ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТР ИСО 23500-5— 2021

ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА

Часть 5

Качество диализирующего раствора для гемодиализа и сопутствующей терапии

(ISO 23500-5:2019, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2021

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Российский институт стандартизации» (ФГБУ «РСТ») и Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта. указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 011 «Медицинские приборы, аппараты и оборудование»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 октября 2021 г. № 1195-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 23500-5:2019 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество диализирующего раствора для гемодиализа и сопутствующей терапии» (ISO 23500-5:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies», IDT).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила *применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. Nt 162-ФЗ* «О *стандартизации в Российской Федерации». Информация об* изменениях *к настоящему стандарту публикуется* в *ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок —* в *ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства ло техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)*

Содержание

Введение

Настоящий стандарт идентичен ИСО 23500-5:2019, подготовленному подкомитетом ISO TC 150/SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты в хирургии» Международной организации по стандартизации (ИСО).

ИСО 23500-5:2019 отменяет и заменяет ИСО 11663:2014, который был технически пересмотрен.

Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

- ИСО 23500-5:2019 является частью пересмотренной и перенумерованной серии стандартов, посвященных подготовке и менеджменту качества жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии. Серия включает ИСО 23500-1 (ранее ИСО 23500), ИСО 23500-2 (ранее ИСО 26722), ИСО 23500-3 (ранее ИСО 13959), ИСО 23500-4 (ранее ИСО 13956) и ИСО 23500-5 (ранее ИСО 11663).

Пациенты, находящиеся на диализе, подвергаются непосредственному воздействию больших объемов диализирующего раствора, причем мембрана диализатора является единственным барьером против переноса опасных загрязнений из диализирующего раствора к пациенту. Давно известно, что в воде и концентратах, используемых для приготовления диализирующего раствора, могут содержаться опасные загрязнители. Чтобы свести к минимуму эту опасность. ИСО 23500-3 и ИСО 23500-4 устанавливают требования к качеству воды и концентратов, используемых для приготовления диализирующего раствора. Однако если диализирующий раствор не подготовлен тщательно, он может содержать неприемлемые уровни загрязнений, даже если ок приготовлен из воды и концентратов, соответствующих требованиям ИСО 23500-3 и ИСО 23500-4. Кроме того, диализирующий раствор может быть использован в качестве исходного материала для приготовления растворов в режиме реального времени, предназначенных для инфузии пациенту, например в терапии, такой как гемодиафильтрация в режиме реального времени. По этим причинам настоящий стандарт до качеству диализирующего раствора был разработан в дополнение к существующим стандартам для воды и концентратов ИСО 23500-3 и ИСО 23500-4 соответственно. Руководящие принципы, помогающие пользователю регулярно выполнять требования настоящего стандарта и ИСО 23500-3. можно найти в ИСО 23500-1.

В рамках этих стандартов были приведены методы измерений, действующие на момент подготовки. Можно использовать и другие стандартные методы при условии, что они были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами. Обоснование разработки настоящего стандарта приведено в приложении А.

Настоящий стандарт отражает добросовестные усилия медицинских работников, пациентов и изготовителей медицинских изделий по разработке рекомендаций по качеству диализирующего раствора. Настоящий стандарт предназначен для медицинских работников, участвующих в управлении отделениями диализа и рутинном уходе за пациентами, проходящими лечение в отделениях диализа, поскольку они несут ответственность за конечную подготовку диализирующего раствора. Рекомендации, содержащиеся в настоящем стандарте, не предназначены для нормативного применения.

Настоящий стандарт направлен на то. чтобы помочь защитить пациентов, находящихся на диализе. от неблагоприятных последствий, возникающих из-за известных химических и микробиологических загрязнений, которые могут быть обнаружены в некорректно приготовленном диализирующем растворе. Однако врач, отвечающий за диализ, несет полную ответственность за то. чтобы диализирующий раствор был корректно приготовлен и соответствовал применимым стандартам качества.

Концепции, включенные в настоящий стандарт, не следует считать негибкими или статичными. Требования и рекомендации, представленные здесь, должны периодически пересматриваться, чтобы учесть более глубокое понимание роли чистоты диализирующего раствора в лечении пациентов и технологических разработках.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА

Часть 5

Качество диализирующего раствора для гемодиализа и сопутствующей терапии

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 5. Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies

Дата введения — 2022—02—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает минимальные требования к качеству диализирующих растворов. используемых для гемодиализа и сопутствующей терапии.

Настоящий стандарт распространяется на диализирующие растворы, используемые для гемодиализа и гемодиафильтрации, включая замещающие жидкости для гемодиафильтрации и гемофильтрации.

Настоящий стандарт не распространяется на воду и концентраты, используемые для приготовления диализирующих растворов, или оборудование, используемое для их приготовления. Эти области охватывают другие стандарты.

Системы регенерации диализирующих растворов на основе сорбентов, которые регенерируют и рециркулируют небольшие объемы диализирующего раствора, системы непрерывной заместительной почечной терапии, использующие предварительно упакованные растворы, а также системы и растворы для перитонеального диализа исключены из настоящего стандарта.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)}:

ISO 23500-1. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования)

ISO 23500-3, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Quality of water for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии)

ISO 23500-4. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии)

Издание официальное

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 23500-1.

ИСО и МЭК поддерживают терминологические базы данных для применения в сфере стандартизации по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО доступна по ссылке: https://www.iso.org/obp;
- Электропедия МЭК доступна по ссылке: http://www.electropedia.org/.

4 Требования

4.1 Микробиологические загрязнения в диализирующем растворе

4.1.1 Общие положения

Требования, содержащиеся в настоящем пункте, применяются к образцу диализирующего раствора. взятому на входе в диализатор или в точке реинфузии.

4.1.2 Микробиологические требования к стандартному диализирующему раствору

Стандартный диализирующий раствор должен содержать общее количество жизнеспособных микроорганизмов менее 100 КОЕ/мл (при испытании в соответствии с разделом 5) и концентрацию эндотоксинов менее 0.5 ЕЭ/мл (при испытании в соответствии с разделом 5).

Уровни действия для общего количества жизнеспособных микроорганизмов и концентрации эндотоксинов в диализирующем растворе также должны устанавливаться на основе знаний о микробной динамике системы. Как правило, уровни действия устанавливаются на уровне 50 % от максимально допустимых уровней для общего количества жизнеспособных микроорганизмов и эндотоксинов; могут быть установлены и другие уровни.

Если в диализирующем растворе наблюдается количество микрорганизмов. превышающее уровни действия, то для снижения уровня должны быть незамедлительно приняты корректирующие меры, такие как дезинфекция и повторное испытание.

С присутствием бактерий и эндотоксинов в диализирующем растворе связано вероятное присутствие грибов (дрожжей и нитчатых грибов). После продолжительного обсуждения рабочая группа не рекомендовала максимальных пределов для таких загрязняющих веществ.

Испытания на бактериальный рост и эндотоксины не требуются, если жидкостный тракт аппарата для диализа оснащен соответствующим емкостным бактериальным и эндотоксиновым фильтром, валидированным изготовителем и эксплуатируемым и контролируемым в соответствии с инструкциями изготовителя, если только изготовитель не требует таких испытаний в инструкции по эксплуатации.

4.1.3 Микробиологические требования для ультрачистого диализирующего раствора

Ультрачистый диализирующий раствор должен содержать общее количество жизнеспособных микроорганизмов менее 0.1 КОЕ/мл (при испытании в соответствии с разделом 5) и концентрацию эндотоксином менее 0,03 ЕЭ/мл (при испытании в соответствии с разделом 5). Если эти пределы превышены в ультрачистом диализирующем растворе, следует принять корректирующие меры для снижения уровней до приемлемых. Пользователь несет ответственность за наблюдение за бактериологией диализирующего раствора системы после установки. Пользователь обязан установить регулярную процедуру контроля.

Испытания на бактериальный рост и эндотоксины не требуются, если жидкостный тракт аппарата для диализа оснащен соответствующим емкостным бактериальным и эндотоксиновым фильтром, валидированным изготовителем и эксплуатируемым и контролируемым в соответствии с инструкциями изготовителя, если только изготовитель не требует таких испытаний в инструкции по эксплуатации.

4.1.4 Микробиологические требования к подготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости

Требования, содержащиеся в настоящем пункте, применяются к раствору, приготовленному в режиме реального времени, предназначенному для введения пациенту, по мере его поступления в кровь пациента.

Этот раствор должен быть стерильным и апирогенным.

Замещающая жидкость для конвективных методов лечения, таких как гемодиафильтрация и гемофильтрация. может быть получена в режиме реального времени с помощью процесса ультрафильтрации с бактериальными и эндотоксиновыми фильтрами. Этот процесс в режиме реального времени должен быть валидирован для получения стерильного и апирогенного раствора.

Соответствие производимого в режиме реального времени раствора требованиям настоящего стандарта не может быть продемонстрировано с помощью традиционных процедур испытаний. По этой причине соответствие настоящему стандарту должно быть обеспечено надлежащей эксплуатацией валидированной системы, проверенной в соответствии с инструкциями изготовителя во время установки и подтвержденной пользователем с регулярным графиком контроля и обслуживания. Пользователь должен следовать инструкциям изготовителя по использованию валидированной системы, а график контроля и обслуживания пользователя должен быть разработан таким образом, чтобы подтвердить, что вода и концентраты, используемые для приготовления заменяющего раствора, продолжают соответствовать требованиям ИСО 23500-3 и ИСО 23500-4.

4.2 Химические загрязняющие вещества в диализирующем растворе

Диализирующий раствор должен быть приготовлен из воды, отвечающей требованиям ИСО 23500-3. и кислотосодержащих и бикарбонатных концентратов, отвечающих требованиям ИСО 23500-4. Вода и концентраты должны быть смешаны с использованием отдельных систем подачи диализирующего раствора или центральной системы подачи диализирующего раствора, изготовленной из материалов, которые не вносят химических загрязнений в конечный диализирующий раствор.

Максимальные уровни химических загрязнений, разрешенные в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора и концентратов, приведены в ИСО 23500*3, а также приведены в справочном приложении В к настоящему стандарту (таблицы В.1 и В.2) вместе с методами определения (таблица В.3). Можно использовать и другие эквивалентные аналитические методы. В тех случаях. когда тестирование отдельных микроэлементов, перечисленных в таблице В.2. отсутствует, можно использовать анализ общего содержания тяжелых металлов с максимально допустимым уровнем не менее 0.1 мг/л.

5 Испытания на соответствие микробиологическим требованиям

5.1 Отбор проб

В некоторых новых аппаратах для диализа поток диализирующего раствора прекращается, когда линия отвода отсоединяется от диализатора. В этих случаях аппараты оснащены портами для отбора проб диализирующего раствора, доступ к которым осуществляется с помощью шприца. Пробоотборники можно продезинфицировать спиртом и дать им высохнуть на воздухе. Стерильный шприц следует использовать для аспирации не менее 10 мл диализирующего раствора из пробоотборного отверстия. Использованный шприц выбрасывается, и свежий образец диализирующего раствора собирается с помощью нового стерильного шприца. Для лробоотборных отверстий, состоящих из простой перегородки. пронизанной иглой, использование второго шприца не требуется. В качестве альтернативы, если позволяет аппарат для диализа, образцы могут быть собраны непосредственно перед диализатором путем отсоединения входного коннектора и асептического сбора «свободного/чистого» образца после того, как диализирующий раствор будет протекать в течение не менее 60 с. если только инструкции изготовителей не указывают иное.

Микробиологический анализ любого образца раствора должен проводиться как можно скорее после сбора, чтобы избежать непредсказуемых изменений в микробной популяции. Если образцы не могут быть проанализированы в течение 4 ч после сбора, их следует хранить при температуре < 10 °С без замораживания и во время транспортирования в лабораторию. Следует избегать хранения образцов в течение более 24 ч. а доставка образцов должна осуществляться в соответствии с инструкциями лаборатории.

5.2 Методы культивирования

Точный микробиологический контроль имеет важное значение для определения содержания микроорганизмов в воде для диализа и в диализирующем растворе. Результаты культивирования, полученные с использованием методов. изложенных в настоящем стандарте и обобщенных в таблице 1. являются лишь относительным показателем бионагрузки и не дают абсолютной меры бактериальной нагрузки.

Общее количество жизнеспособных микроорганизмов (стандартное число в чашке Петри) должно быть получено с использованием обычных процедур микробиологического анализа (чашечного метода. поверхностного метода, метода мембранной фильтрации). Использование метода калиброванного цикла недопустимо.

Предпочтительные методы и объемы выборки.

Стандартный диализирующий раствор:

- поверхностный метод, от 0.1 до 0.3 мл;

. чашечный метод, как правило. 1 мл.

Ультрачистый диализирующий раствор:

* мембранная фильтрация, от 10 до 1000 мл.

Замещающая жидкость:

- стерильность не может быть доказана путем отбора проб.

Различные типы сред и инкубационные периоды могут приводить к различным концентрациям колоний и типам восстановленных микроорганизмов.

В более ранних исследованиях было показано, что использование агара Reasoner 2A(R2A) приводит к более высокому количеству колоний, чем триптического соевого агара (TSA) для образцов воды и диализирующего раствора [6]. [7]. В публикации 2016 г. (8] авторы указали, что не было существенных различий при сравнении бактериальной нагрузки в стандартной воде для диализа и стандартном диализирующем растворе, дающей количество колоний & 50 КОЕ/мл. при анализе с использованием R2A и TSA в условиях, указанных в таблице 1.

Триптоноглюкозный агар (TGEA), инкубированный при температуре от 17 ’С до 23 [в]С в течение 7 дней, в более ранних исследованиях также давал более высокое количество колоний, чем TSA [9]. Mattais и др. при сравнении этой среды с TSA показали, что доля образцов стандартной воды для диализа. дающих количество колоний 2 50 КОЕ/мл. достоверно отличалась от таковой, полученной при использовании TSA при температуре инкубации от 35 [а]С до 37 ‘С и времени инкубации 48 ч (р = 0.001). Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых бактериальная нагрузка составляла 2 50 КОЕ/мл. существенно не различались в зависимости от среды и условий инкубации [8].

Выбранная питательная среда и время инкубации должны основываться на типе анализируемой жидкости, например стандартный диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления стандартного диализирующего раствора, ультрачистый диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления ультрачистого диализирующего раствора, или раствор, используемый для терапии в режиме реального времени, такой как гемодиафильтрация. Выбранный метод должен основываться на анализе преимуществ, недостатков и чувствительности каждого из предложенных методов. Он также должен обеспечивать безопасность пациентов и учитывать местную практику лабораторной работы, а также возможность выполнения местных нормативных требований и требований компенсации.

Кровяной агар и шоколадный агар не должны использоваться.

Таблица 1 — Методы культивирования

Питательная среда	Температура инкубации	Инкубационный период
Триптоноглюкозный агар (TGEA)	От 17’С до 23 ’С	7 Дней
Агар Reasoner 2A (R2A)	От 17-С до 23 ’С	7 дней
Триптический соевый агар (TSA)[а]	От 35 *С до 37 ’С	48 ч
’ Использование TSA было валидировано только для измерения стандартного диализирующего раствора.		

Другие среды, условия инкубации и время подсчета колоний могут быть использованы при условии. что было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

В настоящее время нет требований к рутинному контролю за наличием грибов (т. е. дрожжей и нитчатых грибов), однако если требуется их количественное определение, то в качестве метода получения образца, пригодного для анализа, предлагается мембранная фильтрация. Для культивирования рекомендуется агар Сабуро или агар с солодовым экстрактом (MEA).

Наличие эндотоксинов определяется с помощью анализа *Limulus amoebccyte lysate* (LAL) или других валидированных методов.

Соответствие микробиологическим стандартам для ультрачистого диализирующего раствора и замещающей жидкости, приготовленной в режиме реального времени с помощью валидированной системы. может быть достигнуто путем выполнения требований и инструкций изготовителя системы доставки диализирующего раствора.

Приложение А
(справочное)

Обоснование разработки и положений настоящего стандарта

А.1 Микробиологические загрязняющие вещества в диализирующем растворе

Примечание — Информация в этом пункте предназначена для того, чтобы дать читателю историческую справку о том. как были разработаны микробиологические ограничения для настоящего стандарта.

Пирогенные реакции вызываются липополисахаридами или эндотоксинами, которые связаны с грамотрицательными бактериями. Кроме того, было показано, что грамотрицательные водные бактерии обладают способностью быстро размножаться в различных связанных с больницей жидкостях, включая дистиллированную, деионизированную. обратноосмотичесжую и умягченную ваду, которые в прошлом использовались в качестве питательной воды для систем гемодиализа. Диализирующий раствор, представляющий собой сбалансированный солевой раствор. приготовленный из этой воды, также обеспечивает очень хорошую среду роста для указанных типов бактерий. Несколько исследований показали, что частота возникновения пирогенных реакций может быть напрямую связана с количеством бактерий в диализирующем растворе даже при низких уровнях бактериагъного загрязнения. пирогенные реакции были зарегистрированы, когда источник эндотоксинов был экзогенным для диализной системы (т. е. присутствовал в коммунальном водоснабжении) [10]. [11]. [12]. [13].

Несколько исследователей показали, что бактерш. растущие в диализирующем растворе, могут производить продукты, которые проходят через диализные мембраны [14]. [15]. Было также показано, что грамотрицательные бактерии, растущие в диализирующем растворе, продуцируют эндотоксины, которые, в свою очередь, стимулируют выработку антиэндотоксиновых антител у пациентов, находящихся на диализе [16]. [17]. Эти данные свидетельствуют о том. что эндотоксины действитегъно проходят через диализные мембраны, либо в целости, либо в виде фрагаентов. Использование сигъно проницаемых мембран, известных хак высокопоточные мембраны. повысило вероятность прохождения эндотоксинов в кровоток. Это утверждение подтверждается рядом исследований. Vanhotder и др. наблюдали повышение концентрации эндотоксинов в плазме крови при диализе на фоне диализирующего раствора, содержащего от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл видов псевдомонад (Pseudomonas) [18]. Исследования *in vitro* с использованием как радиомеченых липополисахаридов, так и биологических анализов показали, что биологически активные вещества, полученные из бактерий, обнаруженных в диализирующем растворе, могут проходить через различные диализные мембраны [19]—[25]. Кроме того, сообщается, что пациенты, получавшие лечение с использованием высокопоточных мембран, имели более высокие уровни антиэндотоксиновых антител, чем нормальные субъекты или пациенты, получавшие лечение с использованием обычных ниэкопоточных мембран [26]. Наконец, было сообщено, что использование высокопоточных диализаторов является значительным фактором риска развития пирогенных реакций [27]. Хотя другие исследователи не смогли продемонстрировать перенос эндотоксинов через диализные мембраны [28]. [29]. преобладание сообщений в настоящее время поддерживает способность эндотоксинов проходить через по крайней мере некоторые высокопоточные мембраны при некоторых условиях эксплуатации. Кроме того, в исследовании Японского общества диализной терапии (JSDT) смертность в течение года была значительно выше в учреждениях с концентрацией эндотоксинов диализирующего раствора > 0.100 ЕЭ/мл [30]. [31]. Поэтому представляется целесообразным установить верхний предел содержания эндотоксинов в воде для диализа и диализирующем растворе. Уровень 2 ЕЭ/мл был выбран AAMI в 2001 г. в качестве верхнего предела для эндотоксинов, поскольку эти уровни были легко достигнуты с помощью современных систем очистки воды с использованием обратного осмоса, ультрафильтрации или и того, и другого. В то же время Европейский союз пржял решение использовать 0,25 ЕЭ/мл в качестве максимально допустимого уровня эндотоксинов в воде для диализа. При пересмотре стандарта ИСО 13959 в 2009 г. был включен предел 0.25 ЕЭ/мл для воды для диализа. При разработке настоящего стандарта по качеству диализирующего раствора максимально допустимый уровень эндотоксинов был установлен на уровне 0.5 ЕЭ/мл. проанализированном с помощью лизата амебоцитов *Limulus.*

Этот уровень устанавливается выше, чем для воды для диализа, поскольку как вода, так и концентраты, используемые для приготовления диализирующего раствора, могут вносить эндотоксины.

В дополнение к острому риску пирогенных реакций все больше косвенных доказательств того, что хроническое воздействие низких количеств эндотоксинов может играть определенную роль в некоторых долгосрочных осложнениях гемодиализной терапии. Пациенты, получавшие ультрэфильтрованный диализирующий раствор, демонстрировали снижение концентрации р^-мифогпобулинов в сыворотке крови, снижение маркеров воспалительной реакции и окислительного стресса, а также повышенную чувствительность к эритропоэтину. В более долгосрочных исследованиях использование ультрафильтрованного диализирующего раствора было связано со снижением частоты $р_2$-микрогпобулин-ассоциированного амилоидоза, лучшим сохранением остаточной функции почек и улучшением нутритивного статуса [14]. [17]. [25]. [32]. [44].

Эти наблюдения привели к рекомендации использовать для рутинного гемодиализа диализирующий раствор более высокого микробиологического качества, так называемый ультрачистый диализирующий раствор [45]. Уг»>-

трачистый диализирующий раствор определяется как раствор с бактериальным содержанием менее 0.1 КОЕ/мл и содержанием эндотоксинов менее 0.03 ЕЭ/мл с использованием чувствительных анализов [46]. Это определение в настоящее время широко принято, особенно в Европе, в качестве стандарта для диализирующего раствора, используемого для приготовления замещающей жидкости для конвективной терапии в режиме реального времени. При разработке настоящего стандарта была признана целесообразность использования ультрачистого диализирующего раствора, но также было признано, что получение такого уровня чистоты на рутинной основе может быть еще неосуществимо во всех условиях диализа.

Поскольку между отбором проб диализирующего раствора для определения микробиологического загрязнения и получением результатов в зависимости от используемого аналитического метода может пройти до 7 дней, а также поскольку размножение бактерий может быть быстрым, в настоящий стандарт были введены уровни действия для подсчета микроорганизмов. Эти уровни действия позволяют пользователю инициировать корректирующие действия до того, как уровни превысят максимальные значения, установленные настоящим стандартом.

При гемодиализе движение воды происходит из крови в диализирующий раствор, хотя внутри диализатора может происходить движение диализирующего раствора в кровь из-за явления обратной фильтрации, особенно в диализаторах с высокопроницаемыми мембранами [47]. В отличие от этого, гемофильтрация и гемодиафильтрация характеризуются вливанием в кровь больших объемов раствора электролита (от 20 л до более чем 100 л). Все чаще такой раствор готовится в режиме реального времени из ультрачистого диализирующего раствора. Большие объемы раствора, вводимого при гемофильтрации и гемодиафильтрации, а также опасения по поводу переноса эндотоксинов и фрагментов эндотоксинов через высокопоточные мембраны, требуют использования такого раствора для минимизации риска для пациента.

А.2 Химические загрязнители в диализирующем растворе

При разработке настоящего стандарта обсуждалась необходимость включения максимальных уровней содержания химических загрязняющих веществ в диализирующем растворе. Было предложено, чтобы максимально допустимые уровни химических загрязнений а диализирующем растворе были такими же. хак и в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора, поскольку не было никаких данных, подтверждающих необходимость более низких уровней. Диализирующий раствор готовится из воды и концентратов, соответствующих требованиям ИСО 23500-3:2019 и ИСО 23500-4:2019. включая те же требования к максимальным уровням химических загрязнений, которые были предложены для включения в настоящий стандарт. Поскольку вода и концентраты смешиваются с использованием отдельных аппаратов для диализа или центральных систем доставки диализирующего раствора, которые должны быть изготовлены из материалов, не вносящих химических загрязнений в диализирующий раствор, был сделан вывод о том. что включение максимально допустимых уровней химических загрязнений в диализирующем растворе будет избыточным и создаст ненужную нагрузку на отделения диализа.

А.3 Испытания на соответствие микробиологическим требованиям

Первоначальные клинические наблюдения, показывающие связь между уровнем бактерий в диализирующем растворе и пирогенными реакциями, были основаны на культурах, полученных *с* использованием стандартного агара (SMA). среды, содержащей относительно мало питательных веществ [11]. Позже было рекомендовано использовать триптический соевый агар (TSA) — универсальную среду для выделения и культивирования прихотливых микроорганизмов, поскольку она считалась более подходящей для культивирования диализирующего раствора, содержащего бикарбонат.

Рекомендуемые методы определения микробиологического содержания жидкости приведены в таблице 1. Такие методы дают гмшь относительную характеристику бактериальной бионагрузки, а не абсолютную величину. Различные типы сред и инкубационные периоды могут приводить к различным концентрациям колоний и типам восстанавливаемых микроорганизмов [8]. [46]. [48].

В более ранних исследованиях было показано, что использование агара Reasoner 2A {R2A) приводит к более высокому количеству колоний, чем использование триптического соевого агара (TSA) для образцов воды и диализирующего раствора [49]. В более поздней публикации 2016 г. авторы указали, что не было существенных различий при сравнении бахтериагъной нагрузки в стандартной воде для диализа и стандартном диализирующем растворе, дающей количество колоний 250 КОЕ/мл. при анализе с использованием R2A и TSA в условиях, указанных выше [8].

Триптоноглюкоэный arap(TGEA). инкубированный при температуре от 17'С до 23 *С в течение 7 дней, также давал более высокое количество колоний, чем TSA[6]. Maltais и др. [8] при сравнении этой среды с TSA также показали. что доля образцов стандартной воды для диализа, дающих количество колоний 2 50 КОЕ/мл. существенно отличалась от той. что была обнаружена при использовании TSA при температуре инкубации от 35 °С до 37 *С и времени инкубации 48 ч (р = 0.001). Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых бактериальная нагрузка составляла 2 50 КОЕ/мл. существенно не различались в зависимости от среды (TGEA и TSA) и соответствующих условий инкубации.

Выбранная питательная среда и время инкубации должны основываться на типе анализируемой жидкости, например стандартный диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления стандартного диализирующего раствора, ультрачистый диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления ультрачистого

диализирующего раствора, или раствор, используемый для терапии а режиме реального времени, такой как гемодиафильтрация. Выбранный метод должен основываться на анализе преимуществ, недостатков и чувствительности каждого из предложенных методов. Он также должен обеспечивать безопасность пациентов, учитывать местную практику лабораторной работы и обеспечивать соблюдение местных нормативных требований и требований предоставления компенсации.

Метод мембранной фильтрации применяется, когда желательна или требуется более высокая чувствительность. Использование больших объемов (до 1000 мл) обеспечит большую чувствительность, но улучшенная чувствительность должна быть сбалансирована с повышенным риском загрязнения при сборе и обращении с образцом. Даже при использовании самых чувствительных методов соответствие строгим требованиям для приготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости не может быть продемонстрировано культивированием: это должно быть обеспечено использованием вагодированного процесса.

Наличие нвгуберкулезных микобактерий было связано с несколькими вспышками инфекции в отделениях диализа [51]. [52]. [53].

Восстановление грибкое из диализирующего раствора подразумевает потенциальный риск для пациентов, находящихся на диализе [50]. В настоящее время нет требований к рутинному контролю за наличием грибов (т. е. дрожжей и нитчатых грибов), однако, если требуется их указание, мембранная фильтрация является предпочтительным методом получения образца для анализа. В качестве питательной среды следует использовать агар Сабуро или агар с солодовым экстрактом (МЕА). Рекомендуется температура инкубации от 17 *С до 23 *С и время инкубации 168 ч (7 дней). Другие среды, условия инкубации и время подсчета колоний могут быть использованы при условии, что было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

Приложение В
(справочное)

Справочные таблицы

Таблица В.1 — Максимально допустимые уровни токсичных химических веществ и электролитов диализирующего раствора в воде для диализа[3]

Загрязнитель	Максимальная концентрация. мг/л[6]
Загрязнители с документально подтвержденной токсичностью при гемодиализе	
Алюминий	0,01
Общий хлор[1]	0.1
Медь	0.1
Фторид	0.2
Свинец	0.005
Нитрат (в виде N)	2
Сугъфат	100
Цинк	0.1
Электрогыгы. обычно содержащиеся в диализирующем растворе	
Кальций	2 (0.05 ммоль/л)
Магний	4 (0,15 ммоль/л)
Калий	8 ммоль/л)
Натрий	70 (3.0 ммоль/л)

[8] Врач, отвечающий за диализ, несет полную ответственность за обеспечение качества воды, используемой для диализа.

[ь] Если не указано иное.

[1] При добавлении хлора в воду часть хлора вступает в реакцию с органическими материалами и металлами в воде и недоступна для дезинфекции (потребность воды в хлоре). Оставшийся хлор представляет собой общий хлор, который является суммой свободного хлора (несвязанного) хлора и комбинированного хлора.

Прямого метода измерения хлорамина не существует. Он обычно устанавливается путем измерения общей и свободной концентрации хлора и вычисления разности. При использовании тестов на общий хлор в качестве единичного анализа максимальный уровень как хлора, так и хлорамина не должен превышать 0.1 мг/л. Поскольку нет никакого различия между хлором и хлорамином, допустимо предполагать, что весь присутствующий хлор является хлорамином.

При проверке удаления дезинфицирующего средства из оборудования для диализа допускается измерение стоков, свободного хлора в пределах, установленных изготовителем.

Примечание — Максимально допустимые уровни загрязняющих веществ, перечисленные в таблицах ВЛ и В.2. включают ожидаемую неопределенность, связанную с аналитическими методологиями, перечисленными в таблице В.Э.

Таблица В.2 — Максимально допустимые уровни содержания других микроэлементов в воде для диализа

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мт/л
Сурьма	0.006
Мышьяк	0.005
Барий	0.1

Окончание таблицы В. 2

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мг/п
Бериллий	0.0004
Кадмий	0.001
Хром	0.014
Ртуть	0.0002
Селен	0.09
Серебро	0.005
Таллий	0.002
Примечание — Максимально допустимые уровни загрязняющих веществ, перечисленные в таблицах В.1 и В.2. включают ожидаемую неопределенность, связанную с аналитическими методологиями, перечисленными в таблице В.3.	

Химические анализы веществ, перечисленных в таблицах В.1 и В.2. могут быть получены с использованием методов, на которые ссылаются ISO. Американская ассоциация общественного здравоохранения или агентство по охране окружающей среды США. или других эквивалентных аналитических методов. В тех случаях, когда тестирование отдельных микроэлементов, перечисленных а таблице В.2. отсутствует, можно использовать анализ общего содержания тяжелых металлов с максимально допустимым уровнем не менее 0.1 мг/л.

Таблица В.3 — Аналитические методы испытаний химических загрязняющих веществ

Загрязнитель	Аналитический метод	Ссылка, номер метода
Алюминий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Сурьма	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (платформа) метод	ISO 17294-2:2016 Агентство по охране окружающей среды США. #200.9
Мышьяк	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (газогидратный) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #3114
Барий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Бериллий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (платформа) метод	ISO 17294-2:2016 Агентство по охране окружающей среды США. #200.9
Кадмий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Кальций	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или ЭДТА (этлеодиамингетраук-сусной кислоты) титриметрический метод, или атомно-абсорбционный (прямая аспирация). или ионно-специфичный электрод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3500-Ca D Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111B
Общий хлор	DPD (N-Диэтил-п-фенилендиамин) титриметрический метод определения железа или DPD (N-Диэтил-п-фенилендиамин) колориметрический метод, тиокетон Михлера (ТМК/МТК) колориметрический метод	Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-0 F Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-0 G

Продолжение таблицы В.3

Загрямнтель	Аналитический метод	Ссылка, номер метода
Хром	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Медь	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или атомно-абсорбционный (прямая аспирация), или неокупроиновый метод	ИСО 17294-2.2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3500-Си D
Фторид	Ионная хроматография, или методе использованием ионоселективного электрода, или метод 2-(4-Сульфофенилаэо)-1.8-дигодрокси-3.6-нафталиндисульфокислота тринатриевая соль (SPADNS)	ISO 10304-12007 ISO 10359-1:1992 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-F* C Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-F* D
Свинец	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Магний	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или атомно-абсорбционный (прямая аспирация) метод, или ионная хроматография	ИСО 17294-2.2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111 Агентство по охране окружающей среды США, #300.7:1986
Ртуть	Беспламенная техника холодного пара (атомная абсорбция)	Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3112
Нитрат	Ионная хроматография, или спектрофотометрический метод с использованием сульфосалцилоэой кислоты, или метод восстановления кадмия	ИСО 10304-1:2007 ИСО 7890-3:1988 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-$N0_3$ E
Калий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или атомно-абсорбционный (прямая аспирация), или пламенно-фотометрический метод, или ионно-специфичный электрод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3500-K D Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3500-K E
Селен	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или атомно-абсорбционный (газогидратный) метод, или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3114 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Серебро	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой игм атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3113
Натрий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. или атомно-абсорбционнъм (прямая аспирация), или пламенно-фотометрический метод, или ионно-специфичный электрод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #35О0-Na D
Сульфат	Ионная хроматография или турбидиметрический метод	ИСО 10304-1:2007 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #4500-$S0_4^{2*}$ E

Окончание таблицы В.3

Загрязнитель	Аналитический метод	Ссылка, номер метода
Таллий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (платформа) метод	13017294-2:2016 Агентство по охране окружающей среды США. #200.9
Общее содержание тяжелых металлов	Колориметрический метод	Европейская Фармакопея. 2.4.8 Фармакопея США. < 1231 >
Цинк	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, или атомно-абоорбционный (прямая аспирация), иш дитизонный метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3111 Американская ассоциация общественного здравоохранения. #3500-Zn D

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обоз наменяв и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 23500-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования»
ISO 23500-Э	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии»
ISO 23500-4	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-4—2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии»

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

(1) ISO 10359-1:1992. Water *quality — Determination of fluoride — Part 1: Electrochemical probe method for potable and tightly polluted water*

(2) IS017294-2:2016. *Water quality—Application of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) — Part 2: Determination of selected elements including uranium isotopes*

(3) ISO 23500-2:2019. *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies*

[4] RICE E.W.. BAIRD A.B.. EATON A.D. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 23rd Edition. *American Public Health Association. American Water Works Association. Water Environment Federation.* 2017

[5] U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Methods for the determination of metals in environmental samples. Supplement 1 (EPA-600-R-94-111). Cincinnati {Ohio) Environmental Monitoring Systems Laboratory

(6] VAN DER LINDE K.. UM B.T., RONDEEL J.M.. ANTONISSEN L.P.. DE JONG G.M. Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids a comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. 14 (10) pp. 2433—2437

[7] REASONER D.J.. GELDREICH E.E. A new medium *for* the enumeration and subculture of bacteria from potable water. Appl. Environ. Microbiol. 1985.49 pp. 1—7

[8] MALTAIS J.B., MEYER K.B.. FOSTER M.C. Comparison of techniques for culture of dialysis water and fluid. Hemodial tnL2017. 21 pp. 197—205

(9] MASAKANE I.. TSUBAKIHARA Y.. AKIBA T.. WATANABE Y.. ISEKI K. Bacteriological qualities of dialysis fluid in Japan as of 31 December 2006. *Ther. Apher. Dial.* 2008, 12 (6) pp. 457—463

[10] DAWIDS S.G.. VEJLSGAARD R. Bacteriological and clinical evaluation of different dialysate delivery systems. *Acta Med. Scand.* 1976. 199(3)pp. 151—155

[11] FAVERO M.S.. PETERSON N.J.. BOYER K.M.. CARSON LA. BOND W.W. Microbial contamination of renal dialysis systems and associated risks. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* 1974. 20 pp. 175—183

[12] FAVERO M.S.. PETERSON N.J.. CARSON LA. BOND W.W.. HINDMAN S.H. Gram-negative water bacteria in hemodialysis systems. *Health Lab. Sd.* 1975, 12 (4) pp. 321—334

[13] HINDMAN S.H.. CARSON LA. PETERSON N.J., SCHONBERGER L.B.. SOLANO J.T. Pyrogenic reactions during haemodialysis caused by extramural endotoxin. *Lancet.* 1975, 2 {7938) pp. 732—734

[14] IZUHARA Y.. MIYATAT.. SAITO K.. ISHIKAWA N.. KAKUTA T„ NANGAKU M.. YOSHIDA H.. SAITO A.. KUROKAWA K.. VAN YPERSELE de STRIHOU C. Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine. a marker of ‘carbonyl stress.'. *Am. J. Kidney Dis.* 2004.43 (6) pp. 1024—1029

[15] JONES D.M.. TOBIN B.M.. HARLOW G.R.. RALSTON A.J. Bacteriological studies of the modified Kiil dialyser. BMJ. 1970. 3 {5715) pp. 135—137

[16] GAZENFELDT-GAZIT E.. ELIAHOU H.E. Endotoxin antibodies in patients on maintenance hemodialysis. *Isr. J. Med. Sci.* 1969. 5 pp. 1032—1036

[17] OUSEPH R.. JONES S.. DHANANJAYA N.. WARD R.A. Use of ultrafiltered dialysate is associated with improvements in haemodialysis-associated morbidity in patients treated with reused dialysers. *Nephrol. Dial. Transplant. 2007.* 22 (8) pp. 2269—2275

[18] VANHOLDER R.. VAN HAECKE E.. VEYS N.. RINGOIR S. Endotoxin transfer through dialysis membranes small- versus large-pore membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992. 7 (4) 333—339

[19] LAUDE-SHARP M.. CAROFF M.. SIMARD L.. PUSINERI C.. KAZATCHK1NE M.D.. HAEFFNER-CAVA1LLON N. Induction of IL-1 during hemodialysis Transmembrane passage of intact endotoxin (LPS). *Kidney int.* 1990. 38 (6) pp. 1089—1094

[20] EVANS R.C.. HOLMES C.J. In vitro study of the transfer of cytokine-inducing substances across selected high-flux hemodialysis membranes. *Blood Purif.* 1991. 9 (2) pp. 92—101

[21] URENAP.. HERBELIN A.. ZINGRAFF J.. LAIR M.. MAN N.K.. DESCAMPS-LATSCHAB.. DRUEKE T. Permeability of cellulosic and non-oellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production dunng in-vitro haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992. 7 (1)pp. 16—28

[22] BOMMER J.. BECKER K.P.. URBASCHEK R. Potential transfer of endotoxin across high-flux poiysulfone membranes. J. *Am. Soc. Nephrol.* 1996. 7 (6) pp. 883—888

[23] SCHINDLER R.. CHR1ST-KOHLRAUSCH F.. FREI U.. SHALDON S. Differences in the permeability of high-flux dialyzer membranes for bacterial pyrogens. *Clin. Nephrol.* 2003. 59 (6) pp. 447—454

[24] WEBER V.. LINSBERGER I.. ROSSMANITH E„ WEBER C.. FALKENHAGEN D. Pyrogen transfer across high- and low-flux hemodialysis membranes. *Artif. Organs.* 2004. 28 (2) pp. 210—217

[25] SCHINDLER R.. BECK W.. DEPPISCH R.. AUSS1EKER M.. WILDE A.. GOHL H.. FREI U. Short bacterial DNA fragments Detection in dialysate and induction of cytokines. J. *Am. Soc. Nephrol.* 2004,15 (12) pp. 3207—3214

[26] YAMAGAMI S.. ADACHI T.. SUGIMURA T._ WADA S.. KISHIMOTO T.. MAEKAWA M.. YOSHIMURA R.. NIWA M.. TERANO Y.. SHALDON S. Detection of endotoxin antibody in long-term dialysis patients. *Ini. J. Artif. Organs.* 1990. 13(4) pp. 205—210

[27] TOKARS J.I.. ALTER M.J., FAVERO M.S. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States. 1993. *ASAIOJ.* 1996. 42 (3) pp. 219—229

[28] BERNICK J.J.. PORT F.K.. FAVERO M.S.. BROWN D.G. Bacterial and endotoxin permeability of hemodialysis membranes. *Kidney lot.* 1979. 16 (4) pp. 491—496

[29] BOMMER J.. BECKER K.P.. URBASCHEK R.. RITZ E.. URBASCHEK B. No evidence for endotoxin transfer across high-flux polysulfone membranes. *Clin. Nephrol.* 1987. 27 (6) pp. 278—282

[30] HASEGAWAT.. NAKAI S.. MASAKANE I.. WATANABE Y.. ISEKI K.. TSUBAKIHARA Y.. AKIZAWA T. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis a nationwide cohort study. Am *J Kidney Dis.* 2015. 65 (6) pp. 899-904

[31] KAWANISHI H.. MASAKANE I.. TOMO T. The new standard of fluids for hemodialysis in Japan. Blood Purif. 2009. 27 (Suppl 1)pp. 5—10

[32] QUELLHORST E. Methods of hemodialysis. *Nieren- Hochdfockkr.* 1998. 27 pp.35—41

[33] SCHINDLER R.. LONNEMANN G.. SCHAFFER J.. SHALDON S.. KOCH K.M.. KRAUTZIG S. The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. *Nephron.* 1994. 68 (2) pp. 229—233

[34] SCHIFFL H.. LANG S.M., STRATAKIS D.. FISCHER R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. 16 (9) pp. 1863—1869

[35] RAHMATI M.A.. HOMELP.. HOENICH N.A.. LEVIN R.. KAYSEN G.A.. LEVIN N.W. The rale of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. *Ini. J. Artif. Organs.* 2004. 27 (8) pp. 723—727

[36] HSU P.-Y., LIN C.-L.. YU C.C.. CHIEN C.C.. HSIAU T.G.. SUN T.H.. HUANG L.M.. YANG C.W. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients — A prospective cross-over study. J. *Nephrol.* 2004. 17 (5) pp .693—700

[37] ARIZONO K.. NOMURAK.. MOTOYAMAT.. MATSUOKA K.. MIYAZU R.. TAKESHITAH.. FUKUI H. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif.* 2004. 22 (Suppl 2) pp. 26—29

[38] FURUYA R.. KUMAGAI H.. TAKAHASHI M.. SANO K.. HISHIDA A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of □2-microglobuiin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005.23 (4) pp. 311—316

[39] MATSUHASHI N.. YOSHIOKA T. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron.* 2002. 92 (3) pp. 601—604

[40] BAZ M.. DURAND C.. RAGON A. JABER K.. ANDRIEU D.. MERZOUK T„ PURGUS R.. OLMER M.. REYNIER J.P.. BERLAND Y. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Ini. J. Artif. Organs.* 1991.14 (11) pp. 681—685

[41] KLEOPHAS W.. HAASTERT B., BACKUS G.. HILGERS *P.* WESTHOFF A.. VAN ENDERT G. Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13 (12) pp. 3118—3125

[42] SCHIFFL H.. FISCHER R.. LANG S.M., MANGEL E. Clinical manifestations of AB-amylo»dosis Effects of biocompal-ibihty and flux. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. 15 (6) pp. 640—845

[43] MCKANE W.. CHANDNA S.M.. TATTERSALL J.E.. GREENWOOD R.N.. FARRINGTON K. identical decline of resid-ual renal function in high-flux biocompatfcle hemodialysis and CARD. Kidney *Int. 2002.* 61 (1) pp. 256—265

[44] SCHIFFL H.. LANG S.M.. FISCHER R. Ultrapure dialysis fluid stows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. 17 (10) pp. 1614—1818

[45] EUROPEAN RENAL ASSOCIATION — European Dialysis and Transplant Association. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. (Pari I). Section IV Dialysis fluid purity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002.17 (Suppl *7) pp.* 45—62

[46] LEDEBOI.. NYSTRAND R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif. Organs.* 1999.23(1) pp. 37—43

[47] LEYPOLDT J.K.. SCHMIDT B.. GURLAND H.J. Measurement of backfiltration rales dunng hemodialysis with highly permeable membranes. *Blood Purif.* 1991. 9 (2) pp. 74—84

[48] PASS T.. WRIGHT R.. SHARP B.. HARDING G.B. CUture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimates microbial contamination. *Blood Purif.* 1996.14 (2) pp. 136—145

[49] SITTER T.. BERGNER A., SCHIFFL H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (8) pp. 1207—1211

[50] KIDD E.E. Bacterial contamination of dialysing fluid of artificial kidney. *BMJ.* 1964, t (5387) pp. 880—682

[51] HASHEMI SHAHRAKI A.. TROVATO A.. DROZ S.. HAIDARIEH P.. BORRONI E.. MIRSAEIDI M.. MANNINO R.. HASHEMZADEH M.. MARIOTTINI A.. CIRILLO D.M.. TORTOLI E. Mycobacterium aquaticum sp. nov.. a rapidly growing species isolated from haemodialysis water. *Int J Syst Evo! Microbiol.* 2017.67 (9) pp. 3279—3282

[52] BOLAN G.. REINGOLD A.L.. CARSON L.A.. SILCOX VA. WOODLEY C.L.. HAYES P.S.. HIGHTOWER A.W.. MC-FARLAND L.. BROWN J.W. 3rd.. PETERSEN N.J. Infections with Mycobacterium chelonei in patients receiving dialysis and using reprocessed dialyzers. J. *Infect. Dis.* 1985. 152 (5) pp. 1013—1019

[53] LOWRY P.W.. BECK-SAGUE C.M.. BLAND LA. AGUERO SM.. ARDUINO M.J., MINUTH A.N.. MURRAY RA. SWENSON J.M.. JARVIS W.R. Mycobacterium chefonae infection among patients receiving high-flux dialysis in a hemodialysis clinic in California. *J. Infect. Dis.* 1990.161 (1) pp. 85—90

[54] ISO 7890-3:1988. *Water quality— Determination of nitrate — Part3: Spectrometric method using sulfosaitcylic acid*

[55] EPA300.7:1986. *Quality Criteria for Water*

[56] EPA 200.9:1994. *Determination of Trace Elements by Stabilized Temperature Graphic Furnace Atomic Absorption*

УДК 628.1.038:616.61-78:006.354 ОКС 11.040.60

Ключевые слова: гемодиализ, вода для гемодиализа, микробиология, требования, испытания

Редактор *З.Н. Киселева*
Технический редактор И.Е. *Черепкова*
Корректор *О.В. Лазарева*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 22.10.2021 Подписаноепечать01.11.2021 Формат 6О*84И. Гарнитура Ариал.
Уел. печ. л. 2.32. Уч.<щд. л. 2.10.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано о единичном исполнении в ФГБУ кРСТ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов.
117410 Москва. Нахимовский пр-т, д. 3t. к. 2.
www.goslinfo.ru info@gostnfo.ru