

© А.С.Литвинов, М.М.Батюшин, Л.И.Литвинова, В.Н.Поганева, 2013  
УДК 616-073.27:612.821.6

*А.С. Литвинов<sup>2</sup>, М.М. Батюшин<sup>1</sup>, Л.И. Литвинова<sup>1</sup>, В.Н. Поганева<sup>2</sup>*

## ПРОБЛЕМЫ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

*A.S. Litvinov, M.M. Batyushin, L.I. Litvinova, V.N. Poganeva*

## BIOCOMPATIBILITY PROBLEMS OF DIALYSIS THERAPY

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 Ростовского государственного медицинского университета, <sup>2</sup>Ростовский амбулаторный диализный центр «Ростов-Дон»

### РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются представления о биологической совместимости современных полимерных материалов. Особое внимание уделено биосовместимости полимерных диализных мембран, их воздействию на систему гемостаза и выживаемость пациентов на гемодиализе. Рассмотрены некоторые перспективные подходы к созданию и использованию композитных и полимерных материалов для гемодиализа.

**Ключевые слова:** гемодиализ, полимеры, мембраны, хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, биосовместимость.

### ABSTRACT

Contemporary submission about biocompatibility of modern polymer materials are considered in this article. Special attention paid to the biocompatibility of polymer dialysis membranes, their impact on hemostasis and patient's survival on hemodialysis. There are described perspective areas of creation and using composite and polymer materials for hemodialysis.

**Key words:** hemodialysis, polymers, dialysis membranes, chronic kidney disease, peritoneal dialysis, biocompatibility.

### ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Вопросы применения полимерных материалов в медицине активно начали обсуждаться в конце 50-х – начале 60-х годов прошлого века. К середине 80-х годов количество операций с применением полимерных имплантов только в США достигало более 500 тысяч в год [4]. К концу 90-х годов эта цифра увеличилась в десятки раз. Был просчитан вероятный средний ежегодный прирост имплантации искусственных клапанов сердца – на 2% от исходных 300000 случаев; искусственных желудочков сердца – на 60% от исходных 950 случаев; пластики врожденных и приобретенных дефектов сердца – на 0,65% от исходных 400 случаев; пластики врожденных и приобретенных дефектов кровеносных сосудов – на 10% от исходных 300000 случаев [30]. Объем рынка биоматериалов в США, по данным на 2000 г., составлял порядка 9 млрд долларов США [1].

Полимерные материалы в современной клинической медицине находят свое применение в сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии, оториноларингологии и пластической хирургии, заместительной терапии утраченных функций внутренних органов.

Особое внимание обращают на себя металлы и сплавы, силикатные и неорганические материалы, а также материалы на основе углерода. Несмотря на большие научные и технологические успехи в области создания и использования полимерных материалов в здравоохранении, задачи замещения функции органов и тканей для многих случаев еще не решены, а качество используемых в настоящее время материалов не полностью отвечает предъявляемым к ним требованиям по безопасности и функциональности [11].

Современные направления научных исследований в области применения полимеров в медицине и биологии связаны с разработкой материалов для биологически активных систем. Это подразумевает под собой компоненты лекарственных систем, полимерные биоциды и биорегуляторы; биоинженерные методики; создание высокоэффективных биокатализаторов; мембранные и сорбционные материалы для разделения и очистки биологически активных веществ и продуктов биотехнологического и пищевого производства; материалы для биоанализа; материалы для создания изделий и объектов, используемых в медицине «ex corpore» [13].

В последнее десятилетие активно обсуждаются проблемы летальности и повышенного риска смертности у пациентов, получающих замести-

Литвинов А.С. Ростовский амбулаторный диализный центр «Ростов-Дон». г. Ростов-на-Дону, пр. 40 лет Победы, д. 210. Тел. 8 (863) 302-02-97; E-mail: leetwin@yandex.ru

тельную почечную терапию программным гемодиализом (ПГД). Проблемы биосовместимости диализных мембран и развитие осложнений у пациентов на ПГД оказались тесно связаны. Основным фактором для развития патологической реакции организма на биоматериал является воспаление [52]. Активация цитокинов, выработка стрессорных гормонов, окислительный стресс, активация системы комплемента, тромбообразование связаны с каскадом иммунных реакций при контакте крови с мембраной гемодиализатора. Это повышает риск смерти пациентов на ПГД и снижает качество жизни [23, 32].

По данным В. Heidari, пациенты, получающие ПГД, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [18]. За последние несколько лет с увеличением числа пожилых и длительно получающих ПГД больных частота сердечно-сосудистых осложнений и осложнений, связанных с проведением процедур гемодиализа, резко увеличилась [5, 47].

Высокий риск сердечно-сосудистой смерти у них не могут быть объяснены только традиционными факторами риска (ФР) – такими как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия. Важное значение приобретают хроническое воспаление, недостаточное питание, иммунодепрессия [8, 30, 38, 49, 53, 54].

Системный воспалительный ответ (СВО) у пациентов на ПГД чаще связан с наличием латентной инфекции, реакции на мембрану диализатора, диализат, бактериальную контаминацию, эндо- и экзотоксины. Его наличие обуславливает поражение сердечно-сосудистой системы, легких, костно-мышечного аппарата, нервной системы и увеличивает смертность в группе больных, получающих гемодиализ [19–21, 38, 54].

Для уменьшения окислительного стресса и снижения воспалительного ответа предложено использовать полимер этиленвинилового спирта (EVOH). Использование EVOH-мембраны сопровождается минимальной активацией тромбоцитов и низкой генерацией активных форм кислорода во время процедуры гемодиализа. Эти мембраны минимизируют активность свертывающей системы крови. Авторы полагают, что применение EVOH-мембраны приведет к снижению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе [28].

#### ПОСТАНОВКА ВОПРОСА

Биологическая совместимость (БС) – это свойство материала выполнять определенную функцию

в организме в течение требуемого времени без вреда для организма [7]. Одним из важнейших критериев БС полимерного материала является его биореакционная способность, отражающая способность полимера химически и/или биохимически вступать в различные реакции под влиянием тканей и сред организма. Согласно принятым критериям, современный биосовместимый материал должен:

1. не вызывать воспалительной реакции;
2. не оказывать токсического и аллергического действия на организм;
3. не обладать канцерогенным действием и не провоцировать развитие инфекции;
4. сохранять функциональные свойства в течение предусмотренного срока эксплуатации [56, 59, 63–65].

Понятие БС включает в себя раскрытие вопросов об эффективности выполняемых манипуляций, их безопасности для пациента и способности полимерного материала выполнять свою функцию без потери качества работы во время требуемого периода времени.

Одним из важных свойств полимеров, используемых в гемодиализаторах, является их влияние на систему гемостаза. В зависимости от характера влияния полимера на систему гемостаза различают гемосовместимые и гемонесовместимые материалы, характеристикой которых является их тромборезистентность (атромбогенность) [23]. Гемосовместимость – это свойство материала не вызывать изменений функции крови, трансформации ее компонентов и образование тромба. По данным A.R. Folsom и соавт., частота тромбозов у пациентов, получающих гемодиализ, коррелирует с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ) в большей степени, чем со степенью выраженности атеросклероза [50].

Таким образом, полимерный материал, используемый в гемодиализаторе, должен отвечать следующим требованиям:

1. не провоцировать образование тромбов и тромбоэмболий;
2. не активировать свертывающую, фибринолитическую системы и систему комплемента;
3. не оказывать отрицательного воздействия на молекулярные и форменные элементы крови;
4. не оказывать токсического, аллергенного и канцерогенного действия самостоятельно, за счет выделяющихся из них веществ.

В табл. 1 представлены наши требования к современным синтетическим диализным мембранам.

При сравнении тромборезистентности целлюлозных мембран и мембран, изготовленных

на основе полисульфона, было установлено, что полисульфоновые мембраны, вне зависимости от способа их стерилизации, являются более биосовместимыми по всем перечисленным показателям, и их применение сопровождается увеличением выживаемости пациентов на гемодиализе [29].

Несмотря на высокий уровень исследований, посвященных свертыванию крови при контакте с полимерной мембраной, создание полимерных поверхностей, обладающих низкой склонностью к влиянию на различные компоненты крови и иницированию тромбообразования, часто реализуется эмпирически [67].

Зависимость между тенденцией к тромбообразованию и смачиваемостью поверхности мембраны кровью не нашла четкого подтверждения. [61]. Среди материалов с повышенной тромборезистентностью есть полимерные мембраны и с высоким, и с низким углом смачивания. Показано, что после непродолжительного контактирования с кровью уровень критического натяжения разных полимерных материалов уравнивается [4, 61].

Наличие данных физико-химических исследований позволило выявить ряд свойств полимерных материалов, влияющих на их гемосовместимость, в первую очередь, тромборезистентность:

1. химическое строение поверхности, проявляющееся в ее гидрофильно-гидрофобном, полярно-неполярном и кислотно-основном балансах, наличии водородных связей, плотности ионогенных групп;

2. микроструктура поверхности, проявляющаяся в наличии и соотношении доменов с различными свойствами, кристаллических и аморфных структур;

3. молекулярная подвижность, проявляющаяся в уровне подвижности макромолекул и их фрагментов и концов в поверхностном слое;

4. склонность материала к биodeградации, кальцификации;

5. макроструктура и топография поверхности, проявляющаяся в уровне шероховатости, наличии дефектов, пор и газовых микровключений [16, 54, 68].

Было установлено, что более гладкие, с точки зрения макроструктур, поверхности при прочих равных условиях в меньшей степени вызывают образование тромба из-за возникновения зон турбулентности при крупных неровностях [2, 61].

На примере окисления под действием  $\gamma$ -излучением поверхности таких неполярных полимеров, как политетрафторэтилен и полиэтилен, с последующей обработкой водой, было показано, что введение

на поверхность некоторого количества полярных групп повышало уровень тромборезистентности [17].

Для улучшения тромборезистентности предложено использовать специальную плазмохимическую обработку (обработка плазмой различного состава – кислородная, водная, азотная и др.) поверхностей таких полимеров, как полиэтилен, полисилоксан, полиметилметакрилат. При этом была получена поверхность с оптимальным уровнем лиофильно-лиофобного баланса [55].

Создание тромборезистентных материалов на основе гепарина или его структурных аналогов развито в большом числе работ и подробно отражено в обзорах [17, 45, 57, 60, 62, 66].

### **ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БИОСОВМЕСТИМОСТИ**

Применение полимерных материалов в заместительной почечной терапии неразрывно связано с развитием технологий гемодиализа. Эволюция метода диализа крови через полупроницаемую мембрану демонстрирует и эволюцию материалов, используемых с этой целью. Значительный прогресс в достижении БС гемодиализа был достигнут при внедрении синтетических диализных мембран. Их биосовместимость была достоверно выше, чем у целлюлозных мембран [3, 46].

В настоящее время существуют три вида материалов, из которых может быть изготовлена мембрана гемодиализатора. Различают целлюлозные, полусинтетические и синтетические мембраны. Свойства полимерных материалов определяются их химическим строением. Макромолекула или полимерная цепь состоит из большого числа повторяющихся звеньев. Одним из главных параметров полимера является его молекулярная масса, которая определяется числом повторяющихся звеньев макромолекулы. Число мономеров в структуре полимера определяет количество аморфного вещества, степень кристаллизации и еще целый ряд физических свойств. Особенностью синтетических полимеров является то, что молекулярные массы отдельных цепей могут отличаться от средней молекулярной массы полимера. В связи с этим одной из важных характеристик, определяющих структуру и физико-химические свойства полимера, считают молекулярно-массовое распределение. Существуют несколько типов полимеров: линейные, разветвленные (частный случай – звездчатые), ленточные, плоские и сетчатые. Кроме того, в процессе синтеза полимеров в зависимости от варианта сшивки различают атактические, изотактические

Таблица 1

**Показатели биосовместимости полимерных диализных мембран [51]**

| Показатель биосовместимости                                                | Срок действия                                 | Примечания                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Отсутствие воспалительной реакции                                          | В течение всего периода использования         | Отслеживать проявления системного воспалительного ответа на протяжении процедуры ГД                                                         |
| Отсутствие токсического и аллергического действия                          | В течение всего периода использования         | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период                                                                                    |
| Отсутствие канцерогенного действия                                         | В течение всего периода использования         | Смена диализатора при появлении достоверной информации о канцерогенезе, ассоциированной с данным типом мембраны и/или способом стерилизации |
| Функциональность и сохранность свойств                                     | В течение времени, заявленного производителем | Смена диализатора при отсутствии функциональности и снижении производительности                                                             |
| Отсутствие тромбогенности и тромбоэмболий                                  | В течение всего периода использования         | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период                                                                                    |
| Отсутствие активации свертывающей, фибринолитической и системы комплемента | В течение всего периода использования         | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период                                                                                    |
| Отсутствие влияния на клетки крови                                         | В течение всего периода использования         | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период                                                                                    |
| Отсутствие проявлений гиперчувствительности любого типа                    | В течение всего периода использования         | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период                                                                                    |

Таблица 2

**Тип диализной мембраны и способ стерилизации [51]**

| Тип мембраны                      | Химическое строение                                          | Стерилизация                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Половолоконная                    | Целлюлоза и модифицированная целлюлоза                       | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |
| Половолоконная, полусинтетическая | Ацетат, диацетат, триацетат целлюлозы, гемофан               | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |
| Половолоконная, синтетическая     | Полисульфон, полиакрилонитрил, полиметилметакрилат, полиамид | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |

и синдиотактические полимеры. Полимеры подразделяют по полярности, что влияет на их растворимость в различных жидкостях. Полярность звеньев полимера определяется наличием в их составе диполей – молекул с разобщённым распределением положительных и отрицательных зарядов. В неполярных звеньях дипольные моменты связей атомов взаимно компенсируются. Полимеры, звенья которых обладают значительной полярностью, называют гидрофильными или полярными. Полимеры с неполярными звеньями – неполярными, гидрофобными. Полимеры, содержащие как полярные, так и неполярные звенья, называются амфифильными [68]. В современных синтетических диализных мембранах чаще всего используются сетчатые или разветвленные, атактические или синдиотактические, гидрофобные или амфифильные полимеры. Физико-химическое строение полимерной диализной мембраны определяет ее свойства в процессе использования, хранения и утилизации.

Важным условием для раскрытия понятия БС является способ стерилизации синтетических мембран. На основании этого, выделяются диализаторы, стерилизованные этилен-оксидом, гамма-излучением и автоклавированием. Из опроса практикующих клиницистов установлено, что стерилизация этилен-оксидом может вызывать ана-

филактические реакции, проявляющиеся развитием крапивницы, местным и системным повышением температуры тела, слезотечением, покраснением лица, кожным зудом и др. [29]. Исходя из этого, взаимозаменяемыми диализаторами являются, стерилизованные автоклавированием и гамма-излучением, а диализаторы, стерилизованные этилен-оксидом, не взаимозаменяемы с диализаторами, стерилизованными другими способами [10].

По данным DePrada и соавт., среди ряда пациентов, у которых диализная терапия проводилась на мембранах из полисульфона, отмечались случаи тромбоцитопении. Это явление они связывали со способом стерилизации диализатора электронно-лучевым методом. При анализе 5 случаев тромбоцитопении у пациентов на гемодиализе часть из них была переведена на мембрану из полисульфона, стерилизованную другим методом (перегретым паром). Невзирая на отказ от метода электронно-лучевой стерилизации, тромбоцитопения сохранялась. В итоге авторы связали этот факт с физико-химическими свойствами самого полисульфона [11]. Более масштабное исследование предприняли Rabi Nasr и соавт [7]. Они исследовали 99 случаев тромбоцитопении, развившейся у пациентов, получающих гемодиализную терапию с помощью целлюлозных и купрофановых мембран. Было уста-

новлено, что взаимодействие между целлюлозной мембраной и кровью пациента во время процедуры гемодиализа приводит к активации комплемента по альтернативному пути, что, в свою очередь, связано с развитием нейтропении и тромбоцитопении. Несколько свободных гидроксильных групп, присоединенных к целлюлозной или купрофановой мембране, приводят к активации комплемента [31, 36]. Перевод пациентов с целлюлозной мембраны на синтетическую из полисульфона позволил снизить частоту развития тромбоцитопении. Причем положительный эффект не зависел от способа стерилизации диализной полисульфоновой мембраны.

Наиболее широко в Российской Федерации применяются синтетические гемодиализные мембраны, состоящие из полисульфона, полиметилметакрилата и полиакрилонитрила различных производителей. Требования, предъявляемые к современным гемодиализаторам, определяются их проницаемостью для веществ различной молекулярной массы и воды, биосовместимостью и тромбогенностью. По мнению экспертов-маркетологов, в 2011 г. объем рынка диализаторов составил порядка 3,3 млн единиц в натуральном выражении. В период с 2005 по 2011 г. увеличение объема рынка диализаторов возросло почти в 3 раза [58]. Согласно [69], около 53,0% рынка составляют диализаторы с мембраной из полисульфона, 15,6% рынка занимают диализаторы с мембраной из полиакрилонитрила, оставшийся объем практически равномерно поделен между мембранами из полиакрилметакрилата, двузамещенной и тризамещенной целлюлозы и др. В табл. 2 представлены типы диализных мембран и способы их стерилизации.

Биоматериалы на основе полисульфона являются в настоящее время «золотым стандартом», обеспечивающим высокую БС. Тем не менее, даже максимально биосовместимые мембраны могут приводить к развитию иммуновоспалительных реакций на субклиническом уровне. Это, в свою очередь, приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов на гемодиализе. М. Pirrodi и соавт. предложили наносить альфа-токоферол на полимерную мембрану не только синтетическую, но и целлюлозную, в качестве антиоксиданта и, таким образом, повысить БС гемодиализа [34].

Согласно данным Brodbek и соавт., длительный контакт крови с поверхностью диализной мембраны (синтетической и полусинтетической) вызывает увеличение транскрипции на уровне провоспалительных генов. Это приводит к повышению активности интерлейкина-16 (ИЛ-16), фактора некроза

опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-8 (ИЛ-8). При использовании в эксперименте двух фильтров, связанных парой, была установлена более высокая активность провоспалительных факторов [3, 15, 32]. Результатом экспрессии провоспалительных генов является повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В ряде исследований убедительно продемонстрировано, что пациенты с высокими значениями СРБ имеют значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф в течение года [33, 35, 40, 41].

Технологические решения постоянно совершенствуются и находят свое отражение в производстве диализных мембран. В качестве гидрофильного агента для модификации полиакрилонитрила (ПАН) был предложен эфир-имид. Использование модифицированных мембран показало, что происходит снижение адсорбции белка плазмы крови во время гемодиализа, снижается адгезия тромбоцитов и уменьшается количество тромбов на мембране. Также было показано значительное снижение активации комплемента. Таким образом, по мнению авторов, цитосовместимость модифицированных ПАН-мембран является высокой, и их технологическое решение может быть рекомендовано для практической деятельности [44].

История полиакрилметакрилатовых (ПММА) мембран насчитывает около 40 лет. Мембрана была разработана на основе применения явления стереокомплекса, которое наблюдалось при смешивании изотактических и синдиотактических ПММА полимеров. БС диализных мембран на основе ПММА, их влияние на активацию комплемента и лейкопению широко изучалось в исследованиях, где была продемонстрирована их высокая БС [12, 14, 21, 24, 25, 42].

Авторы, изучающие окислительный стресс и его влияние на выживаемость пациентов, получающих заместительную почечную терапию, указывают, что перитонеальный диализ (ПД) является наиболее БС-методом лечения и может снизить риск сердечно-сосудистых катастроф. Так, в группе больных, получающих ПД, более низкие показатели свободно-радикальных форм кислорода по сравнению с группой пациентов на гемодиализе [37]. При проведении ПД понятие БС включает в себя длительность процедуры, которая, в свою очередь, ассоциируется с эффективностью процедуры и выживаемостью пациента [48].

По данным S. Caballo и соавт., гемодиализ снижает уровень эндотелиального повреждения, наблюдаемого у пациентов на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП). Авторы свя-

зывают этот факт с повышением БС современных синтетических полисульфоновых и ПММА диализных мембран. При сравнении 3 групп пациентов с ХБП при консервативном лечении, при лечении гемодиализом и перитонеальным диализом было выявлено, что маркеры воспаления, такие как VCAM-1, ICAM-1, СРБ, были значительно выше в группе пациентов, находящихся на консервативном лечении ХБП. Наименее выраженные признаки активации иммунной системы наблюдались у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Традиционно считается, что техника ПД более физиологична и является наиболее БС. Тем не менее, результаты этого исследования ставят под сомнение это утверждение [6].

Некоторые авторы углубляют понятие БС, рассматривая наличие ацетата в качестве фактора, снижающего БС-гемодиализ [26]. По их мнению, отсутствие ацетата приводит к снижению стимуляции продукции воспалительных медиаторов при проведении гемодиализа.

Степень адсорбции белка на гемодиализных мембранах имеет большое значение в понимании БС гемодиализа. По данным исследователей, целлюлозные триацетатные мембраны обладают более высокой сорбционной емкостью для альбумина и апополипротеина по сравнению с синтетическими мембранами [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный рынок диализаторов предоставляет возможность широкого выбора той или иной мембраны. Исходя из требований БС и повышения эффективности процедур гемодиализа, мы предлагаем использовать индивидуальный подход к выбору мембраны для каждого пациента. Вариантом выбора должна быть синтетическая диализная мембрана, обработанная паром или этилен-оксидом, лишенная антигенной специфичности и не вызывающая реакции несовместимости. Она должна обладать высокими транспортными свойствами. На наш взгляд, этим требованиям отвечает любая мембрана из полисульфона, стерилизованная паром или этилен-оксидом. Единственным условием эффективного использования этих мембран должно быть соблюдение технологических требований производителя к эксплуатации и утилизации изделия, а также соблюдение правил подготовки диализатора к работе. Наличие объективных лабораторных показателей активации иммунной системы, индивидуальных реакций на гемодиализную мембрану должны оцениваться лечащим врачом и при необходимости производиться замена диализатора.

Контроль за уровнем тромбоцитов, СРБ, уровнем цитокинов необходим на вводном периоде диализа, чтобы оценить реакции чувствительности немедленного и замедленного типа. Также необходимо мониторировать эти показатели во время процедур диализа, при появлении субъективных признаков непереносимости, таких как покраснение лица, слезотечение, кожный зуд, головная боль, не связанная с изменением системной гемодинамики, сыпь, локальное или системное повышение температуры тела и др. Идеальная гемодиализная мембрана, помимо высоких транспортных свойств, должна обладать еще и высокой БС. Мы предлагаем учитывать в комплексной оценке БС для ГД «эффективное время работы» (ЭВР). Под ЭВР понимается способность полимерной диализной мембраны сохранять физико-химические свойства на протяжении всей длительности процедуры гемодиализа, при сохранении технологических требований производителя к ее использованию. Индивидуальный подход к выбору диализной мембраны позволит оптимизировать диализное лечение, снизить риск сердечно-сосудистых событий и увеличить выживаемость пациентов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Antsoner RH. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. CA: Academic Press, San Diego, 2004; 5–69
2. Brodbeck K, Neubauer M, Schnitzer S, Dietrich R, Hulko M, Krause B. Real-time PCR as a new in vitro biocompatibility method to measure leukocyte response to surface contact in dialysis filter devices. *Int J Artif Organs* 2013; 36 (4): 240–250
3. Bruck SD. Biomaterials. *Med Dev Art Organs* 1973; (1): 65–79 Buemi M, Coppolini G, Bolignano D. Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Ren Fail* 2009; (31): 75–80
4. Caballo C, Palomo M, Cases A, Galán AM, Molina P, Vera M, Bosch X, Escolar G, Diaz-Ricart M. NFκB in the development of endothelial activation and damage in uremia: an in vitro approach. *PLoS One* 2012; 7 (8): 65–84
5. Chadi S, Iskandar B, Yorg AI A, Ali N, Marc S, Suzanne El, Sayegh. Relationship between platelet count and hemodialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; (6): 143–147
6. Chen HA, Wang JJ, Chou CT, et al. Predictors of longterm mortality in patients with and without systemic lupus erythematosus on maintenance dialysis: a comparative study. *J Rheumatol* 2011; (38): 2390–2394
7. Davenport A. Pyrexia of unknown origin in a haemodialysis patient. *NDT Plus* 2008; Vol. 2 (3): 76–89
8. De Prada L, Lee J, Gillespie A, Benjamin J. Thrombocytopenia associated with one type of polysulfone hemodialysis membrane: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2013 Jan; 61(1): 131–133
9. Désormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, Chanard J, Adam A. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 2007; May 49 (5): 642–649
10. Eds B Ratner, Hiffman AS, Schoen FJ, Lemon JE. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 2nd ed. CA: Academic Press, San Diego, 2004; 851
11. Evenepoel P, Dejagere T, Verhamme P, Claes K, Kuypers D, Bammens B, Vanrenterghem Y. Heparin-coated polyacrylonitrile

- trile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Biomaterial* 2005; Apr; 26 (12): 1437-1444
12. Fichoux A, Gayraud N, Szwarc I, Andress D, Soulier S, Duny Y, Goubert G, Thomas M, Bismuth-Mondolfo J, Daurès JP, Brunet P, Seruel MF, Argilès A. The use of SDS-PAGE scanning of spent dialysate to assess uraemic toxin removal by dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (7): 2281-2289
13. Hayashi K, Fukumura H, Yoshikawa S, et al. Kobunshi Robunshu. *Chem Abstrs* 1987; 44 (12): 917-924
14. Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013; 4 (1): 611-616
15. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2011; (2): 205-112
16. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Caspian J Intern Med* 2012; (3): 428-435
17. Heidari B. Undifferentiated arthritis: predictive factors of persistent arthritis and treatment decisions. *Caspian J Intern Med* 2010; (1): 79-88
18. Knezevic MZ, Djordjevic VV, Radovanovic-Velickovic RM, Stankovic JJ, Cvetkovic TP, Djordjevic VM. Influence of dialysis modality and membrane flux on quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012; 34 (7): 849-855
19. Lee KS, van Holsbeeck MT, Abbud A. Atypical rapid progression of osteoarticular amyloidosis involving the hip in a patient on hemodialysis using polyacrylonitrile membranes. *Biomaterials* 2008; 29 (9): 1139-1146
20. Liu TY, Lin WC, Huang LY, Chen SY, Yang MC. Hemocompatibility and anaphylatoxin formation of protein-immobilizing polyacrylonitrile hemodialysis membrane. *Skeletal Radiol* 2010; 39 (1): 79-83
21. Martello M, Di Luca M. Acetate-free biofiltration. *G Ital Nefrol* 2012; 29 [Suppl 55]: 62-71
22. Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Yanagisawa M, Harada D, Sugawara H. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 182-190
23. Nakano A. Ethylene vinyl alcohol co-polymer as a high-performance membrane: an EVOH membrane with excellent biocompatibility. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 164-167
24. Nasr R, Saifan C, Barakat I, Azzi YA, Naboush A, Saad M, Sayegh SE. Relationship between platelet count and hemodialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 14 (6): 143-147
25. Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA. Chronic Inflammation and Coronary Atherosclerosis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Cardiorenal Med* 2012; (2): 117-124
26. Olafiranye F, Kyaw W, Olafiranye O. Resolution of dialyzer membrane-associated thrombocytopenia with use of cellulose triacetate membrane: a case report. *Case Rep Med* 2011; 20 (11): 134-145
27. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, Roderick PJ, Locatelli F, Strippoli GF. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (9): CD005016 pub 2
28. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 17 (23): 2337-2343.
29. Piroddi M, Pilolli F, Aritomi M, Galli F. Vitamin E as a functional and biocompatibility modifier of synthetic hemodialyzer membranes: an overview of the literature on vitamin E-modified hemodialyzer membranes. *Am J Nephrol* 2012; 35 (6): 559-572
30. Poon PY, Szeto CC, Kwan BC, et al. Relationship between serum levels of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and the survival of Chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 25 (17): 466-471
31. Post JB. Thrombocytopenia associated with use of a biocompatible hemodialysis membrane: a case report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (6): 25-28
32. Puchades MJ, Saez G, Muñoz MC, Gonzalez M, Torregrosa I, Juan I, Miguel A. Study of oxidative stress in patients with advanced renal disease and undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2013; 80 (9): 177-186
33. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? *Semin Dial* 2006; 28 (19): 129-135
34. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 4 (98): 731-733
35. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; (344): 1959-1965
36. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 137-147
37. Sawires HK, Mohamed WA, Schaal MF. High-flux and low-flux dialysis membranes and levels of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children with chronic kidney failure. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6 (5): 366-372
38. Scand J. Traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Urol Nephrol* 2004; (38): 405-416
39. Senthilkumar S, Rajesh S, Jayalakshmi A, Mohan D. Biocompatibility studies of polyacrylonitrile membranes modified with carboxylated polyetherimide. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013; 33 (7): 3615-3626
40. Shtilman MI. Immobilization on polymer. *VSP. Utrecht - Tpkyo.*, 1993; 3-496
41. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013; 3 (12): 320-327
42. Sniderman AD, Solhpour A, Alama A, Williams K, Sloand JA. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; (5): 335-340
43. Stanković-Popović V, Popović D, Dimković N, Maksić D, Vasilijević S, Colić M, Vucinić Z, Radjen S, Milčić B. Influence of peritoneal dialysis solution biocompatibility on long-term survival of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and the technique itself. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70 (4): 352-362
44. Taylor SP, Taylor BT. Healthcare-associated pneumonia in hemodialysis patients: Clinical outcomes in patients treated with narrow versus broad spectrum antibiotic therapy. *Respirology* 2012; 5 (12): 243-250
45. Urbani A, Lupisella S, Sirolli V, Bucci S, Amoroso L, Pavone B, Pieroni L, Sacchetta P, Bonomini M. Proteomic analysis of protein adsorption capacity of different haemodialysis membranes. *Mol Biosyst* 2012; 8 (4): 1029-1039
46. Williams D. The role of nitric oxide in biocompatibility. *Med Device Technol* 2008; 19 (7): 8-10
47. Yoo HH, Martin LC, Kochi AC, et al. Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension? *BMC Nephrol* 2012; (13): 80-85
48. Басов НИ, Земсков ВН. Комплемент и его роль в регуляции иммунологических реакций. *Успехи соврем биол* 1982; (24): 51-58
49. Валуев ЛИ. Итоги науки и техники [Химия и технология высокомолекулярных соединений. Т. 16], ред. Н.А. Платэ, ВИНТИ, М., 1976; 3-210
50. Васильев АН, Губарь НЯ, Смирнов АВ, Суглобова ЕД. Опыт применения преддиализной онлайн гемодиализации у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Нефрология* 2008; 4 (12): 18-25
51. Даугирдас ДТ, Блейк ПД, Инг ТС. Руководство по диализу. 3-е изд., Триада, Тверь, 2003; 6-386
52. Жозефович М, Жозефонвич ЖЖ. Полимерные материалы. *Всес Химич Общ* 1985; 30 (4): 410-419
53. Зорчева РИ, Икономов ВХ, Паскалев ДН. Онлайн

гемодиализа и удаление фосфатов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2013; 1 (17): 9–14

54. Зубаиров ДМ. *Биохимия свертывания крови*. Медицина, М., 1978; 3–58

55. Казарян ПА, Баблюк АС, Егизарян КВ. Мембранные аспекты патогенеза терминальной почечной недостаточности. *Нефрология* 2008; 4 (12): 26–31

56. Килстейн ЯТ, Флизер Д. Продленный ежедневный диализ. *Нефрология* 2008; 2 (12): 5–15

57. Кузнецов АЮ, Петров АК, Макрянский ВА. Синтетические полимеры медицинского назначения. *Тез Всес симпоз*. 1989; (1): 103–104

58. Перепечко ИИ. *Введение в физику полимеров*. Химия, М., 1978; 5–312

59. Полухина ЕВ, Москаленко НВ, Канин ЕС и др. Случай выраженной метастатической кальцификации периаортикулярных тканей у пациента на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2013; 4 (17): 23–27

60. Разъяснение для использования территориальными органами ФАС России при определении товарных границ рынка медицинского оборудования и рынка расходных материалов для гемодиализа, 2009 г.

61. Севастьянов ВИ, Ласкина ОВ, Новикова СП, и др. Современные гемосовместимые материалы для сердечно-

сосудистой хирургии. В: Шумаков ВИ, ред. ВНИИМИ, М., 1987; 3–73

62. Севастьянов ВИ. Биоматериалы медицинского назначения. *Трансплантология и искусственные органы. Тезисы докладов I Всероссийского съезда по трансплантологии и искусственным органам* (Москва, 8–10 октября 1998 г.). М., 1998; 100

63. Севастьянов ВИ. Биосовместимость. Медицина, М., 1999; 4–368

64. Смурова ЕВ, Доброва НВ. Итоги науки и техники (Серия: Химия и технология высокомолекулярных соединений). ВИНТИ, М., 1976; 3–60

65. Уорд АМ, Уичер ДжТ. *Иммунохимия в клинической лабораторной практике*. Медицина, М., 1981; 3–236

66. Штильман МИ. *Полимеры медико-биологического назначения*. ИКЦ Академкнига, М., 2006; 5–400

67. Шумаков ВИ. *Искусственные органы*. Медицина, М., 1990; 4–80

68. Яковенко АА, Яковлев ВД, Асанина ЮЮ, Кучер АГ. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2009; 1 (13): 20–24

Поступила в редакцию 10.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.