7	48.0	5.0 ± 0.1
Theralite 2100	HCO	PAES PVP	2.1	52.0	10.0 ± 0.2



PAES – полиарилэфирсульфон, PVP – поливинилпирролидон (LUVITEC®), PA – полиамид

Заполнение контура крови =>
 Заполнение контура диализата =>
 Замена контура крови на плазму (адгезия белков на мембране)
 => Промывка ФР =>
 Замена контура крови на раствор PVP (имитация вязкости крови) =>
 Диализ с инфузией эндотоксина (лизат бактерий)
 ($Q_b=400$ мл/мин, $Q_d=500$ мл/мин)

Проницаемость для эндотоксина.

Данные LAL тестов

Эндотоксин – разрушенные (20 мин 95°C) культуры клеток *Pseudomonas aeruginosa* ($5 \cdot 10^{10}$ КОЕ/мл) и *Pelomonas saccharophila* ($3,3 \cdot 10^{10}$ КОЕ/мл), смешанные в равных пропорциях по активности эндотоксина, с последующей мембранной фильтрацией (0,45 μ m) и разбавлением ультрачистым диализирующим раствором до активности 200 ЕЭ/мл

Логарифмическое значение задержки эндотоксина

$$LRV = \log_{10} \frac{\text{Endotoxin} \frac{\text{Dialysate}_5 + \text{Dialysate}_{55}}{2}}{\text{Endotoxin PVP}_{post}}$$

Тип	LRV	Кратность снижения
низкопоточная	3.16 ± 0.29	1445
высокопоточная	3.29 ± 0.46	1950
со средней точкой отсечения	3.21 ± 0.28	1622
с высокой точкой отсечения	3.09 ± 0.50	1230

Расширенный гемодиализ

1. Мембрана с характеристиками просеивания, близкими к ГБМ
2. Значимая обратная фильтрация, обеспечивающая конвекционные клиренсы
3. Значимая задержка бактериальных эндотоксинов преимущественно за счет абсорбции



Увеличение возможностей выведения среднемолекулярных (в том числе крупных) токсинов в рамках стандартной процедуры высокопоточного гемодиализа с использованием диализатора Theranova (МСО)

Клиренс малых молекул при использовании THERANOVA аналогичный или выше в сравнении с высокопоточным ГД и ГДФ

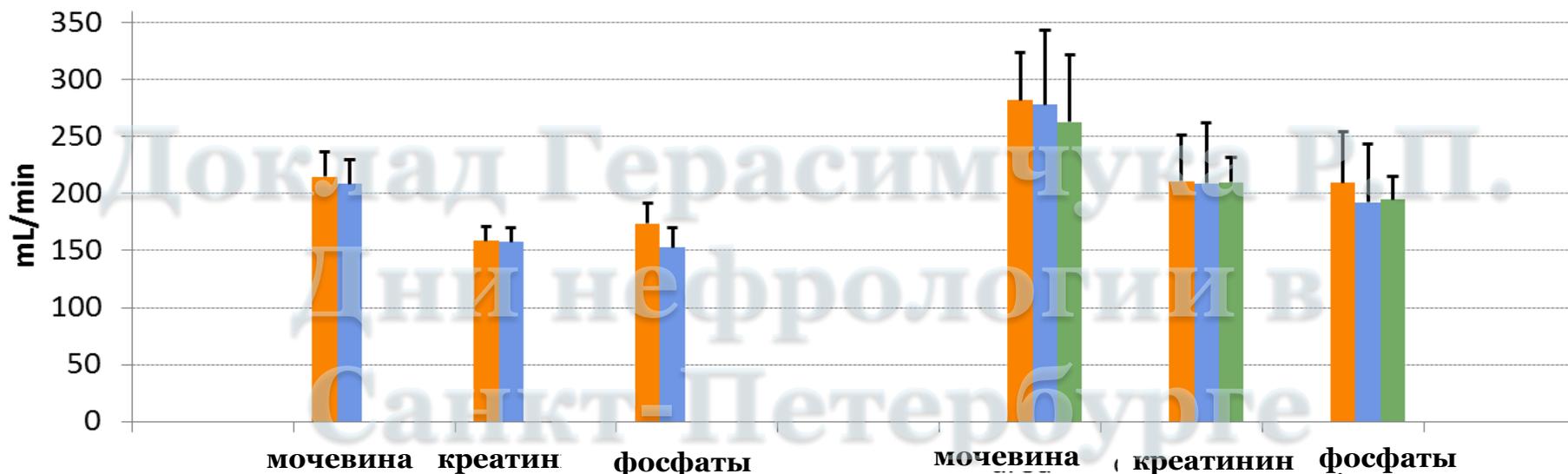
Общий клиренс

■ ГД THERANOVA 400 ■ ГД ■ ГДФ

\$ p < 0,01 pГД vs высокопоточный ГД
§ p < 0,05 pГД vs ГДФ

NCT02377570
Q_B = 301 ± 22 мл/мин, T = 4,0 ч

NCT02377622
Q_B = 400 мл/мин, T = 4,4 ± 0,3 ч



Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80; ГДФ = высокообъемная ГДФ с использованием диализатора FX Cordiax 800. Показано среднее значение и SD.

Статистические расчеты с использованием смешанной модели с фиксированными эффектами периода и типа исследуемого диализатора, а также случайных эффектов.

Клиренс крупных молекул при использовании THERANOVA достоверно выше, чем при высокопоточном ГД

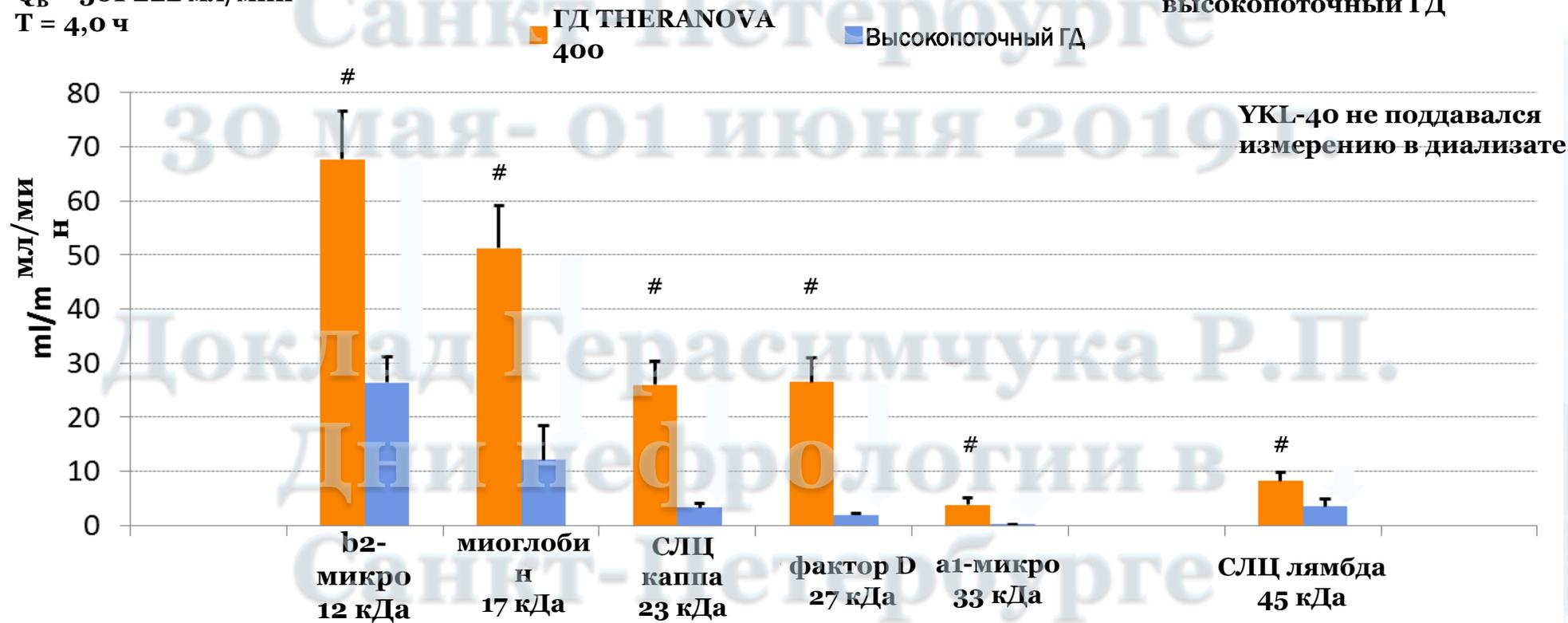
N = 19

$Q_B = 301 \pm 22$ мл/мин

T = 4,0 ч

Общий клиренс

p < 0,001 vs
высокопоточный ГД



Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80. Показано среднее значение и SD. Данные после диализа скорректированы с учетом гемоконцентрации.

Статистические расчеты с использованием смешанной модели с фиксированными эффектами периода и типа исследуемого диализатора, а также случайных эффектов.

Клиренс крупных молекул при использовании THERANOVA достоверно выше, чем в режиме высокопоточного ГД и выше ГДФ

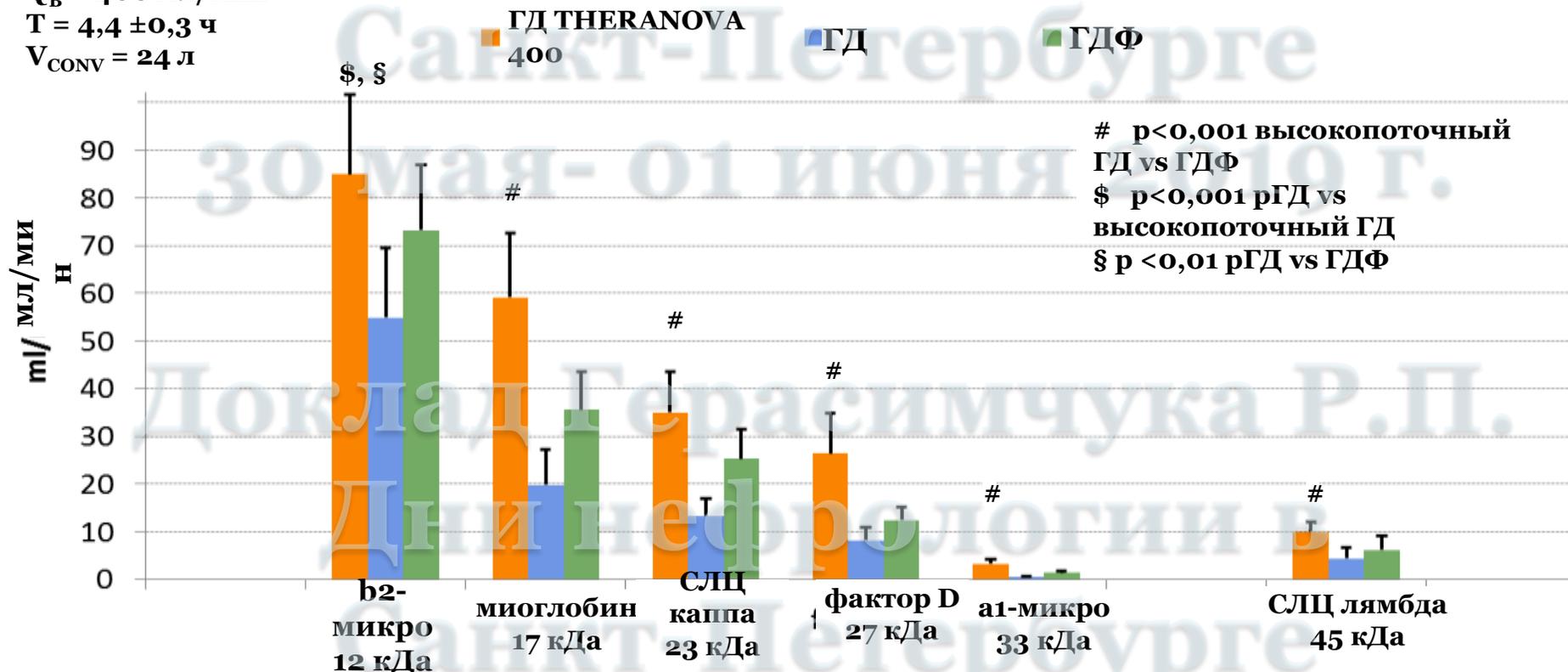
N = 19

$Q_B = 400$ мл/мин

T = 4,4 ± 0,3 ч

$V_{CONV} = 24$ л

Общий клиренс



Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80; ГДФ = высокообъемная ГДФ с использованием диализатора FX Cordiax 800. Показано среднее значение и SD.

Статистические расчеты с использованием смешанной модели с фиксированными эффектами периода и типа исследуемого диализатора, а также случайным эффектами.

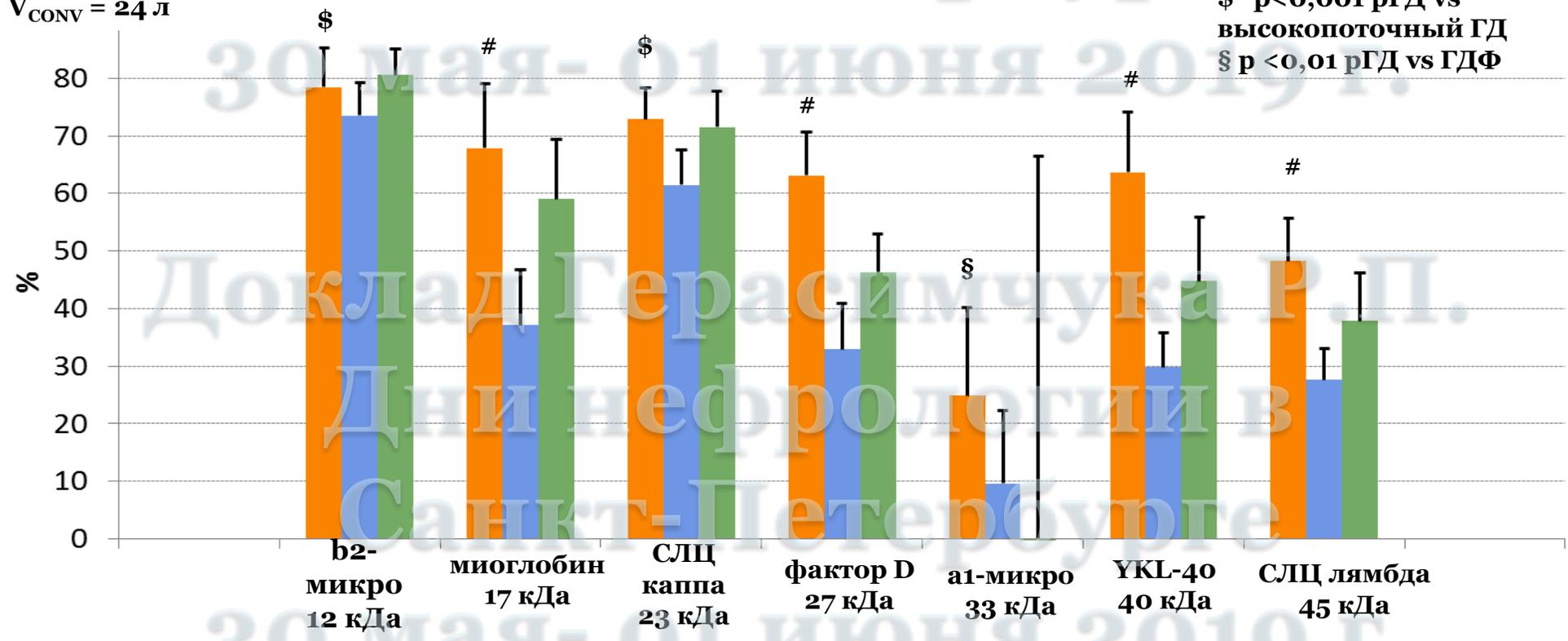
Коэффициент снижения токсинов при использовании THERANOVA сопоставим или выше в сравнении с высокообъемной ГДФ и достоверно выше чем при ГД

N = 19
Q_B = 400 мл/мин
T = 4,4 ± 0,3 ч
V_{CONV} = 24 л

Снижение уровня уремических токсинов в плазме после диализа vs до диализа

■ ГД THERANOVA 400 ■ ГД ■ ГДФ

p < 0,001
высокопоточный ГД vs ГДФ
\$ p < 0,001 pГД vs высокопоточный ГД
§ p < 0,01 pГД vs ГДФ



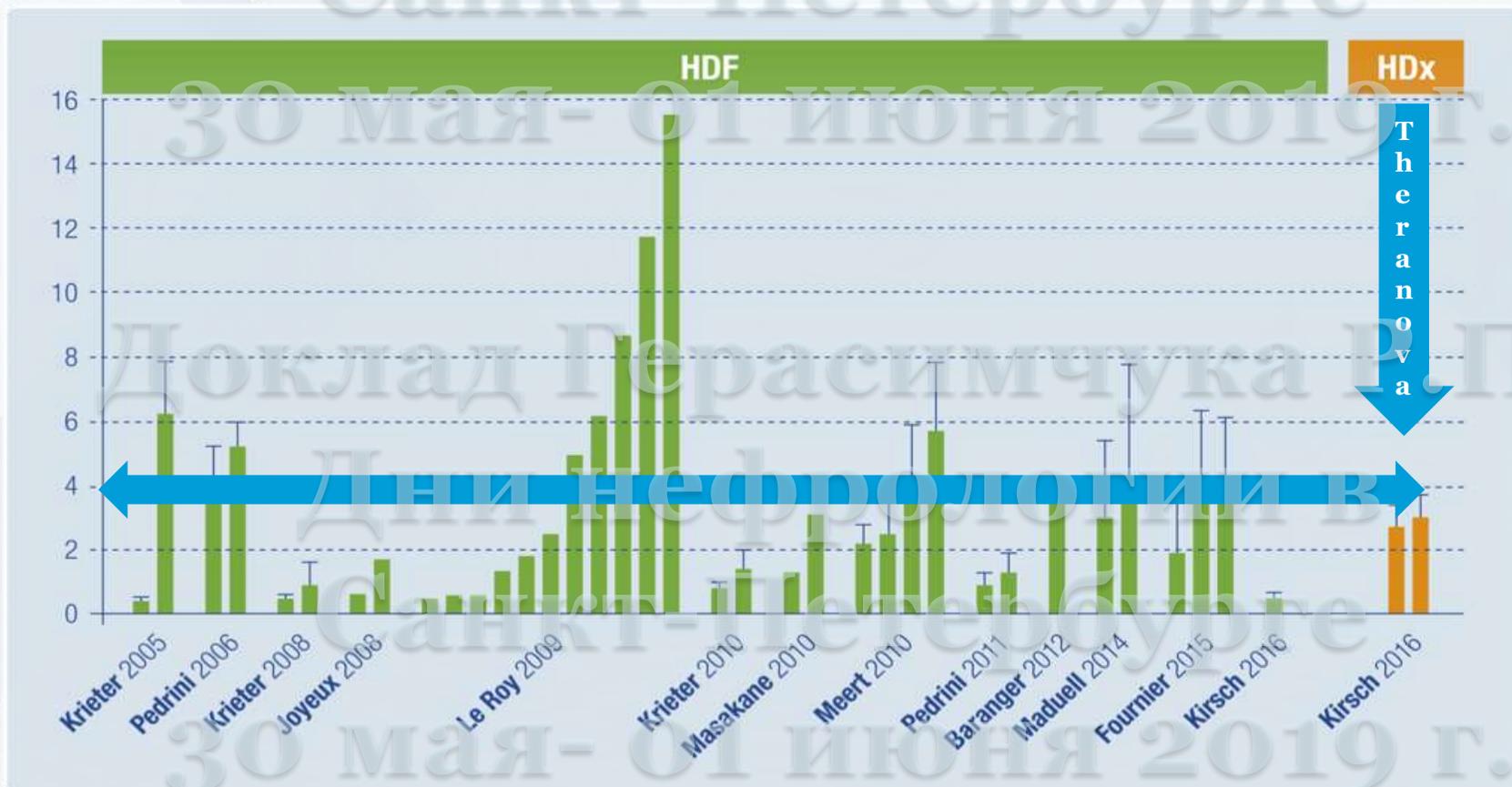
Выведение альбумина при применении THERANOVA в режиме ГД сопоставимо с высокообъемной ГДФ в режиме постдилюции

Количество альбумина в отработанном диализате (г/сеанс)

	NCT02377570	NCT02377622
	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

Удаление альбумина обычными высокопоточными мембранами в этих исследованиях находилось в диапазоне $0,2 \pm 0,0$ и $0,5 \pm 0,2$ г/сеанс в режимах высокопоточного ГД и ГДФ, соответственно

Потеря альбумина при расширенном ГД находится в пределах диапазона опубликованных данных об удалении альбумина при ГДФ (в среднем 3 г/сеанс)



Сравнение вариантов диализной терапии с использованием различных мембран

	Удаление низкомолекулярных токсинов	Удаление среднемолекулярных токсинов	Удаление крупных средних молекул	Потери альбумина
ГД	↑↑↑			
ВП-ГД	↑↑↑↑	↑		
РГД (МСО)	↑↑↑↑	↑↑	↑↑	↑
ГДФ (пост)	↑↑↑↑	↑↑	↑	↑
ГДФ (пре)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
ГДФ (НСО)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑

30 мая - 01 июня 2019 г.

Ожидаемые клинические положительные эффекты

Автономный
ГД

Ускоренное разрешение
междиализной астении.
Ослабление зуда и
синдрома беспокойных ног

Увеличение
перорального
потребления
пищи

Особенно, когда ГДФ невозможна
или неэффективна (конвективный
объем ограничен)

Сердечно-сосудистые
заболевания, анемия и
кальций-фосфорный
баланс

Миелома и
рабдомиолиз

Улучшение исходов
трансплантации

Когда применять Факторы принятия решения

Связанные с риском накопления среднемолекулярных уремических токсинов

- Отсутствие остаточной функции почек
- Большая длительность диализной терапии
- Дефицит детоксикации
 - (персистирующая гиперфосфатемия)
 - ...
- Сопутствующая патология (СД, СКВ ...)



Тюбинген

Когда применять Симптом -ориентированный подход



Сагамихара

СИМПТОМЫ

Связанные с риском смерти:

- Депрессия
- Нарушение сна
- Кожный зуд
- Интрадиализная гипотензия
- Длительная слабость после диализа

Не связанные с риском смерти:

- Синдром беспокойных ног
- Раздражительность
- Пигментация кожи и др.



пре-, 40-60 л

Промежуточные выводы

- Создание диализатора с мембраной Theranova открыло возможности к более активному удалению среднемолекулярных токсинов в рамках расширенного диализа, проводимого на стандартных диализных аппаратах без необходимости изменения техники процедуры высокопоточного гемодиализа.
- Первый опыт показывает удобство проведения процедуры, ее хорошую переносимость и снижение выраженности симптомов, связанных с возможным накоплением среднемолекулярных токсинов (зуд, длительное восстановление после ГД, синдром беспокойных ног).
- Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния применения данного метода на отдаленные результаты лечения.