

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГЕМОДИАЛИЗУ. ВЫВЕДЕНИЕ СРЕДНЕ И КРУПНОМОЛЕКУЛЯРНЫХ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ

Киселева Е.С., к.м.н.  
АО Компания “Бакстер”

# Понимание роли средних молекул у диализных пациентов. Историческая справка

1970-е годы



- Клиренс веществ с низкой молекулярной массой 500 - 5000 Да
- Гипотеза о средних молекулах<sup>1</sup>
- *In vitro* получены косвенные доказательства того, что подобные СМ участвуют в развитии таких состояний, как анемия, нейропатия и иммунодефицит, которые наблюдаются у пациентов, находящихся на ГД<sup>2</sup>

1980-е годы



- У пациентов, длительно получающих гемодиализ, описан синдром запястного канала, боль в плечевом суставе из-за отложения амилоида<sup>3</sup>
- Доказана роль  $\beta$ -2-микроглобулина в развитии диализного амилоидоза<sup>4</sup>
- Получены данные о менее высокой частоте симптомов амилоидоза при использовании высокопоточных мембран по сравнению с низкопоточными мембранами<sup>5</sup>

1. Babb et al. Transpl ASAIO 1971;17:81-91. 2. Navarro et al. Nephron 1982, 32: 301-7. 3. Charra et al. Kidney Int 1984; 26: 549; Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc. 1985; 21:291-5. 4. Gejyo et al. Biochem Biophys Res Commun 1985;129:701-6; McClure et al. Ann Rheum Dis.] 1986;45:1007-11 5. Chanard et al. Br Med J 1989;299:867-8)

# Накопление крупных средних молекул в плазме крови приводит к негативным последствиям для здоровья

α-1-кислый гликопротеин кДа] [43]	Воспалительные процессы <sup>2</sup>
α-1-микроглобулин [33]	Синдром беспокойных ног <sup>6</sup>
Адипонектин [30]	Состояние абдоминальной жировой ткани/питания <sup>1</sup>
Конечные продукты гликирования (AGE) [вариабельная]	Воспалительные процессы, прогрессирование атеросклероза <sup>1</sup>
Фактор D комплемента [24]	Хроническое воспаление, прогрессирование атеросклероза <sup>1</sup>
Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) [32]	Уремическая кардиомиопатия <sup>4</sup>
Интерлейкин-6 (IL-6) [24,5]	Нарушение иммунной защиты; нефротоксичность <sup>1</sup> Медиатор воспаления, прогрессирование атеросклероза, анемия <sup>1</sup> ; когнитивная дисфункция <sup>5</sup>
Пентраксин-3 [40]	Нарушение иммунной защиты, нефротоксичность <sup>1</sup> Дисфункция эндотелия <sup>1</sup>
Пролактин [22]	Воспаление, когнитивная дисфункция <sup>5</sup> Половая патология, анемия, дисфункция эндотелия, ригидность стенки артерий <sup>1</sup>
Ретинол связывающий белок [21]	Окислительный стресс, прогрессирование атеросклероза <sup>1</sup>
Растворимый рецептор ФНО 1 [30]	Удлиняет период полувыведения ФНО-α и повышает его цитотоксичность
Растворимый рецептор ФНО 2 [40]	Удлиняет период полувыведения ФНО-α и повышает его цитотоксичность
ФНО-α [26]	Нарушение коагуляции, резистентность к инсулину, дисфункция эндотелия, истощение <sup>1</sup> ; когнитивная дисфункция <sup>5</sup>
Висфатин [55]	Повреждение эндотелия, воспаление, дестабилизация бляшек <sup>1</sup>
УКЛ-40 [40]	Маркер воспаления, эндотелиальная дисфункция <sup>3</sup>

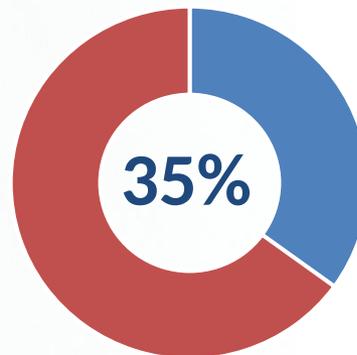
1. Chmielewski et al. Sem Nephrol 2014;34:118–34. 2. Lisowska Myjak B. Nephron Clin Pract 2014;128:303-11. 3. Okyay GU et al. Ther Apher Dial. 2013;17:193-201.

4. Grabnar A et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2016;25:214-24. 5. Watanabe et al Neurotoxicology 2014;44: 184-93. 6. Sakurai K. Blood Purif 2013; 35(Suppl

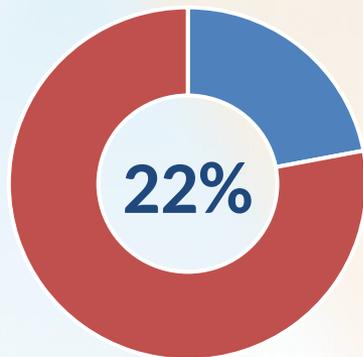
## Негативные эффекты крупных средних молекул

**100%**

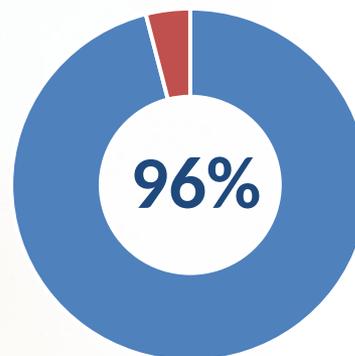
Хроническое  
воспаление



Снижение качества  
жизни

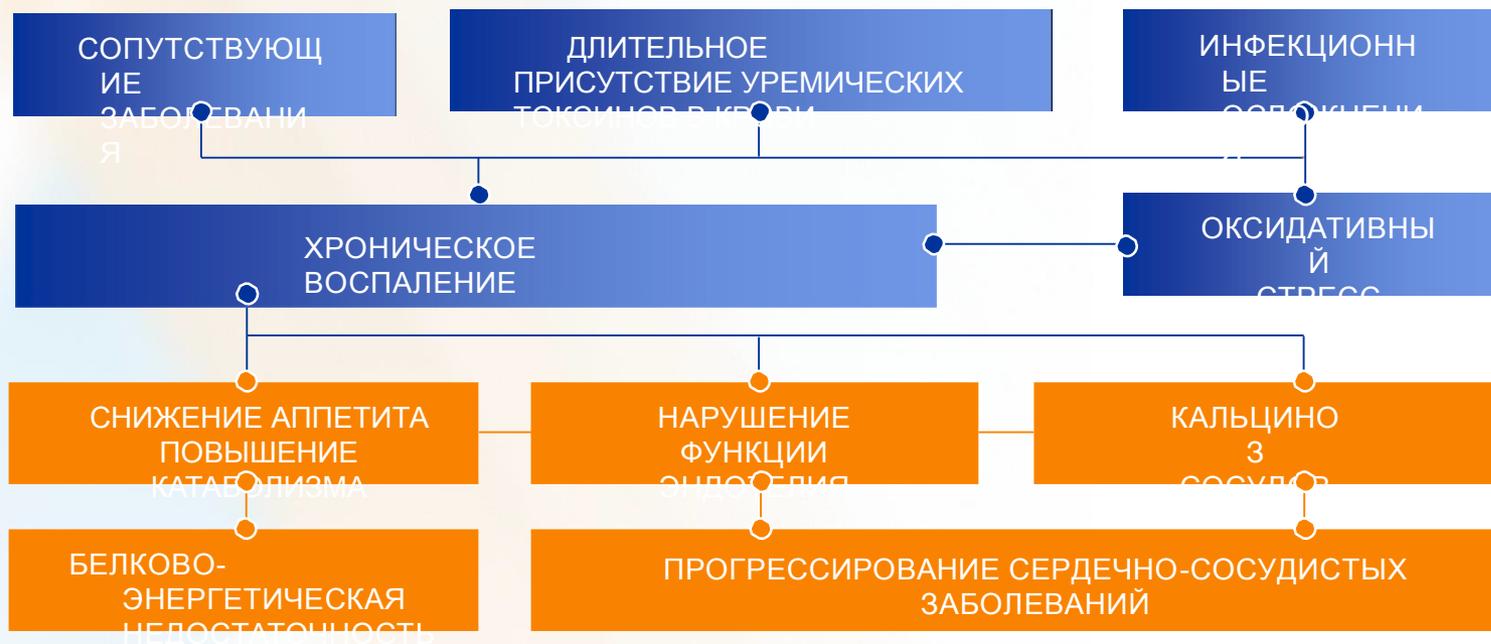


Иммунодефициты



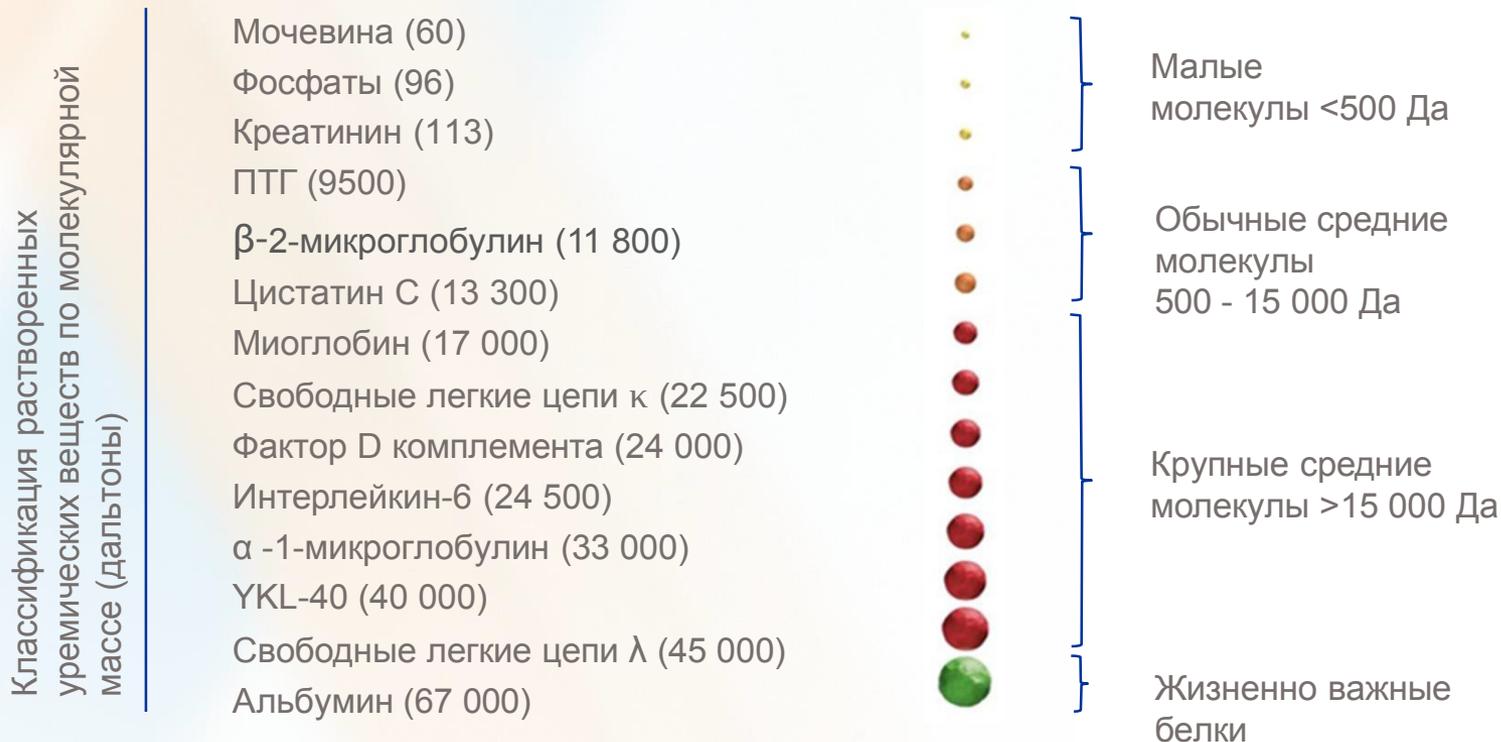
Снижение  
выживаемости

# Длительное присутствие в организме крупных средних молекул - причина сердечно - сосудистых осложнений и смертности пациентов на диализе



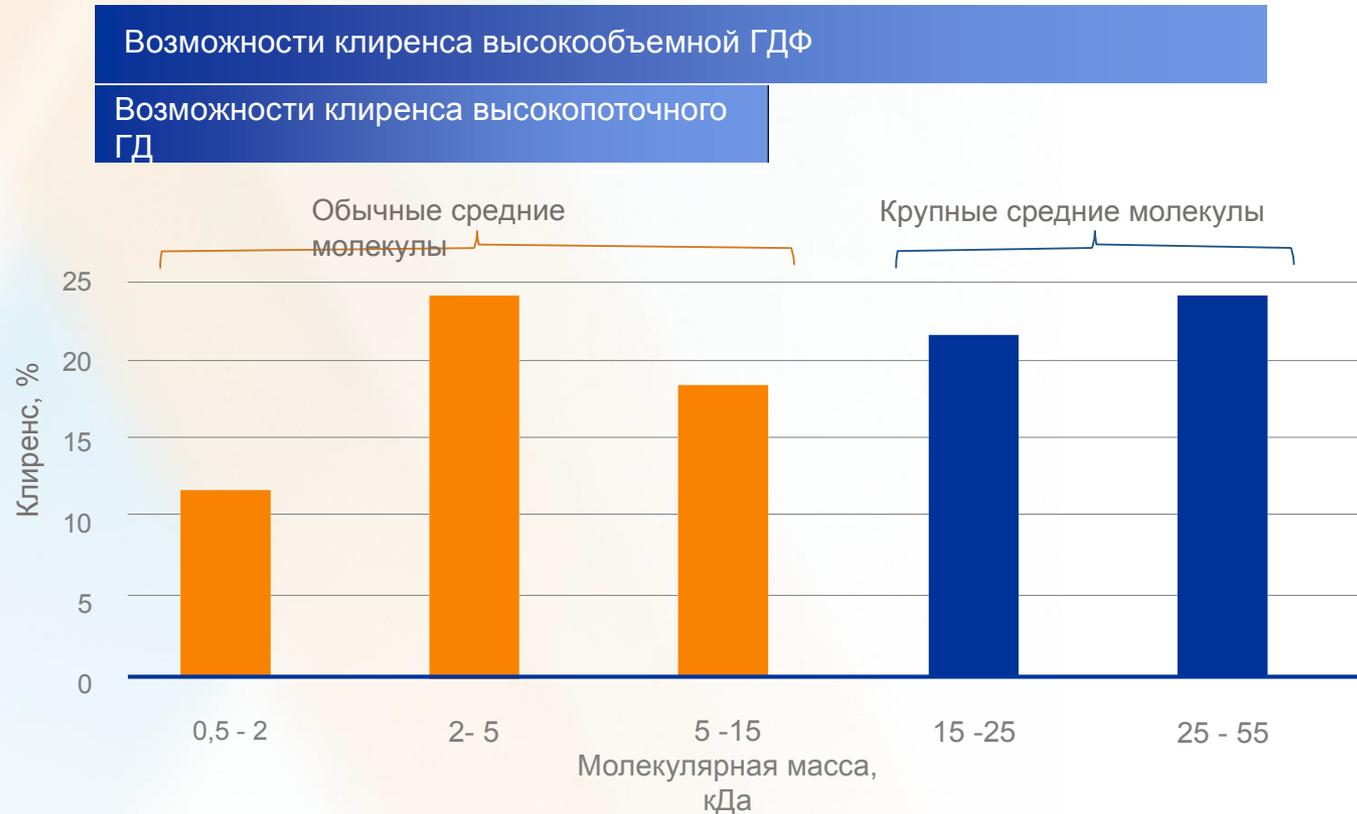
Yilmaz MI, et al. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. *Clinical Nephrology* 2012; vol. 68, July, pp 1-9. Stenvinkel P, et al. Can treating persistent inflammation limit protein energy wasting? *Seminars in Dialysis* 2012; vol. 26, January-February, pp. 16-9. Akchurin OM, et al. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purification* 2015; vol. 39, May, pp. 84-92.

## Классификация средних молекул пересмотрена



Недостаточный клиренс крупных средних молекул - одно из ограничений современного ГД.

ГДФ является одним из способов выведения крупных средних молекул



Vanholder et al. *Kidney Int* 2003;63:1934-43. Durantou et al. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1258-70.  
Neiryneck et al. *Int Urol Nephrol* 2013;45:139-50.  
Chmielywski et al. *Sem Nephrol* 2014;34:118-34.  
Hutchison C. ERA-EDTA 2016 Presentation.

## Эффективность ГДФ зависит от конвекционного объема

Post-hoc анализ влияния конвекционного объема при ГДФ на показатель смертности с использованием объединенных данных рандомизированных клинических исследований

Причины смертности	ОР (95% CI) для ГДФ vs ГД		
	Конвекционный объем за сессию, на 1.73 м <sup>2</sup> площади поверхности		
	<19 л	19-23 л	>23 л
Все причины	0,83 (0,66; 1,03)	0,93 (0,75; 1,16)	0,78 (0,62; 0,98)
Сердечно-сосудистые заболевания	0,92 (0,65; 1,30)	0,71 (0,49; 1,03)	0,69 (0,47; 1,00)

Peters et al., Nephrol Dial Transplant 2016;31:978 – 8.4  
 Maduell et al. Am J Kidney Dis 2002;40:582-9.  
 Bourguignon et al. J Nephrol 2016;29:251-7.

## Достижение высокого конвекционного объема при ГДФ может быть затруднено

Требуется определенная терапевтическая стратегия:

- Высокая скорость кровотока >350 мл/мин
- Продолжительность лечения больше 4 часов
- Необходимость контроля и управления ТМД (UltraControl)

Особенности клинического статуса пациентов:

- Целевой конвекционный объем легче достигается при высоком уровне альбумина в сыворотке крови и низком значении гематокрита

## Проведение ГДФ требует дополнительных затрат

В инфраструктуре ГД:

- Необходим аппарат «искусственная почка», поддерживающий ГДФ, особое качество воды

Дополнительные эксплуатационные расходы на ГДФ:

- Одноразовая инфузионная магистраль, большее количество ультрафильтров, диализной воды и концентратов
- Подготовка специалистов и тщательный мониторинг пациента во время проведения терапии

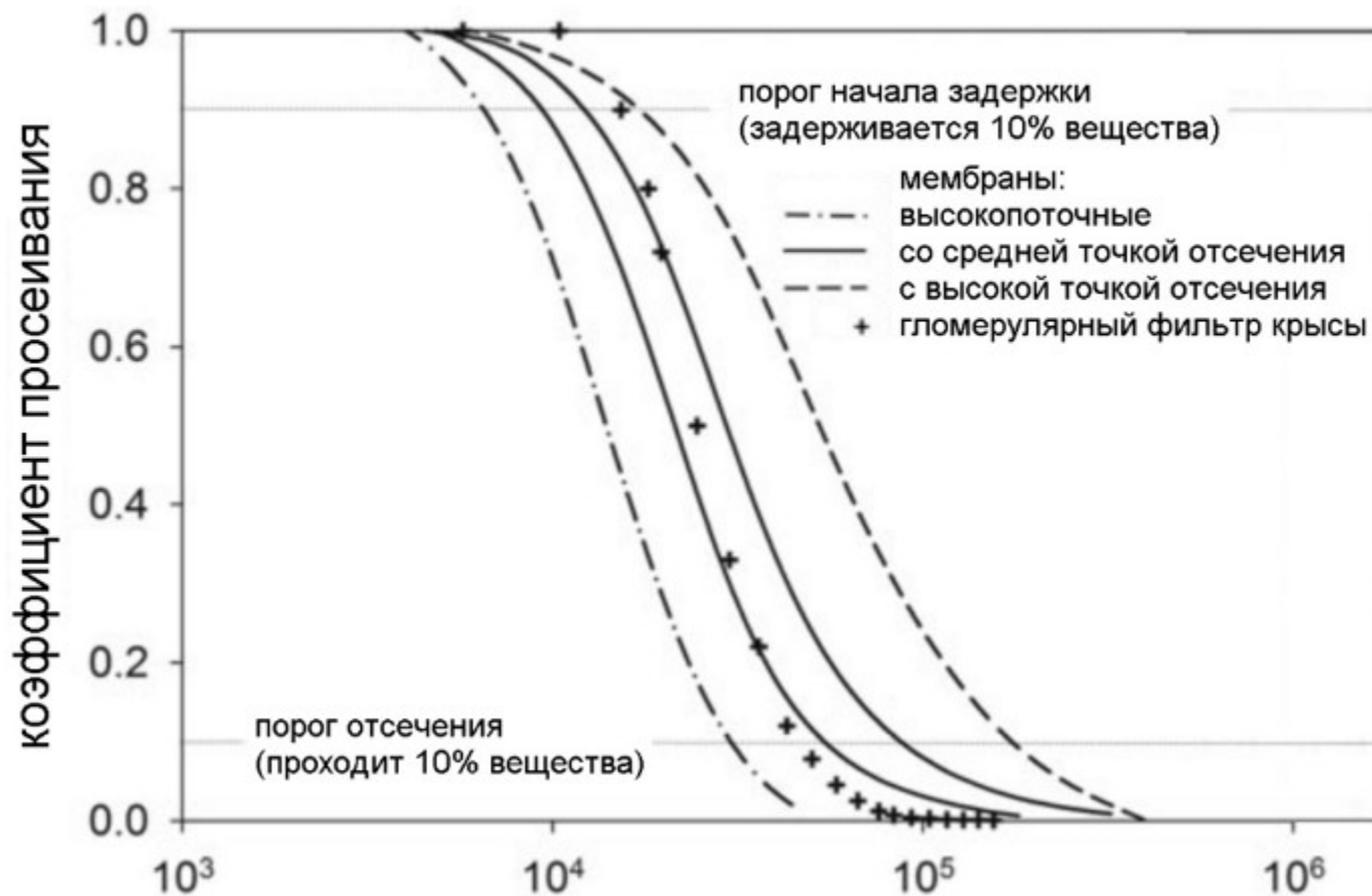
Lebourg L, et al. Online hemodiafiltration: is it really more expensive?. *Néphrol Thérap* (2013); <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2013.03.010>.

Mazairac A, et al. The cost–utility of hemodiafiltration versus hemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transplant* (2013); 28: 1865 –

1873. Chapdelaine I, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution hemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J* (2015); 8: 191–198.

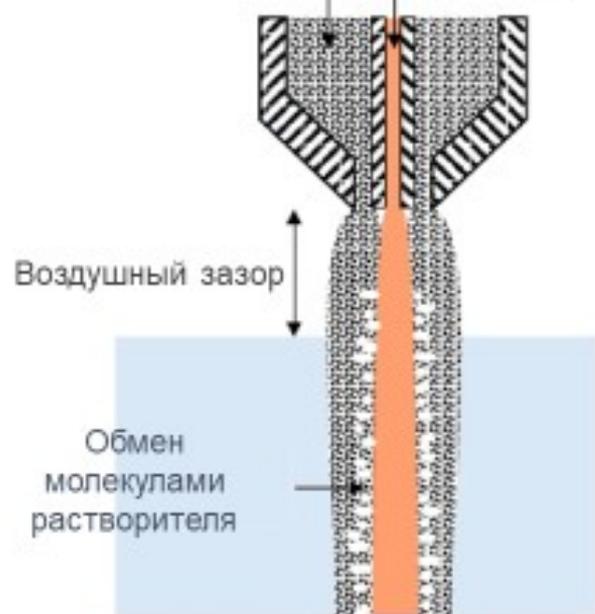
## Расширенный гемодиализ. Определение по С. Ronco

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



# Способ формирования волокон обеспечивает создание пор различного размера

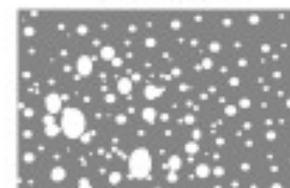
Раствор полимера Струя жидкости



Технология формирования  
волокна для создания  
пористых полых волокон



Поры различного  
размера



Распределение пор  
по размерам

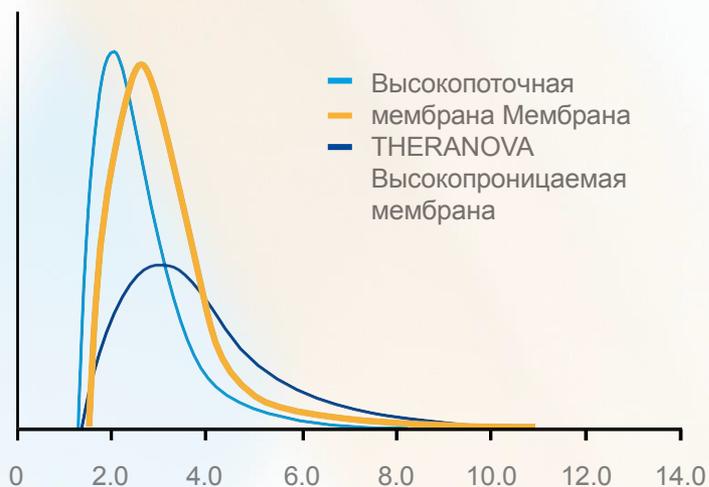


## Мембрана диализатора THERANOVA с повышенной проницаемостью для средне - и крупномолекулярных веществ расширяет диапазон токсинов, удаляемых во время стандартного диализа

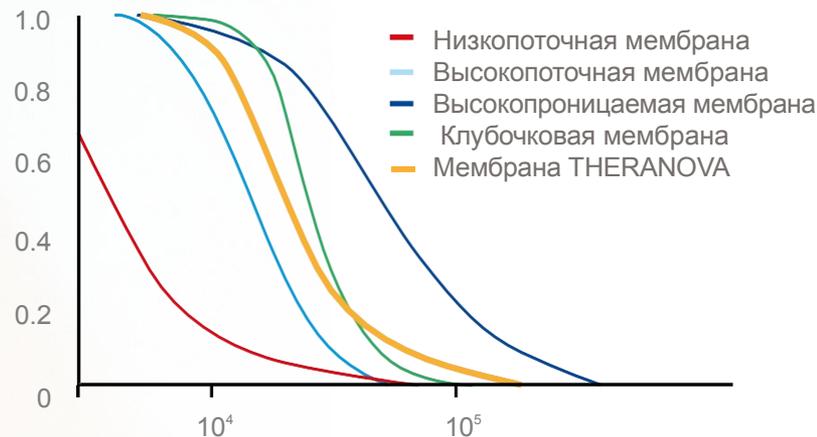
- Увеличение номинального размера пор и их количества в мембране
- Контролируемое распределение размера пор
- Более высокая проницаемость для больших средних молекул по сравнению с обычными высокопоточными мембранами
- Стабильный профиль разделения и селективности на протяжении всей процедуры лечения

# Мембрана THERANOVA с повышенной проницаемостью для средне - и крупномолекулярных веществ расширяет диапазон токсинов, удаляемых при стандартном диализе

Количество пор (усл. ед.)



Коэффициент просеивания



Boschetti-de-Fierro A, et al. MCO membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. Scientific Reports 2015; 5:18448.

Zweigart C, et al. Medium cut-off membranes – closer to the natural kidney removal function. Int J Artif Organs 2017; 40(7):328 – 334.

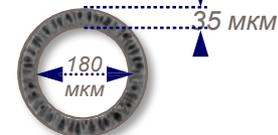
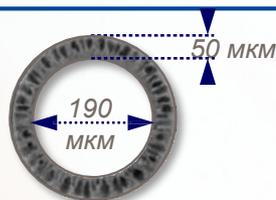
# Внутренний диаметр мембраны диализатора THERANOVA уменьшен для увеличения внутренней фильтрации и удаления крупных средних молекул

Геометри  
я  
мембраны

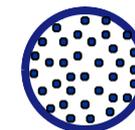
Высокопоточна  
я  
REVACLEAR

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



## Удаление крупных уремических токсинов в режиме ГД возможно при использовании диализатора THERANOVA с мембраной повышенной проницаемости

- Мембраны высокопоточных диализаторов обеспечивают ограниченный клиренс больших средних молекул даже при использовании в режиме ГДФ
- Мембраны с повышенной проницаемостью для средних и крупных молекул расширяют спектр уремических токсинов, удаляемых во время расширенного гемодиализа
- Дизайн мембраны диализатора THERANOVA оптимизирован для обеспечения идеального компромисса между проницаемостью и селективностью

## Мембрана диализатора THERANOVA является эффективным барьером для потенциальных загрязнителей диализирующего раствора

Тип мембраны	Радиус пор (нм)	Эндотоксин LRV
Низкопоточная	3,1±0,2	2,8±0,2
Высокопоточная	4,5±0,2	3,3±0,2
Мембрана с увеличенной проницаемостью для ср. и высокомолекулярных веществ Middle cut off (THERANOVA)	6,5±0,2	3,5±0,2

LRV: логарифмическое значение удержания эндотоксина (ЛПС *E. Coli* O55: B5)

Сравнение с мембранами, материал и структура стенки которых

Hulko et al. ERA-EDTA 2015 abstract FP516.

analogues  
Schepers, J et al. Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. BMC Nephrology 2018;19:1.

## Удаление крупных уремических токсинов на современном этапе возможно при расширенном гемодиализе



Vanholder RC, Elout S, Glorieux GL. Am J Kidney Dis 2016; 67: 664 – 676. Vanholder et al. Kidney Int 2003;63:1934–43. Duranton et al. J Am Soc Nephrol 2012;23:1258 – 70. Neiryneck et al. Int Urol Nephrol 2013;45:139–50. Chmielewski et al. Sem Nephrol 2014;34:118–34. Hutchison C. ERA-EDTA 2016 Presentation.

# Данные клинической эффективности диализатора THERANOVA по сравнению с высокопоточными диализаторами в режимах ГД и ГДФ

**Baxter**

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Nephrol Dial Transplant (2016) 0: 1-8  
doi:10.1093/ndt/gfv310

Original Article

Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers

Alexander H. Kirsch<sup>1</sup>, Raphael Lyko<sup>2</sup>, Lars-Göran Nilsson<sup>3</sup>, Werner Beck<sup>4</sup>, Michael Amdahl<sup>5</sup>, Petra Lechner<sup>6</sup>, Andreas Schneider<sup>3</sup>, Christoph Wanner<sup>2</sup>, Alexander R. Rosenkranz<sup>7</sup> and Detlef H. Krieter<sup>2</sup>

Уремические токсины, которые оценивали в исследованиях сравнительной эффективности Kirsch AH, et al: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. Nephrol Dial Transplant 2016; 32: 165–172

Малые молекулы	Мочевина Креатинин Фосфаты
Обычные средние молекулы	β 2 микроглобулин
Большие средние молекулы	Миоглобин СЛЦ- κ Фактор D комплемента α 1-микроглобулин ΥKL-40 СЛЦ λ
Белки	Альбумин

## Еще раз о роли крупных средних молекул...

### Свободные легкие цепи (СЛЦ)

Субъединицы антител. Сопряжены со смертностью у пациентов с ХБП. Существуют в двух вариантах. Молекулярная масса к 22,5; λ 45 кДа

### ΥKL-40

Биомаркер воспаления и дисфункции эндотелия. Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Молекулярная масса 40 кДа

### Альфа-1-микроглобулин

Активное удаление сопряжено с уменьшением симптомов синдрома беспокойных ног.

Молекулярная масса 33 кДа

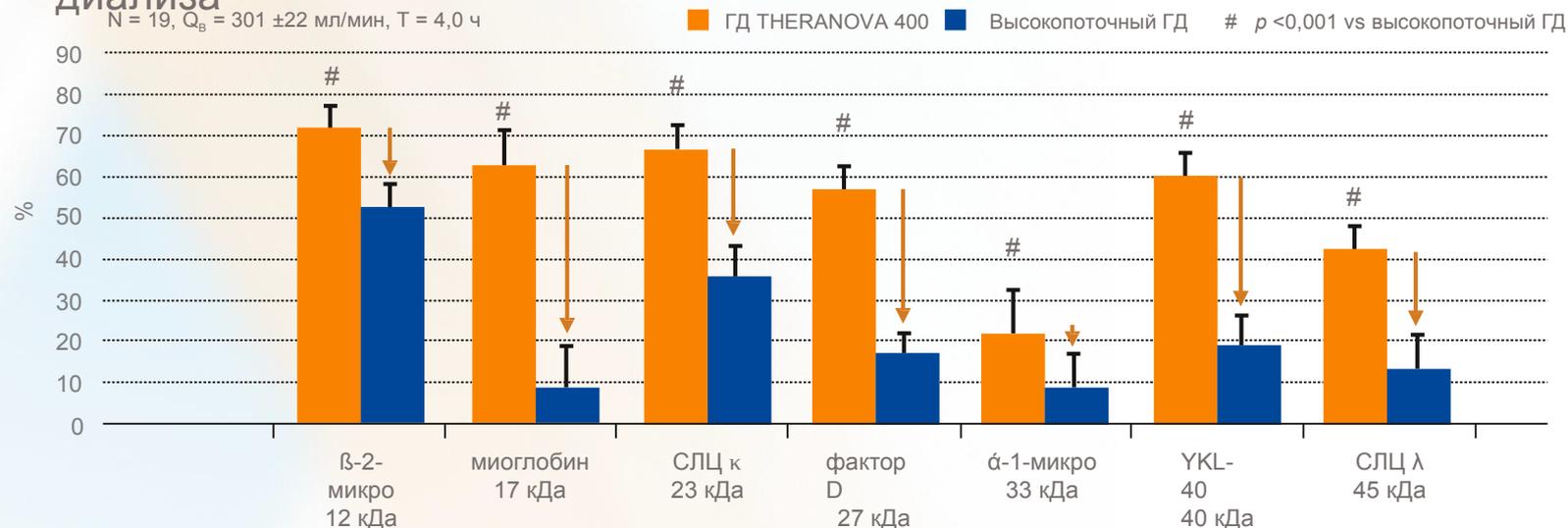
### Фактор D комплемента

Гиперчувствительность иммунной системы. Хроническое воспаление, повреждение тканей.

Молекулярная масса 24 кДа

# Коэффициенты снижения уремических токсинов при использовании диализатора THERANOVA достоверно выше, чем при высокопоточном ГД

## Снижение уровня уремических токсинов в плазме после диализа vs до диализа

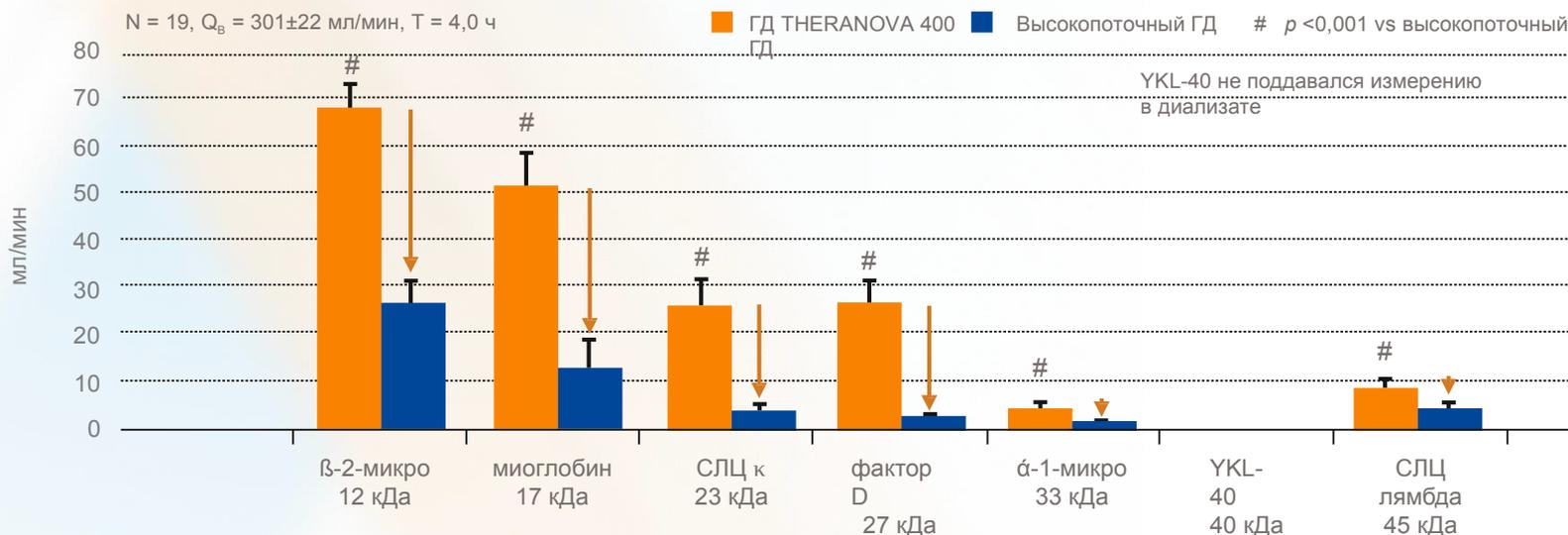


Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80. Показаны среднее значение и стандартная ошибка. Данные после диализа скорректированы с учетом гемоконцентрации.

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

# Клиренс крупных молекул при использовании диализатора THERANOVA достоверно выше, чем в режиме высокопоточного ГД

## Общий клиренс



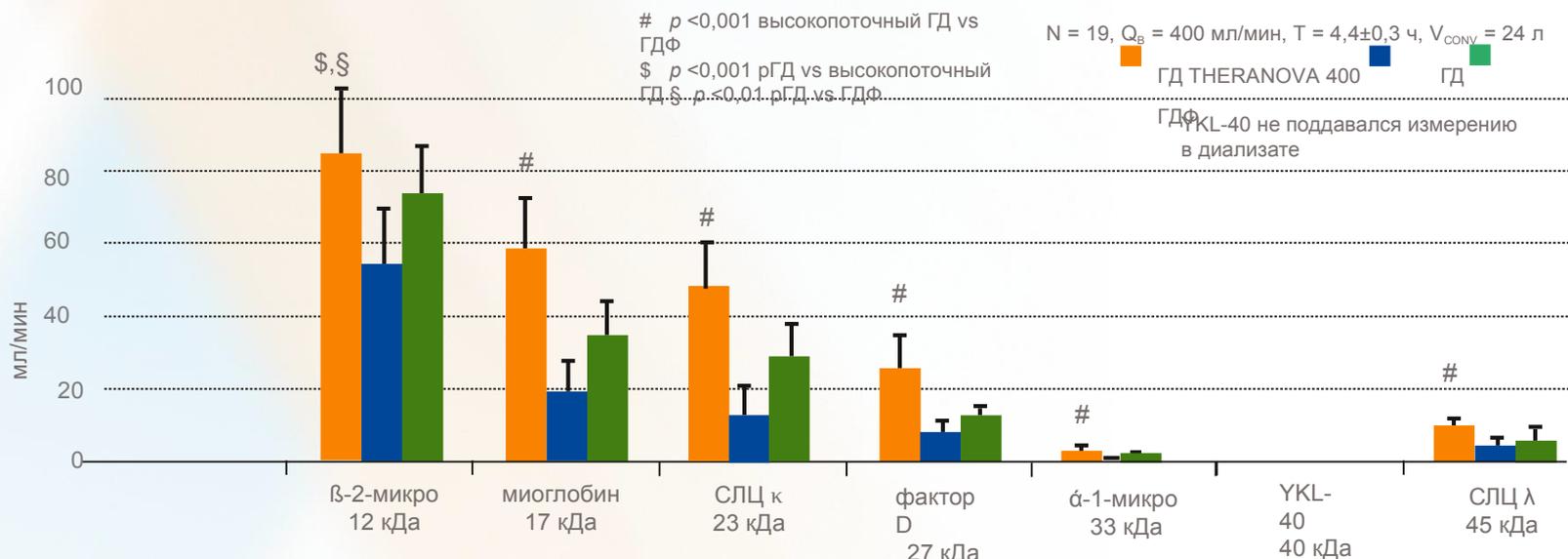
Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80; ГДФ = высокообъемная ГДФ с использованием диализатора

FX Cordiax 800. Показаны среднее значение и стандартные ошибки.

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

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

## Общий клиренс

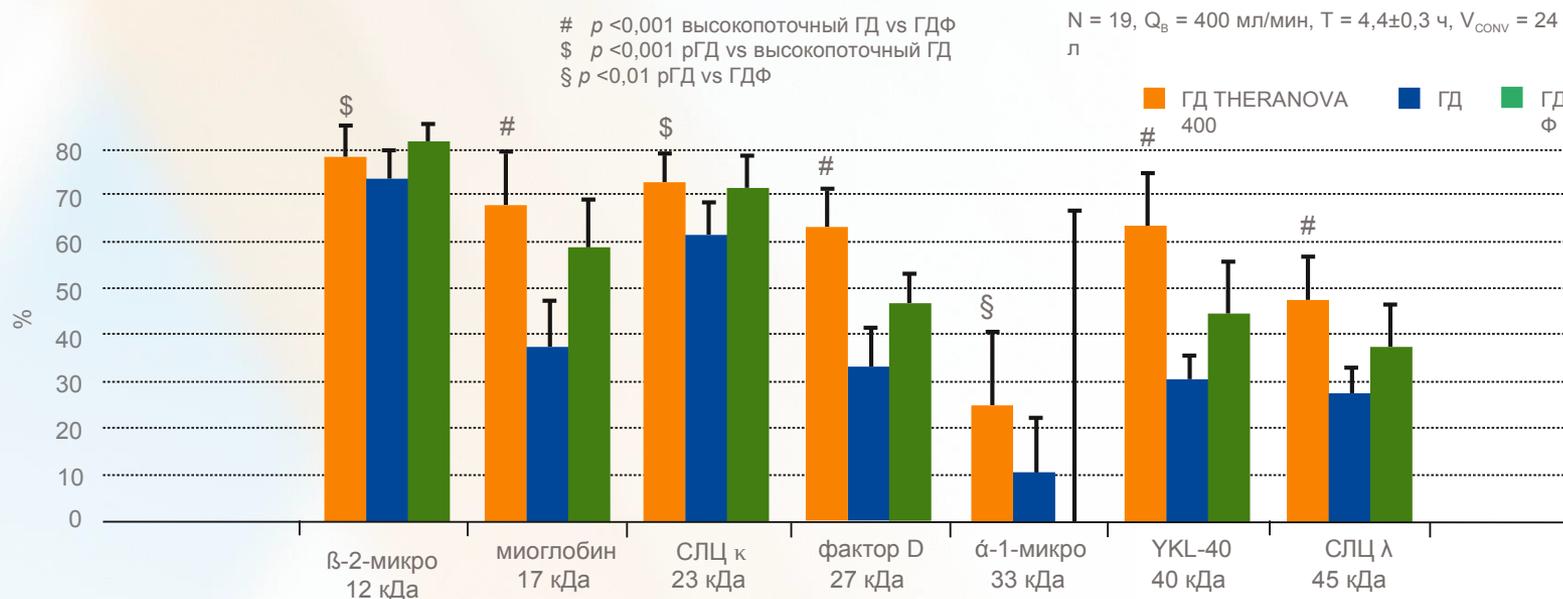


Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX CorDiax 80. Показаны среднее значение и стандартная ошибка. Данные после диализа скорректированы с учетом гемоконцентрации.

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

# Коэффициент снижения токсинов при использовании диализатора THERANOVA такой же или выше по сравнению с высокообъемной ГДФ и достоверно выше, чем при ГД

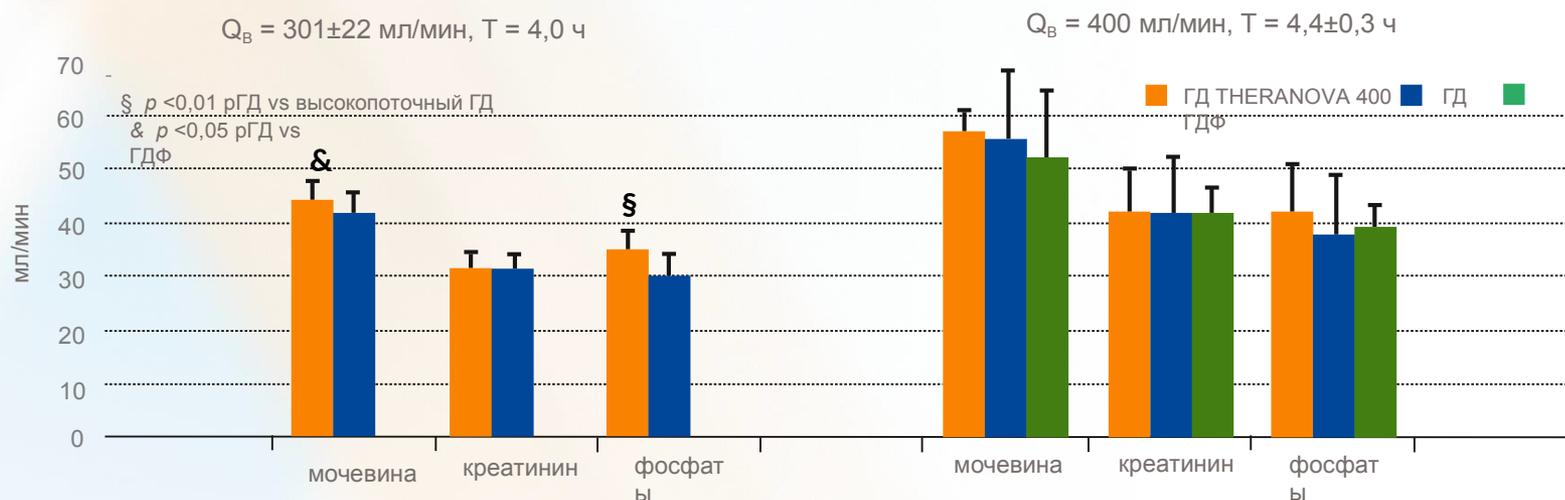
Снижение уровня уремических токсинов в плазме после диализа vs до диализа



Kirsch et al. Nephrol Dial Transplan, Sep 1 2016 Advance Access. Krieter et al. Abstract to ERA-EDTA 2016:MP464. Baxter Clinical Study Report: 1407-003.

# Клиренс мелких молекул при использовании диализатора THERANOVA такой же или выше, чем при высокопоточном ГД и ГДФ

## Общий клиренс



Высокопоточный ГД = ГД с использованием диализатора FX Cordiax 80; ГДФ = высокообъемная ГДФ с использованием диализатора FX Cordiax 800. Показаны среднее значение и стандартная ошибка.

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

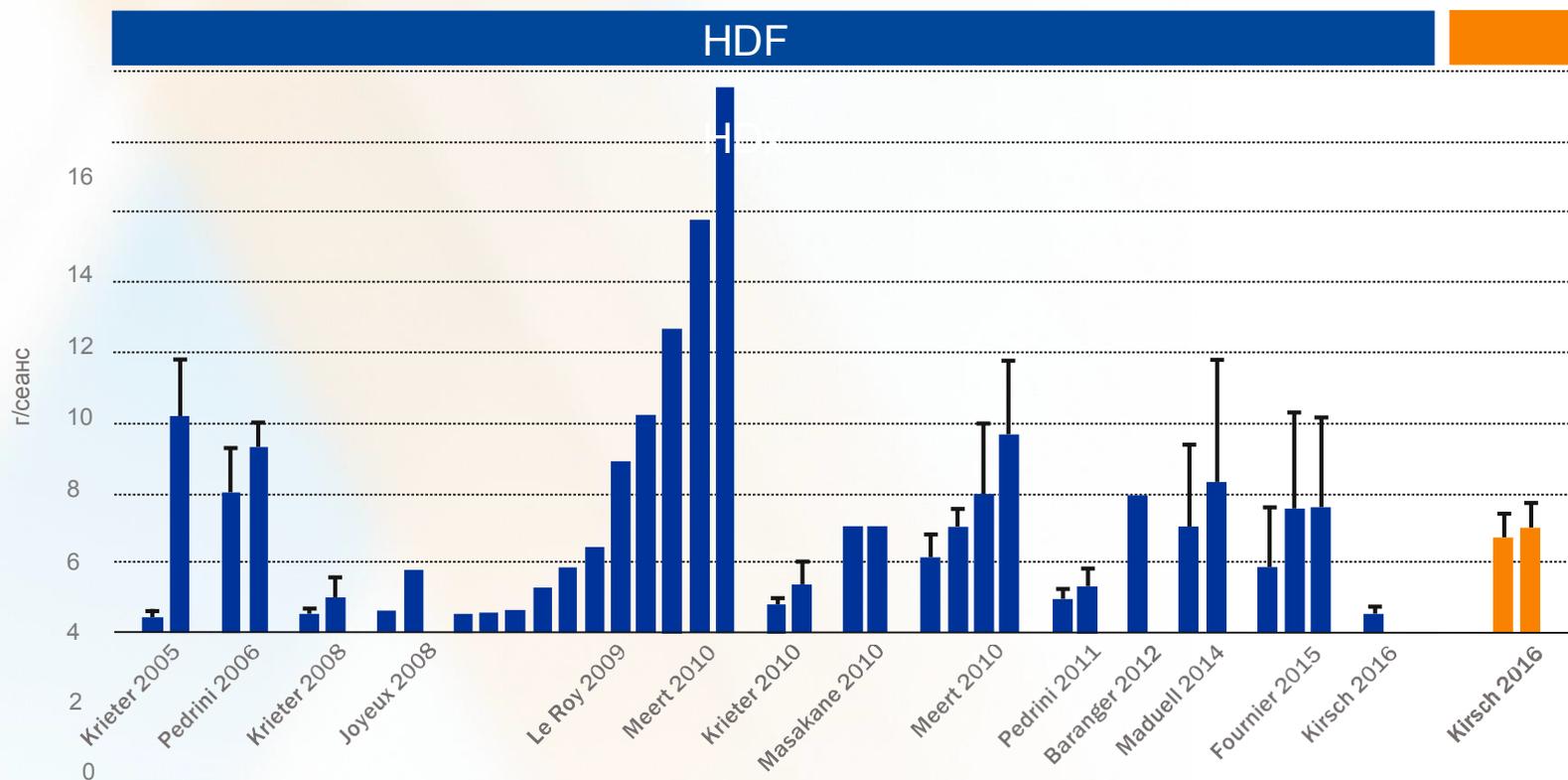
Статистические расчеты с использованием смешанной модели с фиксированными эффектами периода и типа исследуемого диализатора, а также случайных эффектов.

# Выведение альбумина при применении диализатора THERANOVA в режиме ГД сопоставимо с высокообъемной ГДФ в режиме ПОСТДИЛЮЦИИ

Количество альбумина в отработанном диализате (г/сеанс)

	ГД/THERANOVA 400 Qв 300 мл/мин	ГД/THERANOVA 400 Qв 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

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



## Расширенный ГД - новый шаг в эволюции диализа

- С использованием диализатора THERANOVA с 3х - слойной инновационной мембраной, в которой увеличенная проницаемость для средних и крупных средних молекул сочетается с ограничением потери альбумина
- Осуществим в инфраструктуре гемодиализа
- Достигает такой же или более высокой эффективности, чем ГДФ

