

Инновации в гемодиализе

А.Ш. Румянцев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова", 197022, ул. Льва Толстого 6/8, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", 199106, 21 линия ВО 8а, Санкт-Петербург, Россия

Innovation in hemodialysis

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State medical university, Department of Propaedeutics of Internal Disease, 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, Russia

² Saint Petersburg State university, Department of Faculty Therapy, 199106, Saint-Petersburg, V.O., 21st line 8a, Saint Petersburg, Russia

Ключевые слова: расширенный диализ, высокопоточные мембраны, диализаторы со средней точкой отсечения, уремические токсины

Резюме

В обновлении клинических рекомендаций по адекватности диализа,готавливаемых Международным обществом нефрологов, основные приоритеты отданы четырем главным темам: выбор модальности диализа, условия и сроки старта, сосудистый доступ, адекватность гемодиализа с акцентом на коррекцию водного баланса и времени диализа. Негативных сценариев развития этих тем в Европе удалось избежать: выбор метода более открыт; ни ранний, ни поздний старт не были широким явлением; сосудистый доступ всегда удерживался во внимании; диализа короче четырех часов практически не было, а инструментальная оценка гидратации активно развивается. Интерес представляют новые подходы к интенсификации диализа, в первую очередь – в отношении выведения все более высокомолекулярных субстанций, относящихся к уремическим токсинам. Ограничением роста проницаемости создаваемых новых мембран служит необходимость исключить (или свести к минимуму) потери альбумина. Для удовлетворения этим требованиям 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). Такие мембраны эффективно удаляют вещества с молекулярным весом до 50 кДа, но так же надежно, как обычные высокопоточные мембраны, исключают существенные потери альбумина. Принципиально важным является то, что такая проницаемость мембран обеспечивает на протяжении диализатора сначала внутреннюю фильтрацию, а затем обратную фильтрацию (эквивалент замещающего раствора) с конвекционным объемом примерно в половину такового при гемодиализации на обычных диализных аппаратах и без отдельной системы подготовки и введения замещающего раствора. Тем самым, снижаются риски тромбирования системы и снижения диффузионного клиренса из-за гемоконцентрации в выходной части диализатора и контура до поступления замещающего раствора. Получены первые клинические подтверждения эффективности и безопасности такого решения, обозначаемого как расширенный диализ.

Abstract

In future update of clinical guidelines on dialysis adequacy prepared by the International Society of Nephrology, the main priorities are given to four topics: the choice of dialysis modality, conditions

Адрес для переписки: Румянцев Александр Шаликович
e-mail: rash.56@mail.ru

Corresponding author: Alexander Sh. Rumyantsev
e-mail: rash.56@mail.ru

at dialysis start, vascular access, adequacy of hemodialysis with an emphasis on correction of water balance and dialysis duration. In Europe negative scenarios for the development of these problems have been avoided: the choice of dialysis modality is more available; neither early nor late start is widespread; vascular access is always held in attention; dialysis shorter than four hours is not used, and instrumental hydration assessments are being actively developed. New approaches to the intensification of dialysis, first of all with regard to the elimination of more and more high-molecular substances related to uremic toxins are used. The limiting factor for an increase in permeability of new membranes is the necessity to exclude (at least minimize) the albumin loss. To meet these requirements, the membrane must have a high retention onset (substances with a lower molecular weight are retained by less than 10%) and a medium cut-off (less than 10% of a substance with a higher molecular weight is lost through the membrane). Such membranes effectively remove substances with molecular weight of up to 50 kD, but as reliably as conventional high-flux membranes, eliminate substantial losses of albumin. Fundamentally important is that such membrane permeability provides throughout the dialyzer length the internal filtration, and then back filtration (equivalent to the replacement solution) with a convection volume of about half that of hemodiafiltration with conventional dialysis machines and without a separate system for preparing and introducing the replacement solution. Thereby, the risks of thrombosis of the system and a decrease in the diffusive clearance due to the hemoconcentration in the output part of the dialyzer and the circuit before infusion of replacement solution is reduced. The first clinical evidence confirmed the efficacy and safety of such a solution defined as expander dialysis.

Key words: *expanded hemodialysis, high-flux membrane, medium cutoff membrane, uremic toxins*

Несмотря на прогресс последних десятилетий в различных областях лечения гемодиализом, нефрологическое сообщество остается неудовлетворенным его результатами. Международное общество нефрологов готовит обновление клинических рекомендаций по гемодиализу; его будущие контуры можно представить себе по материалам Согласительной конференции KDIGOⁱ – см недавний обзор [1]. Среди участников конференции преобладали исследователи из Северной Америки, что не могло не склонить внимание к проблемам самой крупной диализной популяции в мире. Четырьмя главными темами стали:

- выбор модальности диализа,
- условия и сроки старта,
- сосудистый доступ,
- адекватность гемодиализа с акцентом на приоритеты водного баланса и времени диализа.

Негативных сценариев развития этих тем в Европе удалось (в основном) избежать: выбор метода всегда был более открытым; ни слишком ранний, ни поздний старт не были широким явлением; приоритет создания безопасного сосудистого доступа всегда удерживался во внимании; практика диализа короче четырех часов, по сути, отсутствовала, а внедрение инструментальной оценки гидратации динамично набирает обороты. Неудивительно поэтому, что в подготовленном в 2018 году специальном приложении к журналу *Nephrology Dialysis Transplantation* (официальном журнале ERA-EDTA), озаглавленном "Расширенный диализ – от инноваций к клиническим исходам"ⁱⁱ, основное внимание уделено

интенсификации гемодиализа, построенном на современных инновациях, направленных на удаление уремических токсинов, потенциально играющих важную роль в ключевых диализных синдромах – воспалении, сосудистой кальцификации и другой сердечно-сосудистой патологии – определяющих судьбу современного диализного пациента [2].

Уремические токсины

Исторически уремиические токсины разделены на три группы: (1) низкомолекулярные водорастворимые, например, фосфаты, (2) средне-молекулярные, например, β_2 -микроглобулин и (3) связанные с белками, например, индоксил-сульфат. С 2003 года рабочей группой ERA-EDTA (EUTOX) формируется база данных уремиических токсинов (в настоящее время в ней – 130 веществ) с доступной информацией о каждом.ⁱⁱⁱ Из этих веществ 67 – низкомолекулярные с диапазоном кратности повышения при уремии от незначимого до 130 раз, 30 средне-молекулярных с кратностью повышения от нормы до 225 раз и 33 связанные с белками (большая часть из последних – с собственным молекулярным весом, МВ – не более 500 дальтон) с кратностью повышения от нормы до 339 раз. Только для 72 веществ найдены патологические ассоциации, чаще других – с сердечно-сосудистыми осложнениями (20 веществ). Только для 18 веществ эти связи найдены в более чем одном исследовании.

Известные уремиические токсины можно условно разделить на две группы. Первая – ранее известные вещества, по которым за последние годы получены дополнительные, в основном, экспериментальные

ⁱ KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription. January 25–28, 2018. Madrid, Spain; <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/> доступ 30.01.19

ⁱⁱ Expanded hemodialysis: translating innovation to clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii1-iii58. https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_3

ⁱⁱⁱ ERA-EDTA EUTOX group <http://www.uremic-toxins.org> (доступ 20.12.2018)

Таблица 1 | Table 1

Средне-молекулярные соединения, в отношении которых подтверждена связь с воспалением и сердечно-сосудистой патологией (таблица составлена по [8])

Medium-molecular compounds, in respect of which the link with inflammation and cardiovascular pathology is confirmed (the table is compiled according to [8])

молекула	МВ, кДа	биологическая роль в физиологических условиях	кратность повышения при ХПН
цитокины			
интерлейкины IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНО- α	18-28	провоспалительная	2-5
белки			
растворимый рецептор ФНО-1 и -2	17-30	ограничивает активность ФНО- α	3-10
пентраксин-3	40	активация комплемента, активность макрофагов	2-7
YKL-40 (CHI3L1)	40	локальный воспалительный ответ	2-5
β -следовой протеин	26	активирует простаноиды	>35
фактор комплемента D	24	альтернативный путь	4-17
адипокины			
адипонектин	30	регуляция глюкозы и окисления жирных кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангиогенез и пролиферация эндотелия	3-6
лептин	16	регуляция аппетита и запасов энергии	3-4
факторы роста			
сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	34	пролиферация эндотелия, миграция и дифференциация	2
FGF-2	18	ангиогенез	5-20
FGF-23	32	обмен фосфатов	>200
гормоны и другие			
пролактин	23	разнообразная	2-4
конечные продукты гликирования	<1-70	неизвестна	2-20

ФНО – фактор некроза опухоли, FGF – фактор роста фибробластов

данные по возможным механизмам их вовлечения в патологические процессы. Другая быстро растущая группа веществ – выявляемые современными методами протеомики (шире – метаболомики) полипептиды и другие вещества, отсутствующие (или присутствующие в незначительных концентрациях) у здоровых лиц. Демонстрация этого различия должна сопровождаться подтверждением эффекта токсичности этого вещества и этой концентрации [3]. Для небольшого числа соединений получены достаточные подтверждения. Например, триметиламин-N-оксид с МВ=75 Да, имея всего 2,5 кратное превышение нормальной концентрации, связан с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии (опосредованным воспалительными и протромботическим изменениями) [4]. Это вещество кишечного происхождения, и снижение его концентрации можно достичь не только интенсификацией диализа, но и снижением продукции при помощи пре- и пробиотиков. Повышение концентрации связывали с риском сердечно-сосудистых осложнений в проспективном наблюдении и в преддиализной популяции [5]. Индол-сульфат с МВ=212 Да связан с белком, повышается при ХПН более чем в 60 раз и обладает прокоагулянтной активностью [6], точка приложения которой открывает возможности создания и использования антитром-

ботических препаратов. Риски тромбоза при высоких концентрациях индолов относятся и к тромбозам артериовенозной фистулы [7].

Некоторые из этих соединений имеют подтвержденную или предполагаемую связь с риском сердечно-сосудистых осложнений, и их удаление становится все шире принимаемой целью интенсификации диализа (см. Таблица 1, Рисунок 1, составлены по материалам обзора Wolley et al. [8]).

IL- β реализует свое влияние через провоспалительный компонент атерогенеза и связан с развитием гипертрофии левого желудочка, IL-18 ассоциируется с кальцификацией коронарных артерий, а IL-6 участвует в локальной активации свертывающей системы крови и формировании пристеночных тромбов. Негативная роль ФНО при ХПН так же разнообразна, как и его биологические эффекты в физиологических условиях: провоцирует формирование гипертрофии левого желудочка, фиброза и дисфункции миокарда, активирует факторы коагуляции, дифференциации и миграции гладкомышечных клеток сосудов. Направленные в норме на сдерживание активности ФНО растворимые рецепторы к ФНО при ХПН могут увеличивать срок его полужизни, потенцируя провоспалительную и ангиогенную активность. Пентраксин-3 как реактант острой фазы отличается от других тем, что синтезируется

и действует локально в зоне атеросклеротического поражения, способствуя его прогрессированию. Высокий уровень адипонектина в общей популяции связан с лучшим прогнозом по сердечно-сосудистой патологии и метаболическим нарушениям, но при ХПН такая связь нарушается, перекрываясь, возможно, эффектами воспаления и БЭН. В отличие от него лептин имеет доказанное негативное влияние, вызывая нарушения вазодилатации, стимулируя выделение эндотелина и дисрегуляцию синтеза оксида азота. Самый крупный из известных среднемолекулярных токсинов – висфатин (52 кДа) – способствует росту сосудистых гладкомышечных клеток, препятствует апоптозу макрофагов и усиливает повреждение эндотелия. Высокий уровень циркулирующего висфатина ассоциируется с нестабильностью атеросклеротических бляшек [8].

Семейство факторов роста имеет множество пересекающихся влияний, и не всегда связи, выявленные в общей популяции, воспроизводятся у диализных пациентов и наоборот. В целом речь идет о широкой стимуляции пролиферации и дифференциации клеток. FGF2 участвует в процессах развития гипер-

трофии миокарда, обеспечивая паракринную связь между сердечными фибробластами и кардиомиоцитами. В эксперименте показано прямое влияние FGF23 на гипертрофию миокарда, а наблюдательные клинические исследования подтверждают распространяемость этого вывода на диализную популяцию. Фактор комплемента D – ключевой регулятор пути активации комплемента по альтернативному пути, что вносит свой вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Провоспалительную роль за счет адгезии мононуклеаров к эндотелию играет и пролактин, что продемонстрировано в эксперименте и подтверждено клиническими ассоциациями. Конечные продукты гликирования представлены широким рядом соединений с различным МВ, но самыми типичными для гемодиализных пациентов являются фракции около 70 и 14 кДа. Их накопление способствует структурным повреждениям сосудов и является предиктором сердечно-сосудистой летальности у диализных пациентов [8].

B₂-МГ (белок с МВ 11800 Да) с биологической точки зрения является компонентом главной системы гистосовместимости, но известен он стал со времени

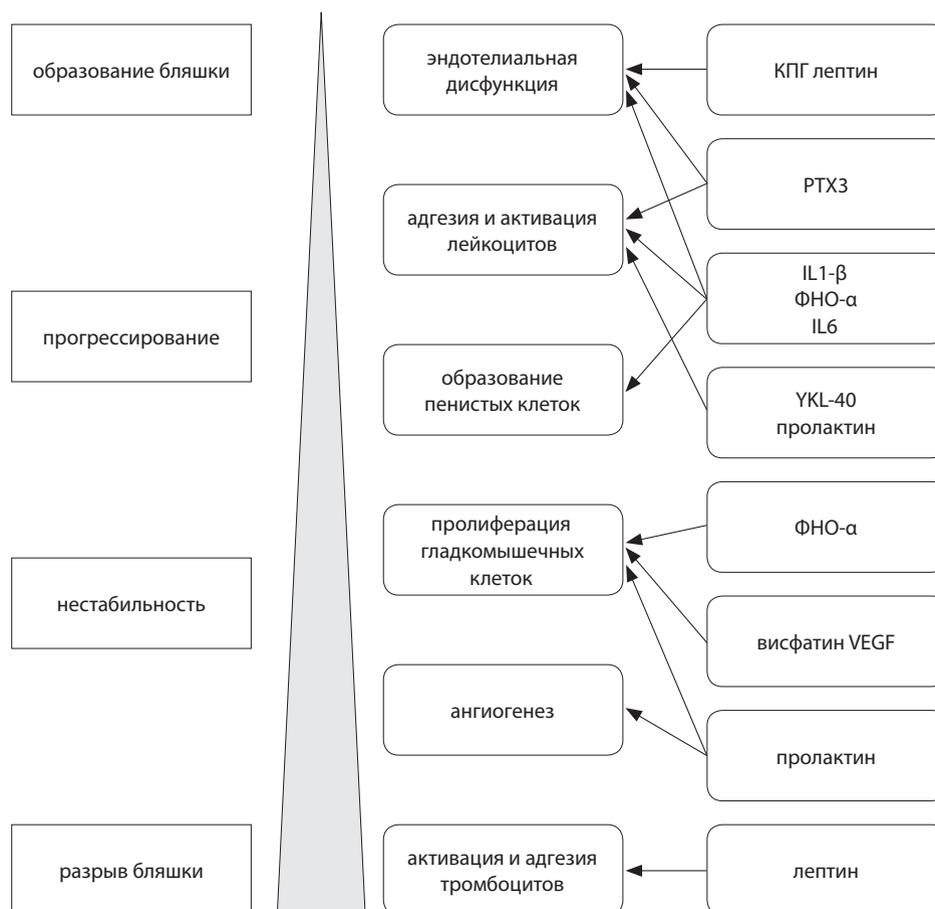


Рис. 1. Этапы развития атеросклеротической бляшки, патогенетические механизмы и биологически активные вещества, ускоряющие атерогенез, которые относятся к средне-молекулярным веществам (см. обозначения в Таблице 1).

Fig. 1. The stages of atherosclerotic plaque development and promoting biological substances referred to middle molecular weight toxins.

(конец 1980-х), когда с его накоплением связали развитие диализного амилоидоза [9], клинически проявляющегося в виде синдрома карпального туннеля, где отложения амилоида препятствуют свободному перемещению сухожилий. Со времен публикации результатов NEMO Study [10] и Японского Когортного исследования [11] β_2 -МГ получил и главный атрибут уремического токсина – связь с твердыми исходными: уровни ниже 27,5 мг/л и 32,2 мг/л, соответственно, были связаны в этих двух крупных исследованиях с лучшей выживаемостью. В японских клинических рекомендациях (2015 год [12]) установлен целевой преддиализный уровень β_2 -МГ (<30 мг/л, "по возможности, <25 мг/л"), хотя скорее, оптимальным критерием (и характеристикой диализатора) была бы доля снижения за сеанс диализа, которая для высокопоточных диализаторов 50-60%, для диализаторов со средним уровнем отсечения – около 70%, а для высокоэффективной ГДФ – 80-85% [13].

Некоторые соединения среднего МВ могут представлять интерес не из-за того, что они являются уремическими токсинами, а благодаря доступности рутинного определения в лаборатории. Белок α_1 -микроглобулин (МВ≈33 кДа) в моче определяют для оценки тяжести тубулоинтерстициального фиброза. В то же время, близость его по МВ к FGF23 (32 кДа), IL-1 β (32 кДа), и ФНО- α (26 кДа) делает его привлекательным суррогатом для оценки удаления среднемолекулярных веществ [13].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов (25 кДа для мономеров) относят к уремическим токсинам, поскольку они не только имеют повышенный уровень при ХПН, но и ухудшают функцию лейкоцитов. Диализаторы со средним уровнем отсечения (см. ниже) способны удалять легкие цепи Ig в отличие от стандартных высокопоточного ГД и ГДФ [29].

Паратгормон (9225 Да) и FGF23 (33 кДа) – важнейшие участники МКН-ХБП и по МВ могли бы относиться к уремическим токсинам, но FGF23 в их список не включен, поскольку его (как и паратгормона) концентрации несравненно больше зависят от уровней фосфата, кальция и от терапевтических вмешательств, чем от их выведения диализом. Поэтому хотя исторически паратгормон и называли главным кандидатом на статус уремического токсина в те времена, когда его уровень оценивался по частично неактивному С-концевому фрагменту (действительно зависимому во многом от выведения), в настоящее время целевых параметров выведения этих гормонов не устанавливается.

Несмотря на противоречивые данные некоторых исследований, недавний систематический обзор подтвердил токсичность самых известных связанных с белками уремических токсинов Р-крезол-сульфата и индоксил-сульфата [14], и они заняли место в списке шести наиболее подтвержденных экспериментально и клинически уремических токсинов, связанных с белками [15]. Отличием этих

веществ от других уремических токсинов является дополнительная возможность понижать их уровень помимо интенсификации диализа и сохранения остаточной функции почек: стремиться к снижению их генерации в кишечнике терапией про- и пребиотиками [16].

Среди наиболее значимых уремических токсинов выделяют три водорастворимых (асимметричный диметиларгинин, триметиламин-N-оксид и мочевую кислоту), шесть связанных с белками веществ – конечные продукты гликирования, р-крезол, индоксил-сульфат, индолуксусная кислота, кинуренины, фенилуксусная кислота) и три среднемолекулярных вещества (β_2 -микроглобулин, грелин, паратгормон). В целом, больше экспериментальных данных накоплено в отношении связанных с белками веществ, но половина из них не имеют подтверждения токсичности в клинике, несмотря на убедительные экспериментальные данные. Вырисовывается скорее комплексная патология, где множественные факторы вносят вклад в развитие мультисистемных осложнений, и складывается представление, что нет смысла стремиться к понижению концентрации какого-то одного вещества [15].

Эволюция способов выведения уремических токсинов

Диализ хорошо удаляет низкомолекулярные уремические токсины, не связанные с белками, и маркером такого удаления за отсутствием лучшей альтернативы много десятилетий является клиренс мочевины, ставший (в форме Kt/V) стандартной оценкой дозы диализа. Проблемой является то, что клиренс и кинетика мочевины не отражает клиренсов и кинетики других молекул и фактически используется в настоящее время только в качестве гарантии исключения очевидного недодиализа (Kt/V<1,2), поскольку в специально спланированных экспериментах никогда не было показано, что повышение дозы диализа выше этого уровня обеспечивает улучшение клинических исходов [1]. Требуется просто исключить из практики возможность проводить диализ с меньшей обеспеченной дозой. Лучшие исходы при большей *средней* дозе диализа в эпидемиологических наблюдательных исследованиях объясняются именно уменьшением доли пациентов с низкой дозой диализа. Все это порождает пессимистические настроения в отношении возможности дозировать диализ вообще: "Dialysis cannot be dosed" [17].

Известно, что в отсутствие существенной остаточной функции почек трехразовый режим четырехчасового диализа в неделю является минимальным [1]. Существенное увеличение частоты и длительности сеансов, в целом, связаны с улучшением выживаемости, хотя результаты и не вполне однозначны, а у пациентов старше 80 лет едва не оказалось досто-

Таблица 2 | Table 2

Современная классификация мембран
Contemporary membranes classification

Категория	КУФ (мл/час) ммHg/м ²)	β ₂ -микроглобулин		Альбумин	
		клиренс (мл/мин)	коэф. просеивания	потери за сеанс (г)	коэф. просеивания
низкопоточные	<12	<10	-	0	0
высокопоточные	14-40	20-80	<0,7-0,8	<0,5	<0,01
со средней точкой отсечения	40-60	>80	0,99	2-4	<0,01
белок-теряющие	>40	>80	0,9-1,0	2-6	0,01-0,03
с высокой точкой отсечения	40-60		1,0	9-23	<0,2

верным повышением риска смерти (ОР=1,10; 95%ДИ 0,99-1,20) [18], хотя распространенность этого вывода на общую популяцию неочевидна, поскольку результат получен в специфической популяции ветеранов армии США. Кроме того, лишь в небольшом числе исследований анализируются возможности удлинения недельного времени диализа в отношении выведения уремических токсинов: если 6-8-часовым диализом (но не 4-часовой ГДФ) выведение (например) β₂-МГ увеличивается, то значимого увеличения выведения p-крезола и индол-сульфата не наблюдают (см. обзор [13]).

Уже в ранние годы становления гемодиализа как метода лечения ХПН стало ясно, что выведение низкомолекулярных уремических токсинов не решает всех клинических проблем, а пациенты на перитонеальном диализе с более высокими рутинными показателями азотемии демонстрируют не худшую, а для полинейропатии – лучшую коррекцию уремических синдромов. Последнее наблюдение было объяснено более высокой проницаемостью перитонеальной мембраны, чем у низкопоточных целлюлозных мембран, использовавшихся в то время. Эти и другие наблюдения легли в основу гипотезы "средних молекул" [19]. Хроматографические исследования подтвердили наличие в крови пациентов с ХПН пептидов и других веществ в диапазоне МВ 1000-2000 Да, отсутствующих у здоровых лиц [20]. Тем не менее, отсутствие доступных способов идентификации этих веществ и убедительной связи с клинически значимыми осложнениями препятствовало разработке и производству более высокопоточных диализных мембран. Ситуация изменилась, когда актуальную в те годы проблему диализного амилоидоза убедительно связали с накоплением β₂-МГ (белок с МВ 11800 Да) [9] – (см. выше). Развитие аналитических методов в биохимии позволили в последующие годы идентифицировать широкий спектр средних молекул с МВ до 40 кДа, некоторые из них удалось связать с конкретными аспектами уремической токсичности (см. обзор Storr M [21]). Накапливаются свидетельства, что уремическими токсинами окажутся и белки,

приближающиеся по МВ к альбумину, а их удаление потребует приближение диализных мембран по свойствам к почечному фильтру.

Действительно, удалять более крупные или связанные с белками молекулы диализом значительно труднее. В развитии диализных технологий целью определялось увеличение клиренса средне-молекулярных соединений с МВ до 15 кДа (таких как β₂-МГ) при исключении потерь альбумина с МВ в 66 кДа. Гемодиафильтрация (ГДФ) отодвинула эту границу к 25 кДа, а современные поиски идут в области подтверждения клинических преимуществ так называемых мембран со "средней точкой отсечения" ("medium cut-off"), эффективно удаляющих вещества с МВ до 50 кДа, но по-прежнему исключая существенные потери альбумина [22].

Современная классификация диализных мембран (в отношении проницаемости) может быть представлена следующим образом (по Storr M [21]) – Таблица 2, Рисунок 2 – хотя установившейся её назвать нельзя: появление новых высокопроницаемых мембран сопровождалось различными описаниями: со средней и высокой точкой отсечения, белок-теряющие, супер-поточные, супер-высокопоточные и другие термины.

Исходные гипотезы из наблюдательных исследований о преимуществах высокопоточных мембран предполагалось подтвердить в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): Hemodialysis (HEMO) Study [США] и Membrane Permeability Outcome (MPO) Study (Европа). Ни в одном из них в первичном анализе не было получено свидетельств преимущества высокопоточных мембран, хотя в отдельных подгруппах в *post hoc* анализе различия все же были продемонстрированы.

Дальнейшим направлением поиска естественно стала ГДФ, также имевшая в наблюдательных исследованиях преимущества перед ГД. Однако в серии из четырех крупных РКИ (одно, завершившееся в 2014 году^{iv}, было опубликовано значительно позже

^{iv} Tolerance of "on Line" Hemodiafiltration in Chronic Renal Failure Patients (on-line-HDF): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01327391>. Доступ

[23]) только в одном преимуществе были подтверждены в первичном анализе (см. обзор [24]). При этом в объединенном анализе этих РКИ преимущество в снижении смертности (общей и сердечно-сосудистой) при гемодиализации в режиме пост-дилюции было получено только при конвекционных объемах выше 23 литров [25]. Аналогично, в режиме пре-дилюции (применявшейся преимущественно в Японии) выживаемость была выше только при конвекционных объемах выше 40 литров [26], а оптимальный результат при анализе выживаемости в сопоставленных группах был связан с конвекционным объемом в 50 литров [27].

В то же время, достижение таких конвекционных объемов в режиме пост-дилюции не всегда возможно или связано с рисками тромбирования и ухудшения диффузионных свойств диализатора при невозможности достичь достаточно высокой скорости кровотока. Рационально ограничивать фильтрационную фракцию 25%, что предполагает в 4-часовом сеансе гемодиализации кровотока по контуру около 400 мл/мин. Искусственное поддержание этой величины (при ограниченных возможностях сосудистого доступа) может приводить к рециркуляции по сосудистому доступу, снижающую эффективность как диффузионного, так и конвекционного компонента гемодиализации [28]. Стоит отметить, что авторами первого РКИ по ГДФ (CONTRAST) в 2013 году было запланировано исследование для подтверждения достижимости целевых конвекционных объемов у большинства пациентов (CONTRAST-II), однако после его завершения в 2015 году (по данным сайта clinicaltrials.gov) результатов к марту 2019 не опубликовано.^v

Ограниченные свидетельства преимуществ гемодиализации, неуверенность в возможности достичь целевых значений по конвекционному объему вместе с дополнительными расходами на проведение ГДФ стимулировали поиск возможностей интенсификации удаления среднемолекулярных веществ конвекционной технологией в рамках сеанса гемодиализа.

Одновременно со смещением интереса от удаления среднемолекулярных веществ с МВ до 15 кДа к удалению низкомолекулярных протеинов (low-molecular-weight protein – LMWP) происходили изменения в классификации диализаторов в терминах клиренсов среднемолекулярных веществ. Например, если ранее в Японии диализаторы (и, соответственно, размер оплаты за сеанс) разделялись по пяти типам в зависимости от клиренса β_2 -МГ (с границами 10, 30, 50 и 70 мл/мин), то с 2016 года первые четыре типа были объединены в один (<70 мл/мин, поскольку первые три типа использовались только

в 6% случаев) и каждая из новых категорий разделена по коэффициенту просеивания для альбумина <0,03 и $\geq 0,03$.

Стандартные высокопоточные мембраны обеспечивают лишь минимальные клиренсы крупных среднемолекулярных соединений. Например, клиренс фактора D комплемента составил менее 2 мл/мин [29]. Конвекционный перенос в рамках ГДФ демонстрирует несомненно лучшее удаление β_2 -МГ в сравнении с низкопоточным диализом, но сравнение ГДФ с высокопоточным диализом – не так убедительно [30]. Перенос из опыта острого диализа практики использования гемофильтров с высоким порогом отсека привел к неприемлемо большим потерям альбумина. Современное производство диализаторов ориентировано на сужение ширины распределения размеров пор, что позволяет увеличить долю пор достаточно больших размеров для удаления крупных среднемолекулярных токсинов, но не допустить наличия пор, пропускающих альбумин. Такие диализаторы дают в сравнении со стандартными высокопоточными увеличение клиренса, например, комплемента с 2 до 26-36 мл/мин, а доля снижения YKL-40 (40 кДа) за сеанс увеличилась с 19% до 61-71% [29].

Альбумин – незаменимый элемент поддержания онкотического давления в крови, важнейший транспортер водонерастворимых веществ. В условиях уремии его связывающая способность и трехмерная структура нарушается за счет взаимодействия с уремическими токсинами, продуктами воспалительного или оксидативного стресса, карбомилирования или гликирования в уремической плазме крови [31]. Если мы стремимся к максимальному удалению низкомолекулярных белков и других крупных уремических токсинов, практически неизбежным становятся существенные потери альбумина в диализат. В недавнем мета-анализе крупнейших рандомизированных исследований по ГДФ было показано, что улучшение выживаемости и нутриционного статуса при конвекционной терапии в то же время сопровождается более низкими уровнями альбумина, чем на гемодиализе [32]. Во всех этих исследованиях использовались похожие диализаторы, через которые теряется за сеанс до 4 граммов альбумина [33], что можно считать, таким образом, относительно безопасным уровнем в отсутствие выраженного воспаления, когда пациенты способны ответить на такую потерю активацией синтеза альбумина печенью. В то же время, имеется ряд свидетельств, что потеря >20 г/неделю неизбежно сопровождается прогрессирующим снижением уровня альбумина у большинства пациентов [34].

Диализные мембраны со способностью абсорбировать белки также рассматривались как еще одна возможность увеличить выведение среднемолекулярных веществ. Протеин-сорбирующие мембраны имеют лучшие показатели биосовместимо-

01.03.2019

v CONTRAST-II: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration? <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01877499>; Доступ 01.03.2019

сти, способны дополнительно сорбировать β_2 -МГ, свободные легкие цепи, медиаторы воспаления, ряд связанных с белками уремиических токсинов (см. обзор [13]). Недавние исследования в области протеомики продемонстрировали, что мембраны из различных материалов обладают существенно различающимися протеин-сорбирующими свойствами, включая различный состав сорбируемых белков [35]. Важно понимать, что помимо накопления "уремических" (нагруженных уремиическими токсинами) белков при уремии происходит также модификация нормальных белков (окисление, протеолиз, карбомилирование и т.д.), а также истощение важных для гомеостаза функциональных белков с рисками нарушения протеин-опосредованной активации биохимических каскадов.

Недавно Ronco С. [36] предложил разделять диализаторы по кривой коэффициентов просеивания в зависимости от МВ. Используются, главным образом, два термина:

- retention onset (RO) – "порог задержки", когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,9 и
- cutoff (CO) – "точка отсечения", когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,1.

Для β_2 -МГ мембраны с высоким порогом задержки имеют коэффициент просеивания $>0,9$, поэтому β_2 -МГ при помощи этих мембран диффузией выводится. Коэффициент просеивания для альбумина $>0,1$, то есть на этих мембранах происходит некоторая потеря альбумина. Недавно было показано, что мембраны со средней точкой отсечения способны удалять более крупные низкомолекулярные белки (в частности, свободные лямбда-цепи) в сравнении с обычным высокопоточным диализом и высокообъемной ГДФ [29]. Сопоставления летальности с удалением среднелекулярных соединений в этих исследованиях проведено не было.

"Святым Граалем" для разработчиков и производителей диализных мембран является максимально возможное приближение их свойств к свойствам почечного фильтра, четко разделяющего среднемолекулярные и более крупные белки как альбумин. Двухпоровая модель описывает в гломерулярном фильтре преимущественно однотипные поры радиусом $36,6 \text{ \AA}$ [37].

Традиционная модель массового производства мембран предполагает осаждение полимеров из раствора после экструзии основы мембраны из фильеры (наконечника), что приводит к созданию мембран со случайной структурой пор и с широкой полосой распределения размеров пор. Существование, в том числе, больших пор не позволяет обеспечить задержку крупных молекул, что формирует высокую точку отсечения. Для исключения потерь крупных веществ средний размер пор устанавливается производственными параметрами на величину, которая

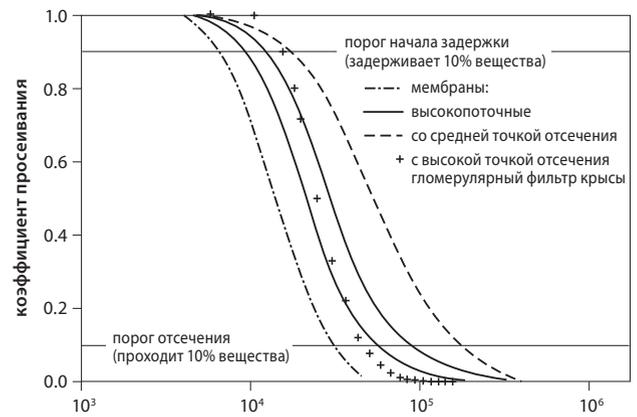


Рис. 2. Характеристики мембраны со средней точкой отсечения в сравнении со стандартными высокопоточными мембранами, мембранами с высокой точкой отсечения и почечным фильтром (схема построена по данным обзора Storr M [21]).

Fig. 2. The features of membrane with medium cutoff in comparison with standard high-flux membranes, high cutoff membranes and glomerular filter (the chart is built according to Storr M [21] data).

ниже, чем размер "целевых" молекул, что приводит к неизбежному снижению их клиренса.

В последние годы предприняты значительные усилия для разработки мембран с высокой порозностью, но узкой полосой распределения размеров пор. Тщательный контроль за составом полимера, различные добавки полиэлектролитов, полиамфолитов и неорганических ионов в фазе формирования мембраны, а также модификации процесса сушки и стерилизации привели к существенной унификации размеров пор [38]. Это позволило увеличить размер большинства пор при одновременном исключении значимой потери таких важных белков, как альбумин. Кривые коэффициентов просеивания в зависимости от МВ тестового вещества в эксперименте (макромолекулярные полисахариды, имеющие широкий диапазон МВ) демонстрируют, что мембраны со средней точкой отсечения по своим характеристикам ближе к почечному фильтру, чем высокопоточные мембраны (Рис. 2). Узкая полоса распределения размеров пор позволила поднять порог начала задержки при практическом отсутствии превышения порога отсечения уровня почечного фильтра. Для мембран с высокой точкой отсечения порог начала задержки отодвинут даже выше уровня почечного фильтра, но это сопровождается неприемлемым увеличением потери альбумина [21].

Мембраны со средней точкой отсечения обеспечивают коэффициент просеивания 0,9 для веществ с МВ до 10 кДа (и даже несколько выше), в то время как коэффициент просеивания не опускается ниже 0,1 почти вплоть до МВ альбумина (но не достигая его!); сохраняется высокая проницаемость для веществ с МВ до 45 кДа при низкой потере альбумина.

Помимо акцента на коэффициент просеивания, в фокусе внимания разработчиков диализных

мембран находится диаметр и толщина стенки капилляров. С одной стороны, диффузионный компонент транспорта определяется, в том числе расстоянием, которое проходит диффундирующее вещество. С другой стороны, эти размеры значимо влияют и на конвекционный транспорт в ходе гемодиализа в отличие от гемофильтрации, где значимыми факторами являются только объем фильтрации и коэффициент просеивания.

В ходе сеанса гемодиализа в высокопоточном диализаторе все время происходит внутренняя фильтрация. Поскольку насос крови стоит в аппаратах перед диализатором, давление крови на входе диализатора (артериальный конец) выше, чем на выходе (венозный конец), поскольку сектор крови – внутреннее пространство капилляров – обладает гидростатическим сопротивлением, так называемое осевое сопротивление). Диализирующий раствор течет противотоком от венозного конца диализатора к артериальному, и пространство внутри корпуса диализатора – сектор диализирующего раствора – также обладает определенным гидравлическим сопротивлением (хоть и небольшим) (Рис. 3А). В результате при использовании диализаторов с высокими коэффициентами ультрафильтрации в артериальном конце диализатора создается положительный градиент давления между секторами крови и диализирующего раствора, а в венозном конце – отрицательный (Рис. 3В); в артериальном конце происходит фильтрация – конвекционный перенос веществ вместе

с водой из крови в диализат, а в венозном конце диализатора – обратная фильтрация практически в том же объеме (за вычетом скорости чистой ультрафильтрации – $\approx 2-3$ л за сеанс – 8-12 мл/мин). Следует отметить, что поскольку обратная фильтрация происходит в венозном конце диализатора, куда поступает чистый диализирующий раствор, обратного переноса поступивших в диализат уремических токсинов практически не происходит.

Тем не менее, наличие обратной фильтрации следует учитывать с точки зрения риска контаминации диализирующего раствора бактериальными токсинами и другими веществами. Хотя прямого поступления замещающего раствора в кровь, как при гемодиализации, не происходит, и оборудование ничем не отличается от стандартного диализа, к диализирующему раствору целесообразно применять те же требования, как при гемодиализации. Дополнительной защитой могут служить сорбционные свойства некоторых мембран. Значимость именно абсорбции эндотоксинов на мембранах подтверждается одинаковой степенью их элиминации в эксперименте в линейке диализаторов от низкопоточных до диализаторов с высокой точкой отсечения [39].

При заданных скоростях кровотока и потока диализирующего раствора соотношение конвекционного и диффузионного транспорта зависит от характеристики капилляра – соотношения осевого сопротивления к радиальному сопротивлению

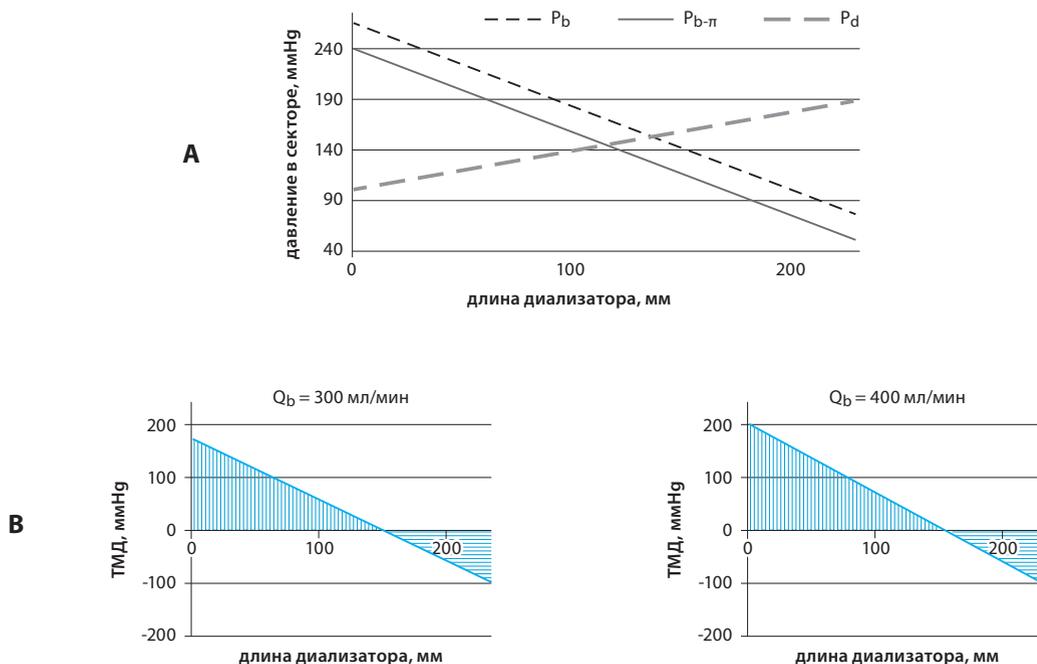


Рис. 3. А. Графики гидростатического давления в контуре крови (P_b) и диализата (P_d) по длине диализатора. В. Трансмембранное давление в диализаторе со средней точкой отсечения по длине диализатора.

Fig. 3. А. The graphs of hydrostatic pressure in blood and dialysate compartments by dialyzer length. В. Transmembrane pressure in medium cutoff dialyzer by dialyzer length.

(гидравлической проницаемости мембраны). Осевое сопротивление пропорционально длине капилляра и обратно пропорционально четвертой (!) степени внутреннего диаметра волокна.

Риск развития гемолиза с ростом гидравлического сопротивления и трансмембранного градиента давления ограничивает возможности уменьшения внутреннего диаметра капилляра. Дизайн новых мембран оптимизирует соотношение длина/диаметр капилляра для безопасного увеличения проксимальной фильтрации и дистальной обратной фильтрации, повышая тем самым конвекционный перенос крупных молекул. Прямое измерение внутренней фильтрации радиоизотопным методом дало результат около 50 мл/мин [40], что сопоставимо с целевыми показателями конвекционного объема при гемодиализации [24, 41]. Более того, если сравнивать не просто конвекционные объемы (то есть, объемы прокаченной воды), а конвекционные клиренсы за сеанс (то есть объемы удаленных веществ), сопоставление гемодиализации на стандартном высокопоточном диализаторе и гемодиализа на диализаторе со средней точкой отсечения будет в пользу последнего. Конвекционный клиренс определяется как произведение конвекционного объема на коэффициент просеивания. При целевом конвекционном объеме ГДФ в 23 литра и коэффициенте просеивания для β_2 -МГ в 0,5 для стандартного гемодифльтра клиренс за сеанс составит 11,5 литров. При кровотоке в 300 мл/мин, внутренней фильтрации 56 мл/мин и коэффициенте просеивания 0,9 для диализатора со средней точкой отсечения конвекционный объем составит 13 440 мл, а клиренс за сеанс – 12,1 л (расчеты Ronco C. [43]).

Расширенный гемодиализ

Такой подход лег в основу предложения добавить в номенклатуру диализных методов понятие расширенного (expanded) диализа – HDx [43, 44]. Метод определен как гемодиализ, совмещающий диффузионный и конвекционный транспорт в рациональном соотношении за счет использования диализаторов со средней точкой отсечения. Для проведения расширенного ГД используется стандартный гемодиализный аппарат.

В свое время для увеличения клиренса средних молекул при низких коэффициентах просеивания старых мембран единственным путем было увеличение ультрафильтрации, заведомо превышающее потребность в удалении жидкости за сеанс. Это требовало возмещения избыточно удаляемых объемов. Первоначально гемодиализация предполагала только очень низкие конвекционные объемы (9 литров) из-за несовершенства контроля ультрафильтрации и логистических проблем с объемами замещающих стерильных растворов. Создание систем точного контроля ультрафильтрации и разработка

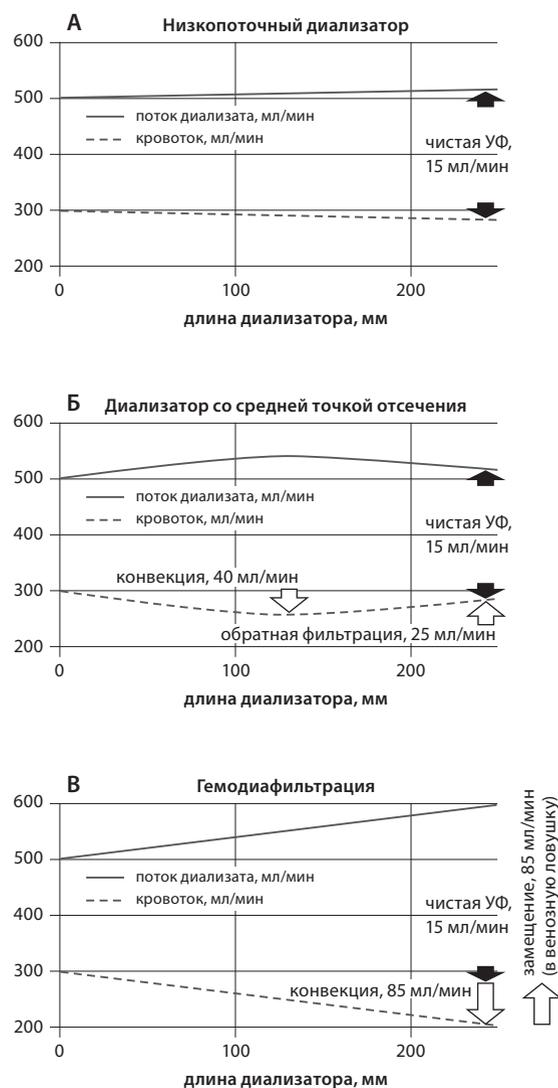


Рис. 4. Скорости потока крови и диализата по длине диализатора при низкопоточном диализе (А), высокопоточном диализе со средней точкой отсечения (Б) и при гемодиализации (В).

Fig. 4. The blood flow rate, dialysate flow rate in different parts of dialyzer in low-flux (A), high-flux with medium cutoff (B) and during hemodiafiltration (C).

способа приготовления замещающего раствора on-line из диализирующего раствора сняло эти проблемы, но оказалось, что для получения реального клинического эффекта требуются конвекционные объемы выше 23 л/сеанс [24, 41]. На пути достижения этих объемов встали ограничения по доступной скорости кровотока и рисков тромбирования из-за гемоконцентрации в венозном конце диализатора при режиме пост-дилуции. Кроме того, высокая гемоконцентрация в венозной части диализатора снижала диффузионный клиренс (необходимый для удаления малых молекул). С другой стороны, режим пре-дилуции (исключающий гемоконцентрацию в диализаторе) понижал эффективность диффузии и конвекции по определению – из-за существенного разведения поступающей в диализатор крови. Ком-

пенсацией этого в практике режима пре-диализации является резкое увеличение объема замещения – до 40-50 литров [26], что ведет к увеличению расходов. Промежуточными малопрактичными решениями являлись микс-диализация (распределяющая объем замещения на два потока – до и после диализатора – дорогостоящий вариант по оборудованию и расходному материалу) и мид-диализация (введение замещающего раствора в кровотоки в середине диализатора специальной конструкции – малодоступные специфические аппарат и расходные материалы).

По сути, технология расширенного диализа отчасти воспроизводит мид-диализационную ГДФ, но на стандартном гемодиализном аппарате: на первом отрезке диализатора происходит фильтрация, а на втором – замещение (обратная фильтрация) – Рис. 4. При этом избыточной гемоконцентрации нигде не создается, а диффузионный клиренс не страдает.

Акцент сделан на том, что конвекционный транспорт, необходимый для удаления средних и крупных уремических токсинов, скрыт внутри диализатора о средней точкой отсечения. Основы этих идей заложены ещё десятилетие назад [45].

Уменьшение внутреннего диаметра капилляров (выполненное для изменения соотношения осевого и радиального сопротивления в пользу конвекционного потока) одновременно увеличивает скорость потока крови и напряжение сдвига на внутренней поверхности капилляра, что оказывает очищающий эффект на поверхность мембраны и улучшает диффузионный транспорт растворенных веществ [46]. Комбинация гидравлической проницаемости и геометрической структуры волокон усиливает внутреннюю фильтрацию и обратную фильтрацию. Важно отметить, что кровотоки в 300 мл/мин достаточны для эффективной работы этого механизма. То же следует сказать и о потоке диализирующего раствора в 500 мл/мин. В связи со значительными объемами обратной фильтрации оптимально использование воды с такой же степенью очистки, как и для ГДФ, хотя обязательным это не считается. На сегодняшний день остается открытым вопрос о последствиях потери альбумина в количествах, которые можно считать пограничными с безусловно значимыми, хотя они и не превышают потерь при ГДФ. К настоящему времени проведены лишь ограниченные наблюдения у 6 пациентов в течение полугода с использованием диализаторов со средней точкой отсечения: при еженедельном контроле потерь альбумина за весь период наблюдения они не превысили 2-4 г за сеанс и оставались стабильными [46].

Первый опыт использования расширенного диализа получен в ходе наблюдательного исследования с ограниченным контролем после регистрации новых диализаторов в Европе с ноября 2015 г. по февраль 2016 г., когда в 18 диализных центрах

в Германии и Франции было проведено 5191 сеанса ГД. Целью исследования была оценка расширенного ГД с использованием диализаторов со средней точкой отсечения в рутинной практике. Медицинские сестры и нефрологи отвечали на опросники о ежедневной практике в своих диализных центрах. Персонал оценил заполнение и промывку диализаторов в сопоставимых баллах в сравнении с диализаторами и аппаратами различных производителей. Оптимальные результаты получались при соблюдении инструкции по заполнению, в первую очередь, использование не менее 50 мл физраствора и ограничение скорости потока по сектору крови пределами 100-149 мл/мин. В ходе наблюдения зафиксированы три осложнения (все – в одном центре: зуд, прерванная сессия из-за одышки и сосудистой недостаточности, судороги); связь с использованием новых диализаторов признана сомнительной. На фоне общей положительной оценки некоторые сестры отмечали недостаточную деаэрацию в автоматическом режиме (требовалось вмешательство), что можно предотвратить, соблюдая скорость заполнения. У некоторых пациентов была увеличена антикоагулянтная терапия, но эти пациенты перешли на лечение с диализаторами большей площади; кроме того, могла иметь значение визуальная прозрачность материалов диализатора. Несмотря на предупреждение не использовать новый диализатор для ГДФ, несколько таких сеансов было проведено непреднамеренно, но побочных эффектов зарегистрировано не было.

В реальной практике требуется оценить возможные показания к новому методу. В настоящее время ГДФ признается имеющей определенные, хоть и слабые преимущества перед высокопоточным гемодиализом. Они, впрочем, были получены только при превышении конвекционного объема в 23 литра за сеанс, что не всегда достижимо у пожилых и ослабленных пациентов, а также при проблемах с сосудистым доступом. Здесь занять нишу мог бы расширенный диализ, не требующий высоких кровотоков.

Зуд остается неразрешимой проблемой для некоторых пациентов [47], несмотря на усилия по разрешению его возможных причин (коррекция минеральных и костных нарушений, исключение патологии печени, смену расходных материалов для гемодиализа и т.д.). Одной из возможных причин зуда является задержка высокомолекулярных соединений (в частности, воспалительных цитокинов), и в этом случае использование высокопроницаемых мембран может дать эффект, что подтверждено в рандомизированном исследовании (в активной группе КУФ диализаторов составлял >40 мл/час/ммHg) [48]. Следует учитывать, что ввиду большого числа факторов в патогенезе зуда эффект единственного воздействия может оказаться недостаточным и требует подтверждения в широких исследованиях.

Синдром беспокойных ног также относится к состояниям со множеством потенциальных причин. Соответственно, и эффективность отдельных воздействий остается лишь частичной [49]. Расширенный диализ может оказаться полезной опцией, но, поскольку патогенез синдрома расшифрован недостаточно, предсказать эффект невозможно, а значимых исследований (кроме серий случаев) не проведено. Также лишь описанием случаев к настоящему времени ограничивается подтверждение эффективности расширенного диализа в отношении уменьшения времени восстановления после сеанса диализа, но этот подход можно использовать наравне с изо-натриемическим диализом (проведением диализа с уровнем натрия в диализирующем растворе, соответствующим установочной точке натрия для конкретного пациента), или обладающими вариантами управления скоростью УФ и уровнем натрия в диализирующем растворе, реализованные в системах обратной связи, например, Nemocontrol, а также тщательной клинико-инструментальной оценке сухого веса. К сожалению, рандомизированное исследование, прямо спланированное для демонстрации лучшей переносимости ГДФ (по крайней мере, у пожилых пациентов), дало негативные результаты [23], и требуется продолжение поисков.

Потеря альбумина при расширенном диализе может стать потенциальным ограничителем его распространения, особенно – у пациентов с белково-энергетической недостаточностью. С другой стороны, в серии наблюдений отмечалось улучшение аппетита после перевода на расширенный диализ. Целая серия уремических токсинов связана с потерей аппетита (лептин, провоспалительные цитокины, например, IL-6, обестатин и ацепил-грелин [50]), и их более эффективное удаление может, в конечном счете, способствовать разрешению белково-энергетической недостаточности. Если удастся подтвердить, что видоизмененный (карбомилированный), нагруженный уремическими токсинами альбумин "легче" теряется высокопроницаемой мембраной, нынешняя определенно негативная оценка потери альбумина может стать не такой однозначной [51].

Известно, что использование мембран с высокой точкой отсечения при ОПП при миеломной нефропатии увеличивало шансы на достижение независимости от диализа в рандомизированном исследовании [52]. Аналогично, мембраны с высокой точкой отсечения демонстрировали высокий клиренс миоглобина при ОПП, связанном с рабдомиолизом [53]. Однако эти мембраны неизбежно приводят к значительным потерям белка, что не всегда приемлемо. В этом отношении мембраны со средней точкой отсечения предлагают разумный компромисс, хотя подтверждение этому еще предстоит получить в более детальных исследованиях [54].

Среди специфических причин прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ХБП называют анемию, костные и минеральные нарушения, хроническое воспаление и бионесовместимость материалов для диализа. В каждом из этих факторов в той или иной мере присутствуют уремические токсины, хотя и сами они являются непосредственным фактором прогрессирования кардиальной патологии. ГДФ представляет собой эффективное средство удаления многих уремических токсинов, однако в единственном из четырех крупных рандомизированных исследований по ГДФ (ESHOL), где уже в первичном анализе было продемонстрировано преимущество ГДФ в выживаемости, снижение смертности произошло за счет инфекционных причин, а не сердечно-сосудистых. Возможно, удаление высокомолекулярных уремических токсинов оказалось недостаточным для проявления эффекта. Есть основания надеяться, что в твердых клинических исходах реализуется значительное улучшение выведения на мембране со средней точкой отсечения: таких средних молекул как свободные легкие цепи, пентраксин-3 и хитиназа-3-подобный протеин-1, которые среди прочих вовлечены в развитие сердечно-сосудистой патологии [55]. Эффект может быть дополнен опосредованным воздействием через удаление веществ, негативно влияющих на анемию и минеральные и костные нарушения.

Ввиду более сложного оборудования, требующегося для ГДФ, она редко применяется при диализе в домашних условиях. Использование расширенного диализа открывает возможность интенсифицировать конвекционный транспорт при лечении на стандартном гемодиализном аппарате.

Современное состояние проблемы использования более проницаемых мембран ставит определенные вызовы перед расширенным диализом. Во-первых, детальный патогенез большинства уремических синдромов по-прежнему неизвестен, и контроль результатов лечения расширенным диализом при помощи современных продвинутых технологий (в первую очередь, протеомики и – шире – метаболомики) может открыть важные аспекты патогенеза. Во-вторых, положительный эффект от удаления крупных уремических токсинов может быть ослаблен утечкой важных веществ, и требуется описать последствия такой утечки – возможно, и для отбора пациентов на новый вариант лечения. В-третьих, вопрос удаления связанных с белками уремических токсинов остается неразрешенным, и следует оценить соотношение рисков и преимуществ использования ещё более проницаемых мембран в определенных ситуациях, например, при болезнях периферических артерий и кальцифилаксии.

В целом перспективы расширенного гемодиализа могут оказаться впечатляющими, но подтверждения таким надеждам остаются неполными, и на пути расширения практики использования диализных

методик нас ожидают исследования для лучшего понимания значения изменения широкого спектра метаболитов, которые принято ассоциировать с понятием уремических токсинов.

Автор не имеет конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология. 2019; 23 (2): 49-76.
2. Rumiantsev A.Sh., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. Prospective for clinical guidelines for hemodialysis update. Nephrology. 2019;21(2): 49-76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76
3. Cozzolino M, Blankestijn PJ. Translating innovation to clinical outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl_3):iii1. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy231>
4. Maszy ZA, Liabeuf S. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics'. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii2-iii5. doi: 10.1093/ndt/gfy212.
5. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. Kidney Int. 2017;92(4):809-815. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.053.
6. Kim RB, Morse BL, Djurdjev O et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. Kidney Int. 2016; 89(5):1144-1152. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.014.
7. Dou L, Poitevin S, Sallee M et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease. Kidney Int. 2018;93(4):986-999. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.010.
8. Kolachalama VB, Shashbar M, Alousi F et al. Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans. J Am Soc Nephrol. 2018; 29(3):1063-1072. doi: 10.1681/ASN.2017080929.
9. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.
10. Gejyo F, Yamada T, Odani S et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun. 1985; 129(3): 701-706
11. Cheung AK, Rocco MV, Yan G et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(2): 546-555.
12. Okuno S, Ishimura E, Kobno K et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):571-7. doi: 10.1093/ndt/gfn521.
13. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". Ther Apher Dial. 2015; 19(Suppl 1):67-92. doi: 10.1111/1744-9987.12294.
14. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.
15. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2014; 25:1897-1907
16. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. Toxins (Basel). 2018;10(1). pii: E33. doi: 10.3390/toxins10010033.
17. Vanholder RC, Elout S, Glorieux GL. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. Am J Kidney Disease. 2016; 67(4): 664-676. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
18. Meyer TW, Sirich TL, Hostetter TH. Dialysis cannot be dosed. Semin Dial. 2011;24(5):471-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00979.x
19. Ko GJ, Obi Y, Sooboo M et al. No Survival Benefit in Octogenarians and Nonagenarians with Extended Hemodialysis Treatment Time. Am J Nephrol. 2018;48(5):389-398. doi: 10.1159/000494336.
20. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG et al. The genesis of the squaremeter-hour hypothesis. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1971; 17: 81-91
21. Fürst P, Zimmerman L, Bergstro m J. Determination of endogenous middlemolecules in normal and uremic body fluids. Clin Nephrol. 1976; 3: 178-188
22. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii22-iii27. doi: 10.1093/ndt/gfy228.
23. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(5): 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917.
24. Morena M, Jausent A, Chalabi L et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. Kidney Int. 2017;91(6):1495-1509. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.013.
25. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. Гемодиафильтрация: внимание на объем (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014. 16(1):128-138.
26. Zemchenkov A.Yu., Gerasimchuk R.P., Sabodash A.B. Hemodiafiltration: focus on volume (literature review). Nephrology and dialysis. 2014. 16 (1): 128-138.
27. Peters SA 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;31(6):978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349
28. 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.
29. Kikuchi K, Hamano T, Wada A et al. Predilution on-line hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. Kidney Int. 2019 Feb 16. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.036. [Epub ahead of print].
30. Сабодаш АБ, Земченков ГА, Казанцева НС, Салихова КА, Макарова О.В., Пролетов Я.Ю., Земченков А.Ю. Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиафильтрации. Вестник трансплантации и искусственных органов. 2015; 17(4):63-71.

- Sabodash A.B., Zemchenkov G.A., Kazantseva N.S., Salikhona K.A., Makarova O.V., Proletov Y.Y., Zemchenkov A.Y.* The achievability of target convection volumes in on-line hemodiafiltration. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17(4):63-71. doi: 10.15825/1995-1191-2015-4-63-71
29. *Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG et al.* Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(1): 165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
30. *Ok E, Asci G, Toz H 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; 28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
31. *Klammt S, Wojak HJ, Mitzner A et al.* Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(6):2377-83. doi: 10.1093/ndt/gfr616.
32. *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; 28(11):2859-74. doi: 10.1093/ndt/gft396.
33. *Maduell F, Arias-Guillen M, Fontserè N et al.* Elimination of large uremic toxins by a dialyzer specifically designed for high-volume convective therapies. *Blood Purif.* 2014; 37(4):125-130. doi: 10.1159/000358214.
34. *Tsuchida K, Minakuchi J.* Albumin loss under the use of the high performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011; 173: 76-83. doi: 10.1159/000328957.
35. *Bonomini M, Pieroni L, Di Liberato L et al.* Examining hemodialyzer membrane performance using proteomic technologies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1-9. doi: 10.2147/TCRM.S150824.
36. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017; 44(2): I–VIII. doi: 10.1159/000476012.
37. *Öberg CM, Rippe B.* A distributed two-pore model: theoretical implications and practical application to the glomerular sieving of Ficoll. *Am J Physiology.* 2014; 306: F844–F854
38. *Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Hildwein H et al.* Membrane innovation in dialysis. *Contrib Nephrol.* 2017; 191: 100-114
39. *Schepers E, Glorieux G, Elout S et al.* Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. *BMC Nephrol.* 2018; Jan 5;19(1):1. doi: 10.1186/s12882-017-0808-y.
40. *Lorenzini A, Neri M, Lupi A et al.* Quantification of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers with medium cut-off membrane. *Blood Purif.* 2018;46(3):196-204. doi: 10.1159/000489993.
41. *Blankstijn PJ, Grooteman MP, Nube MJ, Bots ML.* Clinical evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii53-iii58. doi: 10.1093/ndt/gfy218.
42. *Lorenzini A, Neri M, Clark WR et al.* Modeling of Internal Filtration in TheraNova Hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2017;191:127-141. doi: 10.1159/000479261.
43. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44(2):I–VIII. doi: 10.1159/000476012.
44. *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.
45. *Ronco C.* Fluid mechanics and crossfiltration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2007;158:34-49. doi: 10.1159/000107233
46. *Ronco C, Marchionna N, Brendolan A et al.* Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii41-iii47. doi: 10.1093/ndt/gfy202.
47. *Simonsen E, Komenda P, Lerner B et al.* Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(5):638-655. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.018.
48. *Chen ZJ, Cao G, Tang WX et al.* A randomized controlled trial of high-permeability haemodialysis against conventional haemodialysis in the treatment of uraemic pruritus. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(6):679-83. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03075.x.
49. *Scherer JS, Combs SA, Brennan F.* Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(1):117-128. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.031.
50. *Monzani A, Perrone M, Prodam F et al.* Unacylated ghrelin and obestatin: promising biomarkers of protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology.* 2018; 33(4):661-672. doi: 10.1007/s00467-017-3840-z.
51. *Florens N, Juillard L.* Large middle molecule and albumin removal: why should we not rest on our laurels? *Contrib Nephrol.* 2017; 191:178-187. doi: 10.1159/000479266.
52. *Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B et al.* Effect of high-cut-off hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2017; 318(21):2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.
53. *Heyne N, Guthoff M, Krieger J et al.* High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract.* 2013; 121(3-4):c159-64. doi: 10.1159/000343564.
54. *Florens N, Juillard L.* Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii48-iii52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
55. *Massy ZA, Liabeuf S.* Middle-molecule uremic toxins and outcomes in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2017; 191:8-17. doi: 10.1159/000479252.

Дата получения статьи: 03.04.2019

Дата принятия к печати: 15.05.2019

Submitted: 03.04.2019

Accepted: 15.05.2019