

Гемодиализация: внимание на объем

(Обзор литературы)

А.Ю. Земченков^{1,2}, Р.П. Герасимчук¹, А.Б. Сабодаш³

¹ СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, Санкт-Петербург

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, Санкт-Петербург

³ Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург – Невский нефрологический центр

Hemodiafiltration: attention on the volume

Review

A.Yu. Zemchenkov^{1,2}, R.P. Gerasimchuk¹, A.B. Sabodash³

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center

² I.I. Mechnikov North-West State medical university

³ B. Braun Avitum Russland Clinics – Nevsky nephrology center

Ключевые слова: гемодиализ, гемодиализация, конвекционный объем.

В обзоре кратко представлены ранее существовавшие данные по влиянию on-line гемодиализации (ГДФ) на результаты лечения пациентов с ХБП, а также подробно и сравнительно проанализированы результаты трех крупных рандомизированных исследований, опубликованных в 2012–2013 годах (CONTRAST, Turkish on-line HDF и ESHOL). Существенным образом различаясь в результатах, все три исследования демонстрируют в *posthoc* анализе, что преимущество в твердых исходах можно получить при использовании больших конвекционных объемов – более 20–24 литров за сеанс, достижение которых требует преодоления проблемы избыточной гемоконцентрации. Место ГДФ в современной заместительной почечной терапии будет определяться ее эффективностью (в том числе и экономической) в сравнении и в сочетании с другими методами обеспечения безопасности, переносимости и эффективности диализа.

In the review the data supporting the efficiency of on-line hemodiafiltration regarding hard outcomes are briefly described as well as detailed data from recently published three big randomized trials (CONTRAST, Turkish on-line HDF and ESHOL). Being different in primary outcomes, all RCT demonstrated in the *post hoc* analysis that benefits in hard outcomes received patients with convection volumes greater than 20–24 l/session. The obtaining of such volumes requires resolving issues with hemoconcentration along the dialyzer. The role of HDF in RRT will be defined more exactly in evaluation of its efficiency and cost-efficiency in comparison with other methods of dialysis safety, tolerability and efficacy improvement.

Key words: hemodialysis, hemodiafiltration, convective volume.

Высокопоточные методики (High-flux)

Высокопоточные методики в наблюдательных исследованиях, как правило, демонстрировали преимущества в исходах лечения в сравнении с низкопоточными [20, 21, 28, 29]. Подобные результаты получены при анализе Почечной базы данных США (USRDS): снижение риска смерти на 18%, независимо от практики повторного использования диализаторов [43]. В анализе базы данных DOPPS использование «высокоэффективной» (для 1998–2001 годов – с объемом замещения более 15 литров) ГДФ, но не высокопоточного диализа связано было с меньшим на 35% риском смерти [13].

Правда, уже первое спланированное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) F. Locatellietal. (1996) не выявило преимуществ конвекционных технологий как в отношении нутриционных параметров, так и в отношении переносимости (частота гипотоний) [30]. Следует отметить, впрочем, что двухлетнее исследование с 380 рандомизированными пациентами было в последующем оценено самими авторами как не обладающее достаточной статистической мощностью [33]. Важно отметить, что в этом исследовании как высоко-, так и низкопоточный диализ проводился на одинаково хорошо очищенной воде в отличие от ряда других исследований, где высокопоточные технологии

с высокими требованиями к качеству воды сравнивались с низкопоточным диализом со стандартным (на то время) качеством воды. В 2002 году были опубликованы результаты NEMOStudy, в котором высокопоточный диализ не обеспечил преимуществ в выживаемости в сравнении с низкопоточным: снижение риска смерти на 8% не достигало статистической значимости [16]. Вторичный анализ NEMOStudy продемонстрировал снижение риска смерти при высоком потоке в подгруппе пациентов с диализным стажем более 3,7 года (выше медианы срока наблюдения) и у женщин, но в альтернативных подгруппах (сроках менее 3,7 года и у мужчин) наблюдалась противоположная тенденция. Авторы уже идущего к тому времени европейского исследования, сравнивавшего высокопоточный и низкопоточный диализ – Membrane Permeability Outcome (MPO) Study, попытались объяснить неудачу NEMOStudy неподходящим дизайном: 2 × 2 группы, превалентные пациенты, повторное использование диализаторов и др. [32], но и MPOStudy, опубликованное в начале 2009 года, в общей группе пациентов не выявило различия в выживаемости на высокопоточном и на низкопоточном диализе [33], что совпадало с выводами ранее опубликованного метаанализа 20 небольших исследований с 657 пациентами [45]. В заранее спланированном (первичном) анализе MPOStudy в подгруппе пациентов с альбумином ниже 40 г/л высокопоточный диализ достоверно снижал риск смерти на 37%, однако в группе пациентов с альбумином не ниже 40 г/л наблюдалась обратная тенденция: относительный риск смерти при высоко-

поточном диализе составлял 1,82, хотя и не достигал статистической значимости ($p = 0,11$), возможно, из-за меньшей в три раза группы пациентов с нормальным альбумином. Во вторичном *posthoc*-анализе среди пациентов с сахарным диабетом преимущество в выживаемости имела подгруппа на высокопоточном диализе.

Гемодиализация

В 2008 году было опубликовано маленькое, но многоцентровое РКИ, сравнившее высокопоточную *on-line* гемодиализацию (ГФ) в режиме преддиализации с низкопоточным диализом на ультрачистой воде в группах всего по 32 пациента; целевой объем замещения составлял 120% «сухого» веса тела. Трехлетняя выживаемость на ГФ составила 78%, а на ГД – 57% ($p = 0,05$ – после коррекции на возраст, нестандартной процедуры для РКИ; без коррекции $p = 0,17$), и эпизоды интрадиализной гипотонии были реже на ГФ ($p = 0,03$) [47]. В таком же небольшом исследовании с перекрестным дизайном 76 пациентов переводили с низкопоточного ГД на «ультрачистый» высокопоточный или на ГДФ (со сменой модальности через 2 года). При несколько лучшем удалении фосфатов и более низком уровне β_2 -микроглобулина при ГДФ, а также более низкой частоте эпизодов гипотонии на ГДФ различий в летальности не зафиксировано [48]. Основные работы, сравнивавшие твердые исходы при ГДФ и ГД, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследований, сравнивавших риски летальности при ГДФ и ГД

Автор, год	Сравнение групп (число пациентов)	Ультрачистый диализат для ГД	Тип исследования	Риски летальности, конвекционные объемы (Vк)
Wizerman V. 2000	ГДФ (23) vs. НППД (21)	Да	РКИ	Риски не различались
Bosch J.P. 2006	ГДФ vs. ВППД vs. НППД	Нет	Ретроспективное когортное, сравнение с данными USRDS	Стандартизованная летальность ниже на ГДФ на 45%
Canaud B. 2006 (DOPPS)	ГДФ (97) vs. ВППД vs. НППД (1366)	Нет	Ретроспективное когортное	ОР летальности на 35% ниже в группе ГДФ с Vк > 15 л/сеанс
Jirka T. 2006 (EuclidFMC)	ГДФ (394) vs. ГД (2170)	?	Ретроспективное когортное	ОР летальности на 35% ниже в группе ГДФ, Vк не указан
Schiff H. 2007	ГДФ (38) vs. НППД (38)	Да	Перекрестное РКИ	Риски не различались
Vinhas J. 2006 (только abstract ASN 2006)	ГДФ (151) vs. ГД (154)		Перевод одного центра на 100% ГДФ	Летальность ↓ с 18% на ГД в 2004 г. до 8% на ГДФ в 2005 г.; СС летальность не изменилась
Panichi V. 2008 (RISCAVID)	ГДФ off-line и on-line (333) vs. ГД (424)	Нет	Проспективное наблюдательное	ОР летальности на 22% ниже в группе ГДФ (14 ± 3 л – off-line; 23 ± 3 л – on-line)
Santoro A. 2008	ГФ (32) vs. НППД (32)	Да	РКИ	Выживаемость 78% vs. 57% через 3 года ($p = 0,17$) (ГФ: 36% выбытие из исследования)
Tiranathanagul K. 2009	ГДФ (22) vs. ГД	Нет	Проспективное наблюдательное	Риски не различались
Vilar E. 2009	ГДФ (232) vs. ВППД (626) – преимущественно	Да	Ретроспективное наблюдательное	ОР летальности на 34% ниже в группе ГДФ, Vк 15 ± 4 л

Примечание. НППД и ВППД – низкопоточный и высокопоточный ГД; ОР – относительный риск смерти; Vк – конвекционные объемы (л за сеанс); USRDS – [Почечная база данных США].

Для подтверждения преимуществ гемодиализа в отношении твердых исходов требовались хорошо спланированные, значительные по числу участников испытания. Результаты трех таких исследований опубликованы в течение последнего года. Они были столь востребованы, что явились специальным поводом для организации конференции EUDIAL – European Dialysis Working Group в Барселоне 11 апреля 2013 года и не обойдены пристальным вниманием ни на одном из последующих международных нефрологических форумов.

CONTRAST (CONvective TRANsport Study)

Первым крупным РКИ было исследование CONTRAST, выполненное в основном в Нидерландах и опубликованное в апреле 2012 года (см. также табл. 4). M.P. Grooteman et al. сравнили ГДФ с низкопоточным диализом: 714 пациентов получали лечение или on-line ГДФ, или низкопоточным ГД в течение 3 лет (диапазон 0,4–6,6 года). Избранные первичные конечные точки – общая выживаемость и срок лечения без сердечно-сосудистых событий не разделили группы ГД и ГДФ. Относительные риски составили 0,95 (95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,75–1,20 и 1,07 (0,83–1,39) соответственно ($p > 0,5$) [19]. Среди суррогатных точек эффективности, достигнутых в исследовании, заслуживают упоминания различия в обеспеченной дозе диализа ($1,63 \pm 0,02$ vs. $1,45 \pm 0,02$) и уровнях β_2 -микроглобулина ($26 \pm 0,4$ vs. $35 \pm 0,5$ мг/л, оба $p < 0,001$) при отсутствии различий в уровнях СРБ, альбумина, гемоглобина, а также АД и междиализной прибавки веса. Отдельно отметим, что уровни фосфатов были несколько ниже в группе ГДФ: $1,55 \pm 0,02$ vs. $1,60 \pm 0,02$; $p = 0,02$. В исследовании фактическая частота проведения ГДФ составила $2,7 \pm 0,35$ из трех раз в неделю (остальные сеансы – ГД). Конвекционный объем (объем ультрафильтрации + объем замещения) составил $20,7 \pm$

6,0 л за сеанс. С учетом такого значительного разброса объемов по результатам исследования был выполнен не предусмотренный первичным дизайном *posthoc*-анализ с разделением групп пациентов по тертилям конвекционных объемов (границами между группами послужили 18,17 л и 21,95 л). В сравнении с группой ГД относительный риск общей летальности в группе ГДФ демонстрировал тенденцию к снижению уже при меньших конвекционных объемах (первые две тертили), а статистически значимо снижался лишь в верхней тертиле конвекционных объемов ($>21,95$ л/сеанс) (рис. 1). Снижение же риска *сердечно-сосудистых событий* и в этой группе не достигло статистической значимости, а в группе с наименьшими конвекционными объемами ($<18,17$ л) статистической значимости едва не достигло **повышение** рисков сердечно-сосудистых событий для ГДФ в сравнении с ГД (ОР 1,41; 95% ДИ 0,92–2,11). Следует отметить, что в исследовательских центрах постоянно использовались двойной реверсивный осмос, горячая дезинфекция аппаратов после каждого сеанса и химическая дезинфекция ежедневно, сухой бикарбонатный концентрат, смена ультрафильтров раз в два месяца и 2–7 раз в неделю тепловая/озоновая дезинфекция петли распределения воды для аппаратов [41]. Даже такой набор мероприятий по обеспечению чистоты не исключил выход из целевых диапазонов микробного числа или уровня эндотоксинов для ультрачистого диализного раствора и замещающей жидкости в 1–3% проб.

Turkish Online Haemodiafiltration Study

В отличие от исследования из Нидерландов Турецкое исследование on-line ГДФ (см. также табл. 4) сравнивало достижение конечной точки (смерть или не фатальное сердечно-сосудистое событие) среди 782 пациентов, рандомизированных в группы ГДФ и *высокопоточного* ГД [38], проводимых на одинаковых гемофильтрах. Исходы по указанной конечной точке не разделили группы: относительный риск для ГДФ в сравнении с ГД составил 0,82 (95% ДИ 0,59–1,16), $p = 0,28$.

Обращает на себя внимание, что 40 пациентов (10%) группы ГДФ были выведены из исследования из-за сосудистого доступа – невозможности достичь необходимого кровотока (что представляет собой невольный процесс создания «избранной» популяции, возможно, с лучшим исходным прогнозом). Следует отметить, что в большинстве исследований из подгрупп ГДФ происходит существенно большее выбытие из исследования пациентов, иногда – до 36%; чаще – из-за ограничений, связанных с сосудистым доступом и на трансплантацию [47]. Если исходный уровень альбумина в Турецком исследовании не различался у пациентов, рандомизированных в группы ГДФ и ГД, то в ходе наблюдения альбумин был статистически значимо ниже в группе ГДФ ($p = 0,001$). В отличие от известных результатов MPOStudy в Турецком исследовании при *posthoc*-анализе в подгруппе пациентов с гипоальбуминемией не удалось продемонстрировать преимуществ ГДФ в достижении первичной (композитной) конечной точки, а также различий в общей и сердечно-сосудистой летальности (см. табл. 4). Также результаты этого исследования (в подгруппе из 272 пациентов) не подтвердили статис-

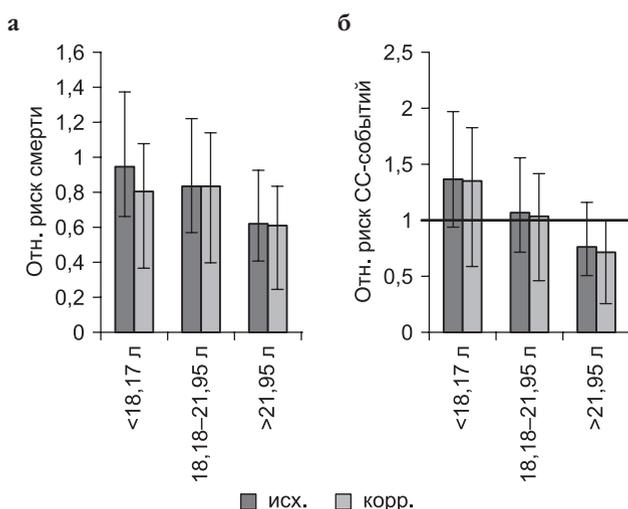


Рис. 1. Результаты *posthoc*-анализа исследования CONTRAST [19] относительных рисков смерти (а) и рисков сердечно-сосудистых (СС) событий (б) в зависимости от конвекционных объемов в нескорректированной модели Кокса и при коррекции на демографические, клинико-лабораторные показатели и коморбидность. Пациенты, получавшие ГДФ, разделены по тертилям конвекционных объемов

тически значимым выводом и *posthoc*-анализ MPOStudy, продемонстрировавшего преимущества ГДФ при сахарном диабете: трехлетняя выживаемость составила 66,8 и 63,4% при ГДФ и ГД соответственно. В еще одном вторичном анализе в подгруппе не найдено различий в выживаемости на ГДФ и ГД при исходной сердечно-сосудистой патологии ($n = 182, p > 0,5$).

Заслуживает тщательного рассмотрения вторичный анализ по группам, разделенным по окончании исследования по объемам замещения при ГДФ. Медиана объемов замещения в исследовании составила 17,4 литра, и эта цифра послужила границей между группами пациентов с ГДФ, названной авторами «низкоэффективной» и «высокоэффективной»: средние объемы замещения составили в группах $16,2 \pm 1,0$ и $18,1 \pm 0,68$ соответственно. Поскольку в дизайне исследования при рандомизации такого разделения не предусматривалось, распределение по группам не стало равномерным. Объем замещения устанавливался исследователями в диапазоне от 25 до 30% достигнутого кровотока (который находился в пределах от 250 до 400 мл/мин), и целью было превышение 15 л/мин (ко времени планирования исследования [22] были опубликованы результаты анализа DOPPS B. Canaud et al. [13], обосновывавшие этот объем). В результате в группе низкоэффективной ГДФ доля пациентов с сахарным диабетом составила 43% при 33% в группе высокоэффективной ГДФ, кровоток и исходный уровень альбумина были достоверно ниже, а гемоглобин – выше ($p < 0,001$), каковыми они оставались и на протяжении исследования. Оба этих фактора (высокий гемоглобин и низкий альбумин) способствуют ограничению фильтрационной фракции; персонал мог ограничивать фильтрационную фракцию для предупреждения аппаратных «тревог» при гемоконцентрации. В подгруппе низкоэффективной ГДФ исходно выше был уровень фосфатов ($p = 0,01$). Таким образом, существовали несколько факторов, способствующих непреднамеренному отбору в группу низкоэффективной ГДФ пациентов с менее благоприятным исходным прогнозом. В этих условиях достижение первичной (композитной) конечной точки не различалось между тремя подгруппами ($p = 0,26$), но при раздельном анализе риски общей и сердечно-сосудистой летальности в подгруппе высокоэффективной ГДФ были ниже, чем при низкоэффективной ГДФ и ГД, на 46 и 69% соответственно (рис. 2). Эти соотношения рисков сохранялись и в скорректированных моделях. Предположение о том, что объемы ультрафильтрации связаны с уровнем гематокрита/гемоглобина и альбумина как факторами, ограничивающими фильтрационную фракцию, высказано и авторами исследования CONTRAST [42].

Благоприятная по прогнозу прямая связь объемов замещения с выживаемостью подтверждалась и в анализе по квартилям объемов (границы квартилей 16,5; 17,4; 18,0 л): общая выживаемость в ряду объемов увеличивалась от 78,5 до 90,2% (р для тренда – 0,04), а сердечно-сосудистая – от 81,7 до 95,4% ($p = 0,002$). К сожалению, вторичный *posthoc*-анализ не устанавливает направленность причинно-следственной связи, и предположение о позитивном влиянии объемов замещения на выживаемость в Турецком исследовании осталось лишь на уровне обнадеживающей гипотезы, побужда-

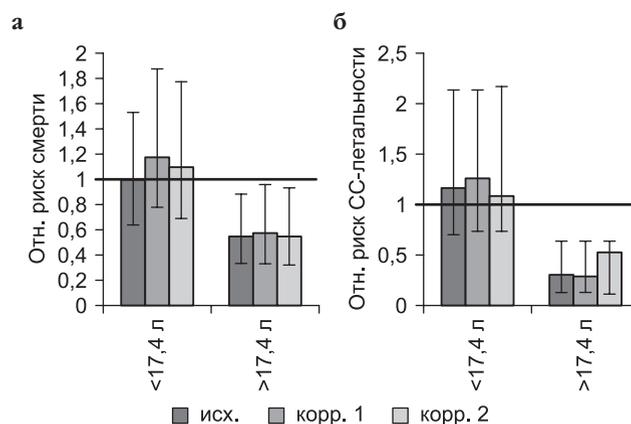


Рис. 2. Относительные риски общей (а) и сердечно-сосудистой (СС) летальности (б) в *posthoc*-анализе Турецкого исследования on-line ГДФ [38] по объемам замещения, разделенным по медиане – 17,4 л/сеанс (с учетом объемов ультрафильтрации – эквивалентно конвекционному объему в 20,2 л

ющей к проведению дальнейших исследований. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом достижение первичной конечной точки и общая летальность не были связаны с объемами замещения ($p > 0,1$), а относительные риски сердечно-сосудистой летальности на высокоэффективной ГДФ были ниже ($p = 0,01$).

ESHOL (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line)

Если в исследовании CONTRAST медиана конвекционного объема составляла менее 20 литров за сеанс, в Турецком исследовании – 21 литр, то в последнем из трех опубликованных за последний год исследований – ESHOL [34] – медиана в поквартальной оценке составила от 23 до 24 литров (при объемах замещения от 20,8 до 21,8 л за сеанс). Одновременно это исследование стало самым крупным в ряду упомянутых РКИ – 906 пациентов, рандомизированных в группы *высокопоточного* (92%) диализа или on-line ГДФ. Так или иначе, оно стало первым крупным исследованием, где ГДФ продемонстрировала преимущество перед высокопоточным диализом в первичном анализе (см. также табл. 4): первичная точка – общая летальность – была на 30% ниже (ОР – 0,70; 95% ДИ 0,53–0,92; $p = 0,01$). Основными причинами смерти стали сердечно-сосудистые (44%) и инфекционные (16%).

Именно структура летальности, отличающаяся от таковой в остальных исследованиях, обращает на себя внимание. Снижение относительного риска сердечно-сосудистой летальности в группе ГДФ не достигло статистической значимости, зато более чем вдвое был ниже риск летальности от инфекционных причин. Как и следовало ожидать, наличие сахарного диабета повышало риск летальности на 43% во всей группе, равно как и использование катетеров в качестве сосудистого доступа в сравнении с фистулой – на 45%. К сожалению, в ходе рандомизации число пациентов, использующих в качестве доступа катетеры, оказалось достоверно больше в подгруппе ГД: 13,1% vs. 7,5% ($p = 0,005$). Кроме того, в этой подгруппе оказалось на 19% больше пациентов с сахарным диабетом, и средний возраст их был

почти на 2 года выше ($p = 0,05$). Все эти факторы могли способствовать непреднамеренному отбору пациентов с исходно худшим прогнозом в группу ГД.

В исследовании представлены еще три значимых анализа. Анализ устойчивости связи (анализ в подгруппах) продемонстрировал, что в группе пациентов с сахарным диабетом преимущество ГДФ снижалось (и стало статистически недостоверным). Таким образом, ESHOL и Турецкое исследование не подтвердили вывод исследования MPO о большем значении конвекционного транспорта для пациентов с сахарным диабетом; в Турецком исследовании также не нашло подтверждения и преимущество для пациентов с гипоальбуминемией. Наибольшее же преимущество ГДФ в отношении рисков общей летальности в ESHOL продемонстрировано для пациентов старшего возраста и пациентов с наибольшим риском коморбидности по Чарлсон. Впрочем, это результаты *posthoc*-анализа, и интерпретироваться должны с осторожностью. В частности, С. Ronco по-прежнему считает, что при ограниченной доступности ГДФ на этот метод следует отбирать новых пациентов [46].

В рамках первичного анализа проведен также подсчет NNT (number needed to treat) – число пациентов, которых надо пролечить, чтобы исключить вероятность 1 летального исхода: для 1, 2 и 3-го года оно составило от 7 до 9 пациентов.

В ходе в среднем двухлетнего наблюдения не получено различий по группам ГДФ и ГД в течении артериальной гипертензии (в том числе и по гипотензивной терапии); частота интрадиализной гипотонии была низкой, и различие составило 7 vs. 9 эпизодов на пациента в год на ГДФ и ГД. Не различалось по группам также медленное снижение уровня альбумина; в обеих группах рос уровень β_2 -микроглобулина практически одинаково (с 24,8 до 29,8 мг/л при ГД и с 23,9 до 29,2 при ГДФ). Заслуживает внимания и то обстоятельство, что снижения уровней фосфатов в ходе исследования не происходило, и они не различались в группах ГД и ГДФ (в отличие от данных CONTRAST и Турецкого исследования, хотя средние значения фосфатов были близкими и невысокими – около 1,5 ммоль/л).

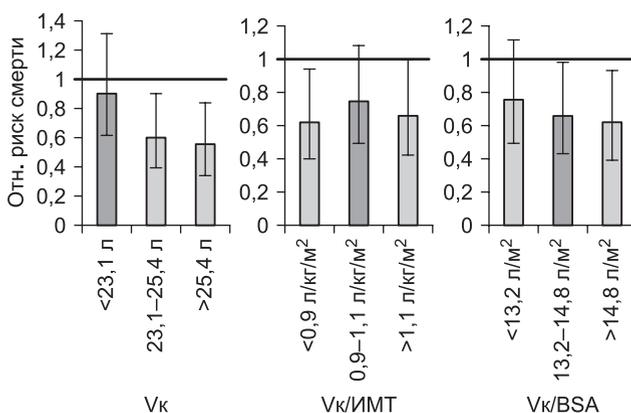


Рис. 3. Относительные риски смерти, полученные в *posthoc*-анализе ESHOL [34] при разделении пациентов по тертилям конвекционного объема; результаты представлены также при нормализации конвекционных объемов по индексу массы тела (ИМТ) и площади поверхности тела (BSA)

В ряду относительных рисков смерти в подгруппах, разделенных по тертилям конвекционных объемов, наибольшее смещение отмечено в наивысшей тертиле (рис. 3), а при объемах менее 23,1 литра/сеанс преимущество ГДФ не подтверждается (ОР 0,90; 95% ДИ 0,61–1,31).

В исследовании ESHOL предпринята попытка найти способ нормализации конвекционных объемов (по индексу массы тела – ИМТ – и по площади поверхности тела – BSA) для повышения прогностической ценности оценки объемов конвекции, но при использовании BSA относительные риски сгладились, а использование ИМТ привело к инверсии зависимости (рис. 3), возможно из-за известного самостоятельного благоприятного влияния на прогноз диализных пациентов больших значений ИМТ.

Было запланировано и проводилось еще одно крупное исследование по оценке переносимости он-лайн ГДФ у пациентов старшего возраста –65–90 лет (главный исследователь – В. Sanaud), предполагавшееся к окончанию в декабре 2012 года, но с 2011 года сведений о его ходе на сайте *ClinicalTrail.gov* нет [23].

Адекватность/дозирование ГДФ

В качестве меры эффективности конвекционного транспорта долго рассматривали удаление среднемолекулярных веществ, в первую очередь, β_2 -микроглобулина; существуют свидетельства тому, что его преддиализные уровни являются сильными предикторами летальности в диапазоне типичных для ГД пациентов значений [39], однако их существенная зависимость от остаточной функции почек [18] (не говоря уже о возможном влиянии воспаления) делает невозможным использование преддиализного уровня β_2 -микроглобулина как количественного критерия дозы конвекционного транспорта.

Основываясь на данных упомянутых выше исследований (начиная с DOPPS 2006), Рабочая группа EUDIAL определила в качестве целевых значений «адекватности» ГДФ конвекционный объем в 24 л/сеанс, или 6 л/ч; предложены также нормализованные целевые уровни: по весу – 80 мл/кг/ч и по площади поверхности тела – 3 л/м²/ч, хотя анализ данных ESHOL не поддерживает целесообразность такой нормализации (см. выше).

На пути достижения таких объемов стоит проблема нарастающей гемоконцентрации на протяжении гемофильтра: конвекционный объем в 6 л/ч (100 мл/мин) при скорости кровотока в 400 мл/мин означает гемоконцентрацию на 25% (100 мл/мин / 400 мл/мин). Строго говоря, с точки зрения эффективности диализа и рисков тромбирования волокон, следует рассматривать не гемоконцентрацию, а уменьшение объема воды крови, которая – за вычетом гематокрита ($\approx 30\%$) и «протокрита» (объемный процент белков $\approx 7\%$) – составляет только 63% объема крови; то есть при кровотоке в 400 мл/мин ток воды крови составляет только 250 мл/мин, и концентрирование происходит на 40%. Аналогичные расчеты показывают, что при кровотоке в 300 мл/мин концентрирование происходит на 55%. Не все диализаторы способны надежно работать в этих условиях [42], а некоторые производители в инструкции к использованию не рекомендуют превышать уровень

25% для фильтративной фракции. Авторы CONTRAST предлагают следующую последовательность действий для достижения целевых объемов: 1) убедиться в способности сосудистого доступа давать кровоток по экстракорпоральному контуру как минимум 300 мл/мин; 2) использовать диализатор с большой площадью; 3) установить время лечения не менее 4 часов; 4) не превышать рекомендованные уровни гематокрита; 5) увеличивать фильтративную фракцию, начиная с 25%, пока трансмембранное давление остается в безопасных пределах.

Еще в ходе продолжавшегося в 2009 году исследования CONTRAST авторы проанализировали факторы, определяющие конвекционные объемы при ГДФ в условиях, когда исследователи стремились к их максимально достижимым значениям. При конвекционных объемах $19,4 \pm 4,0$ л и конвекционных потоках 86 ± 16 мл/мин фильтративная фракция составила $26 \pm 4\%$. Значимыми факторами, влияющими на конвекционный объем в множественной модели регрессии, были уровень гематокрита (обратная зависимость: $+0,14$ л на каждый 1% снижения гематокрита) и уровень альбумина (прямая связь: $+0,1$ л на каждый 1 г/л); также способствовали увеличению объемов длительность сеанса ($+1,4$ л на каждые $1/4$ часа) и скорость кровотока ($+0,4$ л на каждые 10 мл/мин) [42].

Авторами CONTRAST начато годичное исследование CONTRAST-II, оценивающее возможность большинства пациентов достичь высоких конвекционных объемов (более 22 литров/сеанс), оперируя скоростью кровотока, временем диализа и фильтративной фракцией (до 400 мл/мин, 4 часов и 33% соответственно) [26].

Сложности в достижении целевых конвекционных объемов, связанные, в первую очередь, с интенсивной гемоконцентрацией при прохождении крови от артериального к венозному концу диализатора, нашли частичное разрешение в переносе «точки» on-line реинфузии в середину диализатора (мид-дилюция) или распределении реинфузии между «точками» до и после диализатора (миксдилюция: смешение пре- и постдилюции). Эти методики, однако, не являются рутинными, поскольку требуют специального оборудования (и диализаторов), и реализованы только в ряде аппаратов экспертного класса, которые, по-видимому, массовыми не станут. 100% преддилюция, способная полностью снять проблему гемоконцентрации, распространенной методикой не стала, в первую очередь, из-за необходимости больших объемов замещения и необходимых очень высоких кровотоков для поддержания клиренсов по малым молекулам на приемлемом уровне. Преддилюция остается скорее методикой для коррекции метаболических нарушений при остром повреждении почек.

В прямом рандомизированном сравнении эффективности ГДФ с мид- и миксдилюцией последняя оказалась эффективнее по обеспечению объемов замещения, а также по клиренсам малых молекул, фосфатов и (на 37%) β_2 -микроглобулина [17] – вероятно, из-за создания высокого давления в секторе крови при мид-дилюции, хотя последующей модификацией метода этот недостаток удалось сгладить [40], и с 2012 года в 4 странах Европы начато РКИ MILESTONE, сопоставляющее выживаемость на ГД и мид-дилюционной ГДФ [24].

В первом РКИ, сравнивающем частоту гипотоний при преддилюционных ГФ и ГДФ с частотой гипотоний при ГД, ее уменьшение при преддилюционной ГДФ с 10% до 5% сеансов сопровождалось, однако, некоторым достоверным ростом преддиализного систолического АД: со 134 до 141 мм рт. ст. при неизменной натриемии [31]; возможно, этот негативный эффект требует оценки с точки зрения клинической значимости. Вероятно, существенным является и то, что как исходно, так и в фазу оценки большая доля пациентов на преддилюционной ГДФ в сравнении с ГД получали гипотензивные препараты (76% vs. 56%).

Отбор пациентов на ГДФ и оценка соотношения цена/эффективность

В условиях ограниченного доступа к проведению ГДФ актуальным остается вопрос о выборе пациентов для лечения этим методом. В рандомизированном исследовании в Великобритании, финансируемом общественным *National Health Service*, рассматриваются факторы, способные помочь отобрать пациентов, для которых ГДФ будет эффективной: в слепом для пациента перекрестном сравнении ГД и ГДФ оценивается переносимость процедуры, стабильность артериального давления, степень коррекции уровня фосфатов и других параметров [25]. В ожидании завершения этого и подобных исследований мы можем ориентироваться на описанные выше вторичные результаты прошедших крупных исследований и на ряд других, посвященных частным вопросам ЗПТ.

Возможным основанием для назначения ГДФ могут стать неврологические расстройства, если в более крупных исследованиях подтвердится лучший (в сравнении с высокопоточным диализом) эффект на возбудимость нервных волокон, полученный в 18-месячном наблюдении за 17 пациентами [12].

При последовательной смене модальностей в группе из 50 пациентов показано, что ГДФ в сравнении с низко- или высокопоточным ГД обеспечивает за 6 недель более эффективное снижение провоспалительных маркеров (IL-6, IL-8 и TNF- α) [11].

В прямом сопоставлении стоимости лечения пациентов, продолжающих лечение на высокопоточном диализе (нечетные дни недели, $n = 44$) и переведенных на ГДФ (четные, $n = 34$), A. Davenport et al. сравнили прямые затраты на лечение. Экономия на физиологическом растворе, производимом в ГДФ-аппаратах on-line, перекрывалась стоимостью дополнительной магистрали для замещающего раствора. Затраты на эритропоэтин не различались, а увеличение расходов на фосфат-связывающие препараты на ГД за год наблюдения увеличились менее чем на 0,5 доллара, хотя в таких небольших группах сопоставить пациентов по нескольким характеристикам сложно.

Наиболее адекватным способом оценивать соотношение экономических затрат и клинической эффективности какого-либо метода (тактики) лечения является расчет величины и стоимости QALY – скорректированные по качеству добавленные годы жизни [10]. Авторы CONTRAST в июне 2013 года представили сравнительный анализ ГДФ и ГД с расчетом QALY в модели Маркова [36]. При общей годовой стоимости лечения

ГДФ и ГД (в тыс. €) $88,6 \pm 19,3$ vs. $86,1 \pm 15,9$ увеличение стоимости лечения да добавленный [имеется в виду – за счет использования ГДФ] год жизни (QALY) составило €287,6 тыс. Анализ чувствительности (раздельно по группам) не приводил к снижению этой оценки ниже €140 тыс. даже при наиболее благоприятных условиях (например, при конвекционном объеме более 20,3 л). По оценкам, готовность общества в Голландии платить за 1 год QALY составляет в среднем €24,5 тыс., что предполагает верхний предел в €80 тыс. (для Великобритании – €25–35 тыс., для США – €38–75 тыс.). Основная причина безусловного превышения стоимости 1 года QALY и готовности общества платить за него состоит в том, что уже сам диализ обладает пограничной стоимостью QALY, а относительная «полезность» ГДФ с учетом выживаемости и оценки качества жизни по EQ-5D [44] невелика в сравнении с существенной прибавкой в стоимости (в 3%). Качество жизни в CONTRAST не

различалось в группах ГДФ и ГД и снижалось за время исследования с одинаковой скоростью [37]. В публикации с оценкой QALY [36] представлены также данные, позволяющие оценить соотношение стоимости собственно сеанса ГД и ГДФ (без стоимости госпитализаций и расходов на сосудистый доступ, медикаментов, утраты работоспособности, амортизации оборудования, питания – которые не различались в группах ГДФ и ГД): стоимость ГДФ оказалась выше на 6%.

На ту же величину (6%) выше установлена цена на сеанс ГДФ в Японии [49]. При том что годовая стоимость лечения ГДФ в Японии (€38,3 тыс.) выше на 1,4%, чем стоимость лечения пациента на ГД, QALY на ГДФ на 1,3% ниже, что обеспечивается в основном различиями в субъективной оценке «полезности»: $0,78 \pm 0,02$ vs. $0,75 \pm 0,02$ (разница в 4%); в исследовании CONTRAST они практически не различались [36].

Мы знаем, что различия в стоимости ГДФ и ГД (расходные материалы, контроль качества воды) на российском рынке не столь незначительны; практика тщательного обеспечения качества воды/диализирующего/замещающего раствора не вполне сложилась. Кроме того, возможности проведения ГДФ по регионам существенно различаются: доля ГДФ не превышала в 2009 году 5%, хотя и растет (в основном в связи с изменением структуры диализной помощи по организационно-правовым формам), а возможность проведения ГДФ имеется более чем в трети центров [1].

В этой связи актуальным остается и долго будет оставаться вопрос о выборе пациентов/показаний, для которых использование ГДФ сможет принести выгоду: в отношении переносимости лечения, сердечно-сосудистой стабильности, качества жизни, прогноза, а также, возможно, в экономическом отношении. Безусловно, этот выбор не может проводиться вне оценки и других возможностей по достижению тех же результатов (табл. 2). По-видимому, в условиях каждого конкретного диализного центра этот выбор может диктоваться теми или иными возможностями и ограничениями и особенностями пациента. К сожалению, оценок относительной ценности каждого метода в прямых сопоставлениях пока немного [15, 27, 35, 50].

ГДФ и другие методы повышения эффективности/переносимости ЗПТ

Интрадиализная гипотония – одно из самых частых осложнений диализа в сегодняшних условиях, и конвективные методики (включая on-line ГДФ) считаются одним из эффективных средств борьбы с ней. В сопоставленных группах пациентов S. Kumar et al. не нашли различий между динамикой артериального давления и частотой интрадиализной гипотонии, исходными объемами внутриклеточной и внеклеточной жидкости, натриемии, а также их изменениями в ходе сеанса у пациентов, лечившихся на ГДФ с объемами замещения более 16 л/сеанс ($n = 134$) и на ГД с охлажденным ($35–36^\circ\text{C}$) диализирующим раствором ($n = 263$). Не исключено, что некоторая часть эффектов ГДФ в отношении сердечно-сосудистой стабильности относится к охлаждающему эффекту замещающих объемов [27].

Возможно, впрочем, механизмы повышения гемодинамической стабильности следует искать в кинетике

Таблица 2

Методы повышения эффективности/переносимости диализа и улучшения коррекции уремических синдромов

Методы	Возможные ограничения
Охлаждения диализата	Комфорт пациента, риск тенденции к централизации кровообращения со снижением транспорта из удаленных водных секторов тела
Физическая активность в ходе сеанса	Способность/готовность пациента/персонала использовать метод
Удлинение сеанса (менее 4 часов быть не может*)	Организационные ограничения в работе диализного центра
Увеличение частоты сеансов (эффективны даже переход на ГД через день** или 4 раза в неделю)	Отсутствие свободных диализных мест (все меньшее число регионов), административные ограничения (в ОМС – невозможны)
Чистота диализата (микробиология, эндотоксины)	
Контролируемая коррекция КОС	Затруднена в автономных амбулаторных центрах при отсутствии оборудования
Снижение ацетата в диализате (+/- замена уксусной кислоты на соляную, добавление других метаболитов)	Более высокая стоимость (пока ?)
Коррекция гиперфосфатемии (диета + медикаментозно)	
Использование аппаратных способов коррекции водного баланса (on-line оценка изменения объема крови, биоимпеданс)	Доступность оборудования
Гемодиализация on-line	Различия в стоимости, доступность оборудования, обеспечение чистоты

* – кроме случаев наличия значительной остаточной функции почек или комбинирования с перитонеальным диализом.

** – три с половиной раза в неделю.

вазоактивных веществ, например оксида азота (NO) и асимметричного диметиларгинина (ADMA). В перекрестном исследовании ГД и ГДФ (по три месяца) только в ходе ГДФ получено снижение диаметра левого предсердия и трансмитральной скорости кровотока, и уровни NO и ADMA коррелировали с этими гемодинамическими параметрами только при ГДФ [15].

Не исключено, что сопоставимой с ГДФ по эффективности мерой для увеличения удаления растворенных веществ (особенно из удаленных водных секторов и плохо перфузируемых сосудистых бассейнов) может стать физическая активность в ходе сеанса диализа, и к настоящему времени закончено, но не опубликовано исследование, напрямую сравнивающее ее с эффектами ГДФ в отношении удаления растворенных веществ, гемодинамической стабильности и межсекторального транспорта. Одним из важных эффектов физической активности в ходе сеанса является более эффективное удаление фосфатов [2, 50].

В небольшом (n = 90) рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном использование сукцинат-содержащего концентрата для ГД приводило к снижению уровня фосфатемии и повышению гемодинамической стабильности [6].

Эффективной мерой борьбы с гипотонией является использование аппаратных средств оценки водного баланса – интрадиализный мониторинг относительного объема крови [7] – и быстро набирающий популярность метод биоимпедансной спектроскопии [4, 5, 8]. Использование сочетания контроля изменения объема крови в ходе сеанса (аппарат CritLine®) и мультисекторной биоимпедансометрии с векторным анализом позволило достичь наряду со стабилизацией артериального давления улучшения ряда показателей качества жизни (физических шкал) [3].

Таблица 3
Стандарты для воды и диализирующих/замещающих растворов [14]

	Стандарт воды	Стандартный диализирующий раствор	Ультрачистая вода	Ультрачистый диализирующий раствор	Стерильный диализирующий раствор
Микробное число* (КОЕ/мл)	<100–200	<100–200	<0,1	<0,1	<10 ⁻⁶
Эндотоксин (МЕ/мл)	<0,25–2	<0,25	<0,03**	<0,03**	<0,03**

* – обедненная среда R2A, 17–23 °C, 7 дней.

** – 0,01 – предел чувствительности метода.

Меньше изучены возможности контроля теплового баланса в ходе диализа [9].

По современным представлениям, требования к чистоте растворов для диализа одинаковы как для ГДФ, так и для ГД, хотя бы потому, что в нем все более возрастает доля конвекционного транспорта («внутренней гемодиализации» с конвекционным переносом значительных объемов воды из крови в диализат на начальном участке диализатора и обратным переносом на конечном). Обоснование этим требованиям с точки зрения преимуществ в твердых исходах и суррогатных показателях представлено в недавнем обзоре В. Canaud [14] (табл. 3).

В табл. 4 представлены некоторые детали трех крупных РКИ, послуживших непосредственным поводом подготовки данного обзора. Такое сопоставление позволяет провести некоторые параллели. В ряду ис-

Таблица 4
Сравнение характеристик пациентов, лечения и исходов в трех крупных РКИ, опубликованных в 2012–2013 гг.

РКИ	CONTRAST	Turkish OL HDF	ESHOL
Пациентов на ГД + ГДФ	356 + 358 = 714	391 + 391 = 782	450 + 456 = 906
Первичная точка	<i>Смерть от любых причин</i>	<i>Смерть или не фатальное СС-событие</i>	<i>Смерть от любых причин</i>
ОР при ГДФ	0,95; 95% ДИ 0,75–1,20; NS	0,82; 95% ДИ 0,59–1,16; p = 0,28	0,70; 95% ДИ 0,53–0,92; p = 0,01
Вторичная точка		<i>Общая летальность</i>	
ОР при ГДФ		0,79; 95% ДИ 0,55–1,14; p = 0,21	
Вторичная точка	<i>Фатальное или не фатальное СС-событие</i>	<i>СС-летальность</i>	<i>СС-летальность</i>
ОР при ГДФ	1,07; 95% ДИ 0,83–1,39; NS	0,72; 95% ДИ 0,45–1,13; p = 0,15	0,67; 95% ДИ 0,44–1,02; p = 0,06
Трехлетняя выживаемость	66%	НД	81,4% vs. 72,9%; p = 0,01
Исходная характеристика пациентов			
Сахарный диабет, %	26 vs. 22	35	22,8 vs. 27,1
СС-заболевания в анамнезе	44	26	НД
Возраст, лет	64 ± 14	57 ± 14	64,5 ± 14,4 vs. 66,3 ± 14,3; p = 0,05
Длительность ЗПГ до начала РКИ, месяцев	59 ± 45	35 ± 34	28 (12–59)
Доля диализа на фистуле	80%	95%	89,3 vs. 82,7%

Окончание табл. 4

РКИ	CONTRAST	Turkish OL HDF	ESHOL
Характеристики лечения			
Доля сеансов ГДФ в группе ГДФ	90,3%	94,4%	НД
Срок наблюдения в РКИ, месяцев	36	23 ± 11	23 ± 13
Скорость кровотока при ГДФ и ГД, мл/мин	332 ± 49 vs. 312 ± 43; p < 0,001	318 ± 27 vs. 303 ± 32; p < 0,001	392 (387–398) vs. 380 (374–387); p < 0,001
Целевой V _к /V _з и фильтрационная фракция (ФФ)	V _к > 6 л/ч, ФФ: 25–30% от достигнутой скорости кровотока 300–400 мл/мин	V _з > 15 л/сеанс; ФФ – 25–30% от достигнутой скорости кровотока	V _з > 18 л/сеанс
Конвекционный объем (V _к) (медиана), л/сеанс	19,8	20,98	22,9–23,9 (по кварталам)
Объем замещения (V _з) (медиана), л/сеанс		17,4; «high»/«low»: 18,1 ± 0,68 vs. 16,2 ± 1,0	20,8–21,8 (по кварталам)
Междиализная прибавка веса при ГДФ и ГД, кг	1,91 ± 0,94 vs. 1,85 ± 0,95 p = 0,51	ГД/Л/Н: 3,19 ± 1,52 vs. 3,87 ± 2,50 vs. 3,29 ± 1,22	2,1 (2,0–2,2)
АТП за время РКИ	NS	11 vs. 6	101 vs. 79
<i>posthoc</i> -анализ			
По длительности ЗПТ	До/после медианы срока ЗПТ (2 года) риски не различались	–	–
По V _к /V _з (по тертилям: Т1–Т3 или по медиане)	Верхняя тертиль V _к (>21,95 л/сеанс): ОР общей летальности 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98; ОР СС-событий 0,72; 95% ДИ 0,44–1,19	В подгруппе с V _з > 17,4 л ОР летальности 0,54 (0,31–0,93), p = 0,02; ОР СС-летальности 0,29 (0,12–0,65), p = 0,003	Т1 (V _к < 23,1 л): ОР 0,90 (0,61–1,31); Т2: ОР 0,60 (0,39–0,9); Т3 (V _к > 25,4 л): ОР 0,55 (0,34–0,84), p = 0,01
По наличию сахарного диабета	–	0,74, 95% ДИ 0,47–1,18; p = 0,21; N = 272 (35%)	СД есть: ОР 0,75 (0,46–1,21) NS; СД нет: ОР 0,68 (0,48–0,95)
По уровню альбумина <40 г/л	–	0,81 (95% ДИ 0,55–1,22, p = 0,31; N = 458 (59%))	–
По наличию исходной СС-патологии	–	p > 0,5 для всех конечных точек	–
По типу сосудистого доступа	–	–	Катетер: ОР 0,83 (0,38–1,79) NS; фистула: ОР 0,72 (0,53–0,97)
По возрасту (по тертилям: Т1, Т2, Т3)	–	–	Т1: ОР 0,81 (0,36–1,81) NS; Т2: ОР 0,82 (0,51–1,33) NS; Т3: ОР 0,63 (0,43–0,92)
По исходному индексу Чарлсон (по тертилям Т1, Т2, Т3)	–	–	Т1: ОР 1,83 (0,79–4,23) NS; Т2: ОР 0,78 (0,51–1,20) NS; Т3: ОР 0,53 (0,35–0,83)
Другие результаты лечения при ГДФ и ГД			
Альбумин, г/л	40 ± 3	39 ± 3 vs. 40 ± 3; p = 0,001	39,8 (39,4–40,3) vs. 40,0 (39,6–40,5); p = 0,08
С-реактивный белок, мг/л	12 ± 24	15 ± 16	14 (11–17)
Фосфаты	1,55 ± 0,38 vs. 1,60 ± 0,38; p = 0,02	1,50 ± 0,32 vs. 1,52 ± 0,33; p = 0,38	1,46 (1,41–1,52) vs. 1,48 (1,43–1,54); NS
β ₂ -микроглобулин	26 ± 7 vs. 35 ± 10; p < 0,001	27 ± 6 vs. 27 ± 7; p = 0,82	27,0 (25,8–29,0) vs. 2,77 (25,9–29,1); p < 0,001
Kt/V	1,63 ± 0,37 vs. 1,45 ± 0,37; p < 0,001	1,74 ± 0,19 vs. 1,33 ± 0,19; p < 0,001	1,74 (1,72–1,77) vs. 1,88 (1,78–1,85); p < 0,001

Примечание. СС – сердечно-сосудистый; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; НД – в публикации данные не представлены; NS – различия статистически незначимы; АТП – трансплантация почки; V_з = объем замещения, л; V_к – конвекционный объем (V_к = V_з + ультрафильтрация); ФФ – фильтрационная фракция (ФФ = [V_к в. мин]/[скорость кровотока]).

следований (CONTRAST – Turkish – ESHOL) снижение риска летальности при ГДФ становилось все более заметным – от незначимых 5 и 18% до значимых 30% в последнем РКИ вместе с увеличением медианы конвекционных объемов (20–21–23 л/сеанс). При анализе по группам, разделенным конвекционными объемами, в первом исследовании только высшая *треть* объемов была связана с лучшей выживаемостью (>21,95 л), во втором – уже верхняя *половина* объемов (>20,98 л), в третьем исследовании – *две трети* (>23,1 л). Правда, в том же ряду исследований пациенты имели все меньший диализный стаж к началу РКИ (59–35–28 мес.). К сожалению, это результаты *posthoc*-анализа после завершения исследования, и доказательной силы они не имеют, зато позволили сформулировать гипотезу о целевых объемах, которая уже проверяется (см. выше). Опять же к сожалению, во всех исследованиях скорость кровотока в группе ГДФ была выше, равно как и выбытие на трансплантацию. Были и другие факторы (частота использования катетеров, разница в возрасте, ряд лабораторных показателей – см. выше), которые могли способствовать непреднамеренному формированию в подгруппах с высокими объемами избранной популяции пациентов с исходно лучшим прогнозом.

Заинтересованный читатель сделает свои оценки относительной ценности достигнутых и недостигнутых результатов, меры убедительности полученных ответов на поставленные и непоставленные вопросы. Очевидно, *on-line* ГДФ найдет свое обоснованное место в спектре возможностей лечения пациентов с ХБП, и опубликованные и продолжающиеся исследования откроют нам новые возможности в оптимизации заместительной почечной терапии.

Земченков А.Ю. являлся получателем лекторских гонораров от компаний Амджен, Эббви, Санофи-Авентис, Пфайзер, Сотекс, Бакстер; исследовательского гранта от компании Амджен; участником (главным исследователем) в многоцентровых клинических испытаниях, спонсированных компаниями Амджен, Ф. Хоффманн ла Рош, Бакстер; Сотекс, Эббви, Вифор, Фиброген, ГлаксоСмитКляйн, Гексал.

Герасимчук Р.П. являлся получателем лекторских гонораров от компаний Амджен, Ф. Хоффманн ла Рош; исследовательского гранта от компании Амджен; участником (соисследователем) в многоцентровых клинических испытаниях, спонсированных компаниями Амджен, Ф. Хоффманн ла Рош, Бакстер, Сотекс, Эббви, Гексал, Вифор, Фиброген, ГлаксоСмитКляйн, Сандос.

Сабодаш А.Б. является сотрудником (главным врачом амбулаторного диализного центра) компании Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс; участником (главным исследователем) в многоцентровых клинических испытаниях, спонсированных компаниями Амджен, Ф. Хоффманн ла Рош, Бакстер, Вифор, Фиброген, Гексал.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в

Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13. № 2. С. 150–264.

2. Вишневский К.А., Земченков А.Ю., Комашина А.В. и др. Физические нагрузки во время сеанса: комплаентность и эффекты // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 302–309.

3. Вишневский К.А., Герасимчук Р.П., Земченков Г.А. и др. Возможности оценки статуса гидратации у диализных пациентов при помощи контроля изменения объема крови и мультичастотной биоимпедансометрии // Нефрология. 2013, в печати.

4. Дудко М.Ю., Шутов Е.В., Капитанов Е.Н., Ермоленко В.М. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 3. Р. 244–249.

5. Рахматуллина Л.Н., Гуревич К.Я. Состояние водного статуса у больных, получающих различные виды заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15. № 1. С. 74–86.

6. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. и др. Кардиопротективные эффекты суцинат-содержащего диализирующего раствора // Нефрология. 2012. Т. 16. № 2. С. 69–78.

7. Строчков А.Г., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Поз Я.Л. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови: Обзор литературы // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. № 4. С. 250–253.

8. Строчков А.Г., Поз Я.Л., Гаврилин В.А. и др. Биоимпедансный анализ в практике программного гемодиализа: Краткий обзор литературы и собственный опыт диализного центра // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. XIV. № 1. С. 59–65.

9. Строчков А.Г., Поз Я.Л., Крышин К.Н. Управление термальным балансом с целью профилактики интрадиализной гипотензии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. XIV. № 4. С. 59–64.

10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. 2010. Т. 3. № 1. С. 7–11.

11. Akoglu H., Dede F., Piskinpasas S. et al. Impact of Low- or High-Flux Haemodialysis and Online Haemodiafiltration on Inflammatory Markers and Lipid Profile in Chronic Haemodialysis Patients // Blood Purif. 2013. Vol. 35 (4). P. 258–264.

12. Arnold R., Pussell B.A., Pianta T.J. et al. Effects of hemodiafiltration and high flux hemodialysis on nerve excitability in end-stage kidney disease // PLoS One. 2013. Vol. 8 (3): e59055.

13. 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. Vol. 69 (11). P. 2087–2093.

14. Canaud B., Lertdumrongluk P. Ultrapure Dialysis Fluid: A New Standard for Contemporary hemodialysis // Nephro-Urol. Mon. 2012. Vol. 4 (3). P. 519–523.

15. Czifra A., Paillat A., Kulcsar J. et al. Hemodialysis and hemodiafiltration differently modulate left ventricular diastolic function // BMC Nephrol. 2013. Vol. 14. P. 76.

16. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347 (25). P. 2010–2019.

17. Feliciani A., Riva M.A., Zerbi S. et al. New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (6). P. 1672–1679.

18. Fry A.C., Singh D.K., Cbandna S.M. et al. Relative importance of residual renal function and convection in determining beta-2-microglobulin levels in high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration // Blood Purif. 2007. Vol. 25 (3). P. 295–302.

19. Grooteman M.P., van den Dorpel M.A., Bots M.L. et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes (CONTRAST) // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23 (6). P. 1087–1096.

20. Hakim R.M., Held P.J., Stannard D.C. et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic haemodialysis patients // Kidney Int. 1996. Vol. 50. P. 566–570.

21. Hornberger J.C., Chernev M., Petersen J., Garber A.M. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high flux dialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 1992. Vol. 3. P. 1227–1237.

22. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411177>; accessed 06.08.13.

23. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327391>; accessed 06.08.13.

24. <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01693354>, accessed 06.08.13.
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01862679>, accessed 06.08.13.
26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877499>; accessed 06.08.13.
27. Kumar S, Kbosravi M, Massart A. et al. Haemodiafiltration results in similar changes in intracellular water and extracellular water compared to cooled haemodialysis // *Am. J. Nephrol.* 2013. Vol. 37 (4). P. 320–324.
28. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE. et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33: P. 349–355.
29. Locatelli F, Marcelli D, Conte F. et al. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55: P. 286–293.
30. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B. et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50 (4). P. 1293–1302.
31. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S. et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1798–1807.
32. Locatelli F. Dose of dialysis, convection and haemodialysis patients outcome – what the HEMO study doesn't tell us: the European viewpoint // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18 (6). P. 1061–1065.
33. Locatelli F, Martin-Malo A, Hammedouche T. et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 645–654.
34. Maduell F, Moreso F, Pons M. et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 24 (3). P. 487–497.
35. Mabeshwari V, Samavedham L, Rangaiab G.P. et al. Comparison of toxin removal outcomes in online hemodiafiltration and intradialytic exercise in high-flux hemodialysis: a prospective randomized open-label clinical study protocol // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 156.
36. Mazairac AH, Blankestijn PJ, Grooteman MP. et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28 (7). P. 1865–1873.
37. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP. et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8 (1). P. 82–89.
38. 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. Vol. 28 (1). P. 192–202.
39. 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. Vol. 24 (2). P. 571–577.
40. Pedrini LA, Feliciani A, Zerbi S. et al. Optimization of mid-dilution haemodiafiltration: technique and performance // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (9). P. 2816–2824.
41. Penne EL, Visser L, van den Dorpel MA. et al. Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76 (6). P. 665–672.
42. Penne EL, Van der Weerd NC, Bots ML. et al. on behalf of the CONTRAST investigators. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (11). P. 3493–3499.
43. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE. et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37 (2). P. 276–286.
44. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group // *Ann. Med.* 2001. Vol. 33 (5). P. 337–343.
45. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C. et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 18 (4). CD006258.
46. Ronco C. Hemodiafiltration and hemodialysis: clinical, financial and geographical issues // *ISN World Congress of Nephrology.* Hong Kong, June 3. 2013.
47. Santoro A, Mancini E, Bolzani R. et al. The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52 (3). P. 507–518.
48. Schiffl H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis // *Eur. J. Med. Res.* 2007. Vol. 12 (1). P. 26–33.
49. Takemoto Y, Naganuma T. The economic issue of on-line hemodiafiltration within the Japanese medical reimbursement system // *Blood Purif.* 2013. Vol. 35. Suppl 1. P. 74–76.
50. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43 (1). P. 85–89.

Дата получения статьи: 9.08.13
Дата принятия к печати: 11.12.13