

История и современное состояние методик гемодиализа и гемодиафильтрации

Обзор литературы

Я.В. Заря¹, К.Я. Гуревич²

¹ ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург»,

194354, Санкт-Петербург, Северный просп., д. 1, лит. А, Санкт-Петербург, Россия

² «FRESENIUS MEDICAL CARE», 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35, Москва, Россия

Current state of hemodialysis and hemodiafiltration

Review

Y.V. Zarya¹, K.Ya. Gurevich²

¹ «International Dialysis Center Saint-Petersburg»,

1 Severnyy prosp., lit. A, 194354, Saint Petersburg, Russian Federation

² «FRESENIUS MEDICAL CARE», 35 Valovaya Street, 115054, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: гемодиализ, гемодиафильтрация, конвекционный объем, инфузионный объем, исходы лечения

Резюме

Более 850 млн человек в мире страдает различной патологией почек, потенциально необратимой и приводящей к терминальной почечной недостаточности и инвалидизации населения. По-прежнему, основным методом лечения является замещение утраченной функции почек специализированными методами лечения: гемодиализ, перитонеальный диализ, гемодиафильтрация и трансплантация почки. Количество трансплантаций донорской почки остается низким, что определяет диализ как основной метод лечения почечной недостаточности. Около 80% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности находятся на лечении программным гемодиализом. В обзоре кратко представлена история развития методов внепочечного (экстракорпорального) очищения крови организма, эволюция технического оборудования и методологий, изменение представлений о существующих методах по мере накопления доказательной базы. В статье рассмотрены показания и противопоказания к тем или иным методам лечения почечной недостаточности. Приводится сравнительный анализ и прослеживается путь развития разнообразных диализных методик (гемодиализ интермиттирующий низкопоточный, интермиттирующий высокопоточный, гемодиализ интермиттирующий продленный/продолжительный, гемодиафильтрация интермиттирующая/продленная). В настоящее время наиболее эффективной методикой диализа является гемодиафильтрация вследствие комбинации диффузионного и конвективного транспорта растворенных веществ через мембрану гемофильтра. В статье освещены преимущества метода гемодиафильтрации перед гемодиализом (лучшее выведение уремических токсинов, влияние на липидный спектр крови, лучший контроль анемии, снижение доз рЭПО, лучшая биосовместимость и гемодинамическая стабильность, уменьшение воспаления и продуктов оксидативного стресса), обзор ранее существовавших и недавно проведенных крупных рандомизированных исследований. Рассматривается гемодиафильтрация как наиболее эффективный метод диализа, ассоциированный с лучшей выживаемостью пациентов. Оцениваются современные критерии (международные стандарты) для онлайн-гемодиафильтрации (ГДФ ОЛ). В статье обсуждаются факторы, ограничивающие применение ГДФ ОЛ в клинической практике. Приводятся последние данные по разработке и резуль-

Адрес для переписки: Яна Владимировна Заря

e-mail: yana.zarya@fmc-ag.com

Corresponding author: Dr. Yana Zarya

e-mail: yana.zarya@fmc-ag.com

татам первых клинических исследований использования расширенного диализа с использованием мембран со «средней точкой отсечения». Обсуждается возможность применения расширенного диализа в качестве альтернативы ГДФ ОЛ.

Abstract

More than 850 million people worldwide suffer from various kidney diseases that are potentially irreversible and lead to end-stage kidney failure and disability. As before, the main method of treatment is to replace the lost kidney function with specialized methods of treatment: hemodialysis, peritoneal dialysis, hemodiafiltration and kidney transplantation. The number of available donor kidney transplants remains low. So dialysis remains the main method of treating kidney failure. About 80% of patients with the end-stage renal failure are treated with chronic programmed hemodialysis. The review briefly presents the history of the development of methods of extrarenal (extracorporeal) purification of the body's blood, the evolution of technical equipment and methodologies, and the change in ideas about existing methods as the evidence base accumulates. The article discusses the indications and contraindications of various methods of treatment of kidney failure. A comparative analysis is given and the path of development of various dialysis techniques is traced (low-flow intermittent hemodialysis, high-flow intermittent hemodialysis, extended/long-term intermittent hemodialysis, intermittent/extended hemodiafiltration). Currently, the most effective method of dialysis is hemodiafiltration as a result of a combination of diffusive and convective transport of solutes through the hemofilter membrane. The review considers the advantages of the hemodiafiltration method for hemodialysis (better elimination of uremic toxins, the effect on the blood lipid spectrum, better control of anemia, reduced doses of rEPO, better biocompatibility and hemodynamic stability, reduction of inflammation and oxidative stress products), a review of previously existing and recently conducted large randomized studies. Hemodiafiltration is considered to be the most effective method of dialysis associated with better patient survival. Modern criteria (international standards) for online hemodiafiltration (HDF OL) are evaluated. The article discusses the factors limiting the use of HDF OL in clinical practice. The latest data on the development and results of the first clinical studies of the use of extended dialysis using membranes with a "mid-cut-off point" is presented. The possibility of using extended dialysis as an alternative to HDF OL is discussed.

Key words: hemodialysis, hemodiafiltration, convection volume, infusion volume, treatment outcomes

Введение

История открытия метода

В начале XIX века с развитием биохимии проблема очищения крови, волновавшая умы медицинского сообщества, вышла на качественно новый уровень. В 1828 году немецкий химик Friedrich Wöhler [2] из аммония и углекислого газа была впервые синтезирована мочевины и описал её молекулярную структуру, опровергнув существовавшие в то время философские взгляды на божественную природу органических веществ. Физические основы гемодиализа заложил в 1854 году шотландский ученый Thomas Graham [2], опубликовав свой труд «Осмотическая сила». В этой работе он впервые описал способ изготовления полупроницаемых мембран из специально обработанного пергамента, позволяющего разделять коллоидные и кристаллоидные растворы. В своей работе он экспериментально доказал законы диффузии и осмоса, назвав процесс диффузии кристаллоидных растворов через пергаментную бумагу «диализом». В своей работе он также доказал обратную связь размеров молекулы и скорости диффузии. Т. Graham был уверен, что это открытие сможет найти применение в медицине. Значимым прорывом в развитии диализа как метода очистки

крови стало создание первого в мире устройства для удаления растворенных веществ из крови животных с помощью полупроницаемой мембраны. John Jacob Abel и колл. [2] проводили эксперименты в фармакологической лаборатории Медицинского университета Дж. Хопкинса (Johns Hopkins University) в Балтиморе. В качестве объектов исследования были нефрэктомизированные животные (кролики, собаки). Ученые открыли метод очистки крови в 1913 году и назвали это выводитиффузией, а аппарат для выведения небелкового азота был назван журналистом Лондонской Таймс «искусственной почкой». Площадь используемой диализирующей поверхности была слишком мала и не могла быть использована у человека. В качестве антикоагулянта был использован экстракт из пиявок, который исследователи готовили самостоятельно. Это позволяло провести экспериментальную процедуру длительностью не более 20 минут. Развитие гемодиализа сдерживало отсутствие надежного антикоагулянта. Тем временем, в лаборатории Медицинского университета Дж. Хопкинса велась работа по поиску средства для остановки кровотечений. Студент J. McLean стал выделять такое вещество из печени собак. В процессе исследования он обнаружил вещество с прямо противоположными свойствами, вещество, которое предотвращало свертывание крови. J. McLean опу-

бликовал свои данные в 1916 году, и эта публикация прошла совершенно незамеченной. Найденное им вещество он назвал цефалином.

Два года спустя, два профессора из Медицинского университета Дж. Хопкинса W. Howell, L. Holt опубликовали статью "Two new factors in blood coagulation: heparin and pro-antithrombin". В 1924-1927 годах немецкий врач Georg Haas (1886-1971) [2] впервые стал применять гемодиализ в клинических условиях. В 1927 году G. Haas впервые применил собственноручно изготовленный гепарин при проведении гемодиализа пациенту. G. Haas впервые сложил все необходимые детали вместе: он разработал диализатор с площадью мембраны 1,5-2,1 м², нашел рабочую мембрану с адекватным распределением крови в качестве антикоагуляции использовал очищенную форму гепарина и использовал насос для крови. Неудачные исходы первых процедур гемодиализа (все пациенты G. Haas умерли) сильно возбудили медицинскую общественность Германии и G. Haas был вынужден под давлением коллег прекратить свои исследования. В 1933 году было налажено промышленное производство гепарина, а в 1935 году производство эффективных целлофановых мембран. Именем G. Haas назван диализный центр в его родном городе Гиссене.

Willem Johan "Pim" Kolff в 1943 году в университете города Groningen в Голландии начал свою работу по созданию аппарата "искусственная почка", ставшему самым удачным его изобретением. Этот ученый в последствие разработал несколько искусственных органов: «искусственную почку», «искусственные легкие», «искусственное сердце», «искусственный глаз».

Развитие клинического диализа

К сентябрю 1944 года группа Кольфа сделала уже не менее 4-5 аппаратов «искусственная почка». Прежде чем врачи добились успеха, в период с 17 марта 1943 года по 27 июля 1944 года 15 пациентов, лечившихся с применением «вращающегося барабана Кольфа», умерли. Первой выжившей благодаря диализу пациенткой W. Kolff была Sofiya Skhafstadt, 68 лет, страдавшая ОПН ренального генеза, вызванная применением сульфаниламидов, назначенных ей по поводу холецистита. Благодаря 11-часовой процедуре диализа пациентку удалось вывести из уремической комы. Функция почек восстановилась, болезнь закончилась выздоровлением в 1945 году. 11 сентября 1945 года W. Kolff доложил об эффективном лечении ОПН аппаратом «искусственная почка» и это стало отправной точкой в истории развития диализа как жизнеспасательной процедуры. В 1946 году W. Kolff опубликовал свой труд под названием «Новые пути лечения уремии», ставшим первым в мире руководством по лечению пациентов гемодиализом.

Практически в то же время группа шведских ученых, возглавляемая Nils Alwall разработала новую модель аппарата вертикального барабанного типа, позволяющую выполнять ультрафильтрацию как за счет положительного давления крови, так и за счет отрицательного давления со стороны диализата. Клинический диализ в Швеции был начат в 1946 году.

Огромной проблемой оставалась недолговечность сосудистого доступа.

В 1948 году N. Alwall начал эксперименты на кроликах по разработке «приживаемых» катетеров.

В 1952 году во время войны с Кореей врачи широко и успешно использовали аппараты искусственной почки Kolff-Brigham для лечения гиперкалиемии в результате массивной гемотрансфузии у тяжелораненых солдат. Однако сами диализаторы имели еще слишком большой объем заполнения, были трудны в эксплуатации. В 1960 году в норвежской университетской больнице г. Осло доктор F. Kiil заменил целлюлозно-ацетатную мембрану на купрофановую и уменьшил объем заполнения диализатора.

Началом эпохи хронического гемодиализа считается 1960 год, когда В.Н. Scribner и W. Quinton удалось решить проблему долгосрочного сосудистого доступа. 10 апреля 1960 г. в Чикаго было доложено о новом устройстве: артерио-венозный шунт из силиконизированной резины, соединяющий лучевую артерию и подкожную вену. Clyde Shields стал первым пациентом, который получал хронический гемодиализ на установленном ему артерио-венозном шунте. Он прожил одиннадцать лет на интермиттирующем диализе и скончался в 1970 году от инфаркта миокарда. Вторым пациентом был Harvey Gentry, которому имплантировали артерио-венозный шунт в марте 1960 года, в 1968 году ему была выполнена успешная трансплантация донорской почки от матери, а спустя 27 лет от начала лечения он скончался от инфаркта миокарда, играя в гольф. Следующим большим шагом была разработка операции (1964 год) по формированию артерио-венозной фистулы (нефрологи J. Cimino и M. Brescia – авторство оспаривается), которая по настоящее время считается самым надежным видом сосудистого доступа.

В нашей стране первый гемодиализ больному с ОПН был проведен 4 марта 1958 г. А.Я. Пытелем и Н.А. Лопаткиным в урологической клинике 2-го Московского медицинского института. Первые попытки лечить ХПН в СССР относятся к 1963 году, но они были безуспешными, а первые отделения хронического гемодиализа появились позже, в 1967-68 гг.

В 1964 году в Вашингтонском университете в г. Сиэтле биоинженер A. Vabb с коллегами создал систему централизованного приготовления диализующего раствора из концентратов и воды путем пропорционального смешивания. Система была рассчитана на 10 диализных мест и имела три насоса.

Система обеспечивала смешивание в пропорции 1:34. Однако оставалась большая проблема реципитации карбоната кальция и магния. С.М. Мион и соавторы предложили заменить бикарбонатный раствор на ацетатный. Ацетатный раствор стал стандартным и продолжал использоваться во всем мире до конца 70-х годов.

В течение 60-х годов, когда в диализирующем растворе вместо нестабильного бикарбоната начали широко применять ацетат, но эффективность процедуры оставалась низкой: скорости потоков крови и диализирующего раствора были небольшими, а мембраны диализаторов – низкопроницаемыми. Перегрузки ацетатом во время стандартного гемодиализа не возникало, так как у большинства больных весь попавший в кровь ацетат успевал метаболизироваться в бикарбонат.

В начале 70-х годов больше внимания стали уделять удалению так называемых «средних молекул» – субстанций с молекулярной массой как тогда считалось 800-10000 дальтон, основными уремическими токсинами. Это изменило режим диализа и привело к разработке и появлению высокоэффективных, а затем и высокопроницаемых мембран для диализаторов. Появились тончайшие мембраны и диализаторы с большой площадью поверхности, возросли скорости потока крови и диализирующего раствора. Повышение эффективности гемодиализа в середине 70-х годов в свою очередь привело к появлению новых проблем. Во время ацетатного гемодиализа часто наблюдались такие патологические симптомы, как гипотония, тошнота и рвота. Постепенно на смену ацетату в качестве буфера возвратился бикарбонат. Graefe et al. (1978) показали, что бикарбонатный гемодиализ позволяет заметно увеличить скорость ультрафильтрации (от 0,7 до 1,2 л/час) без появления у больных каких-либо осложнений.

В середине 60-х годов был открыт австралийский антиген, а в 1977 году М. Favero с коллегами опубликовал набор рекомендаций по предупреждению гепатита «В» на диализе. Суть рекомендаций сводилась к обследованию всех пациентов на вирусоносительство и в случае выявления гепатита «В» – проведению таким пациентам процедур диализа в отдельном зале отдельным персоналом. Эффект рекомендаций был ошеломляющий: многократное снижение заболеваемости гепатитом «В».

В течение 80-х годов практические проблемы, связанные с использованием бикарбоната, начали разрешаться. Всё ещё приходилось разделять концентраты и использовать два пропорциональных насоса, но уже было разработано надёжное автоматизированное диализное оборудование. Это увеличило преимущества бикарбонатного диализа и способствовало его распространению как "особой формы лечения", что и позволило зарегистрировать бикарбонатный диализ в реестре ЕДТА.

В течение длительного времени основным критерием качества диализной терапии оставалось выведение низкомолекулярных веществ, оцениваемое по выведению мочевины (Kt/V), а также соблюдение длительности и частоты сеансов диализа.

Открытие гемодиализации (ГДФ)

В 1967 г. L.W. Henderson впервые применил и описал новый метод очищения крови, основанный на комбинации ультрафильтрации (УФ) и замещения жидкостью (диффузия). В 1975 году была представлена подробная характеристика этого метода, получившего название «гемодиализация». В 1978 г. в статье «Гемодиализация: новая альтернатива гемодиализации и традиционному гемодиализу» Н. Leber et al. был описан новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию. Развитие конвекционных технологий, сочетающих преимущества двух видов лечения: гемодиализа и гемодиализации, развивалось в целях улучшения очищения крови и достижения большей гемодинамической стабильности [1, 2]. В 80-е годы вследствие промышленного производства замещающих растворов в герметичной стерильной упаковке стала распространяться ГДФ со стандартными замещающими растворами. Появились модификации диализных аппаратов с дополнительными приспособлениями для проведения ГДФ (специальные весы и дополнительный мотор для подачи субституата). Однако объем субституата был невелик, не более 2-3 л/час. Метод позволял увеличить объем обменной жидкости, контролировать количество введенного инфузата и выведенного ультрафильтрата, электролитный состав замещающего раствора был приближен к физиологическим значениям. Недостатками такого метода в первую очередь была высокая стоимость процедур, связанная с изготовлением, доставкой и хранением коммерческих замещающих растворов, высокая вероятность контаминации раствора при его хранении, невозможность изменить состав замещающего раствора в ходе процедуры в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Настоящим прорывом в развитии метода ГДФ стало появление технологий, позволяющих готовить субституат on-line в процессе проведения процедуры посредством стерилизующей фильтрации обратно-осмотически очищенной воды и диализата. Приготовление on-line и немедленное использование решило проблему контаминации бикарбонатного раствора. Таким образом, революционные разработки L.W. Henderson, 1978 по изготовлению стерильного апиrogenного раствора с помощью ультрафильтрации получили спустя многие годы свое развитие в создании ГДФ on-line (ГДФ OL) [28, 29]. ГДФ OL – метод, который совмещает в себе диффузию с конвекцией. При этом диализат, освобожденный от токсинов и пирогенов, используется как

субституат, и объем этого замещающего раствора может быть значительно увеличен. Использование диализного раствора в качестве субституата в ходе своей работы описали S. Shaldon et al. в 1981 г. при изучении смешанной гемофильтрации.

В 1993 г. В. Canaud et al. представил первые клинические результаты использования ГДФ ОЛ. Переход с ГДФ со стандартными замещающими растворами к ГДФ ОЛ привел к увеличению обмена жидкости за процедуру до 18 л при постдилюции – введении замещающего раствора после гемодиализа и до 40 л при проведении предилюции – введении замещающего раствора до гемодиализа [6]. С 1985 г. количество пациентов, получающих ГДФ ОЛ постоянно растет и к концу 2011 г. 4,9% пациентов на заместительной почечной терапии во всем мире получали лечение методом ГДФ ОЛ. В Западной Европе 18% популяции диализных пациентов получают лечение ГДФ ОЛ. Согласительная конференция по биосовместимости в 1993 г. дала определение ГДФ ОЛ как метода лечения, предназначенного для удаления накопленных продуктов метаболизма путем комбинации диффузионного и конвективного транспорта через полупроницаемую высокопоточную (high-flux) мембрану. Жидкость удаляется УФ и объем отфильтрованной жидкости, исключая желаемую потерю веса восполняется инфузией стерильного апиrogenного раствора.

Преимущества ГДФ ОЛ

Наиболее значительные изменения при переходе с обычной ГДФ к ГДФ ОЛ касаются увеличения выведения субстанций со средними и крупными молекулами за счет увеличения конвекции [14-17]. За счет комбинации диффузии и конвекции наиболее эффективно удаляются из крови вещества «средне-молекулярной» массы, такие как β 2-микроглобулин, лептин, которые являются независимыми предикторами высокой смертности. К веществам средней молекулярной массы также относятся конечные продукты гликирования, асимметричный диметиларгинин и гомоцистеин, участвующие в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений.

Существует несколько преимуществ ГДФ в сравнении с обычным гемодиализом, которые были подтверждены многочисленными клиническими исследованиями:

- Увеличение клиренса β 2-микроглобулина, ответственного за формирование ассоциированного с диализом амилоидоза – одного из самых трудно курируемых осложнений длительного диализа. P. Ahrenholz et al. [77] исследованиях *in vivo* сравнивали рутинный ГД и ГДФ ОЛ и обнаружили, что клиренс витамина B_{12} увеличивается с 107 до 169 мл/мин (на 59%), а клиренс инулина (молекулярный вес 5200) – с 56 до 128 мл/мин (229%). В исследовании *in vivo* Kt/Vr (Kt/V , рассчитанный с учетом

постдиализного рикошета мочевины) повысился при ГДФ ОЛ 15%.

- При проведении *post hoc* анализа исследования НЕМО Cheung et al. Выяснили, что предиализный уровень β 2-микроглобулин выше 27,5 мг/л [41] ассоциировался с повышенным риском смерти.
- По данным F. Maduell et al. [27] за 12 месяцев после перевода больных с обычной ГДФ на ГДФ ОЛ β 2-микроглобулин плазмы, определяемый до процедуры диализа, снизился на 12%, а процент снижения β 2-микроглобулина за одну процедуру увеличился с 56 до 71%. Небольшой процент уменьшения концентрации этого вещества может быть объяснен низким объемом ее распределения (20%) или же медленной эквивалентной обменом плазмы [4, 5].
- Положительная динамика в лечении анемии при проведении ГДФ отмечается многими авторами, исследовавшими данный вопрос. Многочисленные исследования показали лучший контроль анемии, снижение доз рЭПО [20, 21, 58]. Возможным объяснением может быть то, что увеличение дозы диализа увеличивает чувствительность к эритропоэтину, в том числе за счет большей элиминации средних и крупных молекул, которые, вероятно, являются ингибиторами эритропоэза. P. Grillo, G. Bonforte, I. Baragetti et al. в своих работах [78, 79] отметили снижение потребности в рекомбинантном человеческом ЭПО у пациентов, получающих ГДФ ОЛ. И, наконец, возможно, что меньшая микробиологическая и пирогенная контаминация диализата ведет к меньшей продукции цитокинов, которые, вероятно, также играют роль в развитии и прогрессировании анемии у диализных больных.
- С.А. Baldamus et al. [3], рассматривая механизм гемодинамической стабильности, обнаружили, что при ГДФ в ответ на удаление жидкости, периферическое сопротивление адекватно увеличивается для поддержания АД, в отличие от ГД, при котором оно снижается. Соответственно, при ГДФ уменьшается количество эпизодов синдиализной гипотонии, что особенно важно у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и пациентов, страдающих диабетической ангио- и полинейропатией.
- Применение при ГДФ ОЛ высокопроницаемых синтетических мембран ведет к лучшей биосовместимости. Уменьшается частота как немедленного ответа на контакт крови с чужеродным материалом (синдром первого использования диализатора), так и хронических реакций воспаления, которые ведут к накоплению β 2-микроглобулина, его отложению в тканях и органах).
- Ряд исследований подтверждает более эффективное удаление фосфатов и лучший контроль фосфатемии [32-34].

- Улучшение липидного профиля [35, 36].
- Уменьшение воспаления и продуктов оксидативного стресса [18, 37, 38].
- Многие авторы отмечают нормализацию АД, уменьшение количества пациентов с гипертензией и снижение дозы гипотензивных препаратов.
- Лучшее самочувствие пациентов и более высокое качество жизни: восстановление нутриционного статуса, повышение аппетита и ощущения себя более энергичными [39, 40].

Эффективность ГДФ зависит от типа мембраны, площади поверхности мембраны, потока крови, потока диализата, объема и варианта замещения (пре-/пост-дилюция, микс-дилюция) [30, 31]. Из работ V. Witzemann et al. [7] видно, что увеличение площади высокопроницаемой мембраны из полисульфона при прочих равных условиях проведения процедуры (скорость кровотока 300 мл/мин, диализата 500 мл/мин, потока замещающего раствора 60 мл/мин) весьма умеренно увеличивает клиренсы уремических токсинов. Среднее значение степени снижения для мочевины $76 \pm 4\%$, и для β_2 -микроглобулина $63 \pm 4\%$. Большие значения имеют скорости кровотока и замещения: степень снижения мочевины может быть умеренно увеличена до $84 \pm 2\%$, и определенно увеличивается для β_2 -микроглобулина $84 \pm 2\%$ при скорости кровотока 400 мл/мин и потока замещающего раствора 100 мл/мин.

При использовании мембран большой площади при постоянной скорости диализирующего раствора и потока замещающего раствора увеличение скорости кровотока приводит к существенному увеличению клиренса для низкомолекулярных веществ, тогда как клиренс β_2 -микроглобулина возрастает незначительно. При изучении влияния потока замещающего раствора были получены доказательства, что скорость субституата очень незначительно влияла на клиренс низкомолекулярных веществ, тогда как клиренс β_2 -микроглобулина преимущественно зависел от магнитуды потока субституата. Было выявлено расхождение в ожидаемом и измеренном клиренсе β_2 -микроглобулина, что можно было объяснить тем фактом, что β_2 -микроглобулин представлен преимущественно в плазме, а не цельной крови, таким образом его клиренс обратно коррелирует с гематокритом. Также было определено, что ГДФ в режиме постдилюции является предпочтительным методом для достижения максимальных клиренсов низко и высокомолекулярных веществ. С целью максимального удаления β_2 -микроглобулинов должен применяться максимальный конвективный транспорт.

Ограничивающие факторы в применении ГДФ OL

Лимитирующими факторами для скорости подачи субституата при проведении постдилюции являются:

трансмембранное давление (ТМД), большая междиализная прибавка веса (необходимость в значительной УФ), гематокрит (Ht), (высокий Ht = высокая вязкость = высокое ТМД) и время диализа [19]. Обычно ГДФ начинают со скорости замещения, равной 1/3 от скорости кровотока, и уменьшают во время процедуры в случае увеличения ТМД. В ходе последних клинических исследований авторами высказано предположение об ограничивающей роли уровня гематокрита, альбумина и скорости перфузии крови на фильтрационную фракцию (фильтрационная фракция, ФФ – это соотношение скорости ультрафильтрации к скорости кровотока).

Факторы, оказывающие влияние на достижение высоких конвекционных объемов, можно разделить на три основные группы:

1. Группа факторов, зависящие от самого пациента:
 - возможности сосудистого доступа в виде обеспечения минимальной скорости кровотока 300 мл/мин, а в идеале 350–400 мл/мин [43, 44]
 - индивидуальные показатели пациента: гематокрит и протокрит.
2. Группа факторов, обусловленная предписанным режимом процедуры:
 - эффективная скорость кровотока в контуре [46]
 - выбор диализатора [47]
 - предписанное время процедуры [48]
3. Группа факторов, обусловленная диализным оборудованием и техническими характеристиками оборудования:
 - трансмембранное давление (ТМД)
 - использование микс-дилюции

Целью дальнейших проводимых клинических исследований стало выявление ассоциации лучшей выживаемости пациентов с проведением ГДФ OL.

Клинические исследования эффективности ГДФ OL

Проспективное рандомизированное исследование влияния проницаемости мембран на выживаемость пациентов (МРО) [13] выявило, что высокопоточный диализ показал лучшую выживаемость в сравнении с низкопоточным гемодиализом у пациентов в группе высокого риска с уровнем сывороточного альбумина < 4 г/дл. При проведении *post hoc* анализа у пациентов с сахарным диабетом отмечалось снижение риска смерти на 51%.

Ассоциация с лучшей выживаемостью при проведении ГДФ OL была доложена по результатам проспективного и обсервационного исследования RISCAVID [18].

Несмотря на то, что первые обсервационные исследования демонстрировали преимущества в исходах лечения высокопоточных методик перед низкопоточными, рандомизированное исследование DOPPS [8], проведенное в течение 2 лет в когорте из 380 пациентов, не выявило преимуществ конвек-

ционных технологий в отношении переносимости процедур (частота интрадиализных гипотоний) и нутриционных параметров (альбумин, скорость катаболизма белка, динамика сухой массы тела). Проведенный *post hoc* анализ выявил преимущества в выживаемости в группе с объемом субституата более 15 л/сессии, при этом не учитывался необходимый объем УФ [9].

Результатом опубликованной в 2002 г. работы NEMO Study [12] стало отсутствие преимуществ в выживаемости в группе пациентов, получающих лечение высокопоточным диализом. Выявленная разница в выживаемости не была статистически достоверной (8%) ($P=0,23$). При проведении вторичного анализа было выявлено, что у женщин, получающих лечение на высокопоточных диализаторах, риск смерти был на 19% ниже, тогда как у мужчин риск смерти был на 16% выше. У пациентов со стажем диализного лечения более 3,7 лет к моменту рандомизации в подгруппе, получавших лечение на высокопоточных диализаторах, риск смерти был на 32% ниже. При стаже лечения менее 3,7 лет к моменту рандомизации такой разницы обнаружено не было. *Post hoc* анализ исследований позволил предположить, что любое улучшение выживаемости, ассоциированное с ГДФ ОЛ не наблюдалось при конвекционном объеме менее 18-20 л [9].

В течение последних лет были опубликованы результаты 3 крупных рандомизированных клинических исследований, по результатам которых 13 октября 2011 года в Париже была проведена конференция EUDIAL. Европейская рабочая группа по диализу (EUDIAL) дает определение ГДФ как метода очищения крови, сочетающего диффузионный и конвективный транспорт веществ при помощи высокопроницаемых мембран с коэффициентом УФ более 20 мл/час \times мм рт.ст./м² и коэффициентом просеивания для β 2-микроглобулина более 0,6. Эффективный конвективный объем составляет не менее 20% общего объема обработанной крови. Баланс жидкости осуществляется внешней инфузией стерильного, апиrogenного раствора в кровь пациента.

По результатам РКИ CONTRAST (CONvective TRANsport Study) (P. Muriel, C. Grooteman) [10], проводившего сравнение в группах пациентов, получающих ГДФ и низкопоточный диализ, не было выявлено статистически достоверной разницы между выживаемостью и сроками лечения без сердечно-сосудистых событий в группах сравнения. Однако, при проведении *post hoc* анализа с учетом объемов выведения жидкости (конвекционный объем) относительный риск общей летальности значительно снижался (HR, 0,62; 95% CI, 0,41-0,83) при достижении максимальных конвекционных объемов более 21,95 л/сеанс. Аналогичная тенденция прослеживалась относительно сердечно-сосудистых событий, хотя и не достигла статистической значимости (HR, 0,72; 95% CI, 0,44-1,19). В этом исследовании стаж

диализа, уровень сывороточного альбумина и наличие сахарного диабета не оказывали дополнительного влияния на взаимосвязь между ГДФ и конечными исходами. В первичном анализе проведенного исследования была выявлена существенная роль ГДФ в преддиализном уровне β 2-микроглобулина, особенно у пациентов без остаточной функции почек. Отсутствие преимущества ГДФ в выживаемости пациентов могло быть объяснено слишком коротким периодом наблюдения (среднее значение 3,04 лет), одновременной потерей не только уремических токсинов, но и необходимых эссенциальных веществ и нежелательными побочными эффектами самого лечения. И, наконец, ввиду того что обеспеченный конвекционный объем за сессию (20,7 л/сессия) был ниже первично планируемой цели – 24 л/сессии (6 л/час), основанной на руководстве производителя и рассматриваемый как максимально достижимый объем в течение одной сессии, так что в среднем число конвективного транспорта в течение исследования могло быть существенно ниже необходимого для оценки влияния на исходы.

Проспективное рандомизированное исследование Turkish Online Haemodiafiltration Study [11] (Ok Ercan, Asci Gulay), включавшее 782 пациента, сравнивало исходы в группах пациентов, получавших ГДФ ОЛ и высокопоточный диализ. Период наблюдения составил 2 года. Сравнение по первичным исходам (показатель смертности от любых причин и нефатальных сердечно-сосудистых событий) не выявило отличий в группе пациентов ГДФ ОЛ и высокопоточного гемодиализа. Выживаемость без каких-либо клинических событий составила 77,6% при проведении ГДФ ОЛ против 74,8% в группе высокопоточного диализа, $P=0,28$, так же, как и сердечно-сосудистая выживаемость и выживаемость по другим причинам, частота госпитализаций и число эпизодов гипотензии. При проведении *post hoc* анализа, ГДФ ОЛ с медианой объемов замещения свыше 17,4 л была достоверно связана с лучшей сердечно-сосудистой ($P=0,002$) и общей выживаемостью ($P=0,03$). Было доказано, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности в подгруппе с высокоэффективной ГДФ ОЛ (более 18 л) были ниже, чем в группе низкоэффективной (16 л) ГДФ ОЛ и ГД. Было высказано предположение о благоприятной прямой связи между объемами замещения и выживаемостью. В скорректированном регрессионном анализе Кокса проведение высокообъемной ГДФ ОЛ ассоциировалось со снижением риска общей смертности на 46% [RR=0,54 [95% ДИ (95% ДИ) 0,31-0,93], $P=0,02$] и на 71% сердечно-сосудистой смертности [RR=0,29 (95% ДИ 0,12-0,65), $P=0,003$] в сравнении с группой высокопоточного диализа.

В данном исследовании, несмотря на исходно одинаковые уровни гемоглобина в обеих группах, предписанная доза эритропоэтина и индекс рези-

стенности к эритропоэтину были существенно ниже в группе ГДФ ОЛ нежели в группе высокопоточного гемодиализа. Помимо большей элиминации среднемолекулярных веществ, что, полагают, увеличивает ответ на введение эритропоэтина, лучшее микробиологическое качество растворов, используемых при проведении ГДФ ОЛ может вносить свой вклад в снижение требуемой дозы препаратов эритропоэтина для поддержания стабильного уровня гемоглобина за счет уменьшения проявлений системного воспаления. Также в исследовании был подтвержден лучший клиренс низкомолекулярных веществ при проведении ГДФ ОЛ в сравнении с высокопоточным гемодиализом, что подтверждается более высоким уровнем eKt/V . В отличие от других исследований, в Turkish Online Haemodiafiltration Study не наблюдалось снижение преддиализного уровня β_2 -микроглобулин в плазме в группе ГДФ ОЛ [22]. Плазменные уровни β_2 -микроглобулина не повышались в обеих группах исследования и, следовательно, не было разницы среди пациентов, получавших лечение методом высокопоточного диализа и ГДФ ОЛ с более высокими или более низкими объемами в период последующего наблюдения. Были доложены пониженные уровни β_2 -микроглобулин у пациентов, получающих лечение ГДФ ОЛ в сравнении с группой гемодиализа [7, 16]. В проспективном и рандомизированном исследовании, сравнивающим ГДФ ОЛ в режиме постдиализации и высокопоточный гемодиализ в течение года, наблюдался одинаковый преддиализный уровень β_2 -микроглобулина в плазме крови, вопреки достоверно более высокому клиренсу β_2 -микроглобулина в группе ГДФ ОЛ [23]. Это могло быть объяснено низким объемом распределения и медленным переносом β_2 -микроглобулина [24, 25]. Фактически было выявлено, что частота хирургических вмешательств по поводу синдрома карпального канала была на 42% ниже в группе пациентов, получающих лечение ГДФ ОЛ или гемофильтрацией, в сравнении с группой пациентов, получавших лечение гемодиализом [26].

Оба этих исследования имели существенные недостатки, которые могли повлиять на их силу доказательности: целевой объем ультрафильтрации был достигнут только у трети пациентов, наблюдалась значительная вариабельность достигнутых объемов ультрафильтрации в различных центрах (13-22 л/сессию). Факторы, не позволяющие достигнуть предписанный объем замещения: фиксированная продолжительность процедуры, низкая скорость кровотока, высокий уровень альбумина и высокий уровень гематокрита [19].

Самым крупным мультицентровым (27 Центров) рандомизированным клиническим исследованием за последние годы стало Каталонское исследование ESHOL [27] (Francisco Maduell, Francesc Mores), рандомизировавшее пациентов (N=902) в группы высокопоточного ГД и ГДФ ОЛ. Первичный ана-

лиз (первичная точка – летальность по любым причинам) выявил преимущество ГДФ ОЛ в виде 30% снижения риска летальности по любым причинам (hazard ratio [HR], 0,70; 95% ДИ [95% CI], 0,53-0,92; P=0,01), снижение риска сердечно-сосудистой летальности на 33% (HR, 0,67; 95% ДИ, 0,44-1,02; P=0,06), и на 55% риск инфекционно-опосредованной летальности (HR, 0,45; 95% CI, 0,21-0,96; P=0,03). В структуре летальности основной причиной стала летальность по сердечно-сосудистым причинам (44,4%) и инфекционным заболеваниями (15,5%). Анализ структуры сердечно-сосудистой летальности не выявил существенной разницы между группами сравнения в числе смертельных исходов по причине сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, аритмии, мезентериального тромбоза или периферической ангиопатии. Тем не менее, летальность по причине инсульта была существенно ниже в группе ГДФ ОЛ, чем в группе гемодиализа (P=0,03). Выявлено, что проведение ГДФ ОЛ вызывало достоверно снижение риска летальности по причине инсульта на 61% (HR, 0,39; 95% CI, 0,16-0,93). Летальность по инфекционным причинам была также существенно ниже в группе ГДФ ОЛ, чем в группе диализа (P=0,03). Модель пропорциональных рисков Кокса выявила, что ГДФ ОЛ приводила к существенному снижению риска летальности по инфекционным причинам на 55% (HR, 0,45; 95% CI, 0,21-0,96). Не было выявлено различий в летальности по причине внезапной смерти, какексии, онкопатологии или другим причинам. Частота случаев синдиализной гипотензии и частота госпитализаций также была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ГДФ ОЛ. Основываясь на результатах клинических исследований CONTRAST и Turkish можно говорить о том, что конвекционный объем имеет важное значение. При проведении *post hoc* анализа оба исследования показали снижение риска летальности на 39% и 46% соответственно среди пациентов, получающих высокие конвекционные объемы (22 and 20 л/сессию соответственно). Аналогично, *post hoc* анализ данных исследования ESHOL выявил снижение летальности на 40% и 45% среди пациентов, получающих конвекционный объем между 23-25 л/сессию и 25 л/сессию, соответственно. Наибольшее преимущество в отношении снижения рисков смерти показано при конвекционных объемах более 23,1 л/сеанс.

Впервые была предпринята попытка нормализации конвекционных объемов (по ИМТ и поверхности тела). Однако в исследовании ESHOL попытка нормализации конвекционных объемов к ИМТ привела к инверсии зависимости рисков летальности от объемов, а при нормализации к площади поверхности тела к нивелированию этой зависимости.

Основываясь на многолетних клинических исследованиях, рабочая группа EUDIAL определила нижний порог конвекционного объема, ниже кото-

Таблица | Table

Объемы замещения при проведении ГДФ OL, ассоциировавшиеся с преимуществом выживания в проведенных клинических исследованиях [42]

Объемы замещения при проведении ГДФ OL, ассоциировавшиеся с преимуществом выживания в проведенных клинических исследованиях [42]

Название исследования	Автор/ссылка	Определяемый объем в исследовании	Объем, л
DOPPS	Canaud et al. [9]	Инфузионный объем	>15(a)
RISCAVID	Panichi et al. [18]	Инфузионный объем	>23(b)
CONTRAST	Grooteman et al.[10]	Конвекционный объем	>21.95(a)
Turkish OL-HDF	Ok et al. [11]	Инфузионный объем	>17.4(b)

(a) Без учета потери веса (УФ); (b) С учетом потери веса (УФ)

рого процедура не может квалифицироваться как ГДФ. В качестве такого нижнего порога был выбран конвекционный объем эквивалентный 20% от общего объема очищенной крови за процедуру, так как это значение достижимо у большинства пациентов при проведении пост-дилюции без избыточной гемоконцентрации. Учитывая накопленные знания рабочей группой EUDIAL, было пересмотрено определение ГДФ как метода очищения крови, комбинирующего диффузионный и конвекционный транспорт растворенных веществ, использующего диализаторы с высоко-проницаемыми мембранами, с коэффициентом ультрафильтрации (КУФ) более 20 мл/час/мм рт.ст./м² и коэффициентом просеивания для β 2-микроглобулина выше 0,6 и обеспечивающие конвективный транспорт, достигаемый эффективным конвекционным объемом не менее 20% от общего объема очищенной крови. Соответствующий жидкостный баланс поддерживается внешней инфузией стерильного апиrogenного раствора в кровь пациента. В качестве целевых значений «адекватности» ГДФ конвекционный объем в 24 л/сеанс (6 л/час), нормализованный целевой уровень по весу 80 мл/кг/час и по площади тела 3 л/м²/час. В единственном мета-анализе, который наиболее полно соответствует этим критериям [63], было показано, что ГДФ ассоциировалась со снижением риска смерти по любым причинам и сердечно-сосудистой смертности на 16% и 27%, соответственно.

Анализ проведенных исследований

В 2015 г. была опубликована работа Andrew Davenport et al. [48], в которой был проведен анализ индивидуальных показателей пациентов трех предыдущих исследований [10, 11, 27] и изучены различные способы стандартизировать конвекционный объем при ГДФ OL и изучить взаимосвязь стандартизированных показателей со смертностью по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью в сравнении с гемодиализом. Конвекционный объем или не был стандартизован или стандартизировался к весу, индексу массы тела, площади поверхности тела и общей воде организма. Анализ

данных, полученных у 2793 пациентов в течение периода наблюдения, медиана которого составила 2,5 года, проводили с использованием мультивариабельной модели Кокса. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционная доза не была стандартизована или была стандартизована к площади поверхности тела и общей воды организма; отношение рисков (95% ДИ) 0,65 (0,51-0,82), 0,74 (0,58-0,93) и 0,71 (0,56-0,93) у тех пациентов, которые получали более высокие конвекционные дозы, после корректировки на пол, возраст, наличие диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, уровень сывороточного альбумина и креатинина. Хроническая патология почек зачастую ассоциируется с нарушением белкового обмена и как следствие состав тела может существенно отличаться у этих пациентов от общей популяции в виде пропорционального увеличения жировой массы у этих пациентов. Так как индекс массы тела непропорционально увеличивается с увеличением окружности живота и массой жировой ткани, следовательно, стандартизация к весу тела или индексу массы тела не является объективной, так как не подразумевает истинную мышечную массу. Стандартизация к весу тела или индексу массы тела не выявила существенного преимущества в выживаемости. Более высокие конвекционные объемы в целом ассоциировались с лучшей выживаемостью при ГДФ OL, но результаты варьировали при использовании различных способов стандартизации. Повторный анализ проводимых ранее клинических исследований выявил корреляцию между большей площадью поверхности тела и достижением более высоких конвекционных объемов. Таким образом, при проведении последующих клинических исследований размеры тела (площадь поверхности тела и общую воду организма) следует учитывать при оценке влияния обеспеченного конвекционного объема на конечные точки.

В июне 2016 г. была опубликована работа Peters S.A., Vots M.L., Canaud B. et al. [49], в которой был проведен анализ индивидуальных показателей пациентов трех предыдущих исследований [10, 11, 27] с целью еще раз изучить полученные противоречивые данные проведенных ранее исследований и исключить предвзятость в анализе данных.

В 2 из этих исследований (10, 11) не было выявлено преимуществ влияния проведения ГДФ ОЛ на снижение смертности, тогда как в одном исследовании отмечено 30% снижение риска смерти от любых причин. При проведении *post hoc* анализа все три исследования выявили, что риск смерти по любым причинам был существенно ниже у пациентов, получающих ГДФ ОЛ с максимальным обеспеченным объемом по сравнению с пациентами, получающими лечение гемодиализом. Этот максимальный обеспеченный объем замещения был различным во всех трех исследованиях (17, 23 и 22 л, соответственно) и был абсолютным объемом замещения за сессию, без учета размеров тела. Эти исследования были раскритикованы за предвзятость из-за осознанного отбора пациентов по причине нефатальных исходов (таких как трансплантация), приводящего к переоценке влияния ГДФ ОЛ. В анализ были включены 714 пациентов исследования CONTRAST, с установленным объемом замещения 24 л/сессию; 906 пациентов исследования ESHOL с минимальным конвекционным объемом 18 л/сессию; 391 пациент The French HDF Study, которые не имели целевого объема замещения и 782 пациента The Turkish HDF Study с минимальным целевым объемом замещения 15 л/сессию. 769 пациентов умерли – у 292 пациентов смерть по кардиологической причине. Согласно полученному анализу, проведение ГДФ ОЛ снижало риск смерти от любых причин на 14% (95% ДИ:1%;25%) риск кардиологической смерти на 23 % (95% ДИ:3%;39%). Не было получено доказательства отличия влияния в разных подгруппах относительно риска внезапной смерти и смерти по инфекционным причинам. В проведенном *post hoc* анализе по тертилям, разбитым по достигнутому конвекционному объему [<19 л, $19-23$ л, >23 л, скорректированному на площадь поверхности тела] самое большое преимущество в выживаемости было получено у пациентов, получавших максимально высокий обеспеченный конвекционный объем [>23 л на $1,73$ м² за сессию]. Однако и в этом анализе сохранялась разница в дизайне и методах исследований, критериях включения и исключения. Анализ проводился для стандартного трехразового режима заместительной почечной терапии и не включал в себя более интенсивные режимы лечения (ежедневный, еженочный, пролонгированный). И, наконец, анализ включал только взрослую категорию пациентов. В этой работе была предпринята попытка стандартизации конвекционного объема ГДФ ОЛ, ассоциированного со смертностью по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционный объем не был стандартизирован или был стандартизирован к площади поверхности тела и общей воде организма. Стандартизация к весу или индекса массы тела не выявила существенного преимущества в выживаемости [61].

В 2015 г. В. Canaud et al. [57] были опубликованы результаты работы, нацеленной на изучение оптимального конвекционного объема с целью улучшения прогнозов и исходов пациентов, получающих лечение ГДФ ОЛ. Были проанализированы данные 2-летнего периода наблюдения 2293 пациентов. Относительный коэффициент выживаемости пациентов на ГДФ ОЛ, скорректированный на возраст, пол, индекс коморбидности Чарльстона, сосудистый доступ, альбумин, С-реактивный белок и дозу диализа, увеличивался при достижении конвекционного объема 55 л/неделю и оставался повышенным при конвекционном объеме свыше 75 л/неделю. Дальнейшее увеличение относительного коэффициента выживаемости при конвекционном объеме свыше 75 л/неделю было минимальным.

Ретроспективный анализ базы данных популяции диализных пациентов центров Fresenius Medical Care Румынии [59] не выявил какой-либо ассоциации между конвекционным объемом (медиана 22,2 л/сессию) и риском смертности. Это исследование предположило, что лечение ГДФ ОЛ могло снизить риск смерти по любым причинам даже после коррекции на различные сопутствующие факторы. Интересно, что дополнительное преимущество в выживаемости наблюдалось у пациентов, получавших ГДФ ОЛ. Полученные данные показали необходимость проведения рандомизированных клинических исследований у пациентов, получавших ГДФ ОЛ.

Но не все так однозначно. В 2016 г. в журнале ASAIO была опубликована работа Frantishek Švára et al. [50], которые количественно (Gutzwiller формула) оценивали величину выводимого фосфора и сравнивали ее в трех различных группах пациентов: тех, кто получал лечение низкопоточным гемодиализом (НПГД), высокопоточным гемодиализом (ВПГД) и ГДФ ОЛ. Все три группы пациентов с разными методиками не имели различий в преддиализной концентрации фосфора, продолжительности процедуры, перфузионного объема крови и УФ, то есть тех факторов, которые потенциально могли бы иметь влияние на удаление фосфора. Также все три группы не различались по дозе диализа (Kt/V), как параметра выведения низкомолекулярных веществ. Количество удаленного фосфора за процедуру в группах НПГД, ВПГД и ГДФ ОЛ составило $34 \pm 1,2$, $37,8 \pm 1,6$ и $38,3 \pm 1,4$, соответственно. Статистически достоверное увеличение удаления фосфора было выявлено при использовании высокопроницаемых мембран в сравнении с низкопроницаемыми мембранами. В группах ВПГД и ГДФ ОЛ различия выявлено не было. На основании этого был сделан вывод о выведении фосфора главным образом посредством диффузии, вклад конвекции в удаление фосфора был столь незначительным, что им можно пренебречь.

В декабре 2016 г. Menso J. Nubé et al. [51] были опубликованы результаты проведенного метаана-

лиза причин смертности. Так как при проведении метаанализа индивидуальных данных пациентов четырех предыдущих исследований [10, 11, 27, 62] первоначально было выявлено снижение смертности по любым причинам на 14% (95% ДИ 25;1) и по причине фатальных кардио-васкулярных исходов на 23% (95% ДИ 39;3) при отсутствии достоверной разницы в смертности по причине фатальных инфекционных исходов и внезапной смерти, то оставалось неясным действительно ли снижение риска смерти при проведении ГДФ ОЛ было обусловлено снижением смертности по причине кардиоваскулярных исходов и каких именно. Проведенный анализ выявил корреляцию ГДФ ОЛ с более низким риском смерти по кардиальным причинам [0.64 (0,61;0/90)], включающим ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность. Риск смерти «по другим причинам», включающим онкопатологию, выбытие из лечения был сопоставим в обеих группах пациентов (ГД и ГДФ ОЛ). Также при проведении метаанализа выявлено, что риск смерти по причине некардиальных исходов, включающих инсульт, заболевания периферических сосудов не выявил достоверной разницы в группах ГД и ГДФ ОЛ.

В декабре 2016 г. A. Davenport et al. [53], опубликовали результаты проведенного обсервационного исследования, в котором 653 пациентов, у которых проводились измерения состава тела методом биоимпедансного анализа и проводились электронные записи сессии ГДФ ОЛ. Как и ожидалось, при проведении однофакторного анализа, величина обеспеченного конвекционного объема зависела от продолжительности сессии, скорости кровотока и скорости потока диализата, температуры диализата, дозы низкомолекулярного гепарина. Кроме того, обеспеченный конвекционный объем также зависел от факторов, связанных с самим пациентом, таких как площадь поверхности тела, вес пациента до диализа, общая вода организма до диализа, преддиализный внутриклеточный объем жидкости организма, который напрямую связан с клеточной массой тела и коморбидностью, степень снижения мочевины, выраженная в Kt/V , стаж диализного лечения, мужской пол, уровень сывороточного альбумина, индекс массы тела, постдиализное соотношение экстрацеллюлярного объема жидкости к общей воде организма. Мультивариантный анализ подтвердил, что обеспеченный конвекционный объем зависел от продолжительности сессии, скорости кровотока и скорости потока диализата, температуры диализата, постдиализного внутриклеточного объема жидкости организма и уровня сывороточного альбумина. Если параметры, связанные с протоколом диализа легко модифицируемы, то факторы, связанные с пациентом, практически не поддаются коррекции. В этом исследовании продемонстрировано, что низкий уровень сывороточного альбумина, высокий уровень ЦРБ, большая требуемая доза антикоагулянтов, на-

личие диабета и коморбидность в целом приводили к более низкому обеспеченному объему.

В 2016-2017 гг. были опубликованы результаты нескольких мета-анализов [54, 55, 56] последних исследований, показавших противоречивые результаты. Очевидно, что эти анализы отличаются по числу и типу клинических исследований, по количеству включенных пациентов. В мета-анализе Mostovaya et al. [54] были включены только клинические исследования, в которых ГДФ ОЛ сравнивалась с ГД. В мета-анализе Nistor et al. [55] сравнивали ГД, оффлайн ГДФ и безацетатную биофильтрацию, которые едва ли можно назвать современными конвекционными методиками, тогда как Susantitaphong et al. [56] анализировали низкопоточный ГД относительно высокопоточного ГД и ГДФ ОЛ.

Рассматривая механизмы улучшения выживаемости пациентов при проведении ГДФ, в первую очередь необходимо обратить внимание на значительное увеличение выведения среднемолекулярных веществ, таких как $\beta 2$ -микроглобулин (МВ 11,8 кДа), провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (МВ 21 кДа) и ФНО- α (МВ 25,6 кДа) и фактора комплемента D (МВ 24 кДа). Многообещающие результаты наблюдались для FGF23 (МВ 32 кДа), который представляется самым ранним маркером повреждения при костно-минеральных нарушениях [66]. Удаление FGF23 в течение процедуры ГДФ ОЛ было достоверно выше, чем в течение высокопоточного ГД. Учитывая тот факт, что FGF23 был ассоциирован с гипертрофией левого желудочка и наступлением сердечно-сосудистых событий [67, 68], особенно развитием сердечной недостаточности у пациентов с ХБП 2-4 ст. снижение его путем проведения ГДФ ОЛ у пациентов на диализе может оказывать вклад в снижение сердечно-сосудистой летальности. Отдельная роль принадлежит протеин-связанным токсинам, которые в основном образуются в кишечнике. Накопление этих токсинов может участвовать в воспалительном процессе, оксидативном стрессе, эндотелиальной дисфункции, пролиферации кардиомиоцитов и трансформации их в мезенхимальную ткань, что может отрицательно сказываться на сердечно-сосудистой системе. Р-Крезол синтезируется бактериями кишечника и связывается с р-крезилсульфатом и р-крезилглюкуронидом. Оба производных р-крезола (МВ 188 кДа), индоксилсульфат (МВ 212 кДа) и индол уксусная кислота (МВ 175 кДа) показали себя уремическими токсинами. Также в крови пациентов с ХБП были описаны повышенный уровень гишпуратов, глюкуронид, конъюгированный с гидроксигишпурановой кислотой (МВ 179 кДа), которые происходят из полифенольных соединений при употреблении фруктов, чая и кофе в пищу. Конечные продукты гликирования, такие как N-карбоксиметил-лизин и пентозидин относятся к другой категории протеин-связанных токсинов, имеют гетерогенный МВ (<10 кДа) и об-

разуются в результате гликирования. Они обладают профибротическим действием, оказывая действие посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и усиливая оксидативный стресс. Протеин-связанные токсины трудно элиминируются как низкопоточным, так и высокопоточным диализом. Дополнительный конвекционный транспорт при проведении ГДФ ОЛ в режиме постдиализации показал противоречивые результаты [69,70]. В теории, снижение частоты развития сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти и инсульта могут играть роль в улучшении выживаемости. Возможными механизмами улучшения выживаемости. Интересно, что в клиническом исследовании ESHOL [27], было выявлено снижение частоты развития инсультов, тогда как частота развития хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца не различалась. Ни одно из трех исследований [10, 22, 27] не обнаружило разницы в категории внезапной сердечной смерти в группах ГД и ГДФ ОЛ. По опубликованным в литературе данным ЭХОКГ функциональные и структурные изменения левого желудочка у пациентов на гемодиализе могут быть уменьшены или даже предупреждены при назначении ГДФ ОЛ: анализ большого количества наблюдений в исследовании CONTRAST выявил, что масса левого желудочка и фракция выброса, которые ухудшались у пациентов на гемодиализе, те же параметры оставались стабильными в группе пациентов ГДФ ОЛ. Более того, согласно последним клиническим исследованиям, высокий объем ГДФ (>22 л/сеанс) предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование кальциноза артерий, наблюдавшихся у пациентов на гемодиализе. Улучшение стабильности артериального давления во время процедуры возможно вносит свой вклад в лучшую выживаемость при проведении высокообъемной ГДФ ОЛ. Интрадиализная гипотония – часто встречающееся осложнение во время диализа (10-30% согласно представленным данным), которая связана со станнингом («оглушением») и гибернацией миокарда. Развитие интрадиализной гипотонии изначально не документировалось при проведении исследования CONTRAST, при проведении Турецкого исследования интрадиализная гипотония была вторичным исходом, но результаты не были первоначально проанализированы. В исследовании ESHOL развитие интрадиализной гипотонии мониторировались и были проанализированы. В группе пациентов ГДФ ОЛ 679 эпизодов на 100 пациенто-лет в сравнении с 938 эпизодами в группе гемодиализа, разница оказалась статистически значимой. Современные наблюдательные исследования подтверждают, что интрадиализная гипотензия имеет сильную ассоциацию с неблагоприятными исходами, особенно сердечно-сосудистыми исходами. Любопытно, что снижение температуры диализиру-

ющего раствора снижает частоту развития интрадиализной гипотонии и предотвращает повреждение ЦНС [63] и улучшает сердечно-сосудистую выживаемость [64]. К сожалению, ни в одном из трех крупных исследований не было данных по температуре диализата.

В недавно проведенном Французском наблюдательном исследовании L. Mercadal et al. [65] также подтверждено преимущество ГДФ ОЛ при минимальной обеспеченной дозе конвекционного объема более 70 л/неделю.

Практически все пациенты, включенные в анализ, получали лечение три раза в неделю с обеспеченной конвекционной дозой более 69 л/неделю, что может быть связано с тем, что высокие конвекционные объемы как раз и достигаются у более здоровых людей с хорошо функционирующим сосудистым доступом с низким риском смертности. Также в проведенных исследованиях не было получено убедительных доказательств влияния высокообъемной ГДФ ОЛ на традиционные (АД, уровень холестерина) и нетрадиционные (уменьшение уровня азотемии или повышения биосовместимости) факторы риска сердечно-сосудистых исходов.

В 2019 году были опубликованы результаты наблюдательного когортного исследования, проведенного на базе данных национального регистра диализных пациентов Австралии и Новой Зеландии (ANZDATA) [73], начавших лечение заместительной почечной терапией в период с 2000 по 2014 года. Первичной точкой была принята летальность по любым причинам, вторичной точкой – сердечно-сосудистая летальность. Исходы регистрировались, начиная с первой процедуры диализа и оценивались с использованием мультивариантного регрессивного анализа Кокса. В анализ были включены 26961 пациент (4110 получающих ГДФ ОЛ, 22851 получающих стандартный гемодиализ; 22774 пациента из Австралии, 4187 из Новой Зеландии) со средним периодом наблюдения 5,31 лет (с вариацией между квартилями 2,87-8,36). Средний возраст популяции 62 года, 61% мужчины, 71% европейская раса. В сравнении со стандартным гемодиализом ГДФ ОЛ ассоциировалась с существенно более низким риском смертности по любым причинам (HR для Австралии 0,79, 95%ДИ 0,64-0,87; HR для Новой Зеландии 0,88, 95%ДИ 0,78-1,00). В популяции пациентов Австралии также была выявлена ассоциация между ГДФ ОЛ и сниженным риском сердечно-сосудистой смертности (HR 0,78, 95%ДИ 0,64-0,95). Анализ, проведенный в подгруппах в Австралии, не выявил никакой ассоциации между смертностью по любым причинам и подгруппами (возраст, пол, диабет, ожирение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, вид сосудистого доступа). А среди пациентов Новой Зеландии была выявлена ассоциация ГДФ ОЛ с большим снижением смертности по всем причинам в группе пациентов <65 лет (HR 0,76, 95%ДИ

0,63-0,91) в сравнении с подгруппой пациентов ≥ 65 лет (HR 1,04 95%ДИ 0,89-1,22), а также в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом (HR 0,84, 95%ДИ 0,70-1,01) в большей степени, чем в подгруппе пациентов-недиабетиков (HR 0,94, 95%ДИ 0,85-1,03). Не было существенной взаимосвязи между сердечно-сосудистой смертностью и любыми подгруппами пациентов в Австралии. У пациентов Новой Зеландии ГДФ ОЛ ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти в группе пациентов ≥ 65 лет (HR 1,56, 95%ДИ 1,23-1,99) в сравнении с подгруппой пациентов < 65 лет (HR 0,88, 95%ДИ 0,63-1,22) и у пациентов-недиабетиков (HR 1,45, 95%ДИ 1,19-1,78) в сравнении с подгруппой пациентов, страдающих сахарным диабетом (HR 0,96, 95%ДИ 0,72-1,27). Результаты этого исследования подтверждают опубликованные ранее результаты обсервационных исследований и мета-анализ Мостовой и колл. [54] и Peters et al. [49, 50], которые также отмечали ассоциацию между ГДФ ОЛ и сниженными рисками смертности по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью в сравнении со стандартным гемодиализом. В феврале-марте 2019 года была опубликована оригинальная статья, в которой приведены результаты анализа ANZDATA [74], в которой описывались пациент-связанные и центр-связанные факторы, ассоциированные с использованием (назначением) метода ГДФ ОЛ. Более часто метод назначался в Новой Зеландии. В Австралии ГДФ ОЛ чаще использовалась у мужчин (ОР 1,13, 95% ДИ=1,03-1,24, P=0,09) и с меньшей долей вероятности в более старшем возрасте (референсные интервалы < 40 лет; 40-54 года ОР=0,85; 95% ДИ=0,72-0,99; 55-69 лет ОР=0,79; 95% ДИ=0,67-0,91, > 70 лет ОР=0,48; 95% ДИ=0,41-0,56); с более высоким ИМТ (ИМТ $< 18,5$ кг/м² ОР=0,62; 95% ДИ=0,46-0,84; 18,5-29,9 кг/м²; > 30 кг/м² ОР=1,46; 95% ДИ=1,33-1,61, хроническими заболеваниями легких (ОР=0,84; 95% ДИ=0,76-0,94; P<0,001), цереброваскулярными заболеваниями (ОР=0,76; 95% ДИ=0,67-0,85; P<0,001) и заболеваниями периферических сосудов (ОР=0,77; 95% ДИ=0,70-0,85; P<0,001). Не было установлено ассоциации с расой. В Новой Зеландии ГДФ ОЛ более часто использовалась у жителей Тихоокеанских островов и Маори (ОР=1,32; 95% ДИ=1,05-1,65) и жителей Азии (ОР=1,75; 95% ДИ=1,15-2,68) в сравнении с лицами Европейской расы и с меньшей долей вероятности у мужчин (ОР=0,76; 95% ДИ=0,62-0,94; P=0,01). Не было установлено взаимосвязи с ИМТ или коморбидностью. В обеих странах, в центрах с более высоким соотношением ГД к перитонеальному диализу с наибольшей степенью вероятности назначалась ГДФ ОЛ. Более крупные Австралийские Центры с большей степенью вероятности назначали ГДФ ОЛ (36-147 новых пациентов/год, ОР=26,75; 95% ДИ = 18,54-38,59; 17-35/год ОР=7,51; 95% ДИ=5,35-10,55; 7-16/год ОР=3,00; 95% ДИ=2,19-4,13). Таким обра-

зом, назначение ГДФ ОЛ увеличивается, варьируя, и ассоциируется и с характеристикой пациентов, и с характеристикой центров.

Более того, в 2017 году были опубликованы данные национального регистра Японии [71], где ГДФ ОЛ проводится в режиме предиализации. Согласно этим данным, кривая выживаемости начинала изменяться в течение месяцев после перехода на ГДФ ОЛ. Прямое сравнение эффектов различных модальностей ГДФ (пре- и постдиализации) никогда не проводилось, а следовательно, и этот вопрос нуждается в более глубоком изучении. В 2018 году стартовало клиническое исследование CONVINCЕ, которое охватит около 1800 пациентов в различных странах Европы. Главная цель исследования сравнение высокопоточного ГД и ГДФ ОЛ в режиме постдиализации с постоянно достигаемым объемом замещения более 23 литров/4 часовую сессию.

Расширенный диализ-альтернатива ГДФ ОЛ

Сохраняющийся интерес к интенсификации диализа подстегнул поиск мембраны, обладающей свойствами избирательной проницаемости в отношении выведения высокомолекулярных субстанций, относящихся к уремическим токсинам при минимальной потере альбумина. Оптимально мембрана должна обладать высоким порогом задержки (вещества с меньшим молекулярным весом задерживаются менее чем на 10%) и средней точкой отсечения (через мембрану теряется менее 10% вещества с большим молекулярным весом). В 2017 году прорывом стала разработка (medium cutoff) МСО диализаторов со «средней точкой отсечения», то есть мембран с унифицированным размером пор. Это значит, что мембраны способны выводить молекулы со средней и высокой молекулярной массой и избирательно задерживать альбумин. Клиренс средних молекул такого диализатора выше, чем у высокопоточных диализаторов. Мембраны со средней точкой отсечения обеспечивают коэффициент просеивания 0,9 для веществ с МВ до 10 кДа, тогда как коэффициент просеивания для альбумина не опускается ниже 0,1. В 2018 году были опубликованы результаты проведенного исследования [72], сравнивающего клиренсы веществ с низкой и средней молекулярной массой у пациентов, которые в течение 6 месяцев получали ГДФ ОЛ, а затем в течение 6 месяцев получали стандартный гемодиализ с использованием диализаторов со «средней точкой отсечения». Также у этих пациентов была проведена оценка нутриционного статуса. Не было выявлено существенной разницы в обеих группах по таким показателям как среднее значение уровня альбумина и преальбумина, среднее значение Kt/V, мочевины и креатинина, среднего значения β_2 -микроглобулин ($81 \pm 5\%$ vs $81 \pm 6\%$ p=0,72) и глобулина ($60 \pm 9\%$ vs $61 \pm 7\%$ p=0,59).

Метод гемодиализа, совмещающий диффузионный и конвекционный транспорт в рациональном соотношении за счет использования диализаторов со средней точкой отсечения получил название расширенного (expanded) диализа – HDx [75, 76]. Расширенный диализ может стать достойной альтернативой для пациентов с высоким риском тромбирования экстракорпорального контура, ограничением возможности сосудистого доступа. Учитывая сравнимую потерю альбумина в диализирующий раствор при расширенном диализе и при ГДФ ОЛ метод может быть ограничен в использовании у пациентов с белково-энергетической недостаточностью. Использование расширенного диализа в домашних условиях возможно позволит интенсифицировать конвекционный транспорт при лечении на стандартном гемодиализном аппарате и стать альтернативой использования ГДФ ОЛ, трудно применимом дома.

Заключение

Заместительная почечная терапия прошла длительный исторический путь развития от первых открытий до программного повседневного применения для лечения пациентов с острым и хроническим почечным повреждением и стала жизненно важным направлением применения технологий в современной медицине. Диализ как метод на сегодняшний день достиг совершенства в виде ГДФ ОЛ. Потребуется еще не одно десятилетие, чтобы изучить и сравнить различные существующие на сегодняшний день методики ЗПТ: высокоэффективный гемодиализ с использованием диализаторов со «средней точкой отсечения», ГДФ ОЛ в режиме пре-, пост- и смешанной дилюции. Широкий выбор доступных методов позволяет найти целевую популяцию пациентов для применения каждого из них, четко обозначить показания и противопоказания для использования того или иного метода. Одним из направлений совершенствования диализной терапии, несомненно, останется изучение ассоциации тех или иных параметров диализных процедур (ГА, ГДФ) с выживаемостью пациентов и определение нормализованных показателей процедур, позволяющих осуществить индивидуальный подход к лечению пациентов.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Рыбакова О.Б., Денисов А.Ю., Шило В.Ю. Гемодиализация в лечении терминальной стадии почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2001; 3(4): 406-410. Rybakova O.B., Denisov A.Y., Shilo V.Y. Hemodialysis in the treatment of terminal stage of renal insufficiency. Nephrology and dialysis. 2001; 3(4): 406-410.
2. Поз Я.А., Стрков А.Г., Копылова Ю.В. Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(1):54-64. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-1-54-64. Poz Y.A., Strov A.G., Kopylova Y.V. Hemodiafiltration. History, evolution, contemporary standards. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2014;16(1):54-64. (In Russ.). DOI: /10.15825/1995-1191-2014-1-54-64.
3. Baldamus C.A., Pollok M. (1989) Ultrafiltration and Hemofiltration: Practical Applications. In: Maher J.F. (eds) Replacement of Renal Function by Dialysis. Springer, Dordrecht. DOI: 10.1007/978-94-009-1087-4_14.
4. Maduel F., del Pozo C., Garsia H., et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. Nephrol Dial Transplant. 1999 May;14(5):1202-7. DOI: 10.1093/ndt/14.5.1202.
5. Odell R.A., Slowiaczek P., Moran J.E. et al. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. Kidney Int. 1991 May;39(5):909-19. DOI: 10.1038/ki.1991.114.
6. Abrenholz P., Wincler R.E., Ramlow W. et al. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. Int J Artif Organs. 1997 Feb;20(2):81-90.
7. Wizemann V., Kütz M., Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. Nephrol Dial Transplant. 2001;16 Suppl 4:27-30. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_4.27.
8. Pisoni R.L., Gillespie B.W., Dickinson D.M., et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5 Suppl 2):7-15.
9. Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R. et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. Kidney Int. 2006 Jun;69(11):2087-93. DOI: 10.1038/sj.ki.5000447.
10. P Muriel, Grooteman M.P., van de Dorpel M.A., Bots M.L. et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol. 2012 Jun;23(6):1087-96. DOI: 10.1681/ASN.2011121140.
11. Ok E., Asci G., Ok E.S. et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
12. Eknayan G., Beck G.J., Cheng A.K. et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. DOI: 10.1056/NEJMoa021583.
13. Locatelli F., Martin-Malo A., Hannedouche T. et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;20(3):645-54. doi: 10.1681/ASN.2008060590.
14. Lin CL, Yang CW, Chiang CC et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. Blood Purif. 2001;19(3):301-7. DOI: 10.1159/000046958.
15. Lornoy W., Becaus I., Billioum J.M. et al. On-line haemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. Blood Purif. 2001;19(3):301-7. DOI: 10.1159/000046958.

- modiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:49-54. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027964
16. *Pedrini L.A., De Cristofaro V., Comelli M., et al.* Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2617-24. doi: 10.1093/ndt/gfq761.
 17. *Penne E.L., van der Weerd N.C., Blankestijn PJ et al.* Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(1):80-6. doi: 10.2215/CJN.03340509.
 18. *Panichi V., Rizzza G.M., Paoletti S. et al.* Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jul;23(7):2337-43. doi: 10.1093/ndt/gfm951.
 19. *Penne E.L., van der Weerd N.C., Bots M.L. et al.* Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3493-9. doi: 10.1093/ndt/gfp265.
 20. *Bowry S.K., Gatti E.* Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif*. 2011;32(3):210-9. doi: 10.1159/000329573.
 21. *Vaslaki L., Major L., Berta K. et al.* On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif*. 2006;24(2):163-73. DOI: 10.1159/000090117
 22. *Lin CL, Yang CW, Chiang CC et al.* Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2001;19(3):301-7. DOI: 10.1159/000046958
 23. *Ward R.A., Schmidt B., Hullin J. et al.* A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Dec;11(12):2344-50.
 24. *Odell R.A., Slowiaczek P., Moran J.E. et al.* Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1991 May;39(5):909-19. DOI: 10.1038/ki.1991.114
 25. *Ward R.A., Greene T., Hartmann B. et al.* Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(8):1431-7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000048
 26. *Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int*. 1999 Jan;55(1):286-93. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00236.x
 27. *Maduell F., Moreso F., Pons M. et al.* High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875
 28. *Canaud B., Bosc J.Y., Leray H. et al.* Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 2:21-30. DOI: 10.1093/ndt/15.suppl_1.21.
 29. *Canaud B., Bosc J.Y., Leray-Moragues H., et al.* On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 1):60-67. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027966
 30. *Canaud B., Lévesque R., Krieter D. et al.* On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre- or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif*. 2004;22 Suppl 2:40-8. DOI: 10.1159/000081874
 31. *Potier J.* Mid-dilution: an innovative high-quality and safe haemodiafiltration approach. *Contrib Nephrol*. 2007;158:153-160. doi: 10.1159/000107245.
 32. *Lornoy W., De Meester J., Becaus I. et al.* Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006 Jan;16(1):47-53. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.10.008.
 33. *Davenport A., Gardner C., Delaney M.* The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. The Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):897-901. doi: 10.1093/ndt/gfp560.
 34. *Penne E.L., van der Weerd N.C., van den Dorpel M.A. et al.* Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):77-87. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.023.
 35. *Wanner C., Bahner U., Mattern R. et al.* Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2570-5. DOI: 10.1093/ndt/gfh415.
 36. *Schiffl H., Lang S.M.* Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia. *Ther Apher Dial*. 2010 Feb;14(1):5-11. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00713.x.
 37. *Ramírez R., Martín-Malo A., Aljama P.* Evolution of the concept of biocompatibility and the cardioprotective effect of on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2011;175:110-116. doi: 10.1159/000333294.
 38. *Filiopoulos V., Hadjijannakos D., Metaxaki P. et al.* Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):949-57. doi: 10.1159/000142724.
 39. *Masakane I.* Choice of modality with the use of high-performance membrane and evaluation for clinical effects. *Contrib Nephrol*. 2011;173:84-94. doi: 10.1159/000328959.
 40. *Gatti E., Ronco C.* Seeking an optimal renal replacement therapy for the chronic kidney disease epidemic: the case for on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2011;175:170-185. doi: 10.1159/000333636.
 41. *Cheung A.K., Greene T., Lypoldt J.K.,* Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):69-77. DOI: 10.2215/CJN.02340607.
 42. *Bowry S.K., Canaud B.* Achieving high convective volumes in on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 1:23-8. doi: 10.1159/000346379.
 43. *Mandolfo S., Borlandelli S., Imbasciati E.* Pilot study to assess increased dialysis efficiency in patients with limited blood flow rates due to vascular access problems. *Hemodial Int*. 2008 Jan;12(1):55-61. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00241.x.
 44. *Canaud B., Chenine L., Renaud S. et al.* Optimal therapeutic conditions for online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2011;168:28-38. doi: 10.1159/000321742.

45. *Spalding E.M., Pandya P., Farrington K.* Effect of high haematocrit on the efficiency of high-flux dialysis therapies. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(2):c86-92. doi: 10.1159/000153778.
46. *Ward R.A.* Blood flow rate: an important determinant of urea clearance and delivered Kt/V. *Adv Ren Replace Ther.* 1999 Jan;6(1):75-9.
47. *Ward R.A.* Do clinical outcomes in chronic hemodialysis depend on the choice of a dialyzer? *Semin Dial.* 2011 Jan-Feb;24(1):65-71. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00807.x.
48. *Davenport A., Peters S.A., Bots M.L. et al.* Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int.* 2016 Jan;89(1):193-9. doi: 10.1038/ki.2015.264.
49. *Peters S.A., Bots M.L., Canaud B. et al.* Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jun;31(6):978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349.
50. *Švára F., Lopot F., Valkovský I. et al.* Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration. *ASAIO J.* 2016 Mar-Apr;62(2):176-81. doi: 10.1097/MAT.0000000000000313.
51. *Nubé M.J., Peters S.A.E., Blankestijn P.J. et al.* Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):548-555. doi: 10.1093/ndt/gfw381.
52. *Davenport A., Peters S.A., Bots M.L. et al.* Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int.* 2016 Jan;89(1):193-9. doi: 10.1038/ki.2015.264.
53. *Davenport A.* Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by Postdilution Online Hemodiafiltration. *Artif Organs.* 2016 Dec;40(12):1121-1127. doi: 10.1111/aor.12709.
54. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014 Mar;27(2):119-27.
55. *Nistor I., Palmer S.C., Craig J.C. et al.* Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun;63(6):954-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.004.
56. *Susantitaphong P., Siribamrungwong M., Jaber BL.* Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28(11):2859-74. doi: 10.1093/ndt/gft396.
57. *Canaud B., Barbieri C., Marcelli D. et al.* Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1108-16. doi: 10.1038/ki.2015.139.
58. *Locatelli F., Manzoni C., Del Vecchio L. et al.* Management of anemia by convective treatments. *Contrib Nephrol.* 2011;168:162-172. doi: 10.1159/000321757.
59. *Siriopol D., Canaud B., Stuard S. et al.* New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Feb;30(2):294-301. doi: 10.1093/ndt/gfu347.
60. *Karaboyas A., Zee J., Brunelli S.M. et al.* Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2017 Feb;69(2):266-277. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.015.
61. *Locatelli F., Mastrangelo F., Redaelli B. et al.* Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.* 1996 Oct;50(4):1293-302.
62. *Canaud BM, Jausson I, Cristol JP.* Clinical tolerance of online HDF and impact on morbidity and cardiovascular risk factors in ESRD patients of 65 and more years old. Project supported by a French National Grant from Health Ministry (PHRC national), 2004
63. *Odudu A., Eldehmi M.T., McCann G.P. et al.* Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug 7;10(8):1408-17. doi: 10.2215/CJN.00200115.
64. *Hsu H.J., Yen C.H., Hsu K.H. et al.* Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2457-64. doi: 10.1093/ndt/gfr615.
65. *Mercadal L., Franck J.E., Metzger M. et al.* Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016 Aug;68(2):247-255. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.016.
66. *Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47
67. *Scialla J.J., Xie H., Rahman M. et al.* Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb;25(2):349-60. doi: 10.1681/ASN.2013050465.
68. *Seiler S., Rogacev K.S., Roth H.J. et al.* Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun 6;9(6):1049-58. doi: 10.2215/CJN.07870713.
69. *Krieter D.H., Hackl A., Rodriguez A. et al.* Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jan;25(1):212-8. doi: 10.1093/ndt/gfp437.
70. *Meert N., Eloot S., Waterloos M.A. et al.* Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):562-70. doi: 10.1093/ndt/gfn522.
71. *Masakane I., Kikuchi K., Kawanishi H.* Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2017;189:17-23. DOI: 10.1159/000450635
72. *Belmouaz M., Dioliz J., Bauwens M. et al.* Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol.* 2018 Jan;89 (2018)(1):50-56. doi: 10.5414/CN109133.
73. *See E.J., Hedley J., Agar J.W.M. et al.* Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):326-338. doi: 10.1093/ndt/gfy209.

74. Mac K., Hedley J., Kelly P.J. *et al.* Effect of centre- and patient-related factors on uptake of haemodiafiltration in Australia and New Zealand: A cohort study using ANZDATA. *Nephrology* (Carlton). 2019 Mar 5. doi: 10.1111/nep.13574.

75. Ronco C. The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44(2):I-VIII. doi: 10.1159/000476012.

76. Ronco C, La Manna G. Expanded hemodialysis: a new therapy for a new class of membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-133. doi: 10.1159/000468959.

77. Klingel R, Abrenholz P, Schwarting A, Röckel A. Enhanced functional performance characteristics of a new polysulfone membrane for high-flux hemodialysis. *Blood Purif* 2002;20(4):325-33. doi: 10.1159/000063099

78. Grillo P., Bonforte G., Bagaretty I., Scanziani R. *et al.* Haemo-diafiltration with substitution of fluid prepared on line decreases rHuEPO consumption. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14; A207.

79. Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20(4):357-63. doi: 10.1159/000063104

Дата получения статьи: 17.09.2020

Дата принятия к печати: 02.02.2021

Submitted: 17.09.2020

Accepted: 02.02.2021