

© Кулизький М.В., 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М.В.КУЛИЗЬКИЙ

ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЯ ЯК ШЛЯХ ПОКРАЩЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ ДІАЛІЗНОЇ ТЕРАПІЇ

M. V. KULYZKYI

HEMODIAFILTRATION AS A WAY TO IMPROVE DIALYSIS ADEQUACY

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ

Ключові слова: дифузія, конвекція, гемодіаліз, гемодіафільтрація, інтрадіалізні ускладнення, анемія, еритропоетин стимулюючі засоби, режим лікування.

Keywords: diffusion, convection, hemodialysis, hemodiafiltration, intradialysis complications, anemia, erythropoietin stimulating agents, treatment.

Резюме: у статті описано фізичні принципи конвективних модальностей діалізної терапії, наведено дані про вплив гемодіафільтрації на частоту інтрадіалізних ускладнень, анемію, мінеральний обмін, елімінацію β_2 -мікроглобуліну та інших середньо молекулярних сполук, смертність пацієнтів з ХХН-ВД.

Summary: the article describe physical principles of convective dialysis modalities, show data about positive influences of hemodiafiltration to frequency of intradialysis complications, anemia, mineral disturbance, elimination of β_2 -microglobulin and other middle molecular substances, mortality of patients with CKD-VD.

На сьогодні «штучна нирка» є найбільш вдалою спробою замінити біологічний орган. Проте, якщо ми порівнюємо можливості діалізної терапії з можливостями нативних нирок, виявляється, що гемодіаліз не може повністю замінити навіть екскреторну функцію нирок. Вода, електrolіти та метаболіти виводяться не постійно, а періодично. Швидке видалення значних об'ємів рідини протягом ГД є причиною небажаних геодинамічних розладів – падіння або підвищення артеріального тиску, м'язових судом та інше.

Видалення речовин під час ГД відбувається лише шляхом дифузії, що дає змогу виводити речовини з молекулярною вагою до 1000 Да. Нирка людини виводить субстанції з молекулярною вагою до 60000 Да. При цьому усунення низькомолекулярних речовин відбувається шляхом дифузії, а речовин з більшою молекулярною вагою – за рахунок конвекції, яка відсутня при проведенні гемодіалізу. До речовин, що належать до “середньомолекулярних” сполук і, відповідно, виводяться шляхом конвекції відносяться поліпептиди, β_2 -мікроглобулін, індоли, алкалоїди, амінокислоти, міоїнозитол, гліколи, лізоцим. Паратиреоїдний гормон, натрійуретичний пептид, глюкагон, соматостатин, гастрин, пролактин виводяться через конвекцію. І хоча діалізна терапія дозволяє більше 2000000 пацієнтам у

всьому світі жити десятиріччями, працювати і залишатись соціально активними, удосконалення діалізної терапії має за мету видалення рідини та продуктів обміну більш надійним та таким, що краще переноситься пацієнтами процесом зі спектром видалення речовин, що наближується до фізіологічного. Про підходи до визначення адекватності діалізною терапії, шляхи підвищення цієї адекватності шляхом збільшення тривалості та частоти сеансів класичного гемодіалізу ми вже розповідали у статті «Гемодіаліз при лікуванні ХХН Vст. – чи доцільно проводити його більше?» [1]. Зараз спробуємо розібратись - чи можливо підвищити адекватність діалізної терапії не за рахунок лише кількості, а за рахунок якості процедури.

Під час класичного ГД видалення уремічних токсинів відбувається за рахунок дифузії. Дифузія – це проходження кристалоїдних розчинів проходити через напівпроникну мембрану в залежності від різниці концентрації речовини по обидва боки мембрани, тобто у бінарній системі А та Б відбувається дифузія А за рахунок градієнту концентрації А. Розчинені у крові та діалізаті речовини дифундують через діалізну мембрану у напрямку меншої концентрації, тобто якщо концентрація певної речовини у крові вища ніж у діалізаті, то ця речовина буде переноситись у діалізат і навпаки. Трансмембранний масообмін відбувається до тих пір, поки концентрація метаболітів по обидва боки мембрани не зрівняється. Загально визнаної теорії дифузії у рідинах не існує. Серед існуючих найбільш цікавою та емпірично підтвердженою є гідродинамічна теорія [2].

Кулизький Микола Володимирович

Тел. (044) 455 93 86

Ця теорія приймає за основу рівняння Нернста-Енштейна, що визначає коефіцієнт дифузії поодинокі частинки або молекули розчиненої речовини А у нерухоме середовище В:

$$D_{AB} = kT * u_A / F_A \quad (1), \text{ де:}$$

D_{AB} – коефіцієнт дифузії частинки;
 k – постійна Больцмана;
 T – температура;
 u_A – швидкість руху частинки;
 F_A – сила, що обумовлює рух частинки.

причому u_A / F_A - «рухливість» частинки А (тобто швидкість, що встановилась під дією сили). Залежність між силою та швидкістю для твердої сфери, що рухається у «повзучому потоці» можна отримати з гідродинаміки. Якщо прийняти до уваги можливість «ковзання» на поверхні розділу середовищ, отримуємо:

$$F_A = 6\pi\mu_B u_A R_A (2\mu_B + R_A \beta_{AB}) / (3\mu_B + R_A \beta_{AB}) \quad (2), \text{ де:}$$

μ_B – в'язкість чистого розчинника;
 R_A – радіус дифундуючої молекули;
 β_{AB} – коефіцієнт тертя ковзання.

У випадку відсутності тенденції до прилипання рідини до поверхні дифундуючої частинки відсутня ($\beta_{AB} = 0$), рівняння (2) переходить у відношення

$$F_A = 4\pi\mu_B u_A R_A \quad (3)$$

А рівняння (9) – у вираз:

$$D_{AB}\mu_B = kT / 4\pi\mu_B u_A R_A \quad (4)$$

Далі теорія свідчить, що D_{AB} повинен змінюватись зі зміною розміру дифундуючих частинок (2). Гідродинамічна теорія підтверджує, що важливим чинником є також форма дифундуючої частинки, оскільки коефіцієнт тертя зростає приблизно у два рази при збільшенні співвідношення довжини частинки до її ширини від 1 до 10.

Отже окрім концентрації швидкість дифузії істотно залежить від молекулярної ваги речовини. Чим більший розмір молекули речовини, тим з меншою швидкістю буде відбуватися її перенос через мембрану (4). Тому кліренс (очищаюча здатність) діалізатора високий для низькомолекулярних метаболітів, у той час як білки плазми не проходять через діалізну мембрану.

Кліренс (СІ) – це об'єм крові або плазми, що повністю очищується від певного метаболіту за одиницю часу. Найбільш поширеними речовинами для визначення кліренсів діалізатора є сечовина, креатинін, фосфати, вітамін В₁₂. Кліренс діалізатора залежить від швидкості перфузії крові (формула 1), матеріалу, з якого виготовлено мембрану та площі поверхні мембрани діалізатора.

$$CI = Q_{BI} * (C_{BI} - C_{BO}) / C_{BI} + Q_f * C_{BO} / C_{BI}, \quad (5)$$

де: C_{BI} - концентрація речовини на вході у діалізатор;
 C_{BO} - концентрація речовини на виході з діалізатора;
 Q_{BI} - швидкість перфузії крові;
 Q_f - швидкість ультрафільтрації.

Друга частина формули враховує саме конвективний транспорт речовин за рахунок фільтрації [4].

У 60-х роках технічні питання забезпечення ГД були вирішені і досить значна кількість пацієнтів з ХНН отримували лікування гемодіалізом. Але значні успіхи діалізної терапії, що дозволяла підготувати пацієнтів до трансплантації нирок, залишали нез'ясованим невідповідність між коригованим рівнем сечовини, креатиніну та сечової кислоти та наростанням уремичної симптоматики у вигляді полінейропатії, перикардитів та т.п. До того ж гемодіаліз залишав багато невирішених питань, зокрема – підтримання стабільної гемодинаміки, особливо у пацієнтів з дискредитованою серцево-судинною системою; до діалізної програми у цілому, результати якої затьмарені великою кількістю таких важких ускладнень, як діалізний амілоїдоз, вторинний гіперпаратиреоз, кісткова патологія, ураження серцево-судинної системи та ін. [3]. У той час було помічено, що у пацієнтів на перитонеальному діалізі, коли кліренс низькомолекулярних речовин нижчий ніж під час гемодіалізу, полінейропатія не розвивалася. У 1975 – 1976 роках Берестом та співав. використали методику розділення сироватки крові, сечі та діалізної розчину та виділили ряд фракцій з різною молекулярною вагою. Одна з фракцій з масою 1000 – 2000 Да завжди виявлялась у сироватці хворих на ХНН і виділялась з сечі. У подальшому її розділили на 7 субфракцій – субфракція речовин з молекулярною вагою 1200 – 1400 Да завжди виявлялась при важкому перебігу уремії. Як наслідок цього з'явилась гіпотеза “середніх молекул”. Хоча автори і не змогли виявити залежність між вмістом середніх молекул уремичних речовин і концентрацією сечовини та креатиніну, і теорія середніх молекул виявилась не переконливою, проте вона все ж зайняла своє місце у теорії розвитку уремії. Хендерсон та співав. запропонували гемофільтрацію (ГФ) як метод лікування термінальної уремії. Проте, хоча процедура добре переносилась хворими, добре відбувалось видалення “середніх молекул”, кліренс сечовини та креатиніну був незадовільним і ГФ не зайняла свого місця серед методів замісної терапії ХНН. На рисунку 1 відображено кліренси речовин при ГД(суцільна лінія) та ГФ(пунктир). Видно, що кліренси низькомолекулярних речовин при ГД суттєво вище, аніж при ГФ; з середньо молекулярними сполуками ситуація зворотна [24].

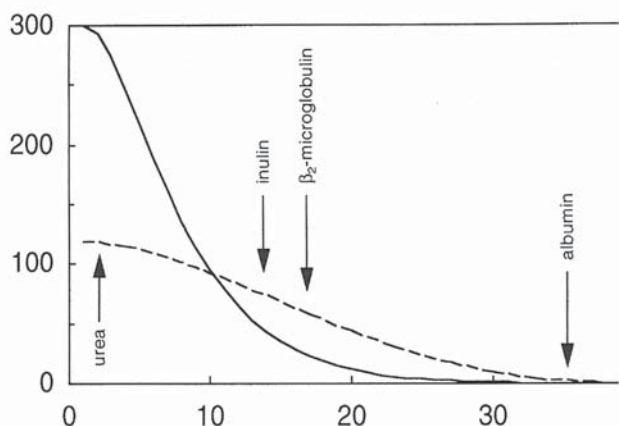


Рис.1. Кліренси різних речовин при ГД та ГФ [24].

Тому Лебер у 1978 році запропонував об'єднати метод гемодіалізу, заснований на принципі фільтрації, та гемофільтрацію, засновану на принципі конвекції – з'явився новий метод лікування термінальної ХНН – гемодіафільтрація, що поєднувала переваги обох методів [23]. З рисунку 2 видно, що кліренси низькомолекулярних речовин майже не відрізняються при ГД (суцільна лінія) та ГДФ (штрих – об'єм заміщення 80 мл/хв., пунктир 120 мл/хв), тоді як зі зростанням молекулярної ваги кліренси при ГДФ вищі, причому зростають зі зростанням конвекції [24].

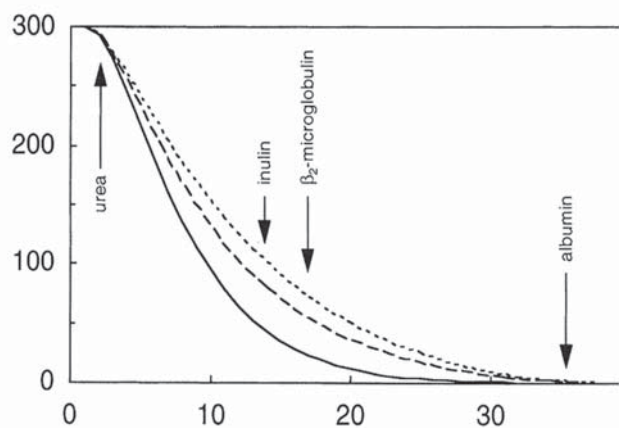


Рис. 2. Кліренси різних речовин при ГД та ГДФ постділюція (80мл/хв. та 120мл/хв) [24].

Одразу ж слід зазначити, що існують різні варіанти заміщення розчином при ГДФ. Залежно від цього виділяють преділюцію – переважне видалення середньомолекулярних сполук при зниженні кліренсів за сечовиною та креатиніном (рис. 3), постділюцію – повноцінне (у порівнянні з ГД) видалення низькомолекулярних сполук та дещо нижче (у порівнянні з преділюцією) видалення середньомолекулярних [24], змішана (пре- та пост-) та мідділюція – введення розчину у кров'яний сектор діалізатора.

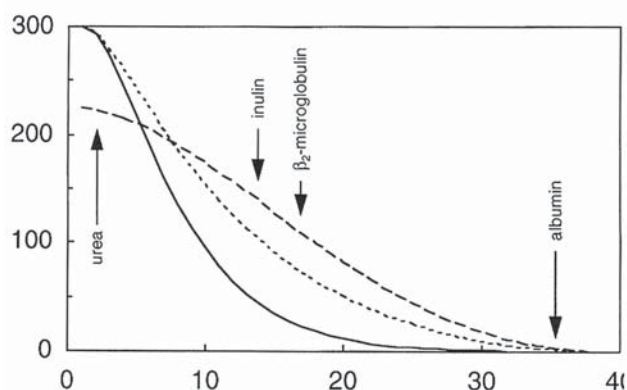


Рис. 3. Кліренси різних речовин при ГД, ГДФ постділюція (120мл/хв) та ГДФ преділюції (450мл/хв) [24].

Останні дві через технічні складності та потребу спеціальної апаратури на даний час широко не використовуються, хоча і засвідчують обнадійливі результати. З перших двох варіантів ГДФ у режимі преділюції має переваги лише у видаленні середньо молекулярних сполук, тому частіше використовують ГДФ у режимі постділюції, яка оптимально поєднує переваги ГД та ГДФ та має позитивний вплив на гемодинамічну стабільність під час процедури.

Слід зазначити переосмислення відношення до ГДФ протягом останніх 10 років. Можливо надії, які покладали на цей метод, були занадто вимогливими, тому інтерес до ГДФ істотно зменшився і деякі автори взагалі вважали цю модальність діалізу непотрібною. Разом з тим вирішення певних організаційних проблем, зокрема розроблення апаратів, що готували заміщуючий розчин on-line та подальші роботи знову відновили цей інтерес. У рекомендаціях ЕВРГ [16] серед режимів діалізу, що мають зменшити показники захворюваності, смертності та частоти інтрадіалізних ускладнень вказують класичну ГДФ та щоденну ГДФ. Конвективні методики також покликані зменшити пізні ускладнення діалізною терапією, зокрема діаліз-обумовленого амілоїдозу (III), покращення контролю гіперфосфатемії (II), зниження підвищеного серцево-судинного ризику (II) та покращення контролю анемії (III).

Описані в літературі переваги ГДФ можна згрупувати наступним чином: більш стабільна гемодинаміка під час процедури (постділюція), краще видалення середньо молекулярних сполук, зокрема β_2 -мікроглобуліну, зменшення явищ хронічного запалення, позитивний вплив на мінеральний обмін, позитивний вплив на еритропоез, покращення якості життя та виживання пацієнтів з ХНН-ВД.

Вагомою перевагою гемодіафільтрації є більш стабільний гемодинамічний профіль [42]. Під час сеансів ГДФ значно рідше спостерігаються епізоди гіпотензії, що особливо важливо

у пацієнтів зі значною вагою тіла, коли потрібно забезпечити значні об'єми ультрафільтрації, у пацієнтів похилого віку та у хворих на цукровий діабет, зважаючи на порушення адекватності вазомоторних реакцій у цих групах пацієнтів [33]. Lim P. та співавтори порівняли вплив ГДФ та ГД протягом 6 місяців у 10 пацієнтів з використанням високопоточних діалізаторів на видалення різних речовин та частоту інтрадіалізних ускладнень. При використанні ГДФ частота епізодів ІДГ знизилась з 7,7% до 2,2%, а частота м'язових судом з 9,6% до 4,7% [26]. У іншому дослідженні ГДФ з об'ємом заміщення 2,5 літри на годину була так само ефективна, як і при проведенні ГД з температурою діалізату 35,5°C, причому ефект був об'єм залежним [40].

Окремо слід розглянути застосування ГДФ з метою корекції стану мінерального обміну. Теоретичним підґрунтям цього є забезпечення ГДФ значно кращого виведення фосфатів, порівняно з стандартним гемодіалізом [39], та видалення паратиреоїдного гормону безпосередньо, що не відбувається у процесі стандартного гемодіалізу. Згідно даних W. Lornoy ГДФ у режимі постдилюції з об'ємом заміщення 100 мл/хв. дозволяла видаляти 1159 ± 296 мг фосфатів проти 972 ± 312 мг при високо поточному ГД ($P < ,001$); рівень видалення фосфатів при ГДФ склав 63,3%, тоді як при ГД лише 5,6% [30]. Схожі дані наводить Minutolo R. – видалення фосфатів було достовірно вищим при ГДФ (1171 ± 90 versus 814 ± 79 мг; $P < 0,05$), а через 3 місяці лікування фосфор сироватки крові пацієнтів групи ГДФ знизився з $5,8 \pm 0,2$ до $4,4 \pm 0,3$ мг/дл; ($P < 0,05$), тоді як у групі пацієнтів на ГД не змінився [31].

Якщо позитивний вплив ГДФ на рівень фосфору сироватки крові достатньо описаний у іноземними авторами, то вплив ГДФ на рівень ПТГ описаний істотно гірше. Здатність ГДФ знижу-

вати рівень ПТГ була помічена ще у 80-х роках. Цей ефект пояснювали різними механізмами. Першою гіпотезою була зміна концентрації кальцію сироватки крові, що відбувались під час процедури завдяки інфузії заміщуючого розчину [6]. Після цього зміни рівня ПТГ пояснювали абсорбцією ПТГ на мембрані діалізатора [15], [41] однак зниження рівня ПТГ за рахунок “абсорбції” не відмічали при проведенні стандартного ГД з використання мембран, ідентичних за хімічними властивостями мембранам при проведенні ГДФ. І лише згодом була висунута гіпотеза про механічне видалення ПТГ завдяки конвекційному транспорту, що має місце при ГДФ та відрізняє ГДФ від стандартного гемодіалізу. Дослідження, які проводились нами показали що ГДФ не лише здатна достовірно знижувати рівень ПТГ під час однієї сесії [22] (з 816 ± 150 пг/мл до 455 ± 132 пг/мл ($p=0,02$), але й те що цей ефект зберігається через 2 доби після ГДФ 550 ± 95 пг/мл vs $988,2 \pm 166$ пг/мл до ($p=0,017$), тобто перед другою процедурою діалізу протягом тижня та нівелюється через 4 доби ($p = 0,5$), тобто перед третьою процедурою діалізу протягом тижня [21].

Багато робіт показують, що при проведенні ГДФ порівняно з низько- та високопоточним ГД краще видаляються середньо молекулярні речовини, такі як β_2 -мікроглобулін, цистатин С та ретинолзв'язаний протеїн [20], лептин [36], та навіть протеїн зв'язаний р-крезол [7].

Застосування ГДФ дозволяє знизити частоту діалізного амілоїдозу [34] завдяки видаленню β_2 -мікроглобуліну [19]. За даними Lornoy. W. При проведенні ГДФ видаляється від 180 до 250 мг β_2 -мікроглобуліну, тоді як за рівних інших параметрах під час високопоточного ГД лише 70-100 мг, причому кліренс β_2 -мікроглобуліну зростає зі збільшенням об'єму заміщення (рис. 4) [29].

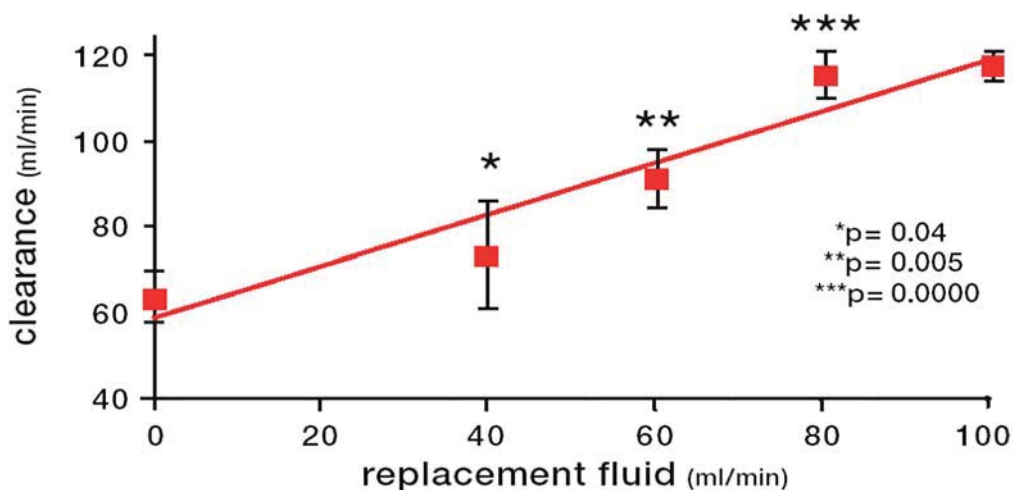


Рис. 4. Кліренс β_2 -мікроглобуліну при ГДФ.

R. Mun˜oz та співавтори під час проспективного обсерваційного дослідження у 31 пацієнтів, які протягом 4 років лікувались ГДФ [32] показали, що перевід на ГДФ супроводжується достовірним зниженням постдіалізного рівня β_2 -мікроглобуліну з 17,3 мг/л до 7,41 мг/л через 6 місяців ($p < 0,0001$) і до 9,94 мг/л через 4 роки ($p < 0,0001$). До того ж достовірно збільшився Kt/V з 1,26 до 1,47 через 6 місяців лікування ($p < 0,0001$) і до 1,5 через 4 роки лікування ($p < 0,0001$).

Аналіз даних дослідження НЕМО показав, що переддіалізний вміст β_2 -мікроглобуліну у сироватці крові пацієнтів не лише асоціюється з розвитком карпального синдрому, але й істотно впливає на рівень загальної смертності, причому збільшення рівня β_2 -мікроглобуліну на 10 мг/л призводить до зростання ризику смерті на 1,11 [13].

Locatelly F. та співавтори проаналізували дані Ломбардійського Реєстру Нефрології та Діалізу. Ретроспективно було проаналізовано 6444 пацієнти, що лікувались діалізними методами з 1983 по 1995 роки. Ризик смерті у пацієнтів, які лікувались конвективними методами (ГДФ або ГФ) був на 10% нижчий, аніж у пацієнтів які лікувались стандартним ГД, а ризик оперативного втручання з приводу карпального синдрому, який у діалізних пацієнтів є наслідком накопичення β_2 -мікроглобуліну, у цієї групи пацієнтів виявився на 42% нижчим, аніж у групі стандартного ГД [27]. З 1082 пацієнтів, які лікувались конвективними методами, 894 були переведені зі стандартного ГД з різних причин.

Іншою перевагою ГДФ є зростання рівню гемоглобіну та гематокриту [5] у порівнянні зі стандартним ГД, а також зниження дози еритропоетину задля досягнення цільового рівня цих показників [10, 38]. Vonforte G. зі співавторами аналізували результати лікування ГДФ 32 пацієнтів протягом 9 місяців [10]. Нв пацієнтів достовірно збільшився без збільшення дози ЕСЗ з $11 \pm 1,7$ г/дл до $12 \pm 1,8$ г/дл ($p < 0,01$) через 6 міс і до $12 \pm 1,6$ г/дл ($p < 0,05$) через 9 місяців. Для до-

сягнення цільового рівня Нв $10,6 \pm 0,9$ г/дл спочатку використовували $99,8 \pm 50,4$ Од/кг/тиж, через 3 міс $76,2 \pm 43$ Од/кг/тиж ($p = 0,007$), через 6 місяців $64,3 \pm 37$ Од/кг/тиж ($p = 0,0006$) і через 9 місяців $59,4 \pm 38,6$ Од/кг/тиж ($p = 0,0007$). Lajos Vaslaki у контрольованому рандомізованому дослідженні 70 пацієнтів показав, що лікування ГДФ асоціювалось зменшенням дози ЕСЗ (при ГДФ 4913 vs. ГД 5492 ЕД/тиж, $p = 0,02$) [38].

Це може бути пояснено елімінацією середньо- та високомолекулярних сполук, що є інгібіторами гемопоезу, зокрема паратиреоїдного гормону гомоцистеїну, які пригнічують процес кровотворення та негативним чином впливають на серцево-судинну систему [28,17,14]. В.В. Stefánsson повідомляє, що через 2 місяці лікування у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ 25-гепцидин був на 38% меншим, ніж у групі ГД, середня доза ЕСЗ у групі ГД складала 163 Од/кг/тиж, тоді як у групі ГДФ 136 Од/кг/тиж ($p < 0,05$) [37].

Описано позитивний вплив ГДФ на ліпідний профіль пацієнтів у вигляді зниження рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності [8].

Протягом останнього часу багато обсерваційних досліджень з великих баз даних доповідають про зниження ризику смерті пацієнтів, які лікуються високопоточним ГД [9]. У деяких дослідженнях такі результати пов'язують з більшим видаленням уремічних токсинів середньої молекулярної маси [35, 25] незалежно від біосумісності цих мембран. При аналізі результатів НЕМО використання високопоточних мембран не вплинуло на загальну смертність взагалі, але зменшило загальну смертність у підгрупі пацієнтів з тривалістю лікування ГД понад 3,7 роки [12]. За результатами дослідження DOPPS [11] у 2165 пацієнтів застосування ГДФ після врахування віку, статі, 14 коморбідних станів та часу діалізу показане зниження ризику смерті на 35% ($r = 0,65$, $P = 0,01$) у порівнянні з низькопоточними мембранами (рис. 5).

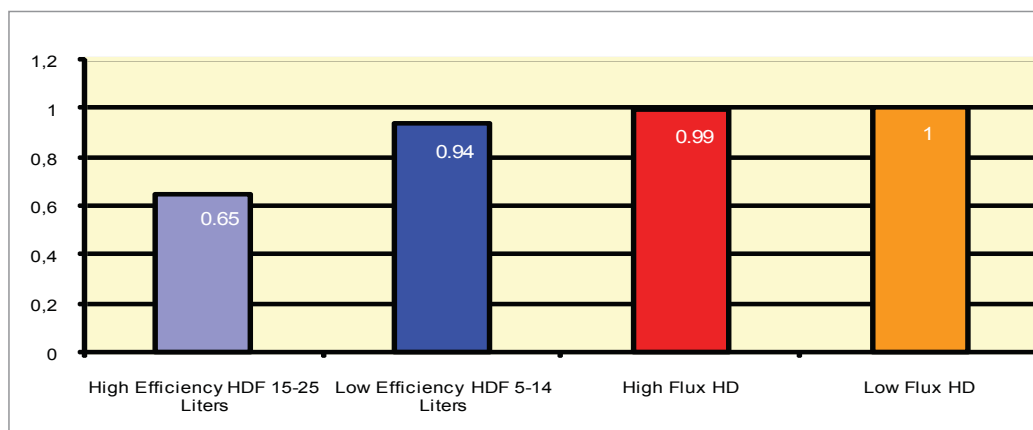


Рис. 5. Ризик смерті пацієнтів при різних модульностях лікування

Цікаві результати аналізу бази даних EuCliD2 з 56 клінік у Чехії, Венгрії, Італії та СК. Досліджували 2564 пацієнтів, з яких 394 лікувались ГДФ та 2170 ГД протягом року. Пацієнти в групі ГДФ мали більшу вагу та більш тривалий час лікувались ЗНТ. ГДФ асоціювалась з 42,7% зниженням ризику смерті. Після врахування віку, статі, комор бідності та тривалості ЗНТ ризик смерті знизився на 35,3% [18].

З точки зору доказової медицини висновки робити рано, адже як завжди потрібні великі контрольовані рандомізовані дослідження. Разом з тим всі накопичені дані свідчать на користь гемодіафільтрації, навіть економічні аспекти, якщо ми будемо рахувати всі гроші, які витрачаються на лікування пацієнта, а не лише розхідні матеріали. На мою ж думку так само як світовою тенденцією вже став перехід на вископоточний діаліз незважаючи на відсутність достатньої доказової бази, наступний крок, який вже почався — це перехід від гемодіалізу на гемодіафільтрацію як основну модальність діалізної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кулизький М.В. Гемодіаліз при лікуванні ХХН Vст. — чи доцільно проводити його більше? // Український журнал нефрології та діалізу. - №3(27). — 2010. — С. 62-68.
2. Новоселов А.Г. Справочник по молекулярной диффузии в системах газ—жидкость и жидкость—жидкость / Новоселов А.Г., В.Б. Тишин, А.Б.Дужий // http://chemanalytica.com/book/povuu_spravochnik_khimika_i_tekhnologa/10_protsesty_i_apparaty_khimicheskikh_tekhnologiy_chast_II/7220.
3. Строчков А.Г. Конвективные методы лечения. Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности. - 1998. -С.59-64
4. Хванг С.-Т. Мембранные процессы разделения / Хванг С.-Т., К.Каммермейер [под ред. Ю.И.Дытнерского]// — М.: Химия, 1981.
5. О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило Эффективность гемодиализа и гемодиафильтрации on-Line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН/ Нефрология. - 2003. — Т. 7, приложение 1..
6. Argilés A., Mion C. M., Thomas M. Calcium balance and intact PTH variations during haemodiafiltration // Nephrol Dial Transplant. — 1995. — Vol.10. - № 11. — P. 2083-2089.
7. Bammens B. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study / Bammens B., Evenepoel P., Verbeke K., Vanrenterghem Y. // Am J Kidney Dis. — 2004. — Vol.44. — P. 278-285.
8. Blankestijn P.J. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients / Blankestijn P.J., Vos P.F., Rabelink T.J., van Rijn H.J., Jansen H., Koornans H.A. // Journal of the Am Soc of Nephrology. — 1995. — Vol.5. - №9. — P.1703-1708.
9. Bloembergen W.E. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality / Bloembergen W.E., Hakim R.M., Stannard D.C. //Am J Kidney Dis. — 1999. — Vol.33. — P. 1-10.
10. Bonforte G. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid / Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. // Blood Purif. — 2002. — Vol.20. - №4. — P.357-63.
11. Canaud B. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS / Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R. // Kidney Int. — 2006. — Vol.69. — P.2087-2093.
12. Cheung A.K. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study / Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65. — P.2380-2389.
13. Cheung A.K. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study / Cheung A.K., Rocco M.V., Yan G., Leypoldt J.K., Levin N.W. et al. // J Am Soc Nephrol. — 2006. — Vol.17. - №2. — P.546-55.
14. Cianciaruso B. Effect of high-flux hemodialysis on anemia correction of ESRD patients. Sample size assessment for a randomized controlled trial (rct) / Cianciaruso B., Di Benedetto A., Memoli B., Buccino G., Di Donato R. et al. // World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 W454.
15. Defrancisisco A.L.M. Dialysis membranes and PTH changes during hemodialysis in patients with secondary hyperparathyroidism / Defrancisisco A.L.M., Amado J.A., Prieto M., Alcalde G., Decastro S.S., Ruiz J.C., Morales P., Arias M. // Nephron. — 1994. — № 4. — P.442-446.
16. EBPg guideline on dialysis strategies //Nephrol Dial Transplant. — 2007. — Vol. 22. - Suppl. 2. — P. 5-21.
17. Garozzo M. Hyperhomocysteinemia and the adequacy of standart hemodialysis and ON-LINE hemodiafiltration / Garozzo M., Urso S., Milone F., Battaglia G.// World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 W 476.
18. Jirka T. The impact of on-line haemodiafiltration (HDF) on patient survival: results from a large network database / Jirka T., Cesare S., De Benedetto A. // The XLII ERA/EDTA Congress; June 4-7, 2005; Istanbul, Turkey. Abstract SO44.
19. 19/24. Krieter D.H. Beta(2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies / Krieter D.H., Lemke H.D., Canaud B., Wanner C. // Biochim Biophys Acta. — 2005. — Vol.1753. — №1. — P.146-53.
20. Krieter D.H. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution hemodiafiltration / Krieter D.H., Falkenhain S., Chalabi L., Collins G., Lemke H.D., Canaud B. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P.349-356.
21. Kulyzkyi M. Duration of the serum PTH level decrease after hemodiafiltration // Nephrology Dialysis Transplantation/ - 2006. — Vol.21. — Suppl.4. — P. 227.

22. *Kulyzkyi M.* Hemodiafiltration as an effective method for parathyroid hormone removal / Kulyzkyi M., Kolesnyk M.O., Dudar I.O. // *Nephrology*. – 2005. – Vol.10. – Suppl. – P. 201.
23. *Leber H.W.* Simultaneous hemofiltration/hemodialysis an effective alternative to hemofiltration and convective hemodialysis in the treatment of uremic patient/ Leber H.W., Wizemann V., Goubeaud G., Rawer P., Schütterle G. // *Clin Nephrol*. – 1978. – Vol. 9. – P. 115.
24. *Leypoldt J.K.* Solute fluxes in different treatment modalities// *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – Suppl. L. – P. 3-9.
25. *Leypoldt J.K.* Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival / Leypoldt J.K., Cheung A.K., Carroll C.E. // *Am J Kidney Dis*. - 1999. – Vol.33. – P.349-355.
26. *Lim P.-S.* Clinical experience with on-line hemodiafiltration / Lim P.-S., Lin H.-M., Yen C.-H. // *Acta Nephrologica*. – 1996.–Vol.10.–P.127-132.
27. *Locatelli F.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments / Locatelli F., Marcelli D., Conte F., Limido A., Malberti F., Spotti D. // *Kidney International*. – 1999. – Vol.55. – P.286-293.
28. *Locatelli F.L.* The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment / Locatelli F.L., del Vecchio // *Nephrol Dial Transplant*. – 2001. – Vol.16. – P.1971-1974.
29. *Lornoy W.* On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations / Lornoy W., Becaus I., Billioux J.M., Sierens L., Van Malderen P., D'Haenens P. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – P.49-54.
30. *Lornoy W.* Impact of Convective Flow on Phosphorus Removal in Maintenance Hemodialysis Patients / Lornoy W., De Meester J., Becaus I. // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – Vol. 17. – P. 546-555.
31. *Minutolo R.* Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights / Minutolo R., Bellizzi V., Cioffi M., Iodice C. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2002. – Vol. 13. – P.1046-1054.
32. *Munoz R.* Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience / Munoz R., Gallardo I., Valladares E. // *Hemodialysis International*. – 2006. – Vol.10. – P.28-32.
33. *Mion M.* Hemodiafiltration in high-cardiovascular risk patient / Mion M., Kerr P.G., Argiles A. // *Nephrol Dial Transplant*. - 1992. – Vol.7. – P. 453-455.
34. *Nakazawa R.* Comparison of 2-microglobulin removal during haemodialysis, haemodiafiltration and direct haemoperfusion / Nakazawa R., Nakamura M.A. // *Neph Dial Transplant*. – 1997. – Vol. 12. – P. 9.
35. *Port F.K.* Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study / Port F.K., Wolfe R.A., Hulbert-Shearon T.E. // *Am J Kidney Dis*. - 2001. – Vol.37. – P. 276-286.
36. *Santoro A.* Mid-Dilution: The perfect balance between convection and diffusion / Santoro A., Conz P.A. // *Contributions to Nephrology*. – 2005. – Vol.149. – P. 107-114.
37. *Stefánsson B.V.* Hemodiafiltration Improves Plasma 25-Hepcidin Levels: A Prospective, Randomized, Blinded, Cross-Over Study Comparing Hemodialysis and Hemodiafiltration / Stefánsson B.V., Abramson M., Nilsson U., Haraldsson B. // *Nephron Extra*. – 2012. – Vol.2. – P.55-65.
38. *Vaslaki L.* On-Line Haemodiafiltration versus Haemodialysis: Stable Haematocrit with Less Erythropoietin and Improvement of Other Relevant Blood Parameters / Vaslaki L., Major L., Berta K. // *Blood Purif*. – 2006. – Vol.24. – P.163-173.
39. *Vaslaki L.* Decrease of serum phosphate with on-line haemodiafiltration / Vaslaki L., Major L., Berta K., Karatson A., Misz M., Pethoe F., Ladanyi E., Fodor B., Wiegold H., Wojke R., Gauly A., Passlick-Deetjen J. // *World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 M608*.
40. *Van der Sande F.M.* Thermal effects and Blood Pressure Responce during Postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate / Van der Sande F.M., Kooman J.P., Koning C.J. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001.–Vol. 12. – P.1916-1920.
41. *Wens R.* Intact parathormone (PTH) clearance with high-flux HD membranes / Wens R., Dratwa M. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1992. - Abstracts of the Second Benelux Dialysis Symposium, Kampen, The Netherlands, 17-18 May, 1991.
42. *Wizermann V.* Ultrashort hemodiafiltration: efficiency and hemodynamic tolerance / Wizermann V., Kramer W., Knopp G. // *Clin Nephrol*. - 1983. – Vol.19. – P. 24-30.
43. *Woods H.F.* Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes / Woods H.F., Nandakumar M. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – Suppl. 1. – P.36-42.

Надійшла до редакції 20.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012