

Диализ: осложнения и их профилактика Современные критерии адекватности заместительной почечной терапии.



В.Ю. Шило

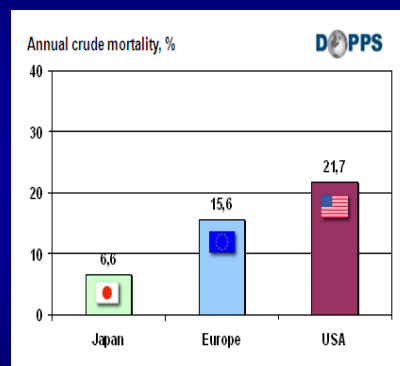
Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ
Медицинский директор B. Braun Avitum Russland
Диализный клуб Авитум

Разделы презентации

- Осложнения уремии (отдаленные осложнения)
- Осложнения процедуры диализа их профилактика и коррекция
- Инновационные диализные мембраны и уремические токсины: адекватное удаление малых и средних молекул
- Адекватная диализная доза и методы ее контроля
- Компоненты «успешного» диализа: чистота воды
- ГДФ-онлайн: за и против
- Подготовка к диализу. Когда начинать диализ?
- Сосудистый доступ: новые возможности

Лимиты стандартного гемодиализа

- Высокая смертность больных
 - От 10 до 21 % в год
 - Сердечно-сосудистые осложнения, инфекции
- Высокая заболеваемость больных
 - Частые госпитализации (сосудистый доступ, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания)
- Осложнения уремии, связанные с диализом
 - (ВГПТ, бета-2-мг-амилоидоз, кальциноз сосудов, уремическая кардиомиопатия и др.)



Общие тенденции в гемодиализе:

- Растет использование высокопроницаемых диализаторов
- Возрастает применение конвективных методик (ГДФ - он лайн)
- Диализаторы лоу-флакс остаются выбором для пациентов, срок диализа которых ожидается небольшим (идуших на пересадку почки или с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни)
- Современный диализ: высокий клиренс среднемoleкулярных токсинов и небольшие потери белка



Классификация уремических токсинов



Small water soluble solutes

Asymmetric dimethylarginine
Benzylalcohol
 β -Guanidinopropionic acid
 β -Lipotropin
Creatinine
Cytidine
Guanidine
Guanidinoacetic acid
Guanidinosuccinic acid
protein I
Hypoxanthine
peptide
Malondialdehyde
Methylguanidine
Myoinositol
Orotic acid
Orotidine
Oxalate
Pseudouridine
Symmetric dimethylarginine
Urea
Uric acid
Xanthine

*CMPF is carboxy-methyl- α -propyl-furanpropionic acid

Protein-bound solutes

3-Deoxyglucosone
CMPF*
Fructoselysine
Glyoxal
Hippuric acid
Homocysteine
Hydroquinone
Indole-3-acetic acid
Indoxyl sulfate

Middle

β 2 - Microglobulin

N-carboxymethyllysine
P-cresol
Pentosidine
Phenol
P-OHhippuric acid
Quinolinic acid
Spermidine
Spermine

Middle

Adrenomedullin
Atrial natriuretic peptide
 β -Microglobulin
 β -Endorphin
Cholecystokinin
Clara cell protein
Complement factor D
Cystatin C
Degranulation inhibiting

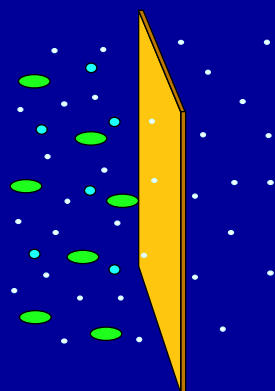
Delta-sleep-inducing

Endothelin
Hyaluronic acid
Interleukin 1 β
Interleukin 6
Kappa-Ig light chain
Lambda-Ig light chain
Leptin
Methionine-enkephalin
Neuropeptide Y
Parathyroid hormone
Retinol binding protein
Tumor necrosis factor

Vanholder R. et al New insights in uremic toxins. *Kidney Int*, 2003, 63; 84: S6–S10

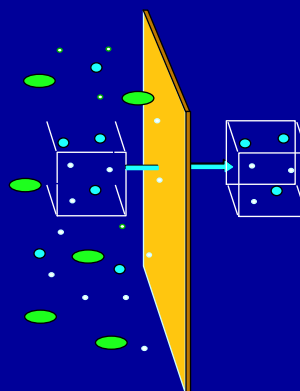
МЕХАНИЗМЫ УДАЛЕНИЯ ТОКСИНОВ

Диффузия



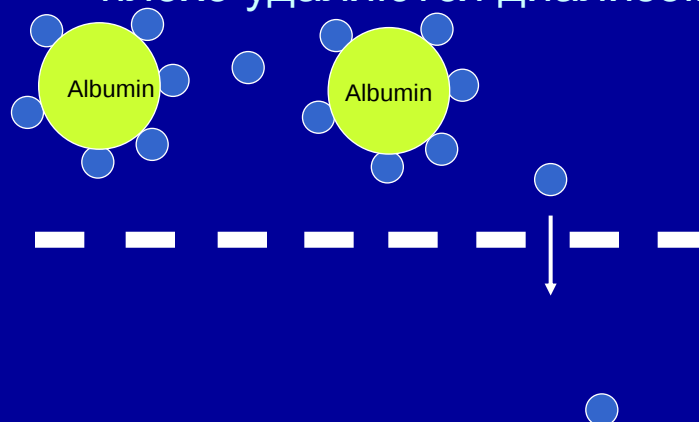
Движущая сила
ГРАДИЕНТ
КОНЦЕНТРАЦИИ

Конвекция

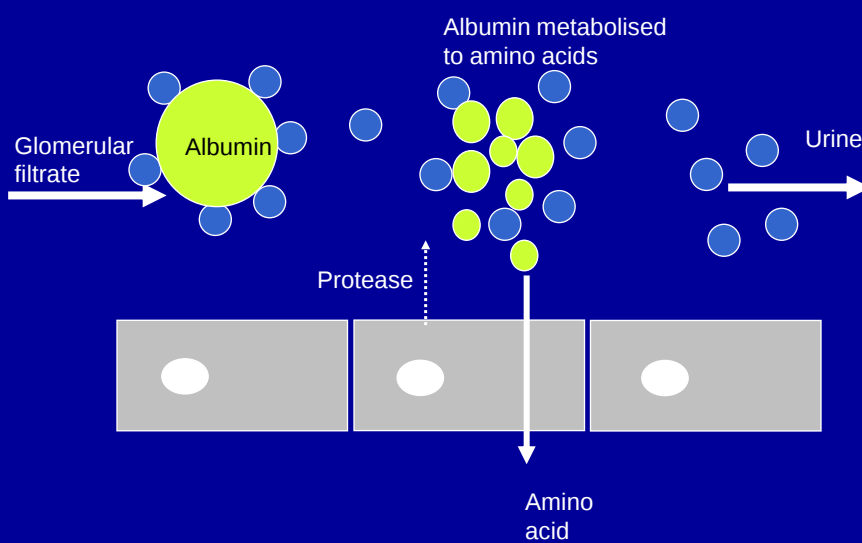


Движущая сила
ТРАНСМЕМБРАННОЕ
ДАВЛЕНИЕ

Токсины, связанные с белком очень плохо удаляются диализом



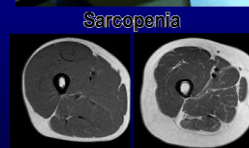
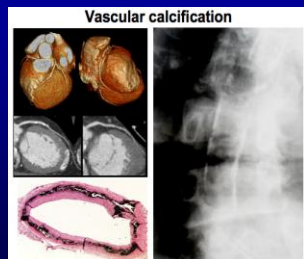
Нативные почки легко удаляют токсины, связанные с белком



Поздние осложнения на программном гемодиализе

- Тромбоз и нарушения функции доступа
- Диализный В-2МГ амилоидоз
- Ренальная остеодистрофия (ХБП-МКН)
- Уремическая кардиомиопатия и ремоделирование сосудов
- Приобретенная кистозная болезнь почек
- Ускоренный атеросклероз
- Гипертензия и гипотензия
- Вирусные гепатиты
- Нарушение нутриционного статуса (БЭН) - (MICS-синдром)

Отдаленные осложнения уремии на диализе



Клиника



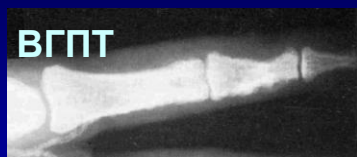
- Артралгии (обычно начинаются с болей в плече)
- Плече-лопаточный периартрит (боли усиливаются в положении на спине; пациенты с большим трудом самостоятельно одеваются)
- Синдром карпального канала
- Тендосиновиты сгибателей и разгибателей пальцев, атрофия мышц, контрактуры (симптом гитарной струны)
- Артропатии, уменьшение подвижности суставов, скованность, холодный периартикулярный отек
- Костные кисты, патологические переломы

Синдром карпального канала

Патогенез: компрессия и раздражение срединного нерва на запястье

Клиника: парестезии и нарушение чувствительности 1-3 пальцев кисти, ограничение подвижности, отечность кисти, болевой синдром различной интенсивности, усиление болей и дискомфорта в ночное время и при статической нагрузке, на диализе, в положении сгибания кисти. Характерно прогрессирующее течение и поражение обеих кистей.

Методы диагностики β_2 мГА



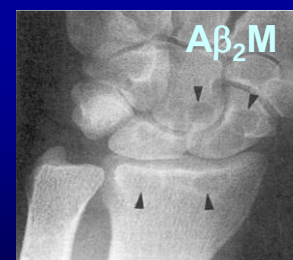
Субпериостальные эрозии



Акроостеолиз



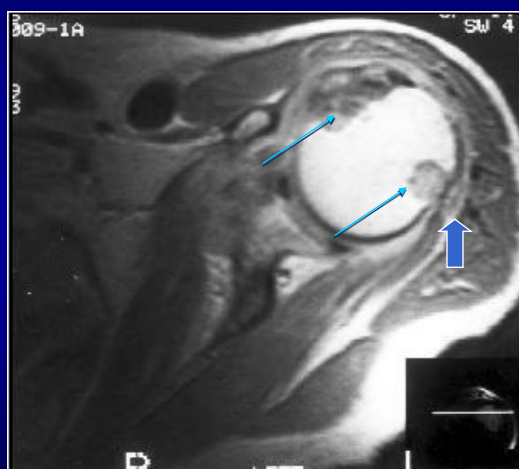
Деф. артропатия



Костные кисты

Методы диагностики β_2 мГА

Магнитно резонансная томография



*Sydney Benchetrit ,
Vidal Barchilon,
Ze'ev Korzets, Joelle
Bernheim, Jacques
Bernheim.*

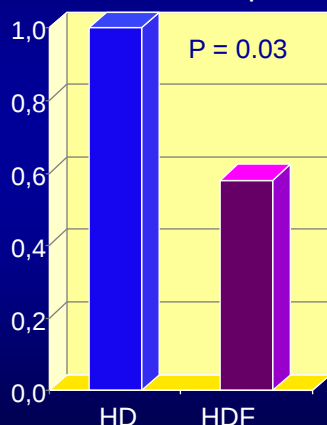
Intractable
Shoulder Pain in
a Patient on
Chronic
Hemodialysis

IMAJ 2001;3:388

Отдаленные результаты эффективности ГДФ

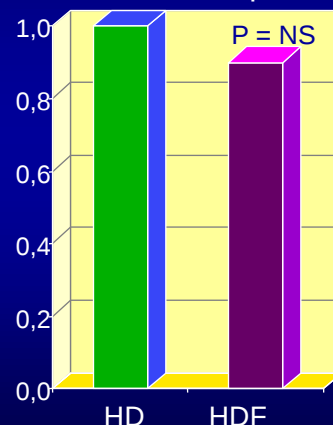


Относительный риск СКК



Locatelli F. *Kidney Int* 1999; 55: 286

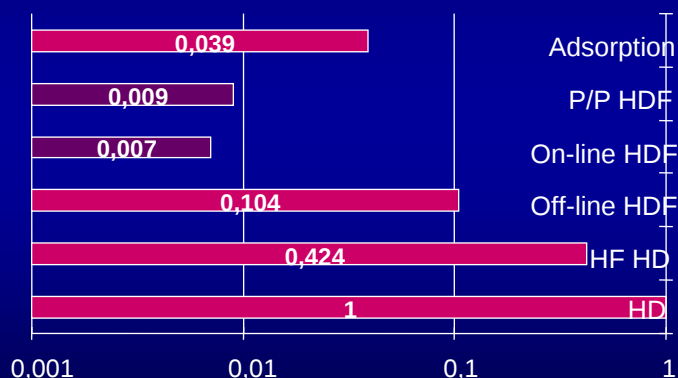
Относительный риск смерти



ГДФ и В2-мг амилоидоз данные JSDT



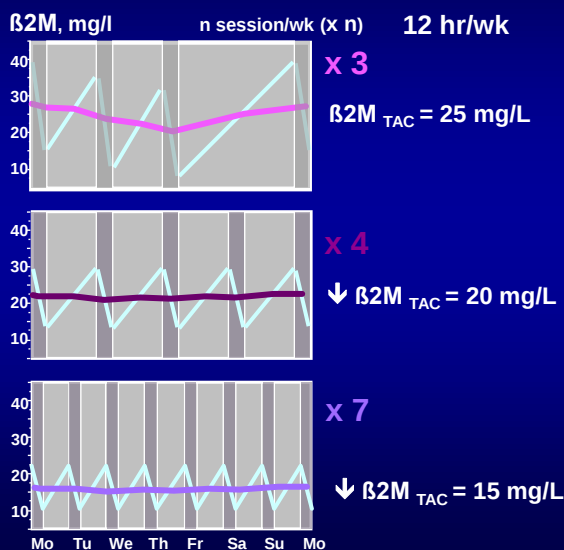
Относительный риск развития СКК



Courtesy of Dr Kawanishi, Japanese Society for HDF

Диализное время важнейший фактор снижения уровня β 2-M

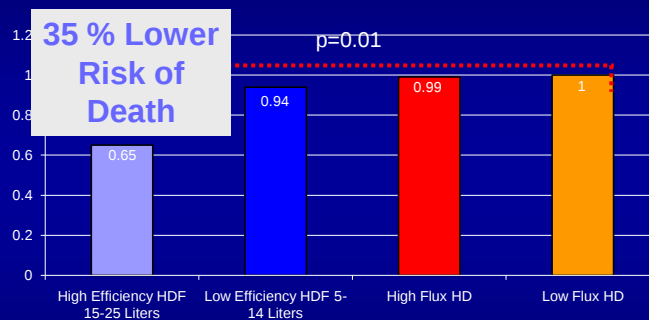
ol-HDF



Online HDF: Reduced Mortality



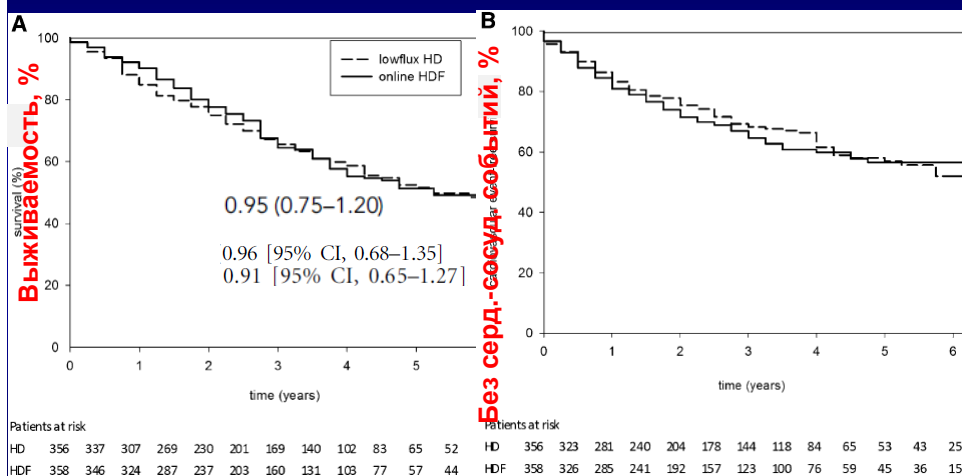
Risk of Mortality for HDF Patients



Adjusted for age, sex, race, country, time on dialysis,
14 comorbidities, catheters, weight, Kt/V

B. Canaud, KI, 69, 2087-2093, 2006

CONTRAST study – рандомизированное сравнение ГДФ и LF-ГД (первичные точки)

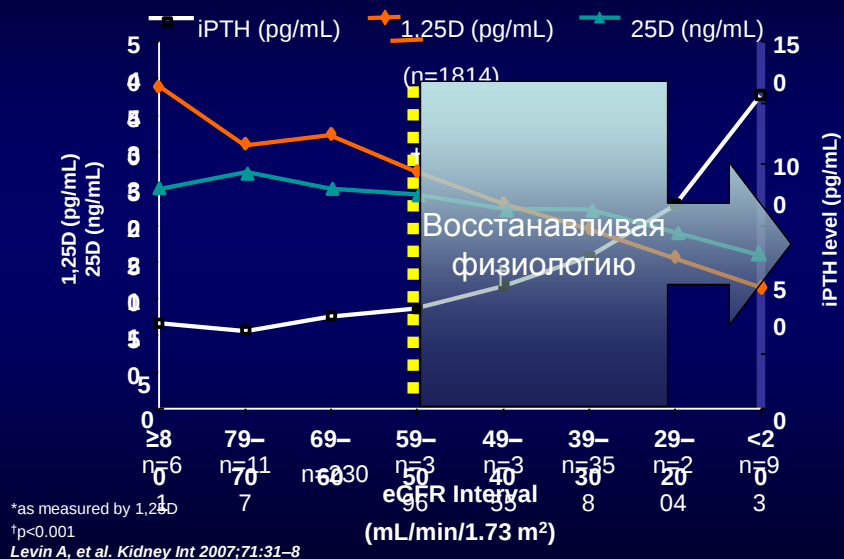


Grooteman MP. JASN. 2012 Jun;23(6):1087-96.

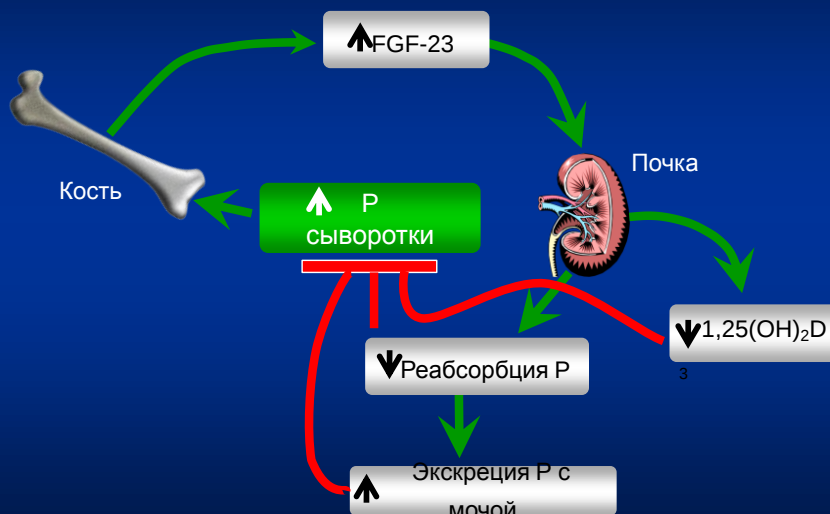
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХПН

- Дефицит D гормона ($1,25 \text{ OH}_2\text{D}_3$, или кальцитриола)
- (Гипо) – кальциемия
- Гиперфосфатемия
- Увеличение продукции паратгормона
- Ренальная болезнь кости (чаще ВГПТ)

Активация VDR* снижена уже на ранних стадиях ХБП

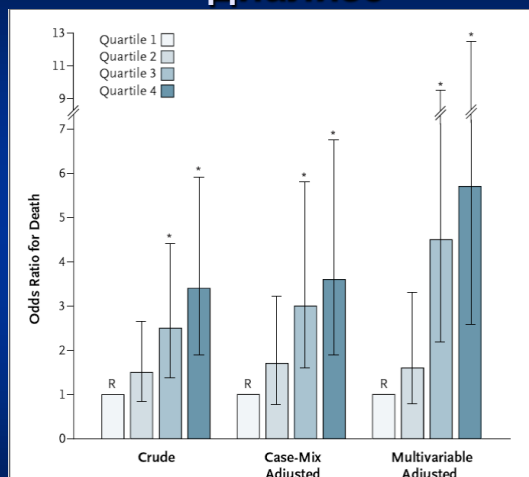


Роль FGF-23 в регуляции гомеостаза фосфора



Источник Stubbs J, et al. *Semin Dial*. 2007;20:302-308.

FGF 23 и смертность пациентов на диализе



N Engl J Med. 2008 Aug 7;359(6):584-92.

Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis.

Gutiérrez et al

Klotho Gene Over-Expression

NEWS OF THE WEEK

PHYSIOLOGY

Boosting Gene Extends Mouse Life Span

A protein named after the Greek goddess who spins life's thread has joined the short list of ways to extend a mouse's natural life span. Whereas lab mice can live about 2 years, mice engineered to overproduce this protein, called Klotho, have celebrated third birthdays, Makoto Kuro-o of the University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas and his colleagues report online in this week's *Science Express* (www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1112766). The mutant rodents represent a rare case of a single gene substantially influencing life span in mammals.



Rare milestone. These mice, which overexpress the gene for Klotho, have celebrated their third birthdays.

into the blood and may act like a hormone. Males making extra Klotho lived up to 30% longer than normal males, and the mutant females survived 20% longer than normal counterparts. As with lab animals coaxed to have lengthy life spans, the altered rodents had fertility problems. They produced about half the expected number of offspring.

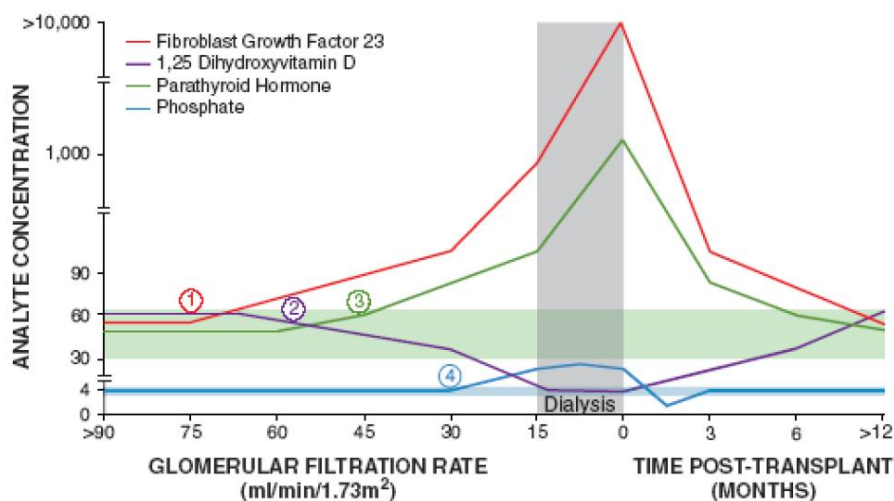
Males appeared more affected by Klotho than females did. Their blood, unlike that of females, contained more insulin than normal mice. This suggested that the male mutants were somewhat resistant to insulin—a symptom, in extreme

Daughter of Zeus and Themis
combs, spins the thread of life

Science 26 August 2005, Vol 309

Баланс фосфора и FRF-23 – когда начинать лечение МХН-ХБП?

Wolf M. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427–1435



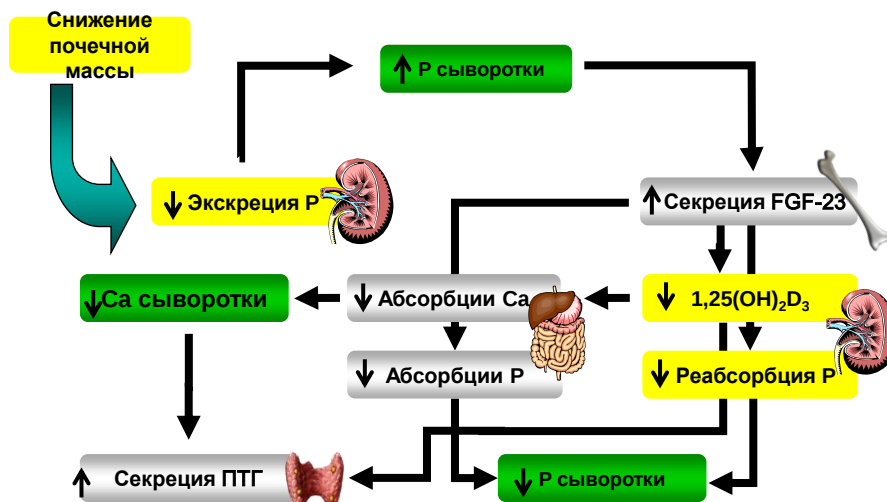
Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427–1435. Reproduced with permission from the American Society of Nephrology

Спасающие интервенции и их эффект на минеральный обмен при Клото (-/-)

Интервенция	Изменения в сыворотке		
	Фосфат	1,25 (ОН) 2D3	Кальций
Диета с ↓ фосфора	↓	↑	↑
1-альфа гидроксилаза (-/-)	↓	↓	↓
VDR (-/-)	↓	↑	↓
Диета с 1,25 (ОН)2D3 ↓	↓	↓	↓
NaPi IIa (-/-)	↓	↑	↑

M. Kuoro-o KI 2011

Схема патогенеза МХН-ХБП с участием FGF-23



Источник Wetmore J and Quarles D. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(1):24-33.

27

A

Спектр ренальной остеодистрофии

Адинамическая болезнь

Остеомаляция

Норма

Легкая

Фиброзный остеоит

Смешанная РОД

Вторичный гиперпаратиреоз

Низкий оборот

Высокий оборот

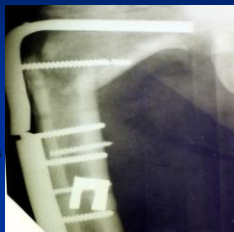
Кальций, кальцитриол,

Алюминий

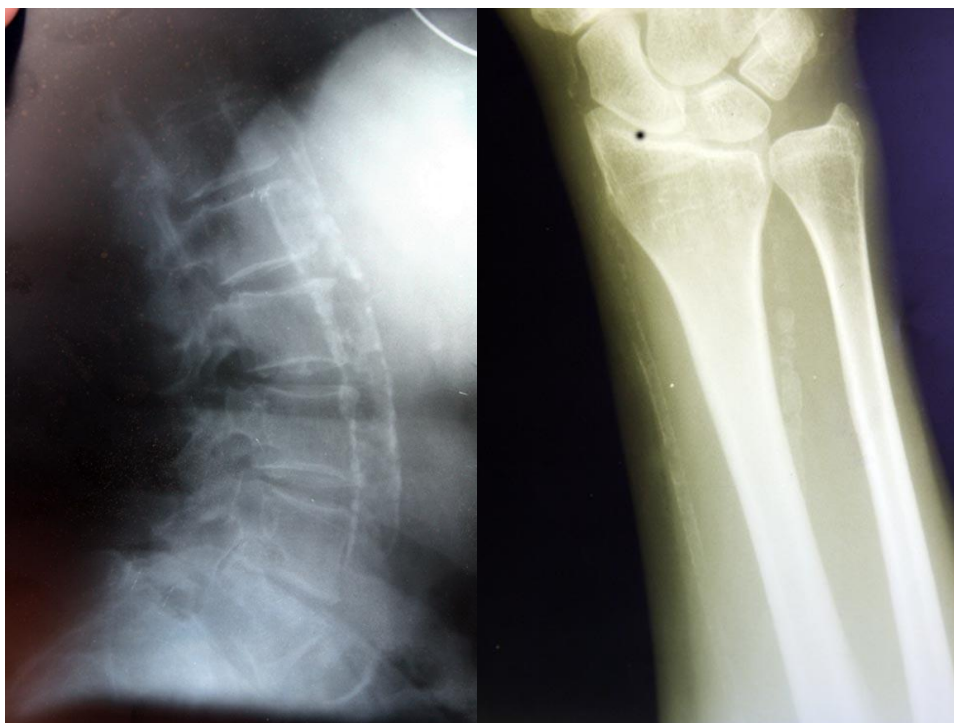
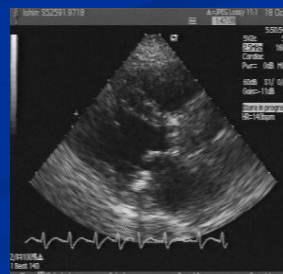
Клинические последствия

10 Симптомы:

- 10 Переломы - риск выше, чем ОП в 4,4 раза *Rix et al. Kidney Int 2000, 58: 396*
- 10 Боли в костях



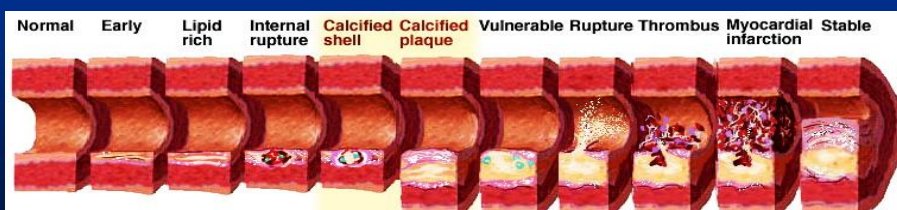
- 10 Внекостная кальцификация – кальциноз сердца и сосудов



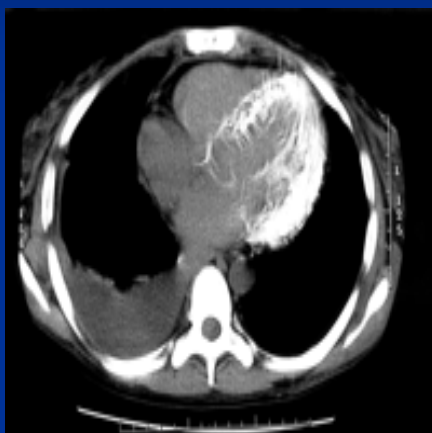
Кальциноз сосудов

Клинические исходы

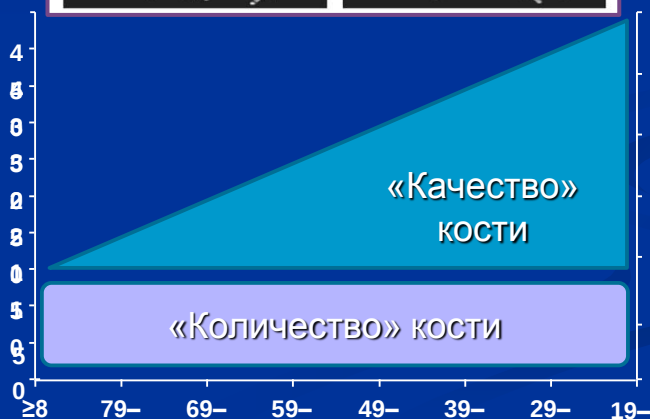
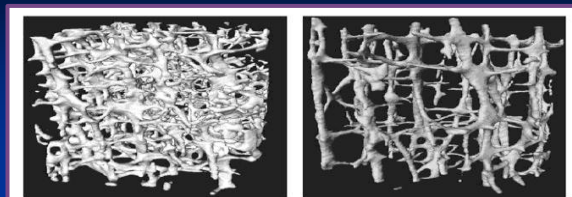
- Кальциноз атеросклеротических бляшек в коронарных артериях → разрыв или эрозия бляшек → инфаркт миокарда и внезапная смерть
- Медиакальциноз сосудов → потеря эластичности сосудов → повышение артериального давления → ГМЛЖ → сердечная недостаточность
- Аневризмы, разрывы сосудов → инсульты



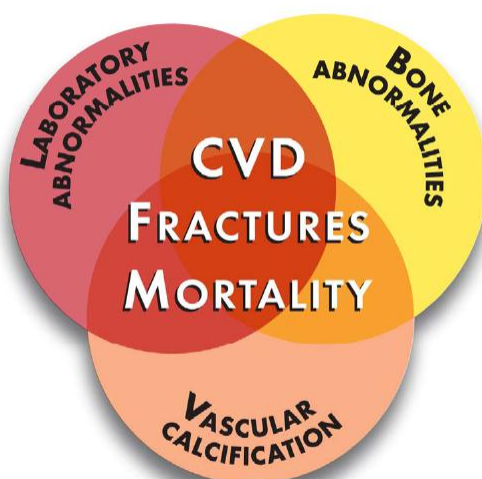
“Сердца больных на диализе становятся каменными, а кости фарфоровыми” Барани, 2006



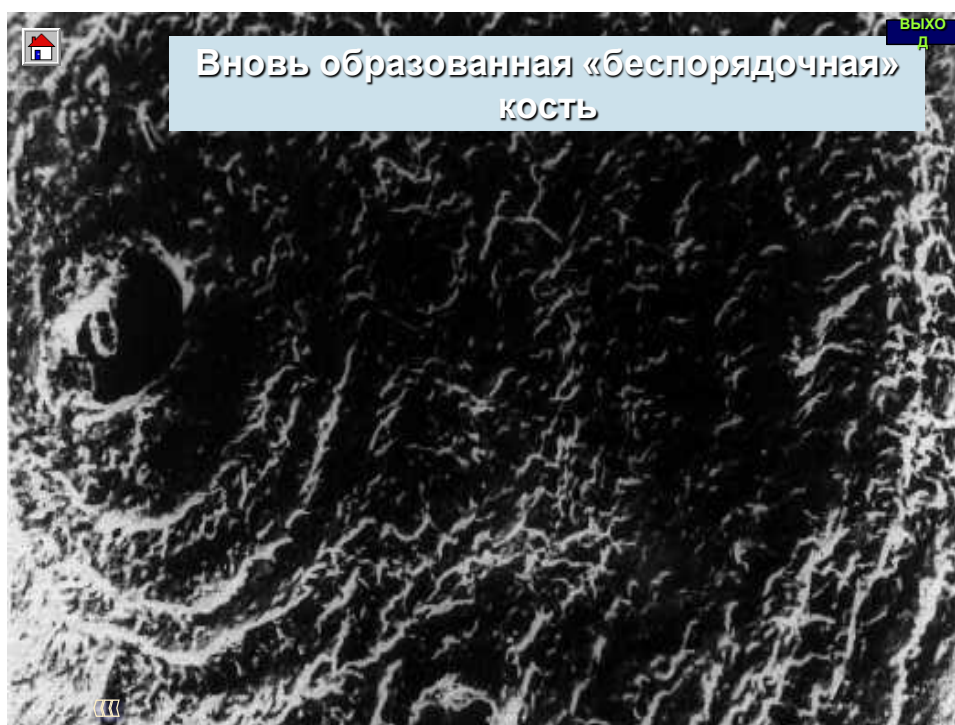
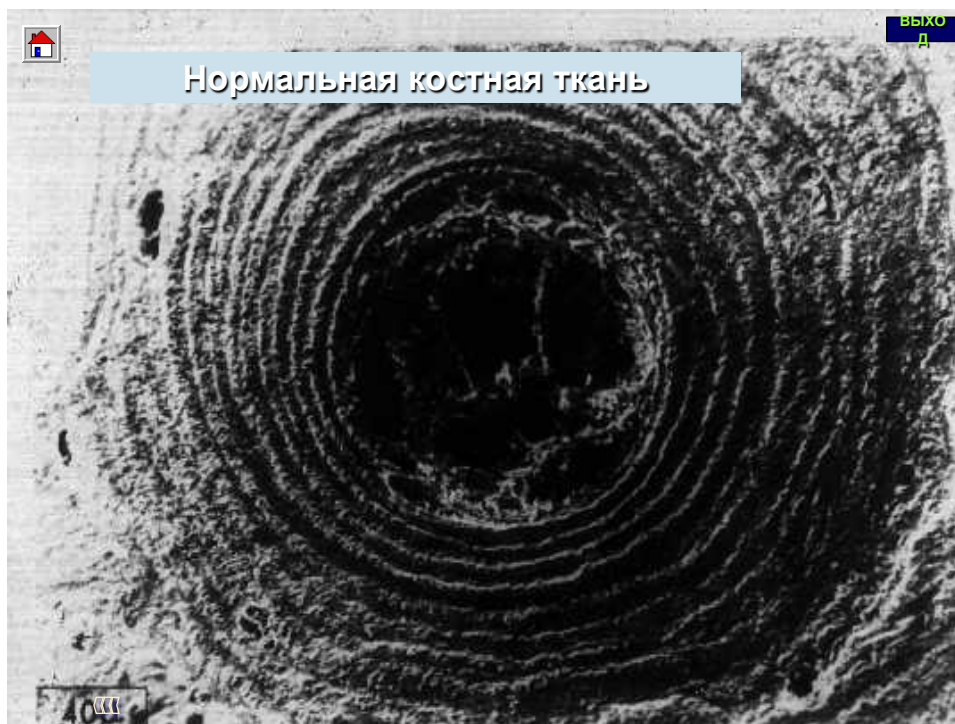
Ренальная остеодистрофия ≠ остеопороз



CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



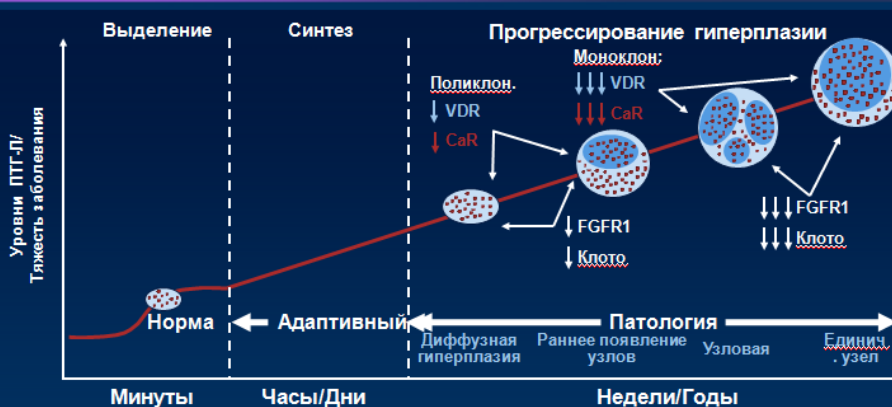
CKD-MBD





Паратиреоидэктомия

Паратиреоидная гиперплазия значительно стимулирует прогрессирование заболевания



Для прогрессирующей паратиреоидной гиперплазии характерными являются увеличение насыщенности клетками, размера желез и образование узлов

По материалам: Rodriguez M, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288:F253-F264.
По материалам Komaba H, et al. *Kidney Int*. 2010;77:232-238.

25

Клиника тяжелого ВГТП



Клиника тяжелого ВГТП



Обезображивание лица и головы при позднем ВГПТ SS-синдром (синдром Сагликера)

INTERNATIONAL EVALUATION OF UGLIFYING HEAD AND FACE APPEARANCES IN VERY LATE AND SEVERE SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM(SH) IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD). SAGLIKER SYNDROME(SS).A UNIQUE CATASTROPHIC ENTITY

I Yildiz¹, Y Sagliker¹, V Acharya², L Zhang³, O Golea⁴, A Sabry⁵, K Eyupoglu⁶, D Ookalkar⁷, P S Ozkaynak⁸, H Sagliker⁹, N Paylar⁹, S Adam⁹, O Demirhan¹, H Ben Maiz¹⁰, D Redulescu¹, L Garneata⁴, I Emir¹¹, C Hsu Chen¹², J Prado Rome¹³, C Sagliker⁸ and M Esenturk¹⁴. ¹Cukurova University, Turkey; ²NKF, India; ³China Japan Hospital, China; ⁴County hospital, Romania; ⁵Mansoura University, Egypt; ⁶State Hospital, Turkey; ⁷Ashwini Center, India; ⁸Sagliker Unit, Turkey; ⁹Fresenius, Turkey; ¹⁰Charles Nicole Hospital, Tunisia; ¹¹Emir Dialysis, Turkey; ¹²Taichung Hospital, Taiwan; ¹³DF Nacionl siglo XXI, Mexico City, Mexica





**SS-синдром
(собственное наблюдение)**

Рекомендации по лечению ХБП-МКН

1

• Контроль уровня P

- Ограничение потребления с пищей
- Фосфат-связывающие препараты (ФСП)
- Адекватный диализ

2

Контроль уровня Ca

- Контроль потребления с пищей
- Са-содержащие/не содержащие Са ФСП
- Заместительная терапия витамином D
- Адекватный диализ (Са в диализате - 1,5 -1,25 ммоль/л)

3

• Контроль уровня ПТГ в целевом диапазоне

- Альфакальцидол/Парикальцитол
- Цинакальцет при ГПТ
- Комбинация препаратов витамина D и цинакальцета
- Паратиреоидэктомия

Контроль гиперфосфатемии

1

Снижение
потребления -
ограничение в диете

2

Увеличение
элиминации -
адекватный диализ

3

Уменьшение
абсорбции –
Фосфат-связывающие
препараты

New Strategies in Treatment of MBG and Associated Cardiovascular Disease in Patients with CK
Spasovski G. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 2008; 3(3):222-8.
NKF - KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease.
Am J Kidney Dis 2003;42(Suppl 3):S1-S202.

Диета при ХБП: ограничение белка или фосфатов?



Ограничение продуктов, содержащих пищевые добавки
с повышенным содержанием фосфатов

**Пищевые добавки резко увеличивают
количество ежедневного потребления Р
(неорганический фосфат лучше
абсорбируется).**

**Фосфаты содержатся в готовых блюдах
в виде консервантов:**

- Phosphoric acid
- Sodium hexametaphosphate
- Calcium phosphate
- Disodium phosphate
- Trisodium triphosphate
- Monosodium phosphate
- Sodium tripolyphosphate
- Tetrasodium pyrophosphate

Использовать полноценный пищевой белок с расчетом отношения
содержания фосфатов (мг) в 1 г белка

• E338-E341, E450-E452

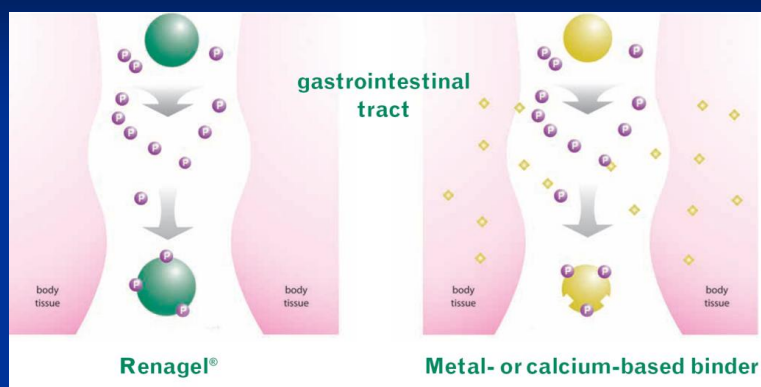
Фосфат-связывающие препараты

Са-содержащие	Металл-содержащие	Не содержащие Са и металлы	Комбинированные	Прочие
Кальция карбонат, ацетат, цитрат, кетоглутарат, глюконат	Гидроокись алюминия Лантана карбонат (Фосренол) Магния карбонат/цитрат Железа цитрат	Севеламера гидрохлорид (Ренагель) Севеламера карбонат (Ренвела) МСІ-196	Магния/кальция карбонат Са ацетат/ Магния карбонат (OsvaRen)	Жевательная резинка (Хитозан) Ниацин Никотинамид

При выборе ФСП целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений МКН, возраст, сопутствующие заболевания, проводимую терапию, профиль побочных эффектов и др.

Терапия ФСП требует индивидуального подхода!

Севеламер – неабсорбируемый полимер, не содержащий кальция и металлов фосфат-биндер



Весь кальций неусвоенный костью аккумулирует у диализных пациентов¹
Ренагель, неабсорбируемый фосфат-связывающий полимер, не содержащий кальция и других металлов²

1 Covic A et al. *Seminars in Dialysis* 2007;20:158–169. 2 Burke SK et al. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1640–1644.

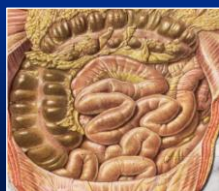
Контроль ПТГ (150-300 пг/мл)

- Гиперпаратиреоз
 - Фосфат – биндеры
 - Диализат 1,5 ммоль Са
 - Кальцитриол, альфакальцидол, аналоги Д (парикальцитол)
 - Кальцимиметики
 - Аминобифосфонаты?
 - Миокальцик?
 - РТх
- Адинамическая болезнь кости
 - Диализат с 1,25 – 1,00 ммоль Са
 - Избегать Са в качестве фосфат биндера - ренагель

Предпосылки для появления идеального аналога D

Сохранить или даже усилить супрессивное действие на продукцию ПТГ,

В то же время минимизировать неблагоприятные эффекты гиперкальциемии и гиперфосфатемии



Влияние кальцитриола и парикальцитола на развитие гиперкальциемии у больных на ГД

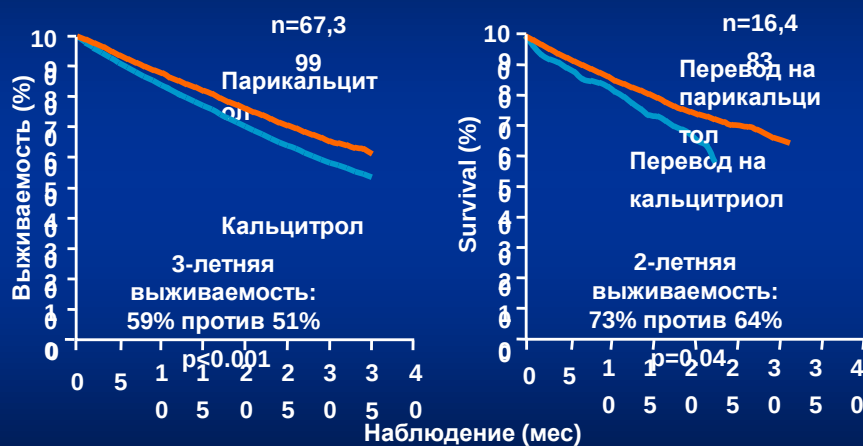
Больные с гиперкальциемией (%)



*p=0.008 for patients with hypercalcemia for at least 2 consecutive blood draws and/or a Ca-P product >75 mg/dL on at least 1 of 4 consecutive blood draws

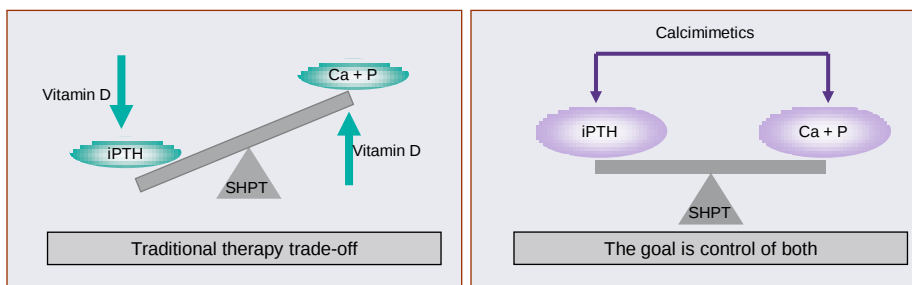
Sprague SM et al. Kidney Int 2003;63:1483-90

Выживаемость больных на диализе: сравнение парикальцитола и кальцитриола



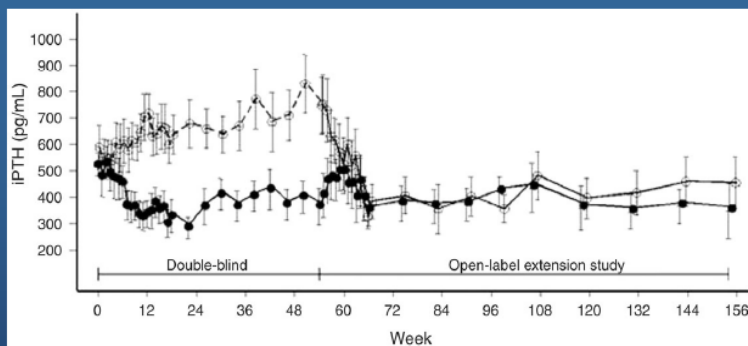
Teng M et al. N Engl J Med 2003;349:446-56.

Цинакалцет – единственный препарат, одновременно снижающий ПТГ, кальций и фосфор



de Francisco ALM et al. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:795-811

553



Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl

Table 3. The proportion of patients who achieved the NKF-K/DOQI™ targets

Recommended NKF-K/DOQI™ targets	Baseline of qualifying study n (%)	Week 52 n (%)	Week 100 n (%)
PTH ≤ 300 pg/ml	6 (10%)	30 (52%) ^a	35 (59%) ^a
Serum calcium ≥ 8.4 to ≤ 9.5 mg/dl	25 (42%)	23 (40%)	22 (37%)
Serum phosphorus ≥ 3.5 to ≤ 5.5 mg/dl	19 (32%)	21 (37%)	22 (37%)
Ca $\times$ P < 55 mg ² /dl ²	25 (42%)	32 (56%)	31 (53%)

Moe SM et al: *Nephrol Dial Transplant* 20, 2186-2193, 2005

Действие кальцимитетиков и активаторов VDR

	Vitamin D	calcimimetic
Ca	↑	↓
Pi	↑	↓ (↑ in CKD)
PTH	↓	↓
TRP	↑	↑
FGF 23	↑	↓
CaSR	↑	↑

Активаторы VDR? или Кальцимитетики ? Или совместно?

Фенотип
пациента для
лечения NS-
AVDR

ПТГ ↑
Ca ↓
PO4 ↓

Фенотип
пациента для
лечения S-
AVDR

ПТГ ↑ и ↑↑
Ca →
PO4 →

Фенотип пациента
для лечения
кальцимитетиками

ПТГ ↑↑
Ca ↑
PO4 ↑

Алгоритм лечения ВГПТ

Фосфор (диета, биндер), норм Са
(не содержание Са ф. Биндеры)

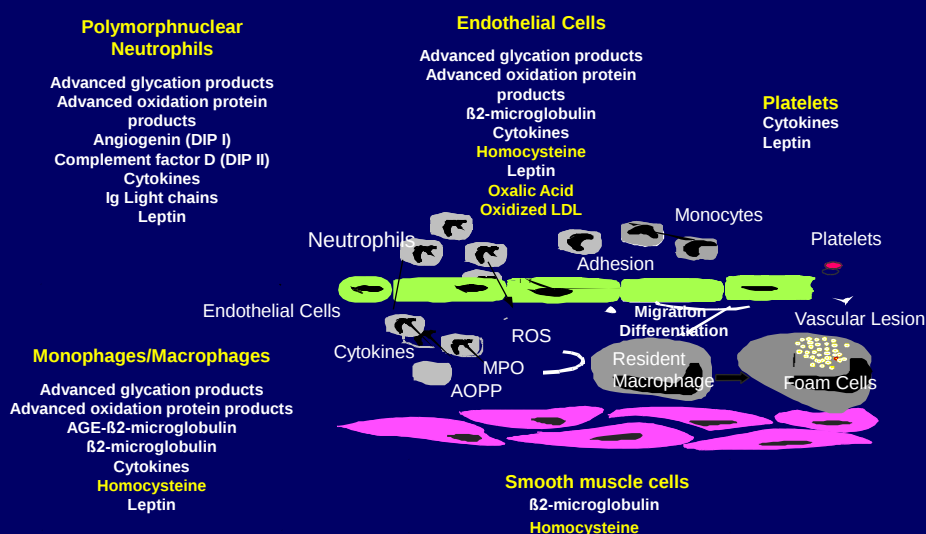
Активация VDR (в т.ч. Селективная
- парикальцитол)

Кальцимиметики

РТх

Целевой ПТГ (2-9 Н)

Уремические токсины и дисфункция сосудов

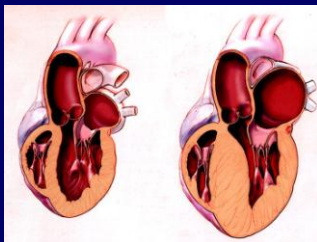


Vanholder et al, IJAO, 24, 695-725, 2001

Сердечно-сосудистые осложнения на диализе:

Большие сосуды:

- Атеросклероз
Артериосклероз:
- Кальциноз
 - Жесткость стенки



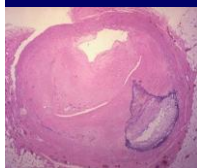
Малые сосуды:

- Утолщение стенки артериол
- Дисфункция эндотелия
- Гипертрофия ГМК

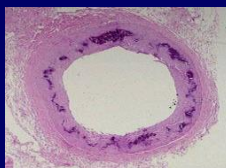


Уремическая кардиомиопатия (патологические изменения сердца):

- ГМЛЖ
- Расширение полостей
- Снижение числа кардиомиоцитов
- Фиброз миокарда
- Кальциноз клапанов и структур сердца



Атеросклероз
Воспаление
Липиды
Окклюзия, ведущая к ишемии



Медикальциноз

- Нет воспаления
- Нет липидных бляшек
- Обычно бессимптомный
- Псевдогипертония



2000 г. 3,5 года на ПГД

Развитие кальциноза фиброзного кольца митрального клапана у больного Л., 45 лет, получающего лечение ПГД



2004 г. 7 лет на ПГД

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association
Learn and Live..

Vascular Medicine

β 2-Microglobulin as a Biomarker in Peripheral Arterial Disease Proteomic Profiling and Clinical Studies

Background—Peripheral arterial disease (PAD) is common but commonly unrecognized. Improved recognition of PAD is needed. We used high-throughput proteomic profiling to find PAD-associated biomarkers.

Methods and Results—Plasma was collected from PAD patients (ankle brachial index of 0.90; n45) and subjects with risk factors but without PAD (n43). Plasma was analyzed with surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry to quantify 1619 protein peaks. The peak intensity of a 12-kDa protein was higher in PAD patients. Western blot analyses and immunoaffinity studies confirmed that this protein was 2-microglobulin (B2M). In a validation study, B2M was measured by ELISA in plasma in age- and gender-matched PAD (n20) and non-PAD (n20) subjects. Finally, we studied a larger cohort of subjects (n237) referred for coronary angiography but without known PAD. Plasma B2M levels were higher in PAD patients than in non-PAD patients with coronary artery disease. Plasma B2M correlated with ankle brachial index and functional capacity. Independent predictors of PAD were diabetes mellitus, age, and the combination of B2M and C-reactive protein level.

Conclusions—In PAD patients, circulating B2M is elevated and correlates with the severity of disease independent of other risk factors. These findings might provide a needed biomarker for PAD and new insight into its pathophysiology. Further studies in other populations are needed to confirm the utility of measuring B2M in cardiovascular disease risk assessment.

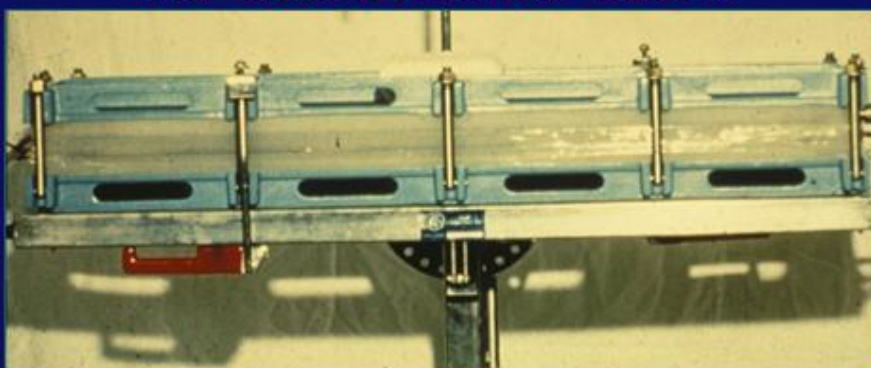
Conclusions—In PAD patients, circulating B2M is elevated and correlates with the severity of disease independent of other risk factors. These findings might provide a needed biomarker for PAD and new insight into its pathophysiology. Further studies in other populations are needed to confirm the utility of measuring B2M in cardiovascular disease risk assessment.

Мембраны для диализа
Фильтры (диализаторы)

Скрибнер и Джон Мерилл



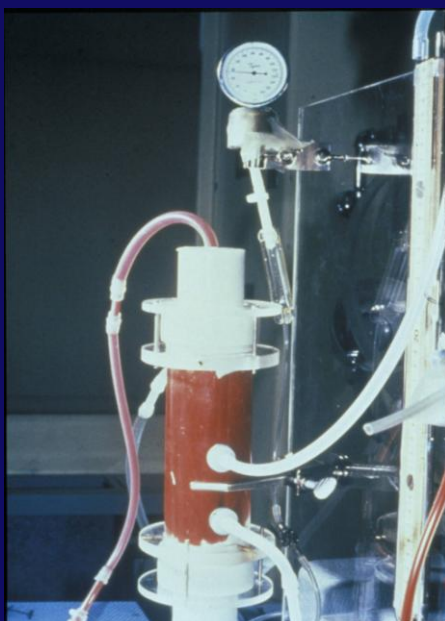
Диализатор Киила – рабочая лошадка диализа 1960-х



Вес 30 кг,
Ручная сборка.
Клиренс мочевины 60 мл/мин.
Объем заполнения 300 - 600 мл.

4807

B Sargent²² 2006



Первый
диализатор на
основе полых
волокон для
лечения ХПН

Материал – ацетат
целлюлозы

21 января 1968 г.
San Francisco Hospital

4833

67

Диализаторы вчера и сегодня

1968



Период
выживания

2008



Период качества

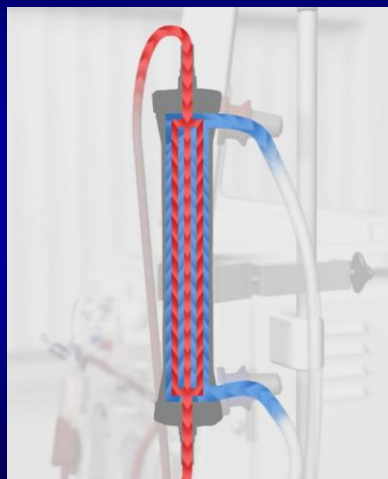
2010



Диализаторы

Функция диализатора

- Удаляет продукты обмена
- Состоит из корпуса для примерно 20000 полых волокон
- Стенкой каждого капилляра (полого волокна) является полупроницаемая мембрана, важнейший компонент диализатора
- Через мембрану молекулы проходят благодаря диффузии



Диализаторы

Конструкция диализатора

Пучок волокон полисульфона
(половолоконная мембрана)

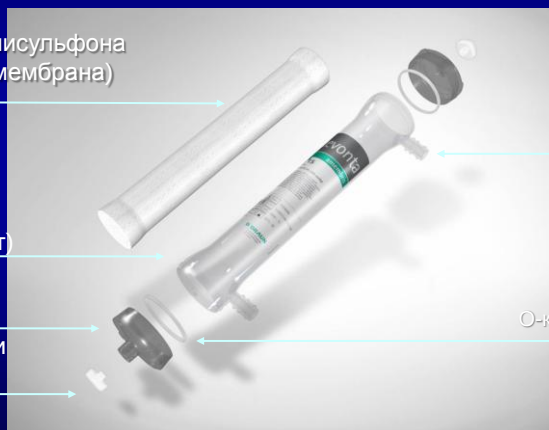
Корпус
(Поликарбонат)

Крышки корпуса
(Поликарбонат)

Защитные колпачки
(Полиэтилен)

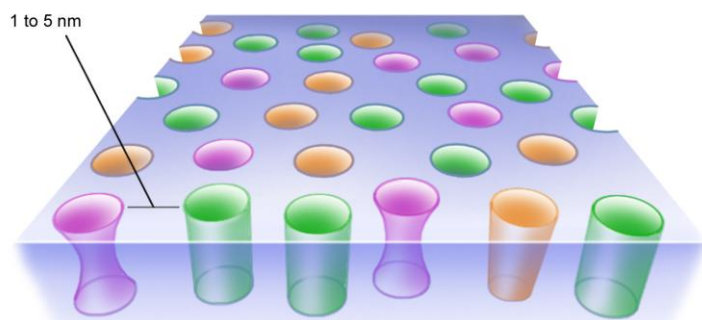
Коннекторы
Хансена

О-кольцо (Силикон)





Увеличение плотности пор



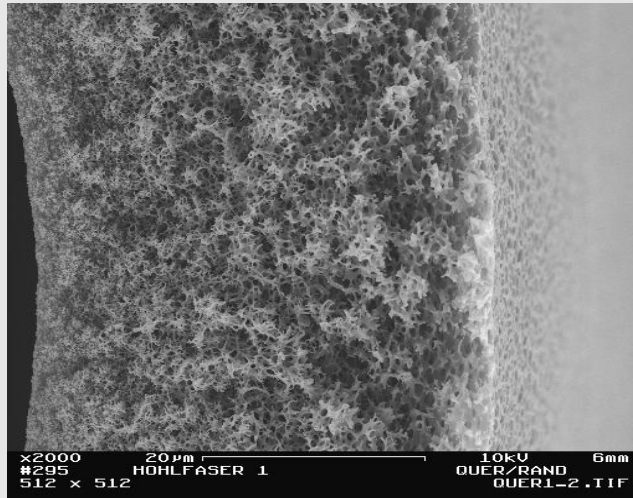
B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

amembris – прогресс в эволюции волокна

- Высокоэффективная, биосовместимая, полисульфонная мембрана
- Прецизионная микроструктура с заданными порами и их распределением
- Максимальное количество пор
- Контролируемая геометрия пор
- Оптимизированные условия массообмена



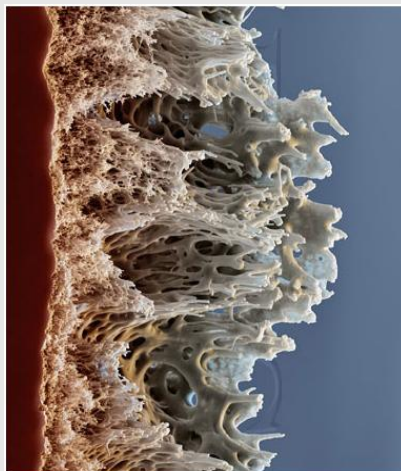
Querschnitt einer Hohlfaser

blood
sidedialysate
side

73

73

blood side

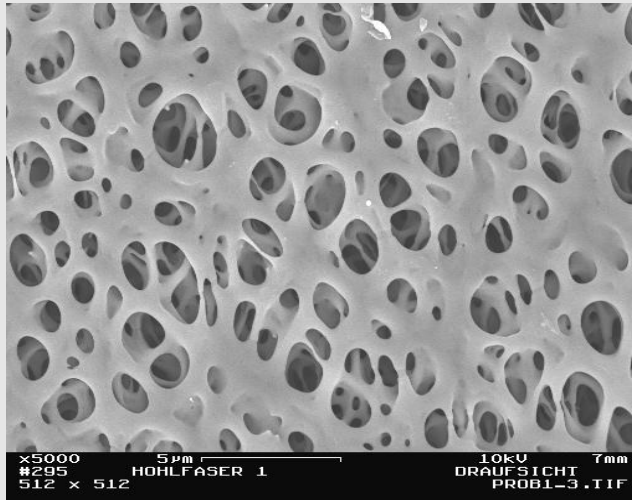


dialysate side

life science publisher 2010

74

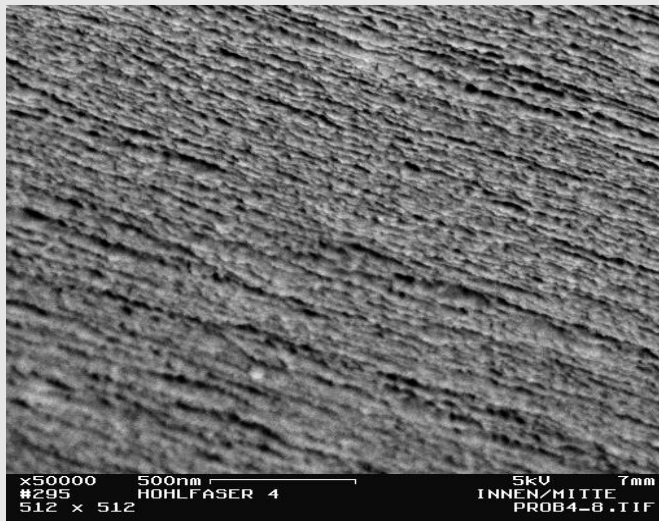
74



dialysate
side

75

75



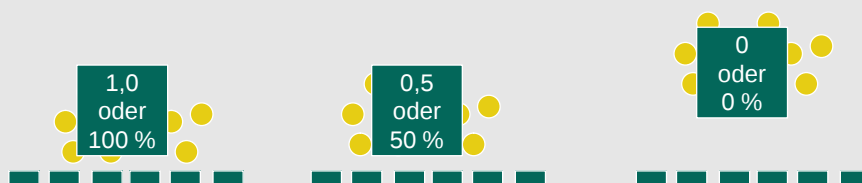
blood
side

76

76

Коэффициент просеивания

Важная характеристика производительности диализатора



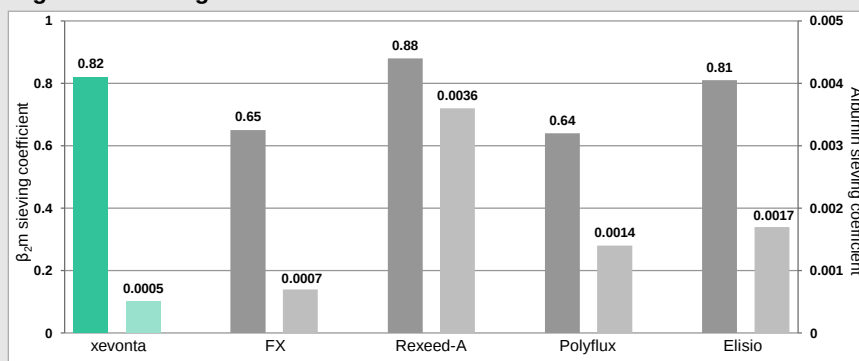
Select toxins that are harmful and retain substances that essential for dialysis patient

77

xevonta

Optimal Selectivity

High Flux Sieving Coefficients

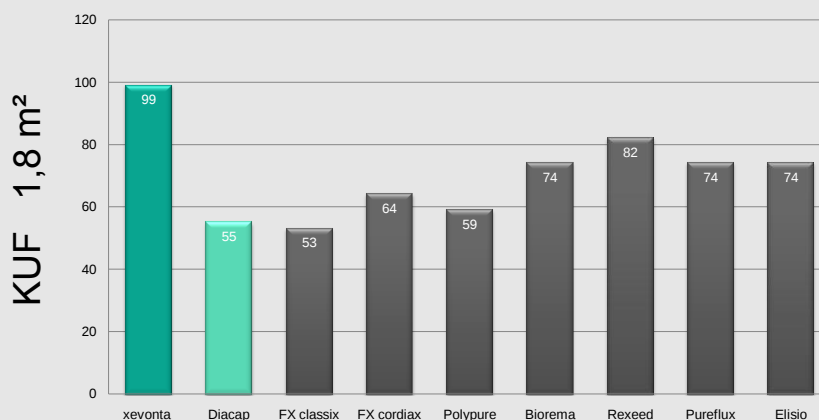


⇒ Only xevonta has an optimum balance between maximum clearance of middle molecule such as β_2m and minimum albumin loss!

Source: EXcorLab, 2009/2011, unpublished data, measurement conditions according to EN 1283

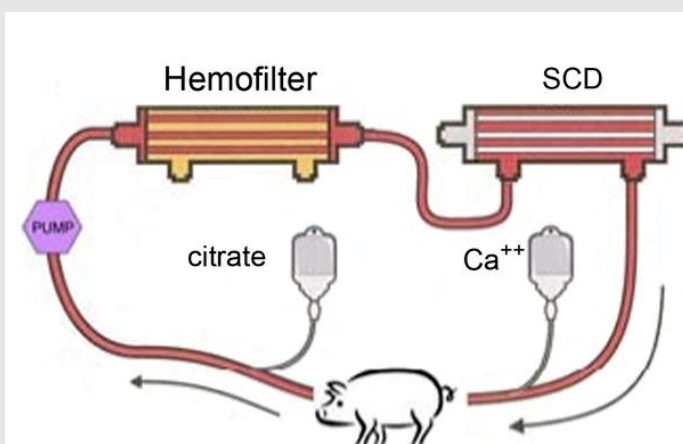
78

xevonta has the highest permeability (super high flux dialyzer)



79

МЕМБРАНЫ БУДУЩЕГО: ГИБРИДНЫЕ МЕМБРАНО-КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ



Ding F, Song JH, Jung JY, Lou L, Wang M, et al. (2011) A Biomimetic Membrane Device That Modulates the Excessive Inflammatory Response to Sepsis. PLoS ONE 6(4): e18584. doi:10.1371/journal.pone.0018584

МЕМБРАНЫ БУДУЩЕГО

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

Sacrificial Oxide Technique

- New process for reproducible fabrication of silicon membranes
 - pore sizes: 5-15 nm
 - pore size variation: 1%

(a) Pattern poly & grow thin oxide

(b) Deposit 2nd poly layer & planarize

(c) Etch windows & open pores

Legend: Substrate, Polysilicon, Oxide, Nitride

In Vivo Hemofiltration

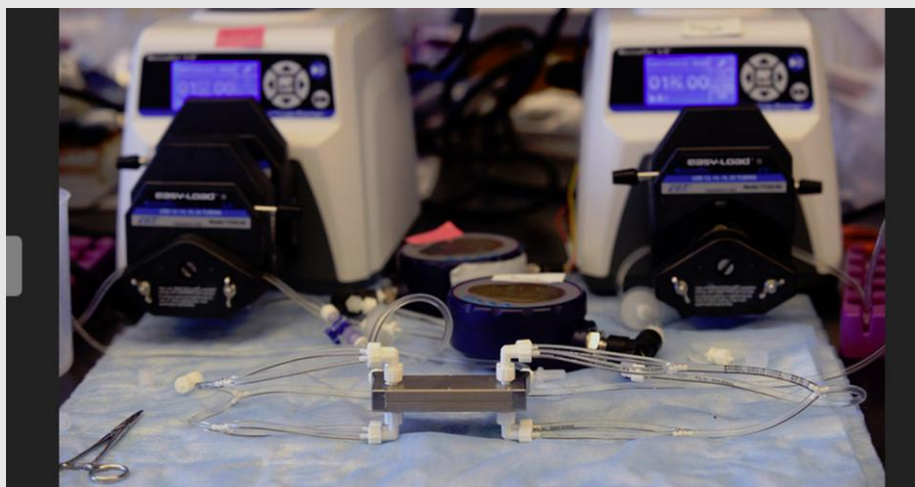
Hemofilter Cartridge Design

Flow Optimization

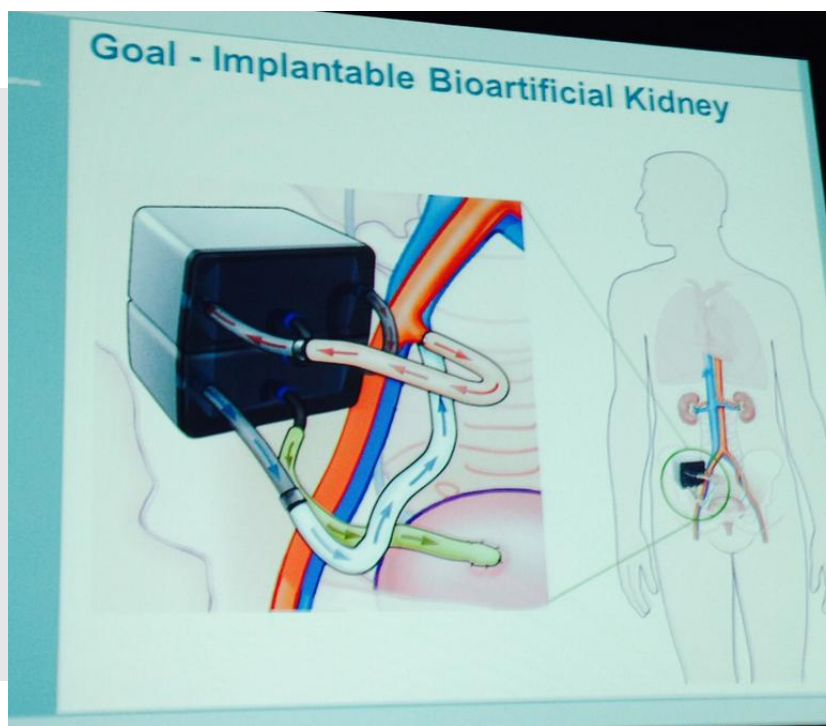
Mini-Pig Implantation

Shulvo Roy UCSF 2013

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE



Silicon filters within the small metal case are being tested for efficiency at QB3/Byers Hall on the campus of UCSF in San Francisco, Calif. on Friday, April 12, 2013. UCSF is leading a team of researchers from around the country who are attempting to create an implantable ...



Три составные части адекватности

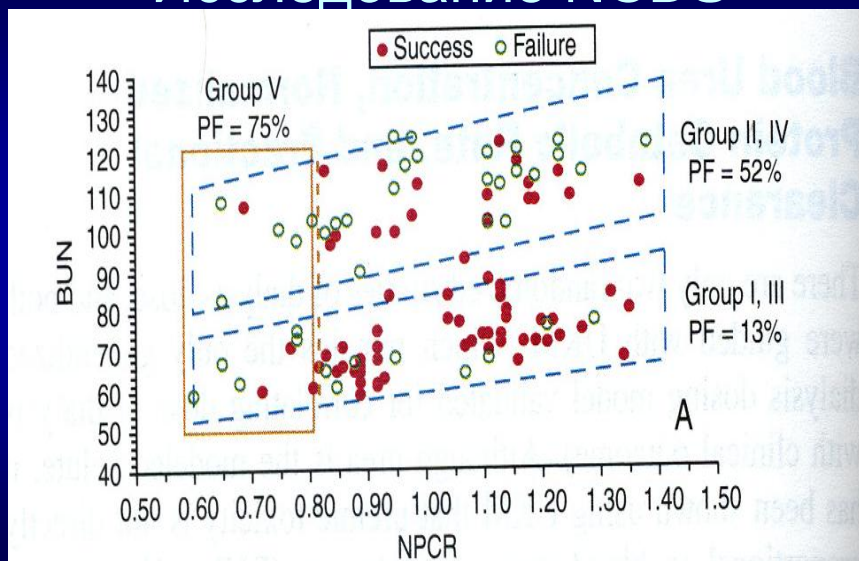
- Адекватность удаления растворенных веществ малой и средней молекулярной массы (доза и время диализа)
- Адекватность водного баланса
- Адекватность питания

Исходы

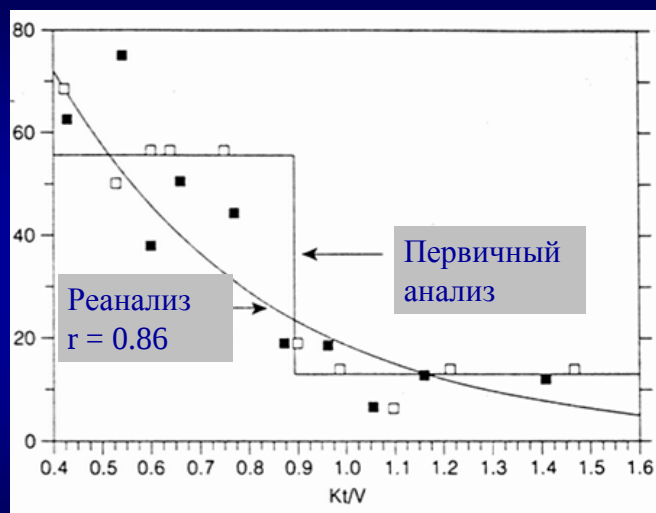


- Выживаемость
- Качество жизни
- Реабилитация

Исследование NCDS



Реанализ данных NCDS - Kt/V



Sargent u Gotch, 1985

Что такое Kt/V ?

Kt/V = фракционный клиренс мочевины

- K = клиренс диализатора по мочеvine (ml/min или L/hr)
- t = время (min or hr)
- V = объем распределения мочевины (ml or L)

$K \times t = \text{L/hr} \times \text{hr} = \text{ЛИТРЫ}$

$V = \text{ЛИТРЫ}$

$Kt/V = \text{ЛИТРЫ/ЛИТРЫ} = \text{отношение (индекс)}$

Критерии адекватности полученной дозы диализа

DOQI:

- URR > 65%
- spKT/V > 1,2

EBPG

- eKt/V по мочеvine ≥ 1.2 (spKt/V ~ 1.4) – ежемесячный контроль; определение URR не рекомендуется
- Диализ не может проводиться 2 раза в неделю – не менее 3 x 4 часа, в соответствии с принятой практикой в конкретном центре

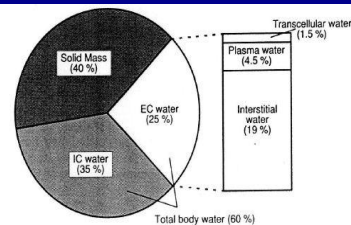
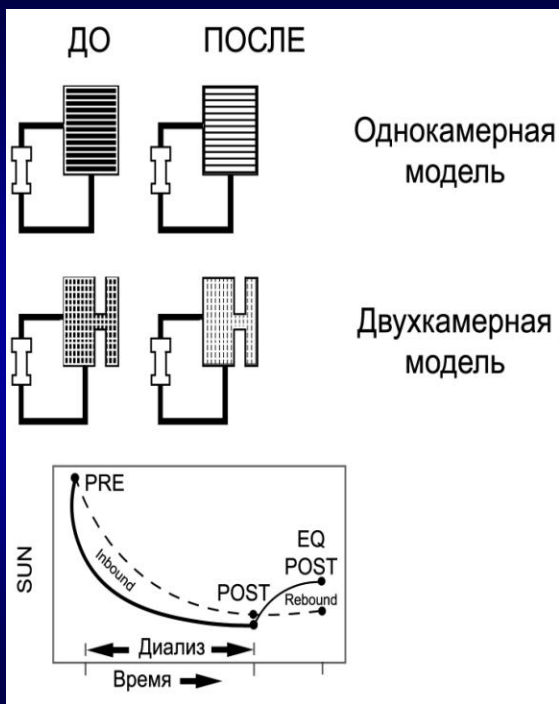


Figure 4.1: Fluid compartments and water distribution as percentage of body weight in healthy subjects. EC = extracellular, IC = intracellular (data from 3)



Исследование NCDS

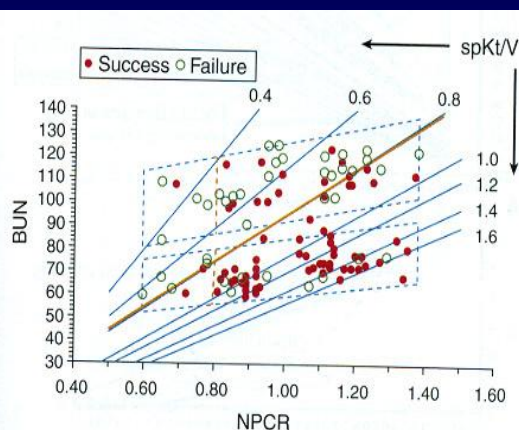


Figure 18-2

NCDS outcome results with superimposed Kt/V grid indicate that outcome failure was virtually eliminated when Kt/V > .80.

Фактор V

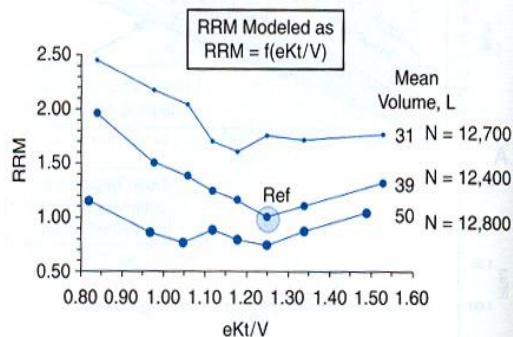
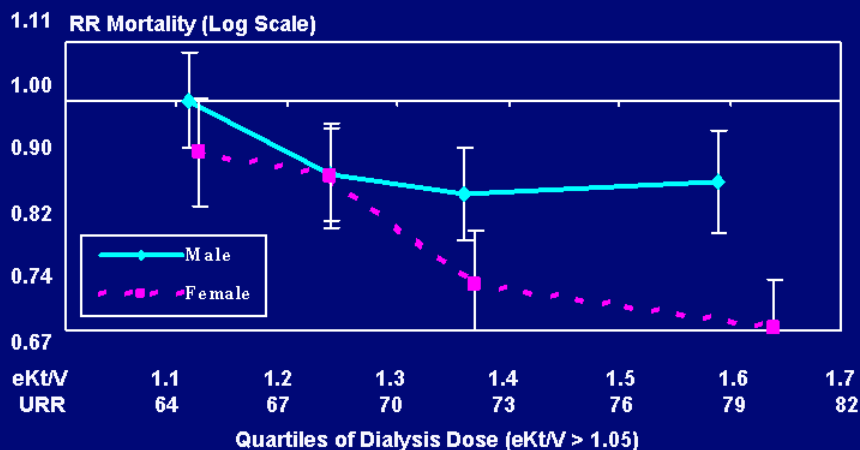


Figure 18-7

RRM in FMC data modeled as a function of eKt/V after stratification for V. A family of nearly parallel curves due to volume effect emerges. It appears by inspection that maximum benefit is reached at eKt/V in the range of 1.20 for three strata of V. There is clearly no improvement at higher levels of eKt/V.

Figure 1. Relative Risk (RR) of Mortality by Gender and Dialysis Dose, Measured in eKt/V Dose Categories, Based on DOPPS Data



Adjustments include weight, height, and year of incidence. Each group is labeled with its one-year adjusted death rate per 100 patient years at risk (adjusted to the overall average values for all factors but URR and sex).

Reprinted from Port et al, *Am J Kidney Dis* 43:1014-1023, 2004.



Saran R et al. *Am J Kidney Dis* 44 (Suppl 2): S47-S53, 2004

Контроль адекватности: система Adimea

- Датчик плотности удаляемых токсинов
- Определение степени и скорости удаления токсинов
- Расчет международных стандартных индексов адекватности диализа: $spKt/V$, eKt/V , URR
- Предупреждение о недостаточном уровне детоксикации

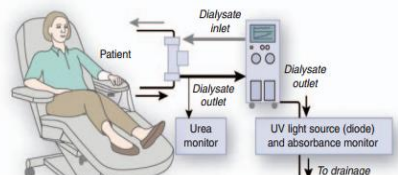
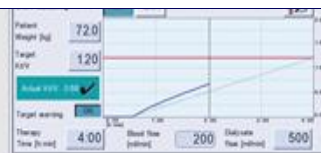


Figure 1 | Schematic showing typical locations for an outflowing dialysate urea monitor or ultraviolet absorbance monitor.



Эффективность диализа

■ Соотношение

- **назначенной (предписанной) дозы диализа**
 - Расчетные параметры : клиренс диализатора, площадь мембраны, скорость кровотока, поток диализата, время процедуры, объем распределения мочевины
- **и обеспеченной (фактически полученной) дозы диализа**
 - мочевина до и после диализа

■ Противоречия:

- **Полученная доза диализа выше предписанной**
 - Ошибки во взятии образцов крови
- **Полученная доза диализа существенно ниже предписанной**
 - Увеличить диализное время и выявить причину

Вариабельность обеспеченной дозы

Kt в 1109 сеансах у 109 пациентов, (ионный диализанс)

определяющие факторы:

- **скорость кровотока**
- **время сеанса**
- минимальное и среднее давление в артериальной линии
- максимальное и минимальное давление в венозной линии

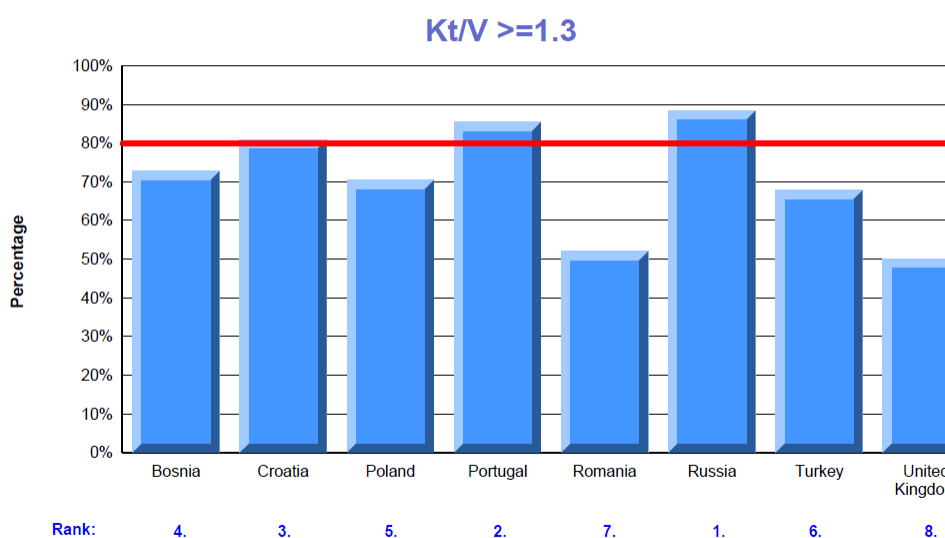
Lambie SH. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(2):406-12

Упущенные возможности

Недополученная больным доза диализа нередко объясняется неадекватной скоростью кровотока

Клиренс диализатора зависит от скорости кровотока

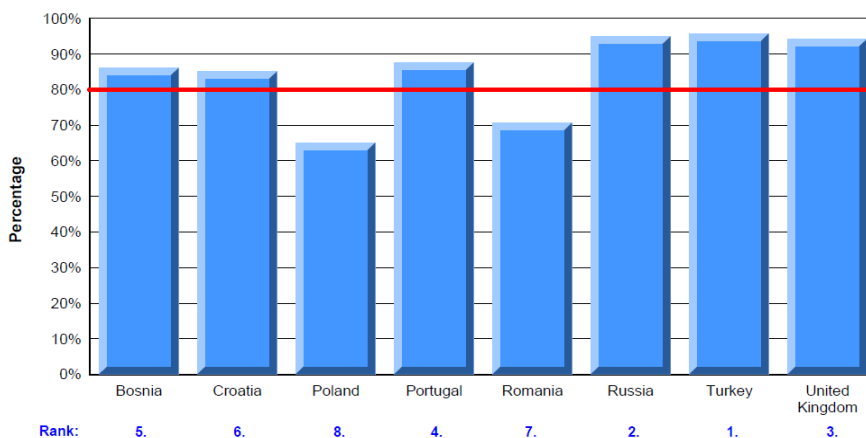
Низкая скорость кровотока при использовании диализаторов с большой площадью – неэффективное расходование средств



Скорость кровотока!



Blood Flow Rate ≥ 300 ml/min



Efficacy of haemodiafiltration

V. Wizemann¹, M. Külz², F. Techert¹ and B. Niederlof²

Clairances des petites molécules - Paramètres influents

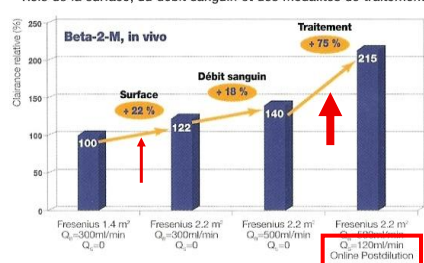
Rôle de la surface, du débit sanguin et des modalités de traitement



Influence + pour urée
Et PM....
Débit Sanguin

Clairances des moyennes molécules - Paramètres influents

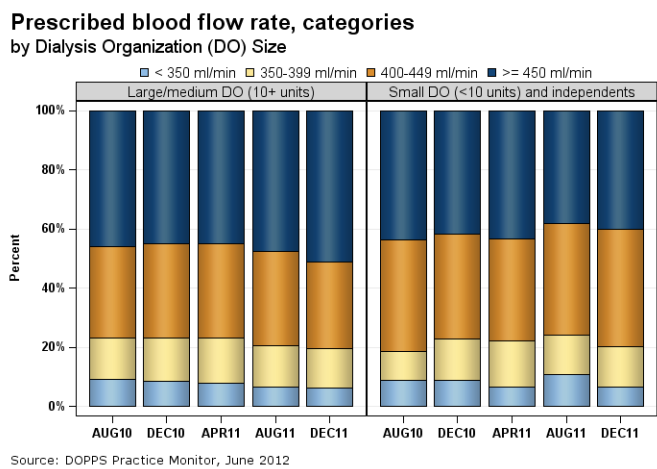
Rôle de la surface, du débit sanguin et des modalités de traitement



Influence + pour b2M
Et MM....
Surface +
CONVECTION +++

Nephrol Dial Transplant (2001) 16 [Suppl 4]: 27-30

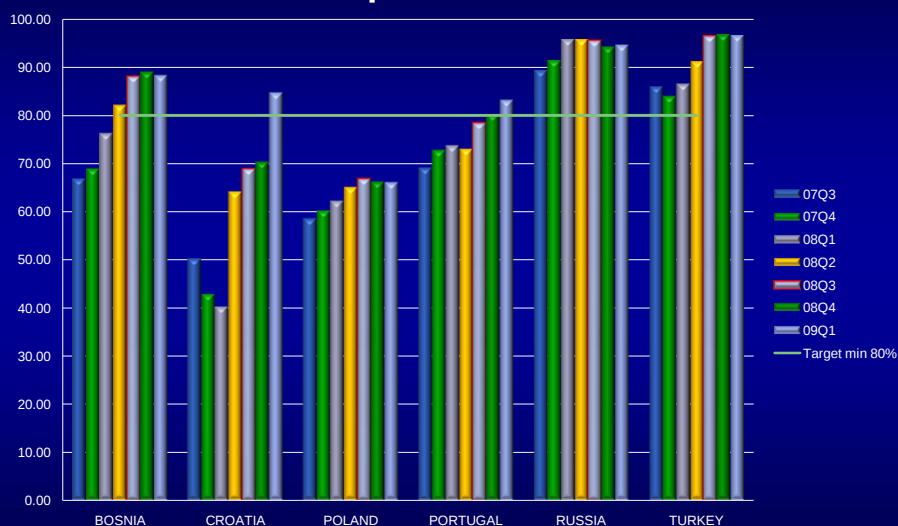
DOPPS: Скорость кровотока



DOPPS Practice Monitor
Reporting contemporary trends in US dialysis practice

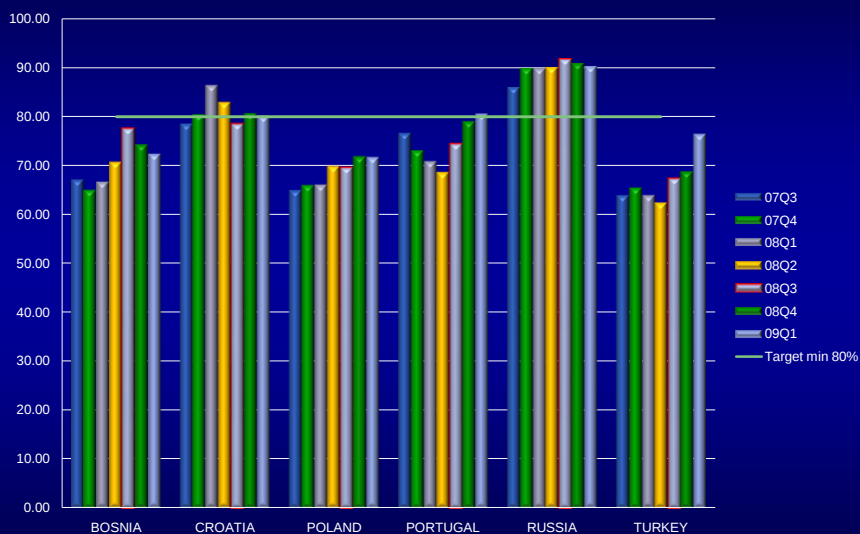
<http://www.dopps.org/DPM/>

Как влияет постановка цели % Больных с кровотоком ≥ 300 ml/min



Как влияет постановка цели

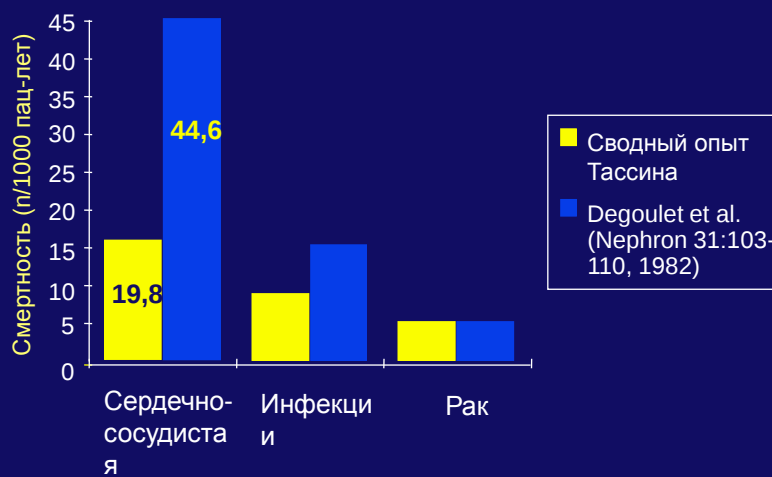
% больных с $Kt/V \geq 1.3$



Время или доза ?



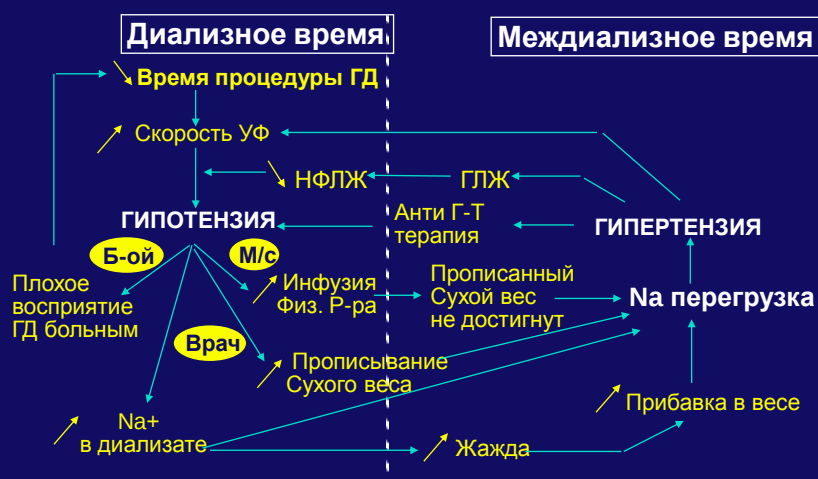
Причины смерти в 2 Французских исследованиях (Дежоле: 99 † / 1000, Тассин: 52,4 † / 1000)



В. Charra 1991

Хороший контроль АД на длительном гемодиализе

“Порочный круг” короткого ГД



B. Charra 1991



In incident hemodialysis patients a higher ultrafiltration rate and changes in ultrafiltration rate are associated with poorer outcomes

394

Paul Balter¹, Nancy Ginsberg¹, Patrice Taylor¹, Terry Sullivan¹, Len Usvyat¹, Nathan W. Levin¹, Peter Kotanko¹, Paul Zabetakis¹

¹Renal Research Institute, New York, NY, USA

Introduction and Aims

Higher ultrafiltration rate during hemodialysis exerts additional stress on the cardiovascular system and is generally associated with poorer outcomes. We aim to understand whether changes in ultrafiltration rate are associated with differing patient outcomes in incident hemodialysis patients.

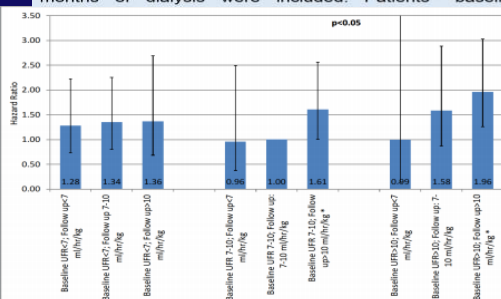
Methods

We studied all incident hemodialysis (HD) patients treated in RRI clinics who had their first in-center treatment between 1/2000 and 12/2010. Only patients who survived first 12 months of dialysis were included. Patients' "baseline"

Results

We studied 4451 patients; additional information is presented in table 1.

In an analysis including only the baseline levels of UFR, the data suggests that patients who start with UFR > 10 ml/hr/kg have a survival disadvantage with a hazard ratio (HR)=1.43 (p<0.05) compared to UFR < 10 ml/hr/kg (no significant difference between UFR < 7 ml/hr/kg and UFR 7 to 10 ml/hr/kg).

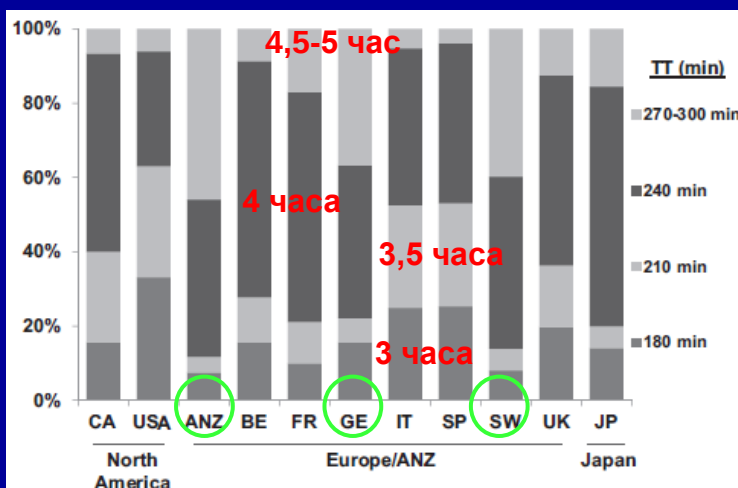


Conclusion

This study confirms prior finding that high UFR values (particularly those > 10 ml/hr/kg) are negatively associated with survival in incident hemodialysis patients. Patients who start with UFR of 7 to 10 ml/hr/kg appear to have poorer outcomes if they increase to UFR > 10 ml/hr/kg in months 4 to 12 from the start of dialysis.

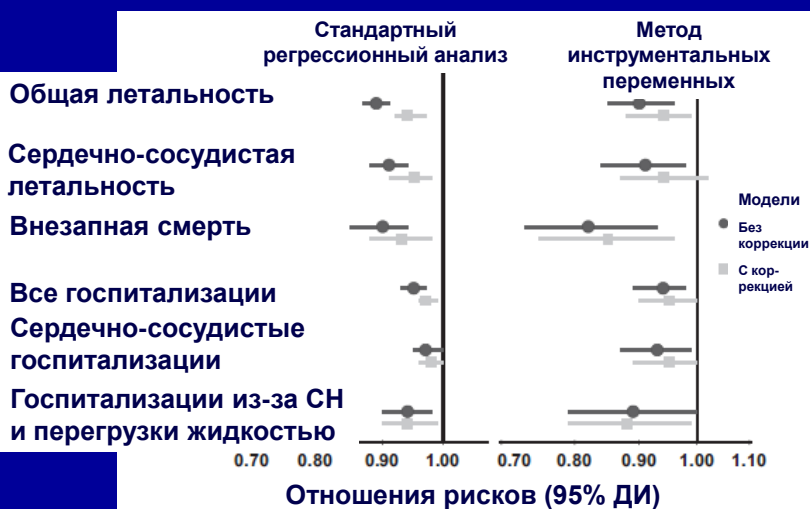
DOPPS:

Длительность трехразового диализа



Tentori F. NDT. 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]

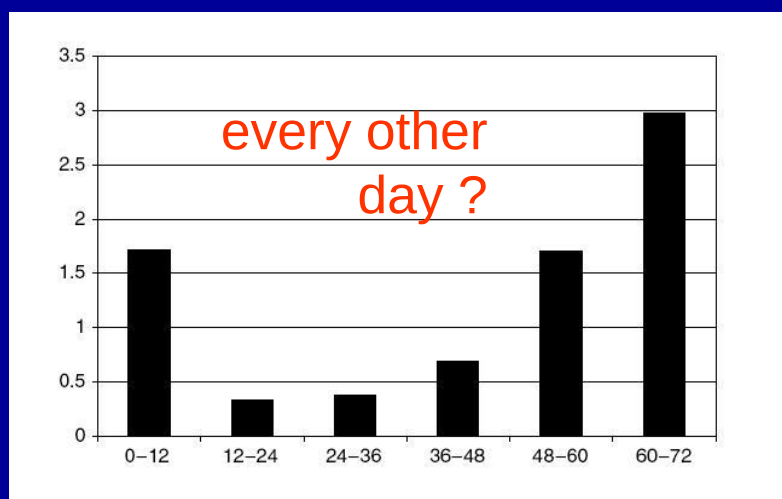
+ 30 минут диализа: снижение рисков



Tentori F. NDT. 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]

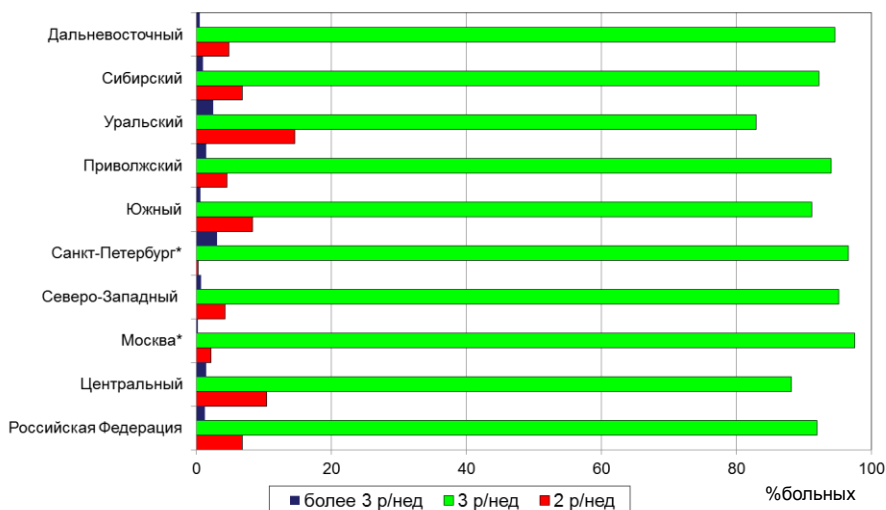
Время летальных исходов после окончания сеанса ГД

5 диализных центров в США, 80/228 – внезапные смерти



AJ Bleyer. KI (2006) 69, 2268–2273

**Кратность проведения сеансов гемодиализа
по федеральным округам и в целом по России в 2009 г.**



**Андрусов АМ. Состояние заместительной почечной терапии в
Российской Федерации. Санкт-Петербург: 10 июня 2012**

**Компоненты успешного
длительного гемодиализа:
Чистая вода**

Water Contaminants

<i>Chemical</i>	<i>Clinical Effect</i>
Aluminium	Neurotoxicity, osteomalacia
Calcium, magnesium	"Hard water syndrome"
Chlorine, chloramines	Hemolysis, methemoglobinemia
Nitrates	Hypotension, methemoglobinemia
Sulphates	Metabolic acidosis, N&V
Cu	Liver failure, hemolysis, N&V
Se	Neurotoxicity, anemia
Zn	Anemia, N&V, fever
F	Osteomalacia

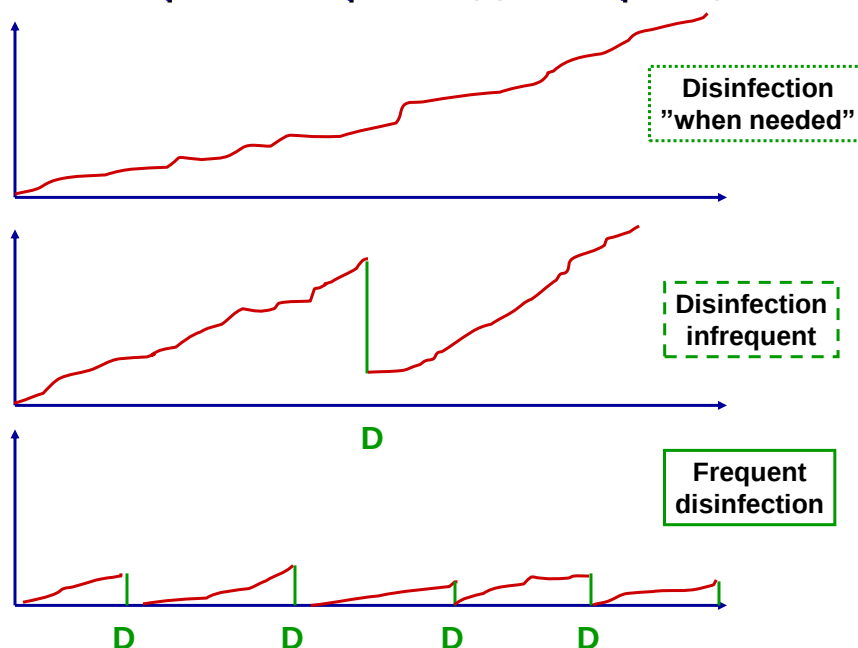
Pubmed: ?-2004

11th Asian Pacific Congress of
Nephrology

Вода для гемодиализа

- РОССИЯ
- ГОСТ Р 52556-2006 Вода для гемодиализа Технические условия
- Гармонизирован с Европейской Фармакопеей
- Микробный индекс < 100 КОЕ/ см³
- Бактериальный эндотоксин < 0,25 ЕЭ/ см³

Микробный рост- дезинфекция



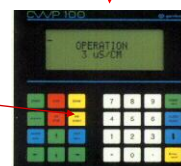
ДЕЗИНФЕКЦИЯ



Company must come and do the job



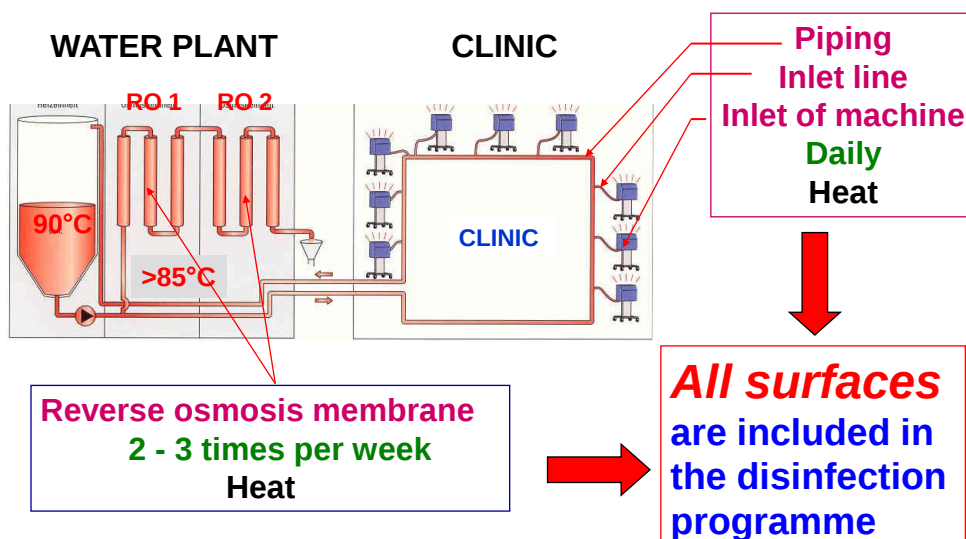
Just push the button!



Clinic staff perform disinfection daily

Disinfection must be **easy** to perform!

СОВРЕМЕННАЯ ВОДОПОДГОТОВКА ГОРЯЧАЯ ДЕЗИНФЕКЦИЯ



1v2/4

ДЕЗИНФЕКЦИЯ: ВХОДНЫЕ КОНЦЫ



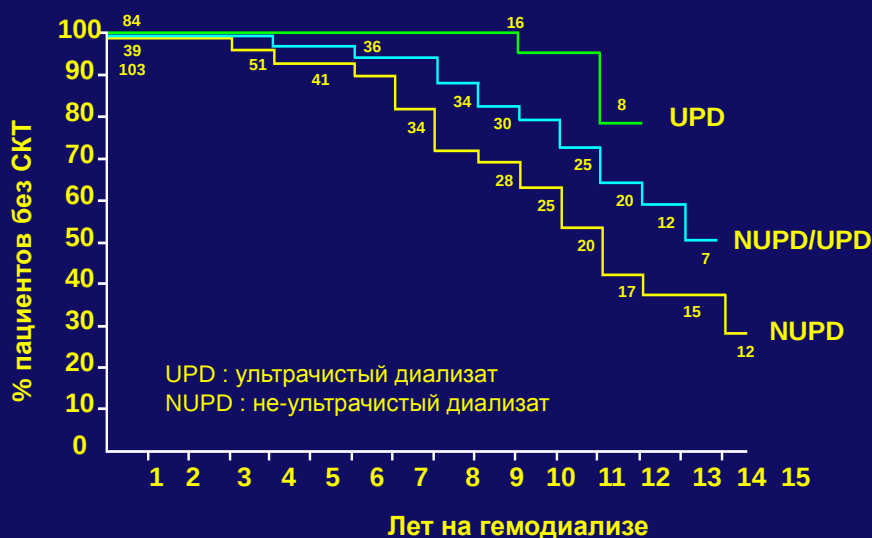
Inlet line of
dialysis machine

EXAMPLE:

- Distribution piping of clinic 200 meters long
- 20 dialysis machines
- Inlet lines about 5 meters in length
- $20 \times 5 = 100$ meters

The inlet lines are about 50% of the length of the distribution piping, they are a *significant* part of the water system!

ЧАСТОТА СИНДРОМА КАРПАЛЬНОГО ТУННЕЛЯ



Baz et al, ISAO, 14, 681-685, 1991 (B)

Осложнения процедуры диализа

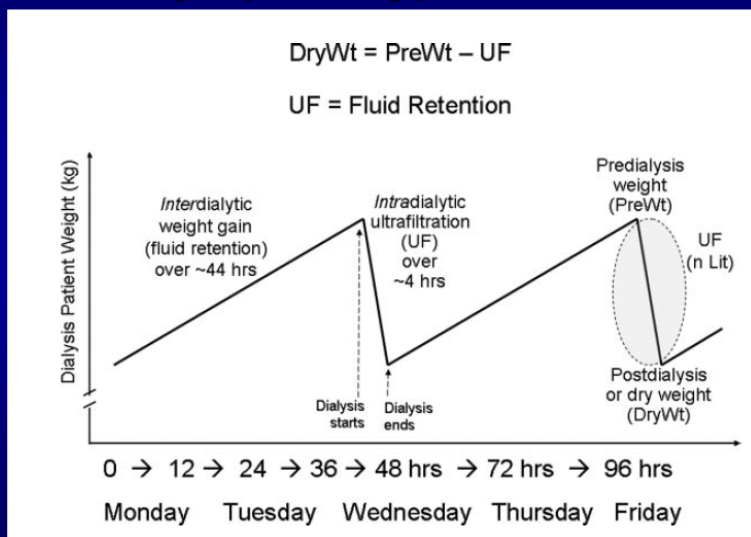
- Гипотензия 20-30%
- Гипоксемия
- Мышечные судороги 5-20%
- Тошнота, рвота 5-15%
- Острые аллергические реакции
- Гол. боль, боль в груди
- Боль в спине 2-5%
- Зуд 5%
- Гемолиз
- Аритмии
- Кровотечения
- Лихорадка, озноб 5%
- Перегрев ДР
- Воздушная эмболия
- Тромбоз диализатора
- Прорыв мембраны
- Перикардит
- Дизэквилибриум-синдром
- Электролитные расстройства
- Эндотоксемия
- Другие осложнения

Интрадиализная гипотензия

- Факторы риска
 - СД
 - ССЗ
 - БЭН, гипоальбуминемия
 - Уремическая автономная полинейропатия
 - Тяжелая анемия
 - Высокие темпы УФ, большая МД прибавка веса
 - Преддиализная гипотензия (САД < 100 мм рт ст)
 - Возраст 65 лет и старше
 - Женский пол
 - Нераспознанная дегидратация



Сухой вес и накопление жидкости между процедурами диализа



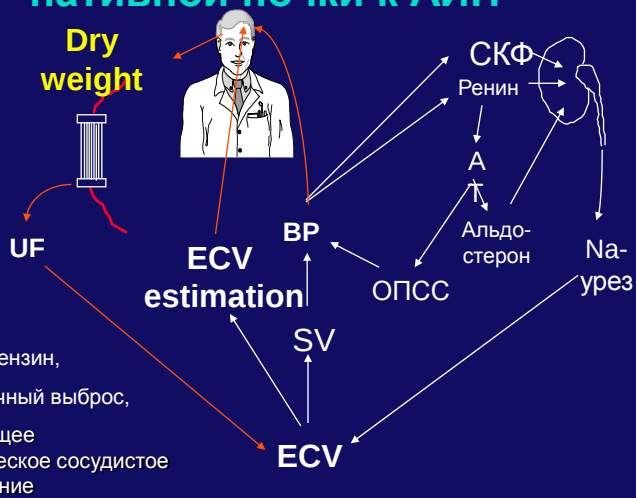
Kalantar-Zadeh et al. Circulation. 2009;119:671-679

Тассин

Контроль «сухого веса» и ВКО: от нативной почки к АИП

Сухой вес

Dry weight



Что такое сухой вес?

Charra, NDT 1996,11:16

- 1 - Постдиализный вес тела при:
 - Нормальном додиализном и постдиализном артериальном давлении без лекарственных препаратов, несмотря на междиализную прибавку веса
 - Получен при постепенном снижении постдиализного веса тела до нормализации АД (« пробы »)
 - Отсутствие интрадиализных судорог и/или эпизодов гипотонии
 - Отсутствии отеков или признаков сердечно-легочной перегрузки
- 2 - Проверяется нефрологом при каждом сеансе диализа
- 3 - Дополнительные меры: диета с низким содержанием соли и диализат натрия с, по крайней мере, нейтральным балансом натрия

Определение сухого веса

Клинические критерии:

- нормотензия
- отсутствие отеков стоп нижних конечностей
- отсутствие признаков венозной гипертензии (растяжения яремных вен)
- отсутствие влажных хрипов, крепитации
- отсутствие дыхательной недостаточности, застойной сердечной недостаточности
- нормальные размеры сердца на Rg, имЛЖ на ЭХОкг

Методы оценки гидратационного статуса

- Клинический осмотр
- Измерение веса
- Биоимпеданс
- Диаметр НП вены
- Монитор объема крови
- Мозговой натрий-уретический пептид (BNP)



Клинические признаки де- и гипергидратации

Table 4 Dry weight clinical assessment data

	ECV overload	ECV depletion
(1) Case history	Excessive salt intake Dyspnea, headache	Diarrhea, vomiting, diuretics Postural dizziness, cramps
(2) Signs	No BP postural drop Increased BP Weight increase Full neck veins Edema	BP postural drop Hypotension Decreased weight Flat neck veins No edema
(3) X-Ray	Increased cardio-thoracic index	Normal cardio-thoracic index
(4) Lab data	Decreased hematocrit, total proteins and serum albumin	Increased hematocrit, total proteins and serum albumin

BP= blood pressure; ECV=extracellular volume.]

Инструментальная оценка гидратационного статуса у гемодиализных пациентов

- X-ray
- Blood Volume monitor
- Echocardiography (Left Atrium diameter, Vena Cava Inferior diameter)
- Biomarkers (BNP, ANP)
- Bioimpedance

Table 6 Summary of nonclinical ECV measurement methods

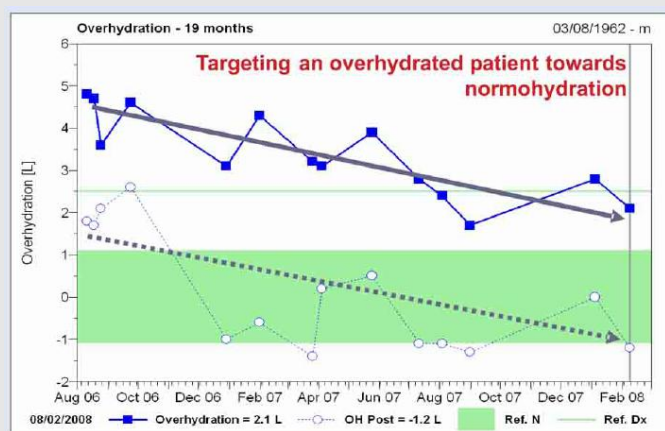
Method	ANP/BNP/cGMP	IVC Echo	Blood volume	Bioimpedance
ECV overload detection capacity	+	+	++	+++
ECV depletion detection capacity	0	+	+	+++
Plasma volume measuring capacity	+	++	+++	0
Interstitial space measuring capacity	0	0	0	++
Accuracy	±	±	±	±
Reproducibility	0	+	+	+++
Cost	±	++	++	++

ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; ECV, extracellular volume; IVC= inferior vena cava. 0=nil; ± =very low; +=low; ++=medium; +++=high.

B. Charra 2007 HDI

B. Braun Avitum Russland | Dr. Valeriy Shilo | Frankfurt 2011 | Page ©131

Bioimpedance method



Poster EDTA 2008, Machek et al.

B. Braun Avitum Russland | Dr. Valeriy Shilo | Frankfurt 2011 | Page ©132

Синдиализная гипотензия - выводы

- **Высокие темпы УФ:**
 - Ограничение соли, переоценка сухого веса, более частый и длительный диализ
- **Замедленная скорость восполнения сосудистого русла (автономная полинейропатия, диабет)**
 - Избегать прием пищи в ходе диализа
 - Холодный диализат, мидадрин перед диализом, антагонисты А1 рецепторов аденозина, коррекция анемии, адекватность диализа, ГДФ, кислород, инфузия вазопрессина, ингибиторы обр. захв. серотонина
- **Нарушения сердечного ритма**
 - Кардиоверсия (трепетание предсердий), фармакологическая коррекция
- **Уменьшенный УО и СВ (диастолическая дисфункция, ГМЛЖ, ИБС, дилатация, пороки сердца, систолическая дисфункция, СН)**
 - Избегать гипокалиемии, гипокальциемии, ангиопластика, АКШ, антиагреганты, предупреждение тахикардии, ИАПФ, БРА,

Междиализная прибавка жидкости отражает потребление соли

- Рекомендованное потребление соли 5 г в сутки или 85 ммоль натрия, что соответствует 2 г натрия и набору 0,65 л в сутки
- Потребление 8 г соли (3г натрия) приведет к набору 139 ммоль натрия и 1 литру жидкости
- ЧРЕЗМЕРНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ СТИМУЛИРУЕТ ЖАЖДУ И НАБОР ЖИДКОСТИ



Парадоксальная (интрадиализная) гипертензия

- Предполагаемые механизмы:
 - Объемная перегрузка, натриевая нагрузка
 - Повышенная активность ренина-ангиотензина: гиповолемическая гипертензия
 - Адренергическая гиперактивность
 - Эндотелиальная дисфункция, ригидность сосудов
 - Клиренс антигипертензивных препаратов в ходе диализа
 - Диализ-специфичные факторы: ионные отклонения (Na, Ca, K)
 - Лечение препаратами ЭПО

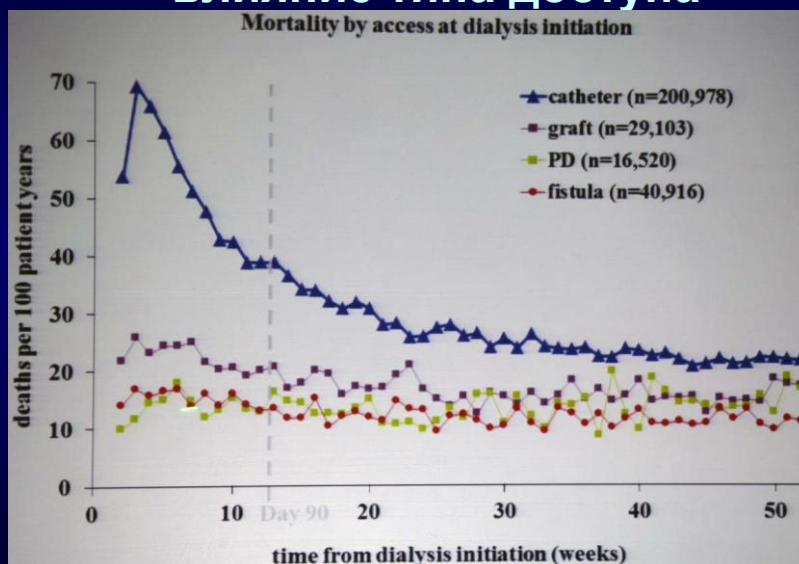
Интрадиализная гипертензия увеличивает риск смерти

- Пациенты 443 пациентов, включенных в рандомизированные исследования
- Дизайн: наблюдационный пост-хок анализ
- Цель: оценить взаимосвязь изменений давления с заболеваемостью и смертностью в течение короткого времени (6 мес)
- Первичные точки: совокупное число смертей и госпитализаций
- Сроки : 6 мес

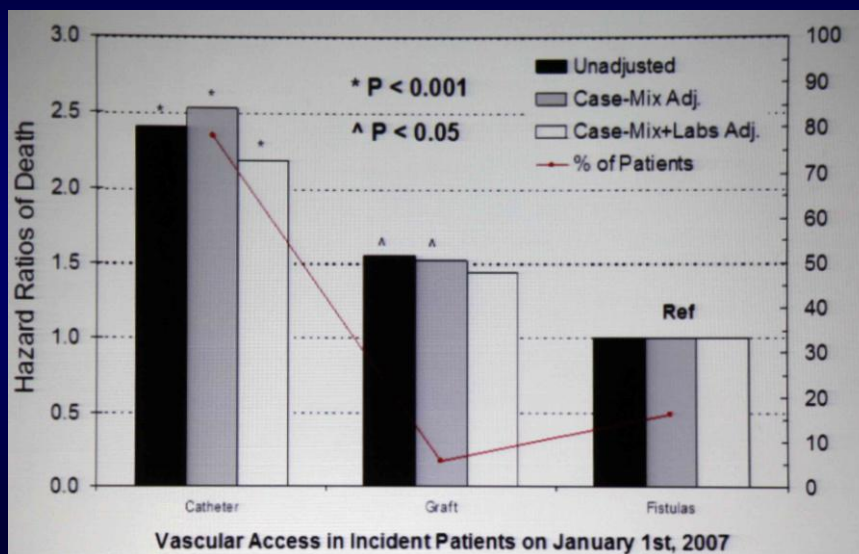
Интрадиализная гипертензия – подход к лечению

- Ограничение соли (5 г/сутки, иногда меньше) !!!
- Сухой вес!!
- Адекватное удаление соли на диализе – критически важно для контроля АД. Неадекватное удаление натрия ведет к усилению жажды, набора жидкости и МД гипертензии
- Пациентам с гипертензией следует подбирать уровень в диализате в соответствии с Na плазмы
- Антигипертензивные средства
- Длительный и/или более частый диализ
 - Ежедневный диализ
 - Длительный ночной диализ 6 раз в нед
 - Ежедневная ГДФ-он-лайн

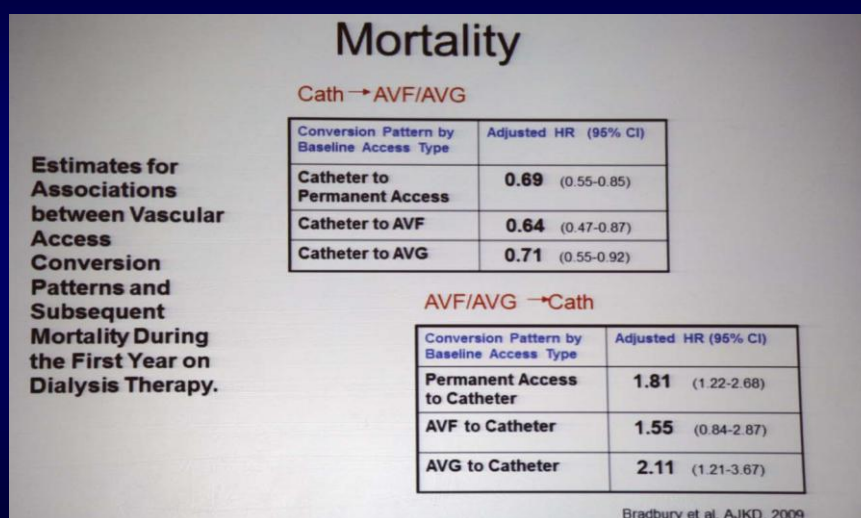
Смертность в 1-й год диализа: влияние типа доступа



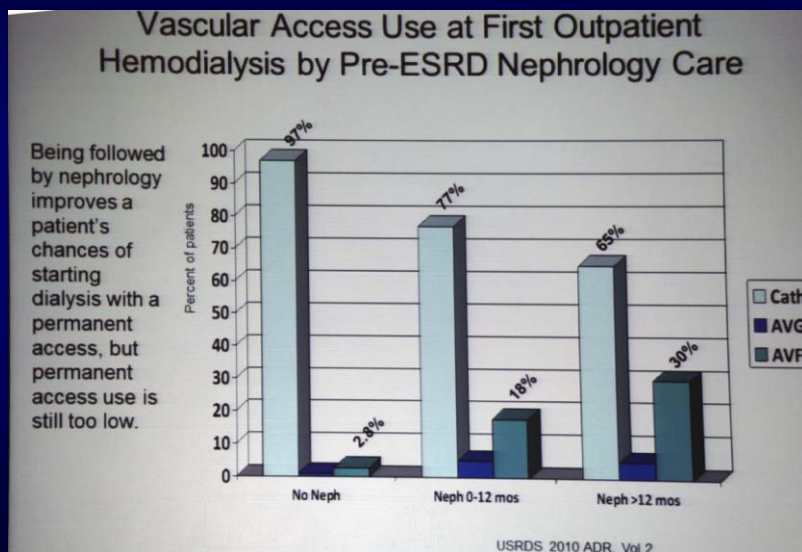
Относительный риск смерти и тип доступа



Смертность от вида доступа



Наблюдение нефролога увеличивает % АВФ



Что такое Supercath?

After the cannulation, metal needle is removed.
Only plastic cannula is left inside the vessel during dialysis session.

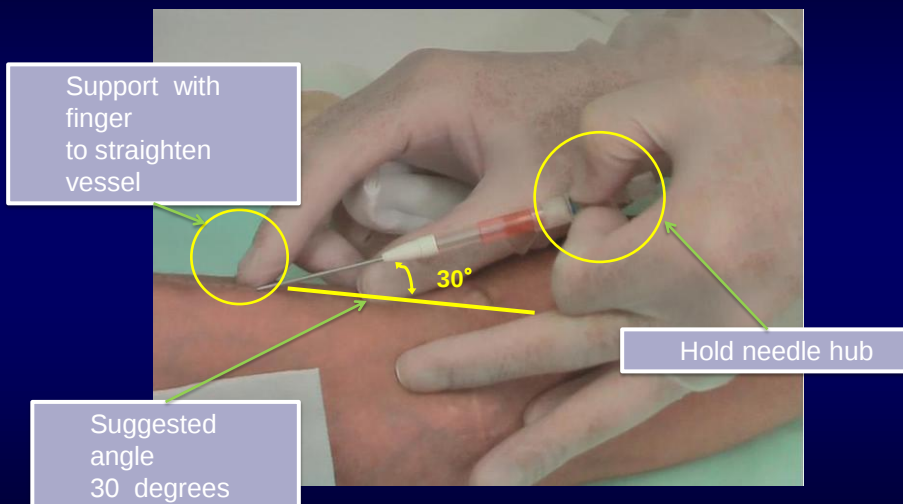


At Cannulation



After needle removal

2. Канюляция



143

КАКОЙ ПРЕДИАЛИЗНЫЙ БИКАРБОНАТ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

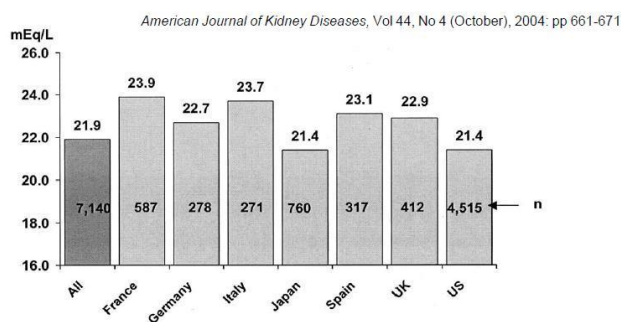


Fig 1. Mean midweek predialysis serum bicarbonate levels (mEq/L) by country, corrected to midweek measurements. Bicarbonate usually was measured by means of autoanalyzer (total CO_2) and corrected for Germany and Italy, where it usually was measured by means of blood gas analysis. To convert serum bicarbonate in mEq/L to mmol/L, multiply by 1.

Может служить ориентиром

**Относительный риск
госпитализации**

