
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ**



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**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 23500-3:2019, IDT)

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения

**Москва
Стандартинформ
2021**

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») 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 20 г. №

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 23500-3:2019 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии» (ISO 23500-3:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water 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. № 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 по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.gost.ru)

© ISO, 2019 – Все права сохраняются

© Стандартиформ, оформление, 2021

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1	Область применения
2	Нормативные ссылки.....
3	Термины и определения
4	Требования
4.1	Требования к качеству воды для диализа
4.2	Требования к химическим загрязняющим веществам
4.3	Микробиологические требования к воде для диализа
5	Испытания на соответствие микробиологическим и химическим требованиям
5.1	Микробиология воды для диализа
5.2	Методы испытаний на микробные загрязнения
5.3	Методы испытаний на химические загрязняющие вещества.....
Приложение А (справочное) Обоснование разработки и положений настоящего стандарта	
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам.....	
Библиография.....	

Введение

Настоящий стандарт идентичен ИСО 23500-3:2019, 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 (ISO).

ИСО 23500-3:2019 отменяет и заменяет ИСО 13959:2014, который был технически пересмотрен.

Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

- ИСО 23500-3:2019 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 13958) и ИСО 23500-5, (ранее ИСО 11663).

Обеспечение надлежащего качества воды является одним из наиболее важных аспектов обеспечения безопасной и эффективной процедуры гемодиализа, гемодиафильтрации или гемофильтрации.

Настоящий стандарт содержит минимальные химические и микробиологические требования к воде, используемой для приготовления диализирующих растворов, концентратов и для повторной обработки диализаторов, а также необходимые шаги для обеспечения соответствия этим требованиям.

Гемодиализ и сопутствующая терапия, такая как гемодиафильтрация, могут подвергать пациента воздействию более 500 л воды в неделю через полупроницаемую мембрану гемодиализатора или гемодиафильтра. Здоровые люди редко имеют еженедельный пероральный прием более 12 л воды. Это более чем 40-кратное увеличение требует контроля и регулярного наблюдения за качеством воды, чтобы избежать избытка известных или предполагаемых вредных веществ. Поскольку знания о потенциальном вреде от микроэлементов и загрязняющих веществ микробиологического происхождения в течение длительных периодов времени все еще растут, а методы обработки питьевой воды постоянно развиваются, настоящий стандарт будет развиваться и совершенствоваться соответствующим образом. Физиологические эффекты, связанные с присутствием органических загрязнений в воде для диализа, являются важными областями исследований, однако влияние таких загрязнений на пациентов, получающих регулярное лечение диализом, в

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

значительной степени неизвестно, поэтому в настоящем стандарте не указано никаких пороговых значений для органических загрязнений, разрешенных в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора, концентратов и повторной обработки диализаторов.

В настоящем стандарте приведены методы измерений, действующие на момент публикации. Можно использовать и другие стандартные методы при условии, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

Конечный диализирующий раствор производится из концентратов или солей, изготовленных, упакованных и маркированных в соответствии с ИСО 23500-4, смешанных с водой, соответствующей требованиям настоящего стандарта. Эксплуатация оборудования для водоподготовки и систем гемодиализа, включая постоянный контроль за качеством воды, используемой для приготовления диализирующего раствора, а также обращение с концентратами и солями являются обязанностью отделения диализа и рассматриваются в ИСО 23500-1. Специалисты по гемодиализу делают выбор в отношении различных применений (гемодиализ, гемодильтрация, гемофильтрация) и должны понимать риски каждого из них и требования безопасности для жидкостей, используемых для каждого из них.

Настоящий стандарт предназначен для изготовителей и поставщиков систем водоподготовки, а также отделений диализа.

Обоснование разработки настоящего стандарта приведены в справочном приложении А.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА**

Часть 3

Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies

Дата введения — 20 — —

1 Область применения

Настоящий стандарт определяет минимальные требования к воде, используемой для гемодиализа и сопутствующей терапии.

Настоящий стандарт распространяется на воду, которая будет использоваться для приготовления концентратов, диализирующих растворов для гемодиализа, гемодиафльтрации и гемофильтрации, а также для повторной обработки диализаторов.

Настоящий стандарт не распространяется на эксплуатацию оборудования для водоподготовки и конечное смешивание очищенной воды с концентратами для получения диализирующего раствора. Эти операции являются исключительной ответственностью специалистов по диализу. Настоящий стандарт не распространяется на системы регенерации диализирующего раствора.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты. Для датированных ссылок применяют только указанное издание

Проект, доработанная редакция

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)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ ИСО 23500-1.

4 Требования

4.1 Требования к качеству воды для диализа

Качество воды для диализа, как указано в пунктах 4.2 и 4.3, должно быть проверено при установке системы водоподготовки. После этого должен проводиться регулярный контроль качества воды для диализа.

Примечание – В настоящем стандарте предполагается, что вода, проходящая очистку, является питьевой водой и поэтому отвечает соответствующим нормативным требованиям к такой воде. Если водоснабжение осуществляется из альтернативного источника, такого как частная скважина или колодец, уровень загрязняющих веществ не может быть столь строго контролирован.

4.2 Требования к химическим загрязняющим веществам

4.2.1 Общие положения

Вода для диализа не должна содержать химических веществ в концентрациях, превышающих указанные в таблицах 1 и 2, или в соответствии с требованиями национального законодательства или нормативных актов. Таблица 1 не содержит никаких рекомендаций в отношении органического углерода, пестицидов и других химических веществ, таких как фармацевтические продукты и эндокринные разрушители, которые могут присутствовать в питательной воде. Измерение таких веществ на регулярной основе технически сложно и дорого. Влияние их присутствия на пациентов, находящихся на диализе, трудно определить, и последствия воздействия, вероятно, носят долгосрочный характер. Кроме того, отсутствуют

доказательства их широкого присутствия в воде, хотя признается, что возможны непреднамеренные сбросы. В связи с этим в настоящее время невозможно определить пределы их присутствия в воде, используемой при приготовлении диализирующего раствора.

Наночелювтрация и обратный осмос способны к значительному отторжению многих таких соединений. Гранулированный активированный уголь (ГАС) также очень эффективен при удалении большинства этих химических веществ. Однако, поскольку гранулированный активированный уголь широко используется для удаления хлора/хлорамина, его использование для удаления органических углеродов, пестицидов и других химических веществ будет зависеть от размера угольных фильтров и/или слоев, и пользователи должны быть предупреждены о соответствующих размерах, поскольку большинство валентностей углерода может быть уже занято и недоступно для дальнейшей деятельности по удалению.

Примечание 1 – Объяснение приведенных значений см. в пункте А.3 приложения А.

Примечание 2 – Максимально допустимые уровни загрязняющих веществ, перечисленные в таблицах 1 и 2, включают в себя ожидаемую неопределенность, связанную с аналитическими методологиями, перечисленными в таблице 4.

В тех случаях, когда вода для диализа используется для повторной обработки диализаторов (очистки, испытания и смешивания дезинфицирующих средств), пользователь предупреждается о том, что вода для диализа должна соответствовать требованиям настоящего стандарта. Вода для диализа должна проверяться на входе в оборудование для повторной обработки диализатора.

Таблица 1 – Максимально допустимые уровни токсичных химических веществ и электролитов диализирующего раствора в воде для диализа^а

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мг/л ^б
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

Сульфат	100
Цинк	0,1
Электролиты обычно содержащиеся в диализирующем растворе	
Кальций	2 (0,05 ммоль/л)
Магний	4 (0,15 ммоль/л)
Калий	8 (0,2 ммоль/л)
Натрий	70 (3,0 ммоль/л)
<p>^a Врач, отвечающий за диализ, несет полную ответственность за обеспечение качества воды, используемой для диализа.</p> <p>^b Если не указано иное.</p> <p>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 (несвязанного) хлора и комбинированного хлора.</p> <p>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.</p>	

Т а б л и ц а 2 – Максимально допустимые уровни содержания других микроэлементов в воде для диализа

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мг/л
Сурьма	0,006
Мышьяк	0,005
Барий	0,1
Бериллий	0,0004
Кадмий	0,001
Хром	0,014
Ртуть	0,0002
Селен	0,09
Серебро	0,005
Таллий	0,002

4.2.2 Органический углерод, пестициды и другие химические вещества

Присутствие органических соединений, таких как пестициды, полициклические ароматические углеводороды и другие химические вещества, такие как фармацевтические препараты и эндокринные разрушители, у пациентов, находящихся на гемодиализе, трудно определить. Последствия воздействия, вероятно, носят долгосрочный характер, и технически трудно и дорого измерять эти вещества на регулярной основе. Кроме того, отсутствуют доказательства их широкого присутствия в воде, хотя признается, что возможны непреднамеренные сбросы. В связи с этим в настоящее время невозможно определить пределы их присутствия в воде, используемой при приготовлении диализирующего раствора.

4.3 Микробиологические требования к воде для диализа

Общее количество жизнеспособных микроорганизмов в воде для диализа должно быть менее 100 КОЕ/мл или ниже, если это требуется национальным законодательством или нормативными актами. Уровень действия устанавливается на основе знания микробной динамики системы. Как правило, уровень действия будет составлять 50 % от максимально допустимого уровня.

Содержание эндотоксинов в воде для диализа должно быть менее 0,25 ЕЭ/мл или ниже, если это требуется национальным законодательством или нормативными актами. Уровень действия должен быть установлен, как правило, на уровне 50 % от максимально допустимого уровня. Грибы (дрожжи и нитчатые грибы) могут сосуществовать с бактериями и эндотоксинами в воде для диализа. Необходимы дальнейшие исследования присутствия грибов в водных системах гемодиализа, их роли в образовании биопленок и их клинического значения, и в связи с этим никаких рекомендаций в отношении допустимых максимальных пределов не делается.

Примечание – Историю этих требований см. в пункте А.4 приложения А.

5 Испытания на соответствие микробиологическим и химическим требованиям

5.1 Микробиология воды для диализа

Пробы отбираются там, где аппарат для диализа подключается к контуру распределения воды, а также из точки отбора проб в дистальном сегменте контура или там, где вода поступает в смесительный бак.

Образцы должны быть проанализированы 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 <math><10\text{ }^\circ\text{C}</math> без замораживания до тех пор, пока они не будут готовы к транспортировке в лабораторию для анализа. Следует избегать хранения образцов в течение более 24 ч, а доставка образцов должна осуществляться в соответствии с инструкциями лаборатории.

Общее число жизнеспособных организмов (стандартное число в чашке Петри) должно быть получено с использованием обычных процедур микробиологического анализа (чашечного метода, поверхностного метода, метода мембранной фильтрации). Мембранная фильтрация является предпочтительным методом для этого теста. Могут использоваться и другие методы при условии, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с указанными методами. Использование метода калиброванного цикла недопустимо.

5.2 Методы испытаний на микробные загрязнения

Методика определения уровней микробного загрязнения приведена в таблице 3. Такие методы дают лишь относительную характеристику бактериального биобурдена, а не абсолютную меру.

Рекомендуемые методы и условия культивирования также можно найти в ИСО 23500-4 и ИСО 23500-5 и в настоящем стандарте (таблица 3). Методология использует триптоноглюкозный агар (TGEA) и агар Reasoner 2A (R2A) инкубированные при температуре $17\text{ }^\circ\text{C}$ до $23\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 7 дней, а также триптический соевый агар (TSA) при температуре инкубации от $35\text{ }^\circ\text{C}$ до $37\text{ }^\circ\text{C}$ и времени инкубации 48 ч [8]. Предыстория включения TSA для стандартной воды и стандартного диализирующего раствора, используемых для стандартного диализа, подробно описана в пункте А.4 приложения А.

Различные типы сред и инкубационные периоды могут приводить к различным концентрациям колоний и типам восстанавливаемых микроорганизмов [8], [9], [10]. В более ранних исследованиях было показано, что использование агара Reasoner 2A (R2A) приводит к более высокому количеству колоний в образцах воды и диализирующего раствора, чем использование триптического соевого агара (TSA) [10], [11], [12]. В более поздней публикации 2016 года, авторы указали, что не было существенных различий при сравнения 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 предыдущем абзаце настоящего подпункта [8].

Исследования с триптоноглюкозным агаром (TGEA), инкубированным при температуре от 17 °С до 23 °С в течение 7 дней, также дали более высокое количество колоний, чем TSA. [13] Maltais и др. [8] при сравнении этой среды с TSA показали, что доля образцов стандартной воды для диализа, дающих количество колоний ≥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 часов ($p = 0,001$). Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых микробная нагрузка составляла ≥50 КОЕ/мл, существенно не различались в зависимости от использованной среды и условий инкубации.

Выбранная питательная среда и время инкубации должны основываться на типе анализируемой жидкости, такой как 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 гемодиализация. Выбранный метод должен основываться на анализе преимуществ, недостатков и чувствительности каждого из описанных выше методов. Согласно фармакопее США, «решение об использовании более длительного времени инкубации должно приниматься после сбалансирования потребности в своевременной информации и типа корректирующих действий, необходимых при превышении уровня тревоги или действия, с возможностью восстановления интересующих микроорганизмов. Преимущества, полученные при инкубации в течение более длительного времени, а именно восстановление поврежденных микроорганизмов, медленно растущих или более прихотливых микроорганизмов, должны быть сбалансированы с необходимостью своевременного исследования и принятия корректирующих мер, а также способностью этих микроорганизмов пагубно влиять на продукты или процессы» (например, безопасность пациентов).

Могут использоваться и другие методы при условии, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с указанными методами. Кровяной агар и шоколадный агар не должны использоваться.

В настоящее время нет требований к регулярному контролю за наличием грибов (т. е. дрожжей и нитчатых грибов), которые могут сосуществовать с другими видами

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

микробов, однако, если требуется указание на их присутствие, мембранная фильтрация является предпочтительным методом для предоставления образца, пригодного для анализа. В качестве питательной среды следует использовать агар Сабуро или агар с солодовым экстрактом (МЕА). Могут использоваться и другие методы при условии, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с указанными методами. Рекомендуется температура инкубации от 17 °С до 23 °С и время инкубации 168 ч (7 дней). Можно использовать и другие сроки инкубации и температуры, если будет доказано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

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

Т а б л и ц а 3 – 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
Агар Сабуро или агар с солодовым экстрактом (МЕА) ^а	От 17 °С до 23 °С	7 дней
Триптический соевый агар (TSA) ^б	От 35 °С до 37 °С	48 часов

^а Предназначен для количественного определения дрожжей и нитчатых грибов. В настоящее время в настоящем стандарте нет требований к их регулярному контролю; они были включены для полноты картины.

^б Использование TSA было валидировано только для измерения стандартной воды для диализа.

5.3 Методы испытаний на химические загрязняющие вещества

Соответствие требованиям, перечисленным в таблице 1, может быть показано с помощью методов химического анализа, на которые ссылается ISO [1], [2], [3], американская Ассоциация общественного здравоохранения [4] или Агентство по охране окружающей среды США [5] [6], методов, упомянутых в применимых фармакопеях, или любых других эквивалентных валидированных аналитических методов.

Соответствие требованиям, приведенным в таблице 2, может быть показано одним из трех нижеприведенных способов.

- если такое испытание доступно, отдельные загрязнители, указанные в таблице 2, могут быть определены с помощью методов химического анализа, на которые ссылается ISO [1], [2], [3], Ассоциация общественного здравоохранения США [4] или американское Агентство по охране окружающей среды [5] [6], или других эквивалентных аналитических методов.

- в тех случаях, когда возможность испытания отдельных микроэлементов, перечисленных в таблице 2, отсутствует, а исходная вода демонстрирует соответствие стандартам питьевой воды, определенным ВОЗ или местными правилами [7], может быть использован анализ общего содержания тяжелых металлов с максимально допустимым уровнем 0,1 мг/л.

- если ни один из этих вариантов не доступен, соответствие требованиям таблицы 2 может быть достигнуто с помощью воды, которая демонстрирует соответствие требованиям ВОЗ или местных нормативных актов к питьевой воде, а также системы обратного осмоса с отбраковкой > 90 % на основе проводимости, сопротивления или TDS. Пробы отбираются в конце каскада водоподготовки или в наиболее удаленной точке каждого контура распределения воды.

В таблице 4 перечислены подходящие методы испытаний для получения информации для каждого загрязняющего вещества, а также соответствующая ссылка.

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

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

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 (этилендиаминтетрауксусной 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-Cl F Американская ассоциация общественного здравоохранения, #4500-Cl G
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-Cu D
Фторид	Ионная хроматография или метод с использованием ионоселективного электрода или метод 2-(4-Сульфофенилазо)-1,8-дигидрокси-3,6-нафталиндисульфокислота тринатриевая соль (SPADNS)	ISO 10304-1:2007 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, 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 сульфосалициловой кислоты или метод восстановления кадмия	ИСО 10304-1:2007 ИСО 7890-3:1988 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #4500-NO 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

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

		здравоохранения, #3113
Серебро	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно-абсорбционный (электротермический) метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #3113
Натрий	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-Na D
Сульфат	Ионная хроматография или турбидиметрический метод	ИСО 10304-1:2007 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #4500-SO ₄ ²⁻ E
Таллий	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или атомно абсорбционный (платформа) метод	ISO 17294-2:2016 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-абсорбционный (прямая аспирация) или дитизонный метод	ИСО 17294-2:2016 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #3111 Американская ассоциация общественного здравоохранения, #3500-Zn D

Приложение А (справочное)

Обоснование разработки и положений настоящего стандарта

А.1 Общие положения

Вода, обработанная в соответствии с требованиями настоящего стандарта, в основном используется для приготовления диализирующего раствора, но может также использоваться и для других применений, таких как повторная обработка диализаторов, предназначенных для многократного применения. При смешивании воды для диализа с концентрированными растворами электролитов, изготовленными в соответствии с ИСО 23500-4:2019, применяются требования, подробно описанные в ИСО 23500-5:2019.

А.2 Питательная вода

Вода, используемая при приготовлении диализирующего раствора, обычно поступает в качестве питьевой воды из городского водопровода, хотя в некоторых случаях вода может быть из местной скважины или колодца. Питьевая вода соответствует руководящим принципам ВОЗ в отношении питьевой воды или ее местного эквивалента. Эти требования определяют допустимые загрязнители воды и их уровни. Поскольку пациенты, находящиеся на диализе, подвергаются воздействию больших объемов воды, чем население в целом, вода нуждается в дополнительной обработке, чтобы снизить любой риск загрязнения воды и отвечать соответствующим требованиям, подробно изложенным в пунктах 4.2 и 4.3 настоящего стандарта.

Если питательная вода поступает в инфраструктуру водоподготовки через не прямое питание, например больничную систему водоснабжения, то для подавления развития легионелл в системе водоснабжения могут быть добавлены дезинфицирующие и противомикробные средства. Обычно используемые агенты включают пероксид водорода и стабилизированный серебром пероксид водорода. Непреднамеренное воздействие обоих факторов привело к неблагоприятным последствиям у пациентов, находящихся на диализе, поскольку оставшиеся компоненты не могут быть удалены обратным осмосом, полагаются на использование активированного угля.

Если в питьевую воду добавляют хлор и/или хлорамин для минимизации бактериального содержания, то оба эти соединения токсичны для пациентов, находящихся на диализе, и удаляются системой водоподготовки, как описано в ИСО 23500-2 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 2. Оборудование для подготовки воды для гемодиализа и сопутствующей терапии». Удаление этих соединений делает воду восприимчивой к размножению бактерий и биологическому обрастанию, если

только не будут приняты соответствующие профилактические меры, описанные в ИСО 23500-1 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования».

В то время как большинство бактерий в питательной воде имеют фекальное происхождение, и меры, принимаемые водоканалом, направлены на минимизацию их размножения, питательная вода может также содержать другие микробные соединения, такие как цианотоксины, которые встречаются в присутствии цианобактерий или сине-зеленых водорослей. Цианотоксины считаются природными загрязнителями, которые встречаются во всем мире. Специфические классы цианотоксинов показали региональную распространенность. В Северной и Южной Америке, включая Северную Центральную и Южную Америку, часто наблюдаются высокие концентрации микроцистина, анатоксина-а и цилиндроспермопсина в пресной воде, в то время как в Австралии часто наблюдаются высокие концентрации микроцистина, цилиндроспермопсина и сакситоксинов. Другие менее часто регистрируемые цианотоксины включают lyngbyatoxin A, debromoaplysiatoxin и бета-N-метиламино-L-аланин [14]. Цветение цианобактерий обычно происходит в соответствии с комбинацией факторов окружающей среды, например, концентрация питательных веществ, температура воды, интенсивность света, соленость, движение воды, застой и время пребывания, а также ряд других переменных. Цианотоксины в основном вырабатываются внутриклеточно во время экспоненциальной фазы роста. Выброс токсинов в воду может происходить во время гибели клеток или старения, но также может быть вызван эволюционно обусловленными или экологически опосредованными обстоятельствами, такими как аллелопатия или относительно внезапное ограничение питательных веществ [15].

Во многих странах цианотоксины рассматриваются прежде всего как рекреационная проблема водных ресурсов. Однако растет осознание того риска для здоровья населения, который они представляют в питьевой воде, и, следовательно, необходимость мониторинга и удаления цианотоксинов в процессе очистки питьевой воды. ВОЗ установила рекомендуемое нормативное значение питьевой воды в размере 1 мкг/л и нормативное значение рекреационного воздействия в размере 10 мкг/л для микроцистина-LR. Health Canada также опубликовала стандарт питьевой воды 1,5 мкг/л для микроцистина-LR. В то время как в США Агентство по охране окружающей среды разработало консультативные рекомендации по охране здоровья в отношении концентраций цианотоксинов в питьевой воде, а именно, что для взрослых рекомендуемые уровни для питьевой воды находятся на уровне или ниже 1,6 мкг/л для микроцистинов и 3,0 мкг/л для цилиндроспермопсина.

В настоящее время водоканалы не регулярно ищут цианобактериальные токсины в водопроводе, если только цианобактерии не присутствуют в исходной воде. Как только цианобактерии обнаруживаются в воде, обработка может удалить их с помощью различных методов, таких как очистка или мембранная фильтрация, адсорбция на активированном угле или обратный осмос, а также химическое окисление озонированием или хлорированием.

А.3 Химические загрязнители в воде для диализа

А.3.1 Общие положения

Химические загрязнители, присутствующие в питьевой воде, могут представлять опасность для пациента, получающего лечение диализом. Загрязняющие вещества, выявленные как нуждающиеся в ограничении их допустимого уровня, для целей настоящего стандарта были разделены на три группы: 1) химические вещества, которые, как известно, вызывают токсичность у пациентов, находящихся на диализе; 2) физиологические вещества, которые могут отрицательно повлиять на пациента, если присутствуют в диализирующем растворе в чрезмерных количествах, и 3) микроэлементы.

А.3.2 Химические вещества, которые, как известно, вызывают токсичность у пациентов, находящихся на диализе

Химические вещества, которые, как известно, вызывают токсичность у пациентов, находящихся на диализе, включают те, которые добавляются в питьевую воду для пользы общественного здравоохранения. Фтор может присутствовать естественным образом в питьевой воде или добавляться в низких концентрациях для минимизации кариеса зубов. Максимальный предел содержания этого соединения в питьевой воде установлен на уровне 1,5 мг/л. Токсичность фторида у пациентов, находящихся на диализе, при уровнях, присутствующих во фторированной воде, вызывает сомнения. В отсутствие единого мнения о роли фтора в развитии уремической болезни костей первоначально считалось разумным ограничить уровень фтора в диализирующем растворе [16]. В научной литературе описаны единичные случаи острого воздействия повышенного уровня фтора на пациентов, находящихся на диализе. Заболевание в группе из восьми пациентов, находящихся на диализе, со смертью одного пациента, было зарегистрировано в результате случайного превышения фторирования муниципального водоснабжения [16]. Содержание фтора до 50 мг/л было обнаружено в воде, используемой для диализа, которая обрабатывалась только с помощью умягчителя воды. В другом случае, когда деионизаторам был истощен, 12 из 15 пациентов остро заболели от интоксикации фтором. Трое пациентов умерли от фибрилляции желудочков. Концентрация фтора в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора, достигала 22,5 мг/л [17].

Алюминий токсичен для пациентов, находящихся на диализе. Соли алюминия, такие как квасцы, добавляют в питьевую воду для облегчения химического осаждения и флокуляции коллоидных частиц (мутности). У пациентов, находящихся на диализе, воздействие алюминия может привести к тяжелым неврологическим симптомам [18], [19].

Максимальный уровень алюминия, установленный для воды для диализа, был определен для предотвращения накопления этого токсичного металла у пациента [20], [21]. Несмотря на это, периодически отмечались спорадические вспышки алюминиевой

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

интоксикации (например, вспышка в 1993 году была связана с агрессивной флокуляцией квасцов в воде в условиях экстремальной засухи, а в 2001 году острая алюминиевая энцефалопатия в диализном центре была связана с выщелачиванием алюминия из цементного раствора водораспределительной трубы [22], [23].

Содержание алюминия в питьевой воде может резко возрасти из-за изменения способа очистки воды. Как и в случае с фторидом, очистка воды обеспечит определенную меру безопасности, даже если уровень алюминия резко возрастет между химическими испытаниями воды для диализа.

Хлор и/или хлорамины (продукты реакции хлора и аммония) добавляют в питьевую воду в качестве дезинфицирующих средств. Хлорамины используются вместо хлора для минимизации токсичности побочных продуктов хлора [24].

Воздействие свободного хлора на пациентов, находящихся на диализе, до максимального уровня 0,5 мг/л и комбинированного хлора/хлораминов до максимального уровня 0,1 мг/л необходимо для защиты пациента, находящегося на диализе, от гемолитических реакций (гемолиз, гемолитическая анемия и метгемоглобинемия) и резистентности к ЕРО.[24], [25], [26], [27], [28], [29]. Хлор может присутствовать в воде как в виде свободного хлора, так и в химически комбинированных формах, таких как хлорамины. Определение уровня хлорамина обычно включает в себя измерение как общего хлора, так и свободного хлора и присвоение разности концентраций хлорамину. В ходе второго пересмотра настоящего стандарта в 2008 году рабочая группа решила упростить эту ситуацию, установив максимально допустимый уровень общего хлора на том же уровне, который ранее использовался для хлорамина (0,1 мг/л), что позволило использовать одно испытание. Следует отметить, что общий хлор определяется как сумма свободного хлора и комбинированного хлора.

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.

Во время пересмотра предыдущих версий настоящего стандарта некоторые муниципальные поставщики воды рассматривали возможность использования диоксида хлора в качестве дезинфицирующего средства для питьевого водоснабжения. Его использование в очистке воды для строительных услуг значительно возросло в последние годы, что обусловлено повышением осведомленности о связанных с биологией проблемах здоровья, необходимостью экономии энергии и простотой использования систем диоксида хлора. Использование диоксида хлора называется «дисперсионной» обработкой, это означает, что диоксид хлора дозируется в систему водоснабжения и перемещается по всей системе водоснабжения, обеспечивая «остаточный» уровень очистки. Это означает, что применяемый диоксид хлора может продолжать убивать бактерии во всех областях системы,

которых он достигает, а не только в точке использования.

При использовании диоксида хлора в качестве дезинфицирующего средства образуется остаточный диоксид хлора и ряд продуктов распада, а именно хлорит, хлорат и органические побочные продукты дезинфекции (DBP). Мало что известно о потенциальной токсичности диоксида хлора и его дочерних продуктов для пациентов, находящихся на диализе. Ограниченное исследование 17 пациентов, неосознанно получавших воду для диализа, приготовленную методом углеродного и обратного осмоса из воды, дезинфицированной диоксидом хлора, не выявило никаких признаков побочных эффектов [30]. В этом исследовании вода для диализа, используемая для приготовления диализирующего раствора, содержала от 0,02 мг/л до 0,08 мг/л хлорит-ионов и не обнаруживала хлорат-ионов. Однако популяция пациентов была невелика, и потенциально важные гематологические параметры не измерялись. Кроме того, были включены лишь скудные данные об удалении диоксида хлора, хлорит-ионов и хлорат-ионов с помощью углерода и обратного осмоса, и не было ясно, имеются ли достаточно чувствительные методы для их анализа в отделении диализа. В связи с этим нет оснований устанавливать предельно допустимые уровни содержания диоксида хлора, хлорит-ионов или хлорат-ионов в воде, используемой для проведения диализа, или давать рекомендации по методам их удаления в настоящее время. Однако при определении систем водоподготовки для использования в производстве воды для диализа пользователи и поставщики должны знать о возможности того, что муниципальные поставщики воды могут перейти на диоксид хлора в качестве дезинфицирующего средства.

Сульфат можно найти почти во всех природных водах. Источником большинства сульфатных соединений является окисление сульфитных руд, наличие сланцев или промышленных отходов. Сульфат является одним из основных растворенных компонентов дождя. При уровнях выше 200 мг/л это привело к тошноте, рвоте и метаболическому ацидозу. Симптомы исчезают, когда уровень остается ниже 100 мг/л [31].

Нитраты являются маркером бактериального загрязнения и стока удобрений и вызывают метгемоглобинемию [32]. Поэтому они должны быть разрешены только на очень низких уровнях. В районах с высоким содержанием нитратов в грунтовых водах сам по себе обратный осмос не всегда может гарантировать снижение уровня нитратов в соответствии с требованиями. Может потребоваться дополнительное удаление нитратов с помощью селективного аниона нитратов, ионообменной смолы для специфического удаления нитратов, установленной перед системой обратного осмоса.

Токсичность как меди, так и цинка была продемонстрирована, когда эти вещества присутствуют в диализирующем растворе на уровнях ниже тех, которые разрешены стандартом Агентства по охране окружающей среды США (EPA) для питьевой воды [33], [34]. Оба уровня для воды для диализа устанавливаются ниже допустимого уровня для питьевой воды.

Меры общественного здравоохранения за последние четыре десятилетия привели к снижению содержания свинца в питьевой воде.

Тем не менее, в старых домах, которые не были отремонтированы, внутренние трубопроводы, а также трубопроводы, соединяющие собственность с муниципальным или основным водоснабжением, все еще могут быть сделаны из свинца. Уровни свинца в диализирующем растворе от 52 мкг/л до 65 мкг/л были связаны с болью в животе и мышечной слабостью [35]. Нет никаких доказательств токсичности свинца, когда уровень свинца в воде или диализирующем растворе ниже 5 мкг/л. Использование хлораминов может увеличить воздействие свинца в питьевой воде из-за изменений в химическом составе воды. Эти изменения приводят к усилению коррозии в распределительной сети, такой как свинцовые трубопроводы, и это, в свою очередь, может быть отражено на аномальных уровнях крови у пациентов, находящихся на диализе [36]. Такая коррозия муниципальной распределительной системы была ответственна за повышенный уровень свинца, обнаруженный в Флинте, штат Мичиган, когда город изменил свое водоснабжение в 2014 году [37].

А.3.3 Физиологические вещества

Физиологические вещества, которые могут отрицательно повлиять на пациента, если присутствуют в диализирующем растворе в избыточных количествах, включают кальций, магний, калий и натрий.

Из них кальций был снижен с первоначально выбранных 10 мг/л до 2 мг/л на основе критической роли кальция в костных нарушениях, связанных с заболеваниями почек. Уровень 10 мг/л позволил бы потенциальную ошибку 20 % в кальции диализирующего раствора, тогда как уровень 2 мг/л уменьшает этот риск ошибки до менее чем 5 %.

А.3.4 Микроэлементы и другие соединения

Существует мало данных, указывающих на то, что пациенты, находящиеся на диализе, подвергаются особому риску из-за каких-либо представителей этой группы загрязняющих веществ. Эти загрязнители были включены в более раннюю версию настоящего стандарта исключительно в силу их включения в закон о безопасной питьевой воде, когда этот документ был первоначально разработан и основан на версии 1992 года ANSI/AAMI RD5. Предельные значения для этих соединений основаны на известной токсичности отдельных загрязняющих веществ и на технологии, доступной для удаления загрязняющих веществ. Аналогичное законодательство в области питьевой воды существует во многих развитых странах (например, европейская директива по питьевой воде). Такие ограничения обычно выражаются в терминах допустимых максимальных уровней загрязняющих веществ (MCL) (мг/л) – самого высокого уровня загрязняющих веществ, который допускается в питьевой воде. Значения MCL устанавливаются как можно ближе к цели максимального уровня загрязнения (MCLG). MCLG определяется как уровень загрязняющего вещества в питьевой воде, ниже которого нет известного или ожидаемого риска для здоровья и который допускает запас прочности, но не является достижимой целью общественного здравоохранения.

В настоящее время к таким соединениям относятся барий, селен, хром, серебро, кадмий, ртуть и мышьяк. Уровни селена и хрома в воде для диализа были установлены на уровне «без перехода». Уровень «без перехода» был выбран, даже несмотря на то, что он выше предела EPA США для селена и 28 % от предела EPA США для хрома, потому что ниже уровня, при котором нет перехода из диализирующего раствора в кровь, ограничение не требуется. Было указано, что предельно допустимые уровни для других загрязняющих веществ этой группы должны составлять одну десятую от предельно допустимых пределов EPA США, поскольку объем воды, используемой для диализа, значительно превышает объем воды, используемой для питья, поскольку связывание белков этих растворенных веществ может происходить в крови, а также потому, что происходит снижение почечной экскреции этих веществ. Указанные пониженные пределы были выбраны с использованием следующих допущений: 1) питательная вода, поступающая в диализные системы, обычно соответствует требованиям к питьевой воде (т. е. соответствует нормативным требованиям в отношении уровней загрязняющих веществ); 2) система очистки воды включает обратный осмос, который обычно удаляет от 90 % до 99 % растворенных неорганических твердых веществ; и 3) вода, обработанная обратным осмосом, является подходящим стандартом безопасности воды, используемой в диализе. Эти предположения основаны на рекомендациях доклада «Исследование рисков и опасностей, связанных с системами гемодиализа», автором которого является Keshaviah и др. [38]. Хотя эти предположения могут быть подвергнуты сомнению, было обосновано, что такое установление стандартов приведет к незначительному или нулевому экономическому эффекту, даже если питательная вода превысит максимально допустимые уровни.

Следует отметить, что в отношении мышьяка приведенная выше ссылка содержит типографскую ошибку и значение, приведенное в таблице 2, неверно. Правильное значение составляет 0,005 мг/л, как указано в таблице 2 настоящего стандарта. Следует также отметить, что текущий максимальный уровень загрязнения питьевой воды этим соединением установлен на уровне 0,01 мг/л (действует с 23.01.2016).

После включения этих уровней в закон о безопасной питьевой воде произошло несколько изменений; в частности, сурьма, бериллий, свободный цианид и таллий были добавлены в список загрязняющих веществ, охватываемых законом, и максимально допустимый уровень кадмия был снижен. Во избежание противоречий в список загрязняющих веществ были добавлены сурьма, бериллий и таллий.

Предельно допустимые уровни сурьмы и таллия были установлены на уровне выше одной десятой предельно допустимого уровня EPA США из-за ограничений чувствительности общепринятых аналитических методов для этих двух загрязняющих веществ. После продолжительного обсуждения было решено не включать свободный цианид в список загрязняющих веществ. Была выражена озабоченность по поводу того, что особые

требования к сбору и транспортированию проб, наряду с необходимостью предварительной обработки пробы перед анализом для устранения мешающих веществ, создадут нагрузку на отделения диализа, которая не может быть оправдана в отсутствие конкретных данных о токсичности. Также было принято решение не снижать предельно допустимый уровень кадмия в перечне загрязняющих веществ. Это решение было основано на отсутствии данных о токсичности у пациентов, находящихся на диализе, получавших воду, соответствующую данному документу, и минимальных уровнях обнаружения используемых в настоящее время аналитических методов.

В ходе разработки предыдущих редакций обсуждался вопрос о переносе таблицы 2 в настоящее приложение. Эта дискуссия была вызвана продолжающимся добавлением загрязняющих веществ в закон США о безопасной питьевой воде. Как и в случае сурьмы, бериллия и таллия, в целом не существует данных, свидетельствующих о том, что эти новые загрязнители вызывают особую озабоченность в условиях гемодиализа. С другой стороны, добавление новых загрязняющих веществ в таблицу 2 может привести к увеличению эксплуатационных ограничений на отделения диализа по проверке проб воды на соответствие требованиям. Было достаточно неудобно удалять третью категорию загрязняющих веществ из таблицы 2, поэтому было решено оставить список загрязняющих веществ без изменений, но реорганизовать таблицу в три четких раздела и не добавлять новые загрязняющие вещества в таблицу, если не будет сопутствующих доказательств токсичности в условиях гемодиализа. В ходе пересмотра настоящего стандарта в 2008 году было принято решение выделить третью группу загрязняющих веществ в отдельную таблицу. Одна из причин такого изменения заключалась в том, чтобы позволить альтернативным подходам к регулярному надзору за этими загрязнителями облегчить использование настоящего стандарта в районах, где отсутствуют соответствующие аналитические инструменты для измерения микроэлементов на уровнях, перечисленных в таблице 2.

Предусмотрены три варианта. Предпочтительным вариантом является измерение концентрации отдельных микроэлементов. Если этот вариант недоступен, можно использовать два других подхода. Первая и предпочтительная альтернатива – измерение общего количества тяжелых металлов. Второй и наименее предпочтительной альтернативой является использование обратного осмоса с доказанным отклонением не менее 90 %. Оба этих альтернативных подхода основаны на использовании питательной воды, соответствующей применимым стандартам питьевой воды, и отделение диализа несет ответственность за то, чтобы ее водоснабжение постоянно соответствовало стандартам питьевой воды. Наконец, из обсуждения в настоящем приложении должно быть очевидно, что предельно допустимые уровни для загрязняющих веществ, перечисленных в таблицах 1 и 2, не являются точно определенными значениями, а представляют собой разумные оценки, основанные на скудных клинических данных. В результате любая неопределенность в аналитических методах, перечисленных в таблице 4, вероятно, будет незначительной по

сравнению с неопределенностью, связанной с установлением максимально допустимого уровня, и по этой причине аналитическая неопределенность считается включенной в значения, перечисленные в таблицах 1 и 2.

Таблицы 1 и 2 настоящего стандарта следует рассматривать не как окончательный перечень вредных веществ, а как частичный перечень тех, которые, как можно разумно ожидать, присутствуют и имеют клинические последствия. Железо не включено, потому что оно не попадает в кровь пациента в достаточном количестве, чтобы вызвать токсичность. Однако железо может вызвать загрязнение устройств очистки воды или систем подачи диализирующего раствора. Хотя никаких конкретных ограничений не установлено, поставщикам оборудования для водоподготовки рекомендуется учитывать содержание железа в питательной воде при рекомендации подходящего оборудования. Была высказана озабоченность по поводу инъекций готовых фосфатов (известных как полифосфаты) главным образом для связывания железа и марганца, чтобы избежать окрашивания приспособлений и одежды. Была высказана озабоченность по поводу того, что такая практика может вызвать значительные проблемы в очистке воды.

Вода, используемая при подготовке воды для диализа, также может содержать органические загрязнители. Однако долгосрочное воздействие органических загрязнителей на пациентов, находящихся на диализе, неизвестно. На сегодняшний день имеется только одно сообщение о загрязнении воды для диализа органическим соединением (трихлорэтиленом) [39].

Ввиду ограниченности имеющихся данных в отношении воздействия органических соединений на пациентов рабочая группа решила не устанавливать конкретных предельно допустимых уровней для органических загрязнителей или радиоактивных соединений. В целом отправной точкой для оценки того, являются ли органические соединения причиной для беспокойства, являются национальные требования для таких соединений в питьевой воде.

Если есть озабоченность по поводу конкретных органических соединений в питательной воде, то для количественной оценки достигнутого снижения следует использовать подход, используемый при установлении пределов для других соединений, которые, как известно, вызывают токсичность, а именно оценку удаления соединений гранулированным активированным углем (GAC) и обратным осмосом. Если существующая система недостаточно снижает уровни, например в случае гидрофильных соединений, где может произойти прорыв в активированном угле, следует рассмотреть возможность использования альтернативных подходов, например: микрофльтрация для достижения требуемого снижения [40].

А.4 Микробиология воды для диализа

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

Очистка воды, применяемая к питательной воде для производства воды для диализа в соответствии с уровнями химических загрязнений, указанными в таблицах 1 и 2, удаляет хлор и/или хлорамин, добавляемые в питьевую воду в рамках общественной защиты здоровья. Следовательно, очищенная вода и распределительная система, находящиеся после системы водоподготовки в блоке диализа восприимчивы к пролиферации бактерий и образованию биопленки. После образования биопленка трудно удаляется и приводит к высвобождению бактерий и бактериальных фрагментов (эндотоксинов, мурамилпептидов и полисахаридов) [41].

Исторически микробиологическому качеству воды, используемой для приготовления диализирующего раствора, уделялось мало внимания. Так как считалось, что диализная мембрана препятствует трансмембранному прохождению интактных бактерий. Впоследствии в ряде публикаций было показано, что бактериальные фрагменты, включая короткие фрагменты бактериальной ДНК, способны проходить через высокопоточные и низкопоточные мембраны для гемодиализа [42]–[51]. Такой перенос индуцирует цитокины и способствует пирогенным реакциям и микровоспалению, наблюдаемым у пациентов, находящихся на диализе [52], [53].

В более ранних версиях настоящего стандарта максимальный уровень бактерий в воде для диализа был установлен на уровне 200 КОЕ/мл. Это значение было основано на исследованиях, которые показали, что частота пирогенных реакций была связана с бактериальной нагрузкой в диализирующем растворе [54], [55], [56]. Позднее Европейский союз решил использовать более низкий уровень менее 100 КОЕ/мл в качестве своего бактериального предела для воды для диализа, и это значение было принято в настоящем стандарте. Поскольку между отбором проб воды для определения микробиологического загрязнения и получением результатов может пройти от 2 до 7 дней, а также поскольку пролиферация бактерий может быть быстрой, в настоящий стандарт были также включены уровни действия для подсчета микроорганизмов и эндотоксинов. Эти уровни действий позволяют пользователю инициировать корректирующие действия до того, как уровни превысят максимальные уровни, установленные настоящим стандартом.

Даже при низком уровне бактериального загрязнения сообщалось о пирогенных реакциях, когда источник эндотоксинов был экзогенным для системы диализа (т. е. присутствовал в системе коммунального водоснабжения). Поэтому было сочтено целесообразным установить верхний предел содержания эндотоксинов в воде для диализа. Уровень 2 ЕЭ/мл был выбран ААМІ в 2001 году в качестве верхнего предела для

эндотоксинов, поскольку соответствие такому уровню может быть легко достигнуто с помощью современных систем водоподготовки с использованием обратного осмоса, ультрафильтрации или и того, и другого. В то же время Европейский союз решил использовать верхний предел 0,25 ЕЭ/мл для эндотоксинов. Во время пересмотра второго издания настоящего стандарта в 2008 году предел 0,25 ЕЭ/мл был включен в качестве верхнего предела для эндотоксинов в воде для диализа.

Никаких изменений в отношении бактерий и уровней эндотоксинов в диализирующем растворе во время последних пересмотров внесено не было.

Цианотоксины считаются природными загрязнителями, которые встречаются во всем мире. Исследования сообщают только о низких (ниже требований ВОЗ или местных руководящих принципов) или необнаруживаемых уровнях цианотоксинов в очищенной питьевой воде, даже если цианотоксины присутствуют в исходной воде [57], [58].

Разновидности цианотоксинов были вовлечены в воздействие диализа на пациентов, которое произошло в Бразилии в 1996 и 2001 годах. Во время первого пациенты подвергались воздействию высоких (20 мкг/л) уровней микроцистина, что привело к печеночной недостаточности, нарушению зрения и смерти. Второй инцидент, произошедший в 2001 году, включал более низкий уровень воздействия (0,32 мкг/л) и привел к более мягким клиническим последствиям [59]–[64]. В ходе текущего пересмотра рабочая группа обсудила вопрос о цианотоксинах. Установление предельных значений для соединений, которые могут отрицательно влиять на пациентов на диализе, исторически устанавливалось на уровне 10 % от допустимых уровней в питьевой воде при отсутствии данных о концентрации–токсичности. Согласно руководству ВОЗ по питьевой воде (концентрация микроцистина-LR \leq 1 мкг/л), максимальная концентрация микроцистинов в воде для диализа должна составлять 0,1 мкг/л. Этот уровень значительно ниже уровней, контролируемых во время вспышек в Бразилии, и были сомнения в том, что верхний предел 0,1 мкг/л микроцистинов может быть точно обнаружен с использованием текущей методологии эпиднадзора. Поэтому было решено не вводить ограничений или регулярного контроля за содержанием микроцистинов в воде для диализа. Тем не менее, рабочая группа сочла, что необходимо обеспечить осведомленность о наличии таких токсинов в питательной воде и ограничить риск в случае наличия микроцистинов в коммунальном водоснабжении. Чтобы облегчить обеспечение такой осведомленности, отделения диализа должны установить регулярную связь со своим поставщиком воды, чтобы гарантировать, что они получают своевременное предупреждение о наличии цианобактериального цветения в воде, используемой для снабжения коммунальной системы водоснабжения.

Четкий и своевременный микробиологический контроль имеет важное значение для определения микробного содержания воды для диализа. Результаты культивирования, полученные с использованием методов, изложенных в настоящем стандарте, являются лишь

ГОСТ Р ИСО 23500-3—2021

относительным показателем биобурдена и, как и в случае любого микробиологического метода, не дают абсолютной меры бактериальной нагрузки.

Выбранная питательная среда и условия метода анализа должны основываться на типе анализируемой жидкости: вода для диализа, стандартный диализирующий раствор, ультрачистый диализирующий раствор или замещающий раствор, используемый для терапии в режиме реального времени, такой как гемодиализация, и цели анализа. Выбранный метод должен также учитывать преимущества, недостатки и чувствительность каждого из предложенных методов. Согласно фармакопее Соединенных Штатов, «решение об использовании более длительного времени инкубации должно приниматься после сбалансирования потребности в своевременной информации и типа корректирующих действий, необходимых при превышении уровня тревоги или действия, с возможностью восстановления интересующих микроорганизмов. Преимущества, полученные при инкубации в течение более длительного времени, а именно восстановление поврежденных микроорганизмов, медленно растущих или более прихотливых микроорганизмов, должны быть сбалансированы с необходимостью своевременного исследования и принятия корректирующих мер, а также способностью этих микроорганизмов пагубно влиять на продукты или процессы» (например, безопасность пациентов). [67].

Рекомендуемые методы и условия культивирования можно найти в ИСО 23500-4:2019 и ИСО 23500-5:2019, а также в настоящем стандарте (таблица 3). На основе недавней публикации (2016 г.), поддерживающей помимо ранее рекомендованных методов и условий культивирования сопоставимые методы, в текущей редакции настоящего стандарта наравне с триптоноглюкозным агаром (TGEA) и агаром Reasoner 2A (R2A), инкубированными при температуре от 17 °C до 23 °C в течение 7 дней, для анализа воды и диализирующего раствора, используемых в стандартном гемодиализе, был включен триптический соевый агар (TSA) при температуре инкубации от 35 °C до 37 °C и с инкубационным периодом 48 часов.

Включения TSA в настоящий стандарт заслуживает объяснения. США обратились к рабочей группе с просьбой рассмотреть вопрос о включении TSA в качестве метода. Рабочая группа обсудила эту просьбу и согласилась на его включение при условии, что будет произведена новая валидация метода с использованием TSA по сравнению с рекомендованными ISO методами с использованием R2A и TGEA. Во исполнение этого решения Maltais и др. в 2016 году было опубликовано исследование, в котором образцы воды для диализа и диализирующего раствора, собранные из 41 американской программы диализа в период с 2011 по 2014 годы, культивировались в двух американских лабораториях [8]. Каждый образец культивировали с использованием либо TGEA – 7 дней, либо R2A – 7 дней и TSA – 48 часов. Результаты этой публикации были обсуждены на самом последнем совещании группы. Вкратце, авторы обнаружили, что не было существенных различий при сравнении бактериальной нагрузки, дающей количество колоний ≥ 50 КОЕ/мл, как для стандартной воды для диализа, так и для диализирующего раствора при анализе с

использованием R2A или TSA в указанных выше условиях. Однако сравнение TSA с TGEA показало, что доля стандартных образцов воды для диализа, дающих количество колоний ≥ 50 КОЕ/мл, количественно определяемая с помощью TGEA, инкубированного при температуре от 17 °С до 23 °С в течение 7 дней, статистически значимо отличается от доли, полученной с использованием TSA при температуре инкубации от 35 °С до 37 °С и времени инкубации 48 часов ($p = 0,001$). Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых микробная нагрузка составляла ≥ 50 КОЕ/мл, не показали статистически значимой разницы. Основываясь на этих наблюдениях, рабочая группа решила включить TSA в качестве рекомендуемого метода определения бактериальной нагрузки в воде и диализирующем растворе, используемых для обычного или стандартного диализа.

В дополнение к бактериям и эндотоксинам могут также присутствовать дрожжи и нитчатые грибы, и их присутствие подразумевает потенциальный риск для пациента [65], [66]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения способности организма к персистенции, их роли в формировании биопленок и клинического значения. В связи с этим в настоящем стандарте не было установлено никаких ограничений в отношении дрожжей и нитчатых грибов. Если присутствие дрожжей и нитчатых грибов в жидкостях вызывает клиническую озабоченность, то для идентификации можно использовать агар с солодовым экстрактом (MEA), а не агар Сабуро, который менее эффективен. Для плесени подходящими питательными средами являются агар с кукурузной мукой или агар Чапека-Докса.

Приложение ДА
(справочное)

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов
национальным стандартам**

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение 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»
<p style="text-align: center;">Примечание – В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:</p> <p style="text-align: center;">- IDT – идентичный стандарт.</p>		

Библиография

- [1] ISO 17294-2:2016, *Water quality – Application of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) – Part 2: Determination of selected elements including uranium isotopes*
- [2] ISO 10304-1:2007, *Water quality – Determination of dissolved anions by liquid chromatography of ions – Part 1: Determination of bromide, chloride, fluoride, nitrate, nitrite, phosphate and sulfate*
- [3] ISO 10359-1:1992, *Water quality – Determination of fluoride – Part 1: Electrochemical probe method for potable and lightly polluted water*
- [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] U.S. Environmental Protection Agency. *National Primary and Secondary Drinking Water Regulations*. U.S. Environmental Protection Agency
- [7] World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality*. Geneva, Fourth Edition, 2011 Available on line at: http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_guidelines/en/
- [8] MALTAIS J.B., MEYER K. B., FOSTER M.C. Comparison of techniques for culture of dialysis water and fluid. *Hemodial Int*. 2017, 21 pp. 197–205
- [9] LEDEBO I., & NYSTRAND R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs*. 1999, 23(1) pp. 37–43
- [10] PASS T, WRIGHT R, SHARP B, HARDING G.B. Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimate microbial contamination. *Blood Purif* 1996, 14 (2) pp. 136–45
- [11] NYSTRAND R. Standards and standardisation of detection methods for bacteria endotoxin in water and dialysis fluid *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1999, 28 pp. 43–48
- [12] REASONER D. J., Geldreich E.,E. A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. *Appl Environ Microbiol*. 1985, 49(1) pp. 1–7
- [13] VAN DER LINDE K., LIM 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. 2433–7

- [14] WESTRICK J.A., SZLAG D.C., SOUTHWELL B.J., SINCLAIR J. A review of cyanobacteria and cyanotoxins removal/inactivation in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem.* 2010, 397(5) pp. 1705–14
- [15] MEREL S., WALKER D., CHICANA R., SNYDER S., BAURÈS E., THOMAS O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. *Environ Int.* 2013, 59 pp. 303–27
- [16] Centers for Disease Control (CDC). Fluoride intoxication in a dialysis unit – Maryland. *Morbidity and Mortality Weekly.* 1980, 29 pp. 134
- [17] ARNOW P.M., BLAND L.A., GARCIA-HOUCHINS S., FRIDKIN S., FELLNER S.K. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann. Intern. Med.* 1994, 121 (5) pp. 339–344
- [18] ALFREY A.C., LEGENDRE G.R., KAEHNY W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976, 294(4) pp. 184
- [19] PARKINSON IS, WARD MK, KERR DN Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* 1981, 34 (11) pp. 1285
- [20] KOVALCHIK M.T., KAEHNY W.D., HEGG A.P., JACKSON J.T., ALFREY A.C. Aluminum kinetics during hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.* 1978, 92(5) pp. 712–720
- [21] MASUYAMA J. T. Y. Effects of water purification on renal osteodystrophy in the patients with regular hemodialysis therapy, *J. Japan. Soc. Kidney Dis.* 1984, 26 pp. 407–416
- [22] SIMOES J, BARATA JD, D'HAESE PC, DE BROE ME Cela n'arrive qu'aux autres (aluminium intoxication only happens in the other nephrologist's dialysis centre). *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9 (1) pp. 67–8
- [23] BEREND K, VAN DER VOET G, BOER WH Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney Int* 2001; 59:746
- [24] CHOWDHURY S., & RODRIGUEZ M.J. SADIQ R. Disinfection byproducts in Canadian provinces: associated cancer risks and medical expenses. *J Hazard Mater* 2011, 187 (1-3) pp. 574–584
- [25] EATON J.W., KOPLIN C.F., SWOFFORD H.S., KJELLSTRAND C.M., JACOB H.S. Chlorinated urban water: A cause of dialysis-induced hemolytic anemia. *Science.* 1973; 181 (4098), pp. 463–464
- [26] FLUCK S., MCKANE W., CAIRNS T., FAIRCHILD V., LAWRENCE A., LEE J., MURRAY D., POLPITIYE M., PALMER A., TAUBE D. Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14(7) pp. 1687–1691

- [27] DE TORRES J.,P., STROM J.,A., JABER B.,L., HENDRA K.,P. Hemodialysis-associated methemoglobinemia in acute renal failure. *Am. J. Kidney. Dis.* 2002, 39 (6) pp. 1307–1309
- [28] JUNGLEE N.A, RAHMAN S.,U., WILD M., HIRST S., JIBANI M., SEALE J.,R. When pure is not so pure: chloramine-related hemolytic anemia in home hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2010, 14 (3) pp. 327–332
- [29] RICHARDSON D, BARTLET T C, GOUTCHER E, JONES C.,H., DAVISON A.,M., WILL E.,J. Erythropoietin resistance due to dialysate chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14(11) pp. 2625–2627
- [30] AMES R.G., & STRATTON J.,W. Effect of chlorine dioxide water disinfection on hematologic and serum parameters of renal dialysis patients. *Arch. Environ. Health.* 1987, 42 (5) pp. 280–285
- [31] COMTY C., LUEHMANN D., WATHEN R., SHAPIRO F. Prescription water for chronic hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1974, 10 pp. 189–196
- [32] CARLSON D.J., & SHAPIRO F.,L. Methemoglobin from well water nitrates. A complication of hemodialysis. *Ann. Intern. Med.* 1970, 73 (5) pp. 757–759
- [33] MANZLER A.,D., & SCHREINER A.,W. Copper-induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1970, 73(3) pp. 409–12
- [34] PETRIE J.,J., & ROW P.,G. Dialysis anaemia caused by subacute zinc toxicity. *Lancet.* 1977, 1 (8023) pp. 1178–80
- [35] KATHURIA P., NAIR B., SCHRAM D., MEDLOCK R. Outbreak of lead poisoning in a hemodialysis unit. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15 pp. 617A
- [36] DAVENPORT A., MURCUTT G., WHITING S. Cross-sectional audit of blood lead levels in regular outpatient haemodialysis patients dialysing in north London. *Nephrology (Carlton)* 2009, 14 (5) pp. 476–481
- [37] HANNA-ATTISHA M., LACHANCE J., SADLER R. C, Champney Schnepf A. Elevated Blood Lead Levels in Children Associated With the FlintDrinking Water Crisis: A Spatial Analysis of Risk and Public Health Response. *Am. J. Public. Health.* 2016, 106 (2) pp. 283–90
- [38] KESHAVIAH P., LUEHMANN D., SHAPIRO F., COMPT Y C. Investigation of the Risks and Hazards Associated with Hemodialysis Systems, (Technical Report, Contract #223-78-5046) Silver Spring, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service/Food and Drug Administration/Bureau of Medical Devices, June 1980
- [39] POLI D., PAVONE L., TANSINDA P., GOLDONI M., TAGLIAVINI D., DAVID S., MUTTI A., FRANCHINI I. Organic contamination in dialysis water: trichloroethylene as a model compound. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21 (6) pp. 1618–25

- [40] SNYDER S.,A., ADHAM S., REDDING A., M., CANNON F.,S., dECAROLIS J., OPPENHEIMER J., WERT E., C., YOON Y. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination* 2007, 202 pp. 151–181
- [41] CAPPELL I G., BALLESTRI M., PERRONE S., CIUFFREDA A., INGUAGGIATO P., ALBERTAZZI A. Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif.* 2000, 18 (3) pp. 224–30
- [42] BERNICK J.J., PORT F.K., FAVERO M.S., BROWN D.,G. Bacterial and endotoxin permeability of hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1979, 16 (4) pp. 491–496
- [43] Bommer J., Becker K.P., Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7(6) pp. 883–888
- [44] TAO X, HOENICH N, HANDELMAN SK, LEVIN NW, KOTANKO P, HANDELMAN GJ Transfer of low- molecular weight single-stranded DNA through the membrane of a high-flux dialyzer. *Int J Artif Organs.* 2014, 37 (7) pp. 529–38
- [45] UREÑA P., HERBELIN A., ZINGRAFF J., LAIR M., MAN N.,K., DESCAMPS-LATSCHA B., DRÜEKE T. Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7 (1) pp. 16–28
- [46] 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) pp. 333–339
- [47] WEBER V., LINSBERGER I., ROSSMANITH E., WEBER C., FALKENHAGEN D. Pyrogen transfer across high- and low-flux hemodialysis membranes. *Artif Organs.* 2004, 28 (2) 210–7
- [48] SCHINDLER R., BECK W., DEPPISCH R., AUSSIEKER M., WILDE A., GÖHL H., FREI U. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15 (12) pp. 3207–14
- [49] SCHINDLER R., CHRIST-KOHLRAUSCH F., FREI U., SHALDON S. Differences in the permeability of high-flux dialyzer membranes for bacterial pyrogens. *Clin Nephrol.* 2003; 59 (6) pp. 447–54
- [50] LONNEMANN G., SERENI L., LEMKE H.,D., TETTA C. Pyrogen retention by highly permeable synthetic membranes during in vitro dialysis. *Artif Organs.* 2001, 25 (12) pp. 951–60
- [51] 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

- [52] LONNEMANN G. Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif.* 2000, 18(3) pp. 214–23
- [53] DAVENPORT A. Complications of hemodialysis treatments due to dialysate contamination and composition errors. *Hemodial. Int.* 2015, 19(Suppl 3) pp. S30–3
- [54] DAWIDS S.G., & VEJLSGAARD R. Bacteriological and clinical evaluation of different dialysate delivery systems. *Acta Med. Scand.* 1976, 199 (3) pp. 151–155
- [55] FAVERO M.,S., PETERS N.,J., BOYER K.,M., CARSON L.,A., BOND W.,W. Microbial contamination of renal dialysis systems and associated risks. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1974, 20 pp. 175–183
- [56] FAVERO M.S., PETERSON N.J., CARSON L.A., BOND W.W., Hindman S.H. Gram-negative water bacteria in hemodialysis systems. *Health Lab. Sci.* 1975; 12: 321–334
- [57] BOGIALLI S., F., DI GREGORIO L., LUCENTINI E., FERRETTI M., OTTAVIANI N., UNGARO P., ABIS M., DIGRAZIA M. Management of a toxic cyanobacterium bloom (*Planktothrix Rubescens*) affecting an Italian drinking water basin: A case study. *Environmental Science & Technology* 2013, 47 (1) pp. 574–584
- [58] SZLAG D., J., SINCLAIR B., SOUTHWELL J., WESTRICK A. Cyanobacteria and cyanotoxins occurrence and removal from five high-risk conventional treatment drinking water plants. *Toxins.* 2015, 7 (6) pp. 2198–2220
- [59] HILBORN E.,D, SOARES R.,M., SERVAITES J.,C., DELGADO A.,G., MAGALHAES V.,F., CARMICHAEL W.,W., AZEVEDO S., M. Sublethal microcystin exposure and biochemical outcomes among hemodialysis patients. *PLoS ONE* 2013; 8(7):e69518
- [60] JOCHIMSEN E. M., Carmichael W.,W., An J.,S., Cardo D.,M., Cookson S.,T., Holmes C.,E., Antunes M.,B., de Melo Filho D.,A., Lyra T.,M., Barreto V.,S., Azevedo S.,M., Jarvis W.,R. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *N Engl J Med* 1998, 338 (13) pp. 873–878
- [61] AZEVEDO S.,M., CARMICHAEL W.,W., JOCHIMSEN E.,M., RINEHART K.,L., LAU S., SHAW G.,R., EAGLESHAM G.,K. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology* 2002, 181–182 pp. 441–446
- [62] POURIA S., DE ANDRADE A., BARBOSA J., CAVALCANTI R.,L., BARRETO V.,T., WARD C.,J. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru. Brazil. *Lancet* 1998; 352 (9121) pp. 21–26
- [63] SOARES R.,M., YUAN M., SERVAITES J.,C., DELGADO A., MAGALHAES V.,F., HILBORN E.,D., CARMICHAEL W.,W., AZEVEDO S.,M. Sublethal exposure from microcystins to renal insufficiency patients in Rio de Janeiro. Brazil. *Environ. Toxicol* 2006, 21 (2) pp. 95–103
- [64] CARMICHAEL W.,W., AZEVEDO S.,F., AN J.,S., MOLICA R.,J.,R., JOCHIMSENE E.,M., LAU S., RINEHART K.,L., SHAW G.,R., EAGLESHAM G.,K. Human fatalities

- from cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ. Health. Perspect.* 2001; 109 (7) pp. 663–668
- [65] PIRES-GONÇALVES R.,H., SARTORI F.,G., MONTANARI L.,B., ZAIA J.,E., MELHEM M.,S., MENDES-GIANNINI M.,J., MARTINS C.,H. Occurrence of fungi in water used at a haemodialysis centre. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008, 46 (5) pp. 542–7
- [66] ARVANITIDOU M., SPAIA S., VELEGRAKI A., PAZARLOGLOU M., KANETIDIS D., PANGIDIS P., ASKEPIDIS N., KATSINAS C., VAYONAS G., KATSOUYANNOPOULOS V. High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. *J. Hosp. Infect.* 2000, 45 (3) pp. 225–30
- [67] United States Pharmacopeia. <1231> Water for Pharmaceutical Purposes; (Rockville, MD, March 8, 2017)
- [68] ISO 23500-4:2019, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies*
- [69] 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*

УДК 628.1.038:616.61–78:006.354

ОКС 11.040.60

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