

## ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ. ИСТОРИЯ, РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ

*Поз Я.Л., Строков А.Г., Копылова Ю.В.*

Отделение гемодиализа ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

В настоящее время гемодиалитрация является наиболее эффективной методикой диализа благодаря комбинации диффузионного и конвективного транспорта через мембрану гемодиалитратора. В первой части обзора рассмотрены исторические, технические аспекты и международные стандарты для онлайн гемодиалитрации.

*Ключевые слова:* терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, гемодиалитрация, стандарты.

## HEMODIAFILTRATION. HISTORY, EVOLUTION, CONTEMPORARY STANDARDS

*Poz Y.L., Strokov A.G., Kopylova Y.V.*

Hemodialysis division «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

At present, online hemodiafiltration is the most effective dialysis modality as it uses a combination of diffusive and convective transmembrane solute transport. First part of this review summarizes historical, technical aspects and international standards for online hemodiafiltration.

*Key words:* ESRD, dialysis, hemodiafiltration, standards.

Программный гемодиализ (ГД) до настоящего времени является наиболее распространенным методом заместительной терапии при терминальной почечной недостаточности (ТПН). Несмотря на совершенствование диализных технологий, смертность в этой группе пациентов в десятки раз превышает данный показатель в общей популяции. Главной причиной смерти у больных на ГД являются заболевания сердечно-сосудистой системы. У 74% пациентов, начинающих диализное лечение, эхокардиография выявляет гипертрофию левого желудочка [1]. Снижение эластичности стенок крупных артерий, проявляющееся увеличением скорости пульсовой волны и толщины интимы сонной артерии, является характерной особенностью таких больных и ассоциировано с высокой смертностью [2, 3]. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний только частично объясняют эти наблюдения. В то же время такие причины, как уремическая интоксикация, увеличенный оксидативный стресс, микровоспаление, анемия, по мнению многих авторов, могут быть вовлечены в развитие ускоренного атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [4–6]. Кроме того, существенную роль могут играть факторы, связанные с основным заболеванием и диализным лечением –

перегрузка жидкостью, иммунологическая реакция на контакт крови с инородными поверхностями и контаминация диализирующего раствора. Задержка уремических токсинов, особенно так называемых «средних молекул» (вещества с молекулярной массой (ММ) более 500 Д), связана с очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии у диализных пациентов [5, 6]. Так как вещества со «средней» ММ наиболее эффективно удаляются фильтрацией (конвекцией), гемодиалитрация (ГДФ) как метод, сочетающий диффузию и конвекцию, представляется оптимальным для адекватной коррекции уремии. Многие исследования посвящены влиянию конвективных методов на выведение различных среднемолекулярных веществ, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин и лептин. Особый интерес вызывает выведение фосфата, так как, по данным ряда авторов, гиперфосфатемия является независимым фактором, влияющим на общую смертность пациентов с ТПН [7, 8]. Наконец, ряд неопределенных субстанций средней ММ, накапливаясь в организме пациентов с ТПН, играют важную роль в метаболизме таких веществ, как конечные продукты гликирования, асимметричный диметиларгинин и гомоцистеин, которые участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Удаление этих субстанций в процессе ГДФ может способствовать уменьшению сердечно-сосудистой патологии и снижению смертности пациентов на программном ГД.

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДИК ГДФ

В 1967 году Lee W. Henderson с соавторами опубликовали статью «Очищение крови с помощью ультрафильтрации (УФ) и замещения жидкостью (диафильтрация)», в которой описали новый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), основанный на конвекции [9]. Его подробная характеристика под названием «гемодиализация» была представлена в 1975 году [10]. Впоследствии название было изменено на «гемофильтрация». ГДФ как метод в сегодняшнем понимании впервые предложили Н. Leber с соавт. в Германии в 1978 г., когда в статье «Гемодиализация: новая альтернатива гемофильтрации и традиционному гемодиализу» был описан новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию [11]. Как следует из оригинальной характеристики, ГДФ – это экстракорпоральная техника ЗПТ, использующая высокопроницаемую мембрану и сочетающую диффузию и конвекцию для увеличения выведения веществ с широким спектром ММ. УФ превышает желаемую потерю веса, и следовательно, для достижения целевого баланса жидкости пациенту необходимо введение замещающего раствора (ЗР). В процессе отработки нового метода определенную проблему составил выбор мембраны, обладающей одинаково эффективными диффузионными и конвекционными характеристиками. Целлюлозные мембраны являются гидрофильными, имеют небольшую толщину (10–20 мкм) и обеспечивают хорошую диффузию, а следовательно, и клиренс низкомолекулярных соединений. Синтетическое волокно имеет внутренний плотный слой, окруженный микропористой структурой с общей толщиной 40–100 мкм. Полимеры гидрофобны, высокая гидравлическая проницаемость и просеивающая спо-

собность делают их адекватными для конвекции, однако значительная толщина существенно ухудшает диффузию. Эти высокопроницаемые мембраны использовались только для гемофильтрации. В дальнейшем было разработано новое поколение синтетических мембран с комбинированной гидрофильно-гидрофобной структурой и уменьшенной толщиной стенки. Новые мембраны состояли из полисульфона, полиамида, полиметилметакрилата, полиакрилонитрила и других полимеров, смешанных в разных пропорциях с гидрофильными веществами, такими как поливинилпирролидон. Эти достижения обеспечили дальнейшее развитие метода ГДФ [12]. Следующим технологическим этапом в развитии метода ГДФ стали разработка систем контроля УФ и применение их в стандартных диализных аппаратах. Как только проблема контроля УФ была решена, стала очевидна необходимость систем балансирования замещающей жидкости для проведения безопасной ГДФ.

Первые аппараты, оснащенные специальными балансировочными устройствами, обеспечивали управляемое введение до 9 литров ЗР и контролируемую УФ до 15 литров за процедуру. В таких устройствах для ГДФ использовали фабричную замещающую жидкость, расфасованную в пластиковые пакеты. В качестве буфера ЗР содержал ацетат или лактат натрия, и лишь в последние годы стали применять растворы на основе бикарбоната. При безацетатной биофильтрации, проводящейся с диализатом, не содержащим буфера, в качестве ЗР используется изотоничный раствор бикарбоната натрия в объеме 8–10 литров за процедуру [13]. Высокая стоимость коммерческого ЗР в упаковке и появление новых технических решений в приготовлении диализирующего раствора, пригодного для внутривенного введения, привели к созданию технологии, названной онлайн-ГДФ (ОЛ-ГДФ).

## ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА ГДФ

ГДФ – вид ЗПТ, который может применяться при лечении как острого повреждения почек, так

---

*Поз Яков Львович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Строков Александр Григорьевич* – д. м. н., зав. отделением гемодиализа того же центра. *Копылова Юлия Валерьевна* – к. м. н., врач-нефролог отделения гемодиализа того же центра.

**Для корреспонденции:** Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

*Poz Yakov Lvovich* – leading research fellow, clinical transplantology department, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Strokov Aleksandr Grigorievich* – head of hemodialysis division at the same center. *Kopylova Yulia Valerievna* – nephrologist, hemodialysis division at the same center.

**For correspondence:** Poz Yakov Lvovich. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya st., 1.

Tel. +7(499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

и хронической почечной недостаточности. Этот метод использует комбинацию диффузионного и конвективного транспорта веществ через высокопроницаемую диализную мембрану. Диффузионный транспорт требует присутствия диализирующей жидкости, протекающей через диализатор по направлению, противоположному току крови. Для обеспечения конвективного транспорта необходим большой объем УФ, существенно превышающий количество жидкости, которое необходимо удалить пациенту. Баланс жидкости обеспечивается вливанием ЗР, который может поступать до фильтра (преддилюция), после фильтра (постдилюция) или внутрь фильтра. ЗР, или субституат, смешивается с кровью, и следовательно, должен быть стерильным, апиrogenным и сходным по электролитному составу с плазмой крови. Этот раствор может быть изготовлен промышленным образом и расфасован в пластиковые пакеты, а также производится из диализата в процессе процедуры при помощи последовательной УФ через специальные фильтры или (в случае внутренней дилюции) через мембрану диализатора непосредственно в кровь путем обратной фильтрации диализирующего раствора [14]. Движущей силой диффузионного транспорта через мембрану является разница концентраций между кровью и диализирующим раствором для каждого конкретного вещества. Скорость диффузии определяется размером молекулы и сопротивлением потоку. Это сопротивление обусловлено, главным образом, мембраной, однако протяженность пути для крови, то есть диаметр полого волокна, также имеет значение. Малые молекулы имеют преимущество, так как степень диффузии обратно пропорциональна кубическому корню из ММ. Все характеристики диффузионного транспорта диализатора выражает  $K_0A$ , коэффициент масс-переноса, характеризующий клиренс при определенных объемных скоростях тока крови и диализата, а также площади поверхности. Для достижения максимального диффузионного транспорта в клинической практике необходимо сохранять большой концентрационный градиент между кровью и диализатом. Скорость кровотока должна быть настолько высока, насколько позволяет сосудистый доступ. Старое практическое правило гласит, что целевым является соотношение между объемной скоростью кровотока и потоком диализата 1 : 2, однако при использовании современных диализаторов оптимальные результаты могут быть достигнуты при меньшем потоке диализирующего раствора [15]. Из трех контролируемых параметров (скорость кровотока, поток диализата и площадь поверхности диализатора) зависимый от пациента параметр – скорость кровотока – должен быть определяющим.

ГД на низкопроницаемых мембранах, чаще называемый традиционным, является хорошим примером диффузионной терапии. Низкопроницаемые мембраны характеризуются высокой диффузионной способностью, то есть растворенные вещества с низкой ММ легко перемещаются через поры в соответствии с концентрационным градиентом. Однако эти мембраны не позволяют обеспечить ни транспорт средних и крупных молекул, ни высокую УФ; конвективный компонент в этих условиях ничтожно мал. Повышение эффективности, достигаемое увеличением скоростей кровотока и диализирующего раствора и применением диализаторов с большей площадью мембраны, способствует лучшему удалению из крови низкомолекулярных веществ, таких как мочевины и креатинин, но мало влияет на транспорт более крупных молекул, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин [16].

Конвективный транспорт состоит в пассивном перемещении молекул растворенных веществ с током жидкости в процессе УФ через высокопроницаемые мембраны. Величина УФ определяется гидравлической проницаемостью мембраны и градиентом гидростатического давления на мембране, то есть трансмембранным давлением.

Проницаемость мембраны для растворенных веществ, характеристики просеивания, определяются размером пор и рядом ограничений, влияющих на «протаскивание» молекул через мембрану током жидкости. Коэффициент просеивания (S) данной мембраны для специфического растворенного вещества, значение между 0 и 1, представляет собой соотношение концентраций этого вещества в фильтрате и крови, при отсутствии его абсорбции на мембране. Кривая просеивания для данной мембраны показывает, как изменяется просеивание веществ с ростом ММ, которая соответствует размеру молекулы (рис. 1). Кривые, приведенные на рисунке, где S уменьшается от 1 до 0, характеризуют проницаемость

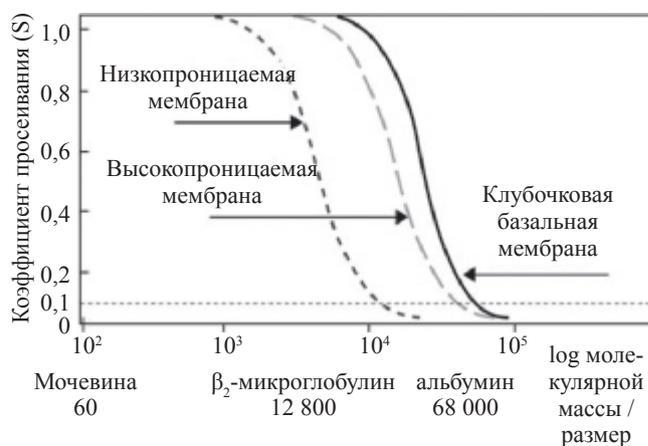


Рис. 1. Кривые просеивания для низко- и высокопроницаемых мембран и клубочковой базальной мембраны (адаптировано из [17])

мембран разных типов для веществ в зависимости от их ММ. Значение  $S = 0,1$  называется областью отсека. Мембраны, имеющие кривую просеивания, сходную с клубочковой базальной мембраной в виде круто снижающегося профиля, и область отсека немного ниже размера молекулы альбумина, идеальны для ГДФ. При контакте с кровью в результате физико-химического взаимодействия между компонентами крови и полимером мембраны ее просеивающие свойства могут изменяться. Таким образом, сравнение терапевтических возможностей различных мембран необходимо проводить в соответствующих условиях. Для всех растворенных веществ с  $S = 1$  конвективный клиренс равен скорости УФ. Количество удаляемого вещества зависит от его концентрации во входящей жидкости, то есть от того, используется ли цельная или разведенная кровь. Для веществ с  $S < 1$  концентрация должна быть умножена на соответствующий коэффициент просеивания.

Во время ГДФ диффузия и конвекция происходят одновременно, однако их общую эффективность для удаления различных веществ нельзя определить простым сложением. Диффузия снижает концентрацию низкомолекулярных соединений, что ведет к их меньшему конвективному удалению, а конвекция уменьшает скорость кровотока в диализаторе, и следовательно, движущую силу для диффузии. Кроме того, когда ЗР приготавливается онлайн, снижается поток диализата. Таким образом, при ГДФ конвекция мало влияет на выведение малых молекул, но ее эффект имеет возрастающее значение по мере увеличения ММ удаляемого вещества [18].

Математическая модель ГДФ показывает, что при совместном применении диффузии и конвекции 40–50% удельной УФ соответствует конвективному клиренсу, который может быть добавлен к клиренсу диффузионному [19]. Балансом между диффузией и конвекцией можно управлять. Конвекция обычно преобладает, что достигается заданием максимальной УФ (объема замещения – ОЗ). Без создания избыточного трансмембранного давления (ТМД) фильтрационная фракция (ФФ) может составлять 50% объема плазмы или 25–35% объема крови. Однако проведение ГДФ с оптимальным объемом фильтрации/замещения требует опытного персонала, и на деле процедуры выполняются в субоптимальных условиях, чтобы избежать частых алармов [20]. С этой точки зрения наиболее рациональны машины с автоматической регулировкой ТМД для достижения максимальной ФФ, и соответственно, максимальной эффективности [21]. Проблема низкой УФ и высокого ТМД может быть разрешена разведением крови до того, как начнется фильтрация (режим преддилюции). При этом, однако, снизится эффективность и диффузии, и конвекции, так как разведенная кровь будет содержать

меньшее количество растворенных веществ. Для достижения той же эффективности при прочих равных условиях преддилюционная ГДФ требует ОЗ в два раза большего, чем постдилюционная [22]. При постдилюции объем УФ полностью характеризует конвективный перенос. При преддилюции вычисление эффективного конвекционного объема требует учета разведения крови. В тех же случаях, когда имеет место неконтролируемое разведение, например, сочетание пре- и постдилюции или введение замещающего раствора внутрь фильтра, объем ультрафильтрата бесполезен для расчета эффективности процедуры, и с этой целью надо применять стандартные методы оценки. В отдельных случаях преддилюция может быть единственным методом, позволяющим обеспечить адекватную по эффективности ГДФ. Это, в частности, касается пациентов с высоким гематокритом или составом крови, ограничивающим фильтрацию, или пациентов с низким кровотоком в сосудистом доступе [23]. Компромиссным решением может быть использование ограниченной преддилюции, позволяющей избежать проблем с фильтрацией и повышением ТМД, в комбинации с постдилюцией – смешанное разведение (mixed dilution). Однако поддержание оптимального соотношения между скоростями введения замещающего раствора до и после фильтра представляет определенные трудности. Процедура с автоматической регулировкой баланса между пре- и постдилюционным замещением в зависимости от изменений трансмембранного давления впервые была проведена L. Pedrini в 2003 году [24] на аппарате Fresenius 4008H с системой онлайн-приготовления замещающего раствора. Устройство было модифицировано добавлением Y-образной инфузионной магистрали и дополнительного насоса на Y-ответвлении, который отводил часть общего инфузионного потока от точки постдилюции в точку преддилюции. Система обратной связи для управления ТМД имела задачу регулировать соотношение преддилюция/постдилюция таким образом, чтобы поддерживать общий объем инфузии постоянным в течение всей процедуры (рис. 2). Основной задачей авторов было разделение инфузии между пре- и постдилюцией для оптимизации ФФ с целью достижения лучших реологических и гидравлических условий внутри диализатора при максимальном ОЗ. Дальнейшие работы в области ГДФ со смешанным замещением привели к совершенствованию технологий, направленных на получение максимальной ФФ и минимизацию возможных осложнений, связанных с гемоконцентрацией в просвете полых волокон и нарушением проницаемости мембраны гемодиализатора за счет образования белкового геля. Так, L. Pedrini с соавт. предложили технику профилирования ТМД. В соответствии с заданной

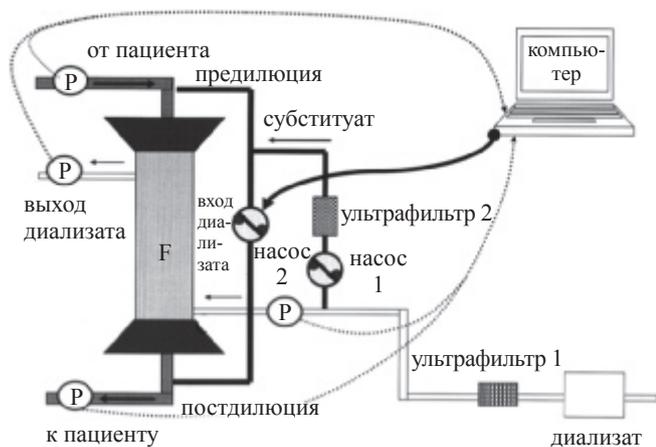


Рис. 2. Схема проведения ГДФ со смешанным замещением. F – гемодиализатор, P – датчики давления (адаптировано из [24])

программой значение ТМД увеличивалось каждые 30 мин от минимального ( $\approx 100$  мм рт. ст.) до максимального ( $\approx 300$  мм рт. ст.) установленного значения, по достижении которого более не изменялось. Управление ТМД осуществлялось перераспределением инфузии замещающего раствора до и после гемодиализатора в автоматическом режиме. Полученные авторами данные свидетельствуют о преимуществах данной методики: более высоком клиренсе  $\beta_2$ -микроглобулина при меньшей потере альбумина и сохранении высокой проницаемости мембраны гемодиализатора по сравнению с ГДФ, где ТМД поддерживается постоянным на максимальном значении в течение всей процедуры [25].

На достижение максимальной ФФ направлена одна из последних разработок Fresenius Medical Care (FMC) – система AutoSub plus – автоматическое управление ОЗ для высокообъемной ГДФ. Интегрированное в аппарат для гемодиализа устройство несколько раз в минуту анализирует динамический сигнал пульсовой волны, получая таким образом наиболее достоверную информацию о состоянии кровотока через гемодиализатор. На основании полученной информации система автоматически устанавливает максимально возможный ОЗ [26].

До настоящего времени ГДФ со смешанным разведением применяется в небольшом количестве центров, и результаты ее применения относятся к ограниченному числу пациентов. Тем не менее данные рандомизированных исследований, опубликованных к настоящему времени, свидетельствуют, что такой метод при оптимальных пропорциях замещения обеспечивает безопасные гидравлические и реологические условия, подобные таковым при преддилюционной ГДФ, но при этом достигается столь же эффективное удаление веществ с низкой и средней ММ, как при постдилюционной ГДФ с максимальной скоростью УФ [27].

## СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГДФ

Европейская рабочая группа по диализу (EUDIAL) – орган Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), созданный для улучшения исходов заболеваний почек с помощью совершенствования методов ЗПТ, предлагает следующее определение метода ГДФ.

*ГДФ – метод очищения крови, сочетающий диффузионный и конвективный транспорт веществ при помощи высокопоточных мембран с коэффициентом УФ более  $20 \text{ мл/час} \times \text{мм рт. ст./м}^2$  и коэффициентом просеивания для  $\beta_2$ -микроглобулина более 0,6. Эффективный конвективный объем составляет не менее 20% общего объема обработанной крови. Баланс жидкости осуществляется внешней инфузией стерильного, апиrogenного раствора в кровь пациента [28].*

## ВИДЫ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАЛИЗИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ В КАЧЕСТВЕ СУБСТИТУАТА

### Гемодиализация с внутренним замещением (Mid-Dilution)

Для реализации этого принципа применяется диализатор специальной конструкции (OLprug MD-190), в котором кровь, входя в диализатор, вначале протекает по контуру из внешних полых волокон навстречу току диализирующего раствора, затем в точке инфузии меняет направление на  $180^\circ$ , смешивается с замещающим раствором и по внутреннему (срединному) контуру движется в одном направлении с диализирующим раствором к выходу диализатора (рис. 3). Внутридилюционная ГДФ может обеспечивать более эффективное удаление средномолекулярных веществ, чем постдилюционная [30], однако характерной особенностью этого метода является риск возникновения высокого ТМД в первой секции диализатора, где происходит УФ. По данным Pedrini с соавт., при стандартном направлении кровотока этот показатель может превышать 700 мм рт. ст. Снизить этот риск можно, используя диализатор с большей поверхностью

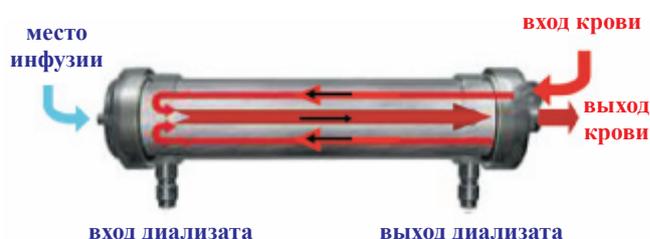


Рис. 3. Диализатор OLprug для ГДФ с внутренней дилюцией (адаптировано из [29])

(OLprig MD-190) и реверсивное направление кровотока, однако и в этом случае трансмембранное давление может превышать 600 мм рт. ст. [29].

### Двухтактная (Push/Pull, или «тяги-толкай») ГДФ

Метод был описан в 1982 году М. Usuda с соавт. в статье «Одновременные гемофильтрация и гемодиализ без инфузии жидкости» [31]. В 1994 году был представлен усовершенствованный аппарат для двухтактной ГДФ [32]. Принцип метода заключается в поочередном создании импульсов положительного и отрицательного гидростатического давления на мембрану диализатора со стороны диализирующей жидкости, результатом чего являются последовательные УФ и обратная фильтрация (рис. 4). На первом этапе двухцилиндровый поршневой насос удаляет 16,7 мл диализирующего раствора из контура диализирующей жидкости, обеспечивая соответствующий объем УФ, и одновременно вводит такой же объем воздуха в венозную воздушную ловушку кровопроводящей магистрали, чтобы исключить колебания кровотока на возврате к пациенту. На этапе обратной фильтрации насос возвращает диализирующий раствор в контур, вызывая обратную фильтрацию, одновременно понижая уровень крови в венозной ловушке. Фазы фильтрации и обратной фильтрации продолжаются 0,8 и 0,7 с соответственно, и удельная УФ составляет около 2,8 мл/мм рт. ст./мин. При максимально допустимых значениях трансмембранного давления за 4 часа двухтактной ГДФ объем замещения превышает 120 литров. Двухтактная ГДФ оказывает эффект преддилюции на клиренсы и коагуляцию и до некоторой степени сходна со смешанной или внутридилюционной ГДФ. Предполагается, что

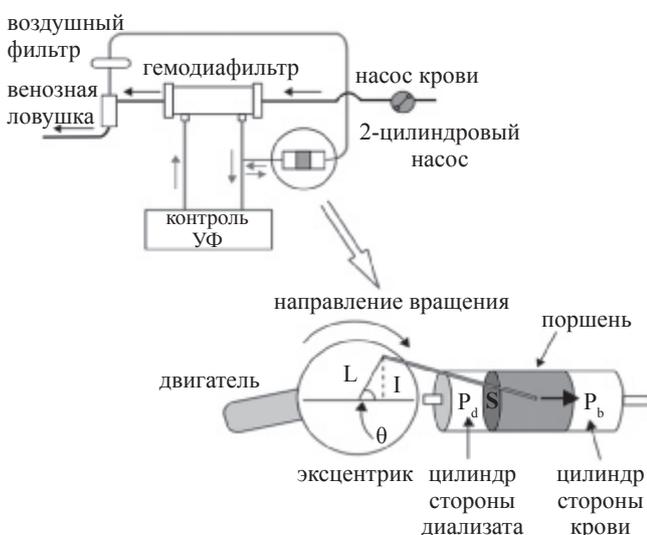


Рис. 4. Схематическая диаграмма двухтактной ГДФ (адаптировано из [33])

чередование фаз фильтрации и обратной фильтрации препятствует образованию слоя белкового геля на мембране гемодиализатора со стороны крови, что характерно для других конвективных методов. Авторы метода отмечают его клиническую эффективность в отношении синдрома беспокойных ног, раздражительности, бессонницы и кожного зуда по сравнению со стандартным ГД (СТГД). На стандартном оборудовании проведение подобной процедуры затруднительно, поскольку современные аппараты для гемодиализа абсолютно исключают возможность создания положительного ТМД.

### Двойная высокопоточная ГДФ

Метод был предложен В. von Albertini с соавт. в 1984 году [34]. Экстракорпоральный контур включает два последовательно соединенных диализатора, ТМД в которых регулируется таким образом, что в первом происходит УФ, а во втором – возмещение удаленной жидкости за счет обратной фильтрации диализирующего раствора. Желаемый эффект достигается при объемной скорости кровотока, превышающей 500 мл/мин. Высокая эффективность процедуры обеспечивается большой поверхностью диализной мембраны, высокими скоростью кровотока и ОЗ.

**Высокопоточный ГД (ВПГД)** также можно считать разновидностью ГДФ без инфузии вследствие возникновения обратной фильтрации. Гидравлическая проницаемость всех высокопоточных диализаторов (коэффициент УФ  $>20$  мл/час/мм рт. ст./м<sup>2</sup>) неизбежно ведет к тому, что УФ реализуется уже в проксимальных отделах полого волокна, а в дистальных отделах происходит перераспределение жидкости из контура диализата в контур крови. Такая ситуация возникает при использовании всех видов высокопоточных диализаторов, особенно в тех случаях, когда необходимый объем УФ не очень велик. Как и при других видах ГДФ без инфузии, реальный объем УФ и замещения, а следовательно и конвективный транспорт, оценить невозможно. Однако свойства диализатора и параметры процедуры существенно влияют на эти параметры. Чем большее сопротивление встречает кровь на своем пути через полое волокно, чем выше давление на входе, тем больше падение давления на протяжении капилляра и тем выше УФ. Так, высокая объемная скорость кровотока, маленький диаметр полого волокна и длинный диализатор будут способствовать увеличению потоков жидкости через мембрану диализатора, и следовательно, конвекции. Внутренняя фильтрация при ВПГД может достигать 30–40 мл/мин, и конвективный транспорт, таким образом, может быть сравним с классической или низкопоточной ГДФ [35].

Использование обратной фильтрации на первый взгляд представляется простым и эффективным способом получения дополнительного конвективного клиренса, однако с ней же может быть связан ряд проблем. Безопасная обратная фильтрация требует сверхчистого диализата и диализной мембраны, обладающей свойствами стерилизующего фильтра. В противном случае применение этих методов связано с соответствующей клинической симптоматикой и микровоспалением, которое, в частности, проявляется ростом концентрации С-реактивного белка [36]. Другая проблема – объективная оценка эффективности процедуры. Помимо отсутствия возможности оценить реальные объемы ультрафильтрации/замещения необходимо учитывать ряд факторов, неблагоприятно сказывающихся на эффективности данных методов. Так, диализирующий раствор, используемый для замещения, по большей части уже контактировал с уремической кровью пациента. Хотя обратная фильтрация диализата происходит в основном в дистальном отделе диализатора, качество этого замещающего раствора нельзя сравнить с качеством раствора, специально приготавливаемого для этой цели. Свой негативный вклад вносит также конкуренция между диффузией, УФ и обратной фильтрацией – тремя потоками, проходящими одновременно в разных направлениях через поверхность одной мембраны.

ВПГД, который некоторые рассматривают как низкоэффективную версию ГДФ, в настоящее время применяется для лечения 2/3 гемодиализных пациентов в мире [37]. Этот метод позволяет обеспечить определенный конвективный клиренс, однако несет риск попадания в кровь бактериальных продуктов и возникновения микровоспаления. В то же время ОЛ-ГДФ обеспечивает значительно больший конвективный объем, который достигается без каких-либо практических или экономических ограничений с высокой степенью безопасности для пациентов.

## ОЛ-ГДФ

Методика была предложена в 1985 году В. Сапауд с соавторами, которые сообщили об опыте применения прототипа многофункционального устройства, позволяющего проводить ГД, ГДФ и гемофильтрацию и способного во время процедуры непрерывно приготавливать ЗР [38]. При применении данной технологии часть свежеприготовленного сверхчистого диализирующего раствора, отобранного из входящей магистрали диализата и прошедшего ряд ступеней фильтрации, используется в качестве ЗР. Таким образом, становится доступным практически неограниченное количество недорогого стерильного апиrogenного раствора, со-

ответствующего по качеству растворам для внутривенного введения [39–41]. Появилась возможность осуществлять ГДФ с ОЗ до 30–40 л за процедуру, используя пре- и пост- или даже одновременные пре- и постдилюцию в различных пропорциях. С совершенствованием технологии ОЛ-ГДФ этот метод стал широко распространяться и в значительной степени заменил классическую ГДФ, использующую фабричные растворы. Включение модуля приготовления замещающего раствора в состав диализного аппарата существенно упрощает процесс подготовки к процедуре и проведение ГДФ, а также позволяет регулярно проверять целостность мембран ультрафильтров, используемых для стерилизации диализирующего и замещающего раствора, при помощи теста удержания давления [42]. С целью клинического использования различные производители предложили целый ряд устройств для ОЛ-ГДФ. Однако общепринятой ОЛ-ГДФ стала благодаря оборудованию, производимому FMC (Германия) и Gambro (Швеция). Эти компании начали разработки в области онлайн-приготовления жидкости раньше других и обеспечили производство аппаратов, позволяющих осуществлять ОЛ-ГДФ. Впоследствии для наиболее распространенных диализных машин, производимых этими компаниями, опция ОЛ-ГДФ стала стандартной [33]. Другие производители диализного оборудования (В. Braun, Германия; Nikkiso, Япония) также используют принципы, на основе которых разработано оборудование FMC и Gambro.

## СТАНДАРТЫ ДЛЯ ГДФ

### Оборудование

Международные организации по стандартизации разработали ряд стандартов для ОЛ-ГДФ. Международная электротехническая комиссия (IEC) опубликовала стандарт (IEC 60601-2-16) для оборудования [43]. Аппараты, используемые для проведения ГДФ и соответствующие стандарту, должны получить отметку CE Mark. Второе издание IEC 60601-2-16, принятое как EN 60601-2-16:1998, направлено на обеспечение безопасности и устанавливает для оборудования некоторые критерии производительности. Третье издание IEC 60601-2-16 опубликовано в 2008 г. и направлено на обеспечение безопасности и требует от производителей выполнить анализ риска для их оборудования и включить средства для уменьшения выявленных рисков при разработке и эксплуатации аппаратов.

Международная организация по стандартизации (ISO) выпустила серию стандартов, касающихся жидкостей для ГД и родственных методов лечения, включая ГДФ. В частности, ISO 11663:2009

«Качество диализной жидкости для гемодиализа и связанных с ним методов лечения» требует, чтобы замещающая жидкость для ГДФ была стерильной и апиrogenной [44]. Стандарт ISO признает, что невозможно проверить замещающий раствор на соответствие этим требованиям в клинических условиях. Вместо этого требуется, чтобы процесс приготовления онлайн замещающей жидкости был сертифицирован производителем оборудования.

Фильтры, задерживающие бактерии и эндотоксин, установленные на входе контура диализующей жидкости, являются ключевыми компонентами безопасности систем для ОЛ-ГДФ. Фильтры проходят дезинфекцию и тестирование после каждой процедуры согласно рекомендациям производителя. Число и тип используемых фильтров, частота их замены, а также тесты целостности мембран и другие тесты безопасности должны проводиться в соответствии с инструкциями производителя. Существующий стандарт ISO для замещающей жидкости, используемой в процессе ГДФ, определяет ее допустимую контаминацию бактериями и эндотоксином. Очевидно, что диализующий раствор, используемый для онлайн-приготовления замещающей жидкости, может быть контаминирован другими биологически активными субстанциями, такими как пептидогликаны [45] и фрагменты бактериальной ДНК [46]. В какой степени эти объекты удаляются с помощью технологий, применяемых для изготовления замещающей жидкости в настоящее время, неизвестно. Неизвестны и последствия их неадекватного удаления. По мнению группы EUDIAL, в этой области необходимы дальнейшие исследования [28].

### Жидкости для гемодильтрации

Диализные пациенты контактируют с большими объемами жидкости, отделенной от их крови полупроницаемой мембраной, а в некоторых случаях

смешивающейся с кровью. Для ГД и ГДФ должны соблюдаться стандарты по химическому качеству воды и диализующего раствора [47]. По микробиологической чистоте жидкость, используемая для ГД, подразделяется на три уровня: стандартная, сверхчистая и стерильная (рис. 5) [44]. Действующие в настоящее время стандарты степени микробиологической контаминации, измеренные в колониеобразующих единицах (КОЕ) и единицах эндотоксина (ЕЭ) приведены ниже (рис. 5). Все нормативы соответствуют новым стандартам ISO [44].

- Жидкость стандартного качества. Количество бактерий <100 КОЕ/мл; уровень эндотоксина <0,5 ЕЭ/мл.
- Сверхчистая жидкость для гемодиализа. Количество бактерий <0,1 КОЕ/мл; уровень эндотоксина <0,03 ЕЭ/мл.
- Стерильная жидкость. Число бактерий не определяется. Объем, используемый для каждого применения, должен быть свободен от жизнеспособных бактерий с уровнем обеспечения стерильности (УС) в  $10^{-6}$  (вероятность наличия бактерий в образце). Жидкость также должна быть апиrogenной, т. е. уровень эндотоксина <0,03 ЕЭ/мл.

*Диализная жидкость стандартного качества.* Вода приготавливается в процессе прохождения через серию фильтров для удаления микрочастиц, органических и неорганических примесей. На финальном этапе используется модуль обратного осмоса. Получаемая в результате вода должна соответствовать рекомендованным химическим и бактериологическим стандартам [44, 47]. Вода для ГД стандартного качества может служить основой для приготовления других диализных жидкостей. Если подготовленная вода не достигает рекомендуемой степени очистки, она не может использоваться ни для одного вида ГД. Микробиологическое качество воды может быть обеспечено дополнительной сту-

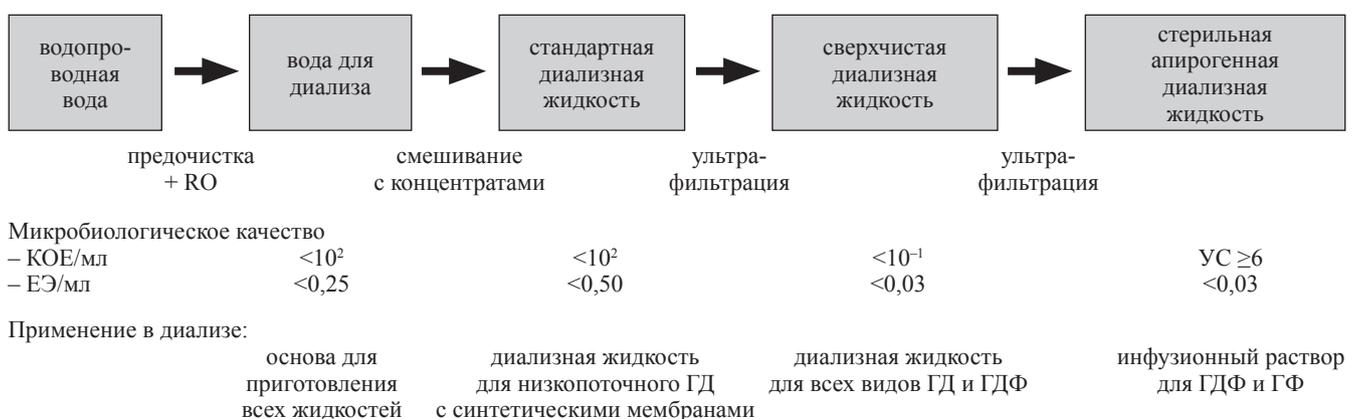


Рис. 5. Этапы процесса приготовления жидкостей для диализа, начиная с водопроводной воды и заканчивая стерильной апиrogenной замещающей жидкостью для онлайн-конвективных методов (RO – обратный осмос, КОЕ – колониеобразующие единицы, ЕЭ – единицы эндотоксина, УС – уровень обеспечения стерильности)(адаптировано из [17])

пенью УФ до поступления в диализный аппарат и смешивания с концентратом. При приготовлении диализирующего раствора для СТГД микробиологическое качество воды не должно существенно ухудшаться, так как бактериологические требования к диализирующему раствору и воде для ГД одинаковы. На практике это значит, что весь путь от обратного осмоса до диализатора должен часто дезинфицироваться и микробиологическая чистота концентрата должна быть достаточно высока. Особое внимание должно уделяться бикарбонатному компоненту концентрата, как более расположенному к бактериальному росту. К диализной жидкости стандартного качества в настоящее время предъявляются минимальные требования, однако обоснованно рекомендуется использовать ее только для низкопоточного ГД с синтетическими мембранами [48]. При использовании низкопроницаемых целлюлозных мембран доказано наличие обратной диффузии бактериальных продуктов; обратная фильтрация диализата в кровь возможна при любом виде диализного лечения в случае использования высокопроницаемых мембран [49]. Таким образом, диализная жидкость стандартного качества не может использоваться ни для одного из видов ГДФ, независимо от того, каким путем происходит замещение – внутренним или наружным [50].

*Сверхчистая диализная жидкость.* Одна ступень фильтрации превращает диализную жидкость стандартного качества в сверхчистую, и этот процесс должен происходить как можно ближе ко входу в диализатор, чтобы избежать дальнейшей бактериальной контаминации [51]. Большинство современных диализных машин оснащается ультрафильтрами, интегрированными в гидравлическую систему. Принципы работы ультрафильтров – отсекание частиц определенного размера и абсорбция с помощью гидрофобного связывания. Эти ультрафильтры должны быть изготовлены специально для данной цели и обладать сертифицированной способностью снижать число бактерий как минимум на 7 порядков и эндотоксина – на 3–4 порядка. Кроме того, они должны быть устойчивы к многочисленным циклам дезинфекции [14]. Целостность мембраны гарантируется с помощью тестов удержания давления каждого фильтра в процессе производства [43]. Для изготовления диализаторов и ультрафильтров используются сходные мембраны, однако полимеры для ультрафильтров обладают более выраженными абсорбционными свойствами [52]. В настоящее время не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению влияния применения сверхчистой и стандартной диализных жидкостей на исходы лечения. В то же время многочисленные клинические исследования демонстрируют значительную по-

ложительную динамику маркеров воспаления при переводе пациентов со стандартной на сверхчистую диализирующую жидкость [53, 54]. Основываясь на этих данных, Европейские рекомендации по оптимальной практике диализа и Японское общество диализной терапии рекомендуют использование сверхчистой диализной жидкости для всех видов диализа [55, 56].

*Стерильная жидкость, приготовляемая онлайн.* Для того чтобы повысить качество ультрачистой диализной жидкости до стерильной и апиrogenной, необходимо добавить одну дополнительную ступень фильтрации. Для гарантии конечного результата должны быть выполнены два основных условия: диализная жидкость должна быть сверхчистой перед финальной фильтрацией, и финальный ультрафильтр должен обладать стерилизующей способностью. Каждая клиника, где практикуется ОЛ-ГДФ, должна использовать сертифицированные методы контроля за всем процессом водоподготовки – от входящей воды до финального ультрафильтра [57]. При разработке процесса контроля качества диализной жидкости должны проводиться частые микробиологические исследования. Частота их может быть уменьшена лишь при повторяющихся удовлетворительных результатах [43].

Поскольку стерильность не может быть доказана тестированием, именно качество воды перед финальным фильтром и функциональность этого фильтра могут свидетельствовать о стерильности и апиrogenности финальной жидкости. При соблюдении инструкции эксплуатации запас прочности, заложенный в сертифицированные онлайн-системы, составляет несколько порядков, и опыт сотен тысяч проведенных сеансов лечения демонстрирует, что процедура может считаться безопасной для пациента [57, 58].

Во второй части обзора будут рассмотрены правовые и финансовые вопросы применения ОЛ-ГДФ, а также оценка клинической и экономической эффективности этого метода в сравнении с СТГД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Martin C.J., Murray D.C., Barre P.E.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
2. *Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999; 99: 2434–2439.
3. *Kato A., Takita T., Maruyama Y.* Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 64: 1472–1479.
4. *Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler T.A., Hakim R.M.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying

- concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62: 1524–1538.
5. Vanholder R., Glorieux G., Lameire N. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 463–466.
  6. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., Dwyer J.T., Heyka R.J., Rocco M.V., Teehan B.P., Levey A.S. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 353–362.
  7. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
  8. Young E.W., Akiba T., Albert J.M., McCarthy J.T., Kerr P.G., Mendelssohn D.C., Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44 (Suppl 3): 34–38.
  9. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W. Jr. Blood purification by UF and fluid replacement (dialfiltration). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1967; 17: 216–221.
  10. Henderson L.W., Colton C.K., Ford C. Kinetics of HDF. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J. Lab. Clin. Med.* 1975; 85: 372–375.
  11. Leber H.W., Wizemann V., Goubeaud G., Rawer P., Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif. Organs.* 1978; 2: 150–153.
  12. Hoenic N., Ronco C. Dialyzer evaluation. *Winchester J., Koch K., Jacobs C., Kjellestrand C. (eds): Replacement of Renal Function by Dialysis.* 4th edn. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1996: 256–270.
  13. Pacitti A., Casino F.G., Pedrini L., Santoro A., Atti M. Prescription and surveillance of the acetate-free biofiltration sessions: the bicarbonate cycle. *Int. J. Artif. Organs.* 1995; 18: 722–725.
  14. Ledebó I., Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus.* 2008; 6: 403–408.
  15. Bhimani J.P., Ouseph R., Ward R.A. Reducing dialysate boundary layer resistance by increasing dialysate flow rate increases diffusive mass transfer of phosphorous but not urea nor beta-2-microglobulin in dialyzers with fiber undulations (abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 460A.
  16. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K., Daugirdas J.T., Greene T., Kusek J.W., Allon M., Bailey J., Delmez J.A., Depner T.A., Dwyer J.T., Levey A.S., Levin N.W., Milford E., Ornt D.B., Rocco M.V., Schulman G., Schwab S.J., Teehan B.P., Toto R. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2010–2019.
  17. Ledebó I., Blankestijn P.J. Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3: 8–16.
  18. Ledebó I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif. Organs.* 1998; 22: 20–25.
  19. Jaffrin M. Convective mass transfer in hemodialysis. *Artif. Organs.* 1995; 19: 1162–1171.
  20. Penne E.L., Van Der Weerd N.C., Bots M.L., van den Dorpel M.A., Grooteman M.P., Lévesque R., Nubé M.J., Ter Wee P.M., Blankestijn P.J. CONTRAST investigators. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3493–3499.
  21. Joyeux V., Sijpkens Y., Haddj-Elmrabet A. Optimized convective transport with automated pressure control in on-line postdilution hemodiafiltration. *Int. J. Artif. Organs.* 2008; 31: 928–936.
  22. Colussi G., Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: ‘predilution’ versus ‘postdilution’ reinfusion. *Hemodial. Int.* 2007; 11: 76–85.
  23. Fischbach M., Dheu C., Menouer S., Terzic J. In-center daily on-line hemodiafiltration: 4-year experience in children. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 279–294.
  24. Pedrini L.A., De Christofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with feedback for ultrafiltration control: effect on middle molecule removal. *Kidney Int.* 2003; 64: 1505–1513.
  25. Pedrini L., Cozzi G., Faranna P., Mercieri A., Ruggiero P., Zerbi S., Feliciani A., Riva A. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int.* 2006; 69: 573–579.
  26. www.highvolumehdf.com
  27. Pedrini L.A., De Cristofaro V., Pagliari B., Sama F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int.* 2000; 58: 2155–2165.
  28. Tattersall J.E., Ward R.A. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 22: 542–550.
  29. Pedrini L., Feliciani A., Zerbi S., Cozzi G., Ruggiero P. Optimization of mid-dilution haemodiafiltration: technique and performance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2816–2824.
  30. Krieter D.H., Falkenhain S., Chalabi L., Collins G., Lemke H.D., Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2005; 67: 349–356.
  31. Usuda M., Shinzato T., Sezaki R., Kawanishi A., Maeda K., Kawaguchi S., Shibata M., Toyoda T., Asakura Y., Ohbayashi S. New simultaneous HF and HD with no infusion fluid. *Trans. Am. Soc. Artif. Organs.* 1982; 28: 24–27.
  32. Shinzato T., Fujisawa K., Nakai S., Miwa M., Kobayakawa H., Takai I., Morita H., Maeda K. Newly developed economical and efficient push/pull hemodiafiltration. *Maeda K., Shinzato T. (eds): Effective Hemodiafiltration: New Methods / Contrib. Nephrol.* Basel, Karger, 1994; 108: 79–86.
  33. Ronco C., Canaud B., Aljama P. (eds): Hemodiafiltration. *Contrib. Nephrol.* Basel, Karger, 2007; 158: 169–176.

34. von Albertini B., Miller J.H., Gardner P.W., Shinaberger J.H. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1984; 30: 227–231.
35. Yamashita A.C. New dialysis membrane for removal of middle molecule uremic toxins. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (Suppl 1): 217–219.
36. Stenvinkel P., Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin. Dial.* 2002; 15: 329–337.
37. Grassmann A., Gioberge S., Moeller S., Brown G. End-stage renal disease: global demographics in 2005 and observed trends. *Artif. Organs*. 2006; 30: 895–897.
38. Canaud B., N'Guyen Q.V., Lagarde C., Stec F., Polaschegg H.D., Mion C. Clinical evaluation of a multi-purpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/ hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contr. Nephrol.* 1985; 46: 184–186.
39. Henderson L.W., Sanfelippo M.L., Beans E. On-line preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans. ASAIO*. 1978; 24: 465–467.
40. Shinzato T., Sezaki R., Usuda M., Maeda K., Ohbayashi S., Toyota T. Infusion-free hemodiafiltration: simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid. *Artif. Organs*. 1982; 6: 453–456.
41. Canaud B., Flavier J.L., Argilés A. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib. Nephrol.* 1994; 108: 12–22.
42. Canaud B., Nguyen Q.V., Argilés A., Polito C., Polaschegg H.D., Mion C. Hemodiafiltration using dialysate as substitution fluid. *Artif. Organs*. 1987; 11: 188–190.
43. International Electrotechnical Commission. IEC 60601, Medical electrical equipment – Part 2-16, Particular requirements for basic safety and essential performance of haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration equipment. 3rd edn / Geneva, Switzerland, 2008.
44. International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (ISO 11663:2009) / Geneva: International Organization for Standardization, 2009.
45. Tsuchida K., Takemoto Y., Yamagami S., Edney H., Niwa M., Tsuchiya M., Kishimoto T., Shaldon S. Detection of peptidoglycan and endotoxin in dialysate, using silkworm larvae plasma and limulus amoebocyte lysate methods. *Nephron*. 1997; 75: 438–443.
46. Schindler R., Beck W., Deppisch R., Aussieker M., Wilde A., Göhl H., Frei U. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3207–3214.
47. Ward R.A. Worldwide water standards for hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2007; 11: S18–S25.
48. Schindler R., Ertl T., Beck W., Lepenies J., Boenisch O., Oppermann M., Kaspar E., Frei U. Reduced cytokine induction and removal of complement products with synthetic hemodialysis membranes. *Blood Purif.* 2006; 24: 203–211.
49. Pereira B.J., Snodgrass B.R., Hogan P., King A.J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1995; 47: 603–610.
50. Panichi V., De Pietro S., Andreini B., Migliori M., Tesitore V., Taccola D., Rindi P., Palla R., Tetta C. Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1737–1744.
51. Ledebro I. Ultrapure dialysis fluid-direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif.* 2004; 22 (Suppl 2): 20–25.
52. Bommer J., Becker K.P., Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 883–888.
53. Masakane I. Review: clinical usefulness of ultrapure dialysate-recent evidence and perspectives. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10: 348–354.
54. Ledebro I. Ultrapure dialysis fluid – how pure is it and do we need it? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 20–23.
55. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1), SECTION IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (Suppl 7): 45–62.
56. Kawanishi H., Akiba T., Masakane I., Tomo T., Mineshima M., Kawasaki T., Hirakata H., Akizawa T. Standards on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese society for dialysis therapy 2008. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13: 161–166.
57. Penne E.L., Visser L., van den Dorpel A., van der Weerd N.C., Mazairac A.H., van Jaarsveld B.C., Koopman M.G., Vos P., Feith G.W., Kremer Hovinga T.K., van Hamersvelt H.W., Wauters I.M., Bots M.L., Nubé M.J., Ter Wee P.M., Blankestijn P.J., Grooteman M.P. Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. *Kidney Int.* 2009; 76: 665–672.
58. Guth H.-J., Gruska S., Kraatz G. On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha- and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int. J. Artif. Organs*. 2003; 26: 181–187.

Статья поступила в редакцию 27.01.2014 г.