

ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

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

Вторая часть обзора посвящена правовым и финансовым аспектам онлайн-гемодиафильтрации, а также ее влиянию на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Недавно завершённые рандомизированные исследования подтвердили, что высокообъемная онлайн-гемодиафильтрация позволяет улучшить выживаемость пациентов. Эти данные должны переломить инерцию, препятствующую повсеместному внедрению онлайн-гемодиафильтрации в качестве основной методики в практику программного гемодиализа.

Ключевые слова: онлайн-гемодиафильтрация, регулирование, клиническая эффективность.

ONLINE HEMODIAFILTRATION: CLINICAL RESULTS AND ECONOMIC EVALUATION

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

Second part of review summarizes legal and financial aspects of online hemodiafiltration and its influence on short-term and long-term treatment results. According to recently completed randomized clinical trials, high volume online hemodiafiltration is able to improve patients' survival rate. The results mentioned in the review must overpower the inertia which obstructs a wide implementation of online hemodiafiltration into routine clinical practice.

Key words: online hemodiafiltration, regulation, outcomes.

ПРАВОВЫЕ И ФИНАНСОВЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ (ОЛ-ГДФ)

Безопасность ОЛ-ГДФ целиком основывается на строгом и постоянном соблюдении правил проведения процедуры и обслуживания оборудования. В настоящее время около 15% диализных пациентов Западной Европы получают ОЛ-ГДФ, в России эту методику практикует треть центров гемодиализа (ГД). Ограничивающим фактором для более широкого применения этого метода являются законодательно-административные барьеры на использование приготавливаемой онлайн замещающей жидкости [1]. Главный принцип онлайн-приготовления замещающего раствора – постоянная стерилизация с помощью ультрафильтрации (УФ) и непосредственное использование – не рассматривается Фармакопеей в качестве стерилизационного метода. Изготовление лекарства (замещающий раствор) с помощью аппарата (из диализирующей жидкости) с использованием другого устройства (ультрафильтр) – процесс, выхо-

дящий за пределы положений, регламентируемых Фармакопеей [2]. Европейская Инструкция по медицинскому оборудованию может быть интерпретирована таким образом, что устройства для конвективных методов лечения, включая замещающий раствор, являются изделиями медицинского назначения [3]. В настоящее время не все аспекты конвективной терапии регулируются Европейским комитетом по стандартизации. В отсутствие четкой позиции ЕС некоторые страны заполнили имеющиеся пробелы публикацией национальных законов и директив. Так, во Франции, Швеции и Нидерландах имеют место детальные инструкции, касающиеся самого процесса изготовления и последующего контроля замещающего раствора, приготавливаемого онлайн. В других европейских странах решение о возможности проведения подобных процедур принимается руководством медицинских учреждений с учетом имеющихся нормативных документов.

При анализе денежного возмещения за проведение ГД/ГДФ в странах ЕС следует учитывать не только его размер, но и структуру. Структура

возмещения зависит главным образом от регламентирующих документов и источников финансирования, в то время как на его размер влияют особенности метода лечения, тип провайдера, тип финансирования, место лечения, статус и характеристики пациента, региональные договоренности, аспекты качества и результатов лечения. В одних странах (Франция, Германия, Португалия) размер возмещения не зависит от метода заместительной почечной терапии (ЗПТ), в других предусмотрено дополнительное финансирование за проведение ГДФ (Италия, Испания, Великобритания) [4]. Кроме того, размер возмещения может не зависеть от типа провайдера (государственный или частный), как в Германии и Португалии, или зависеть от него, как во Франции, Италии, Испании, Великобритании. В последнем случае

возмещение обычно выше для государственных провайдеров. Более того, в некоторых странах, например в Германии, на размер возмещения влияют возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, СПИД). В Италии и Испании региональные власти могут самостоятельно определять размер и структуру возмещения в зависимости от локальных условий, а в Италии и Германии при определении размеров возмещения учитываются аспекты качества и результатов лечения. В большинстве из 34 европейских стран, в которых применяется ГДФ, размер возмещения за проведение этой процедуры специально не определен. Таблица отражает место ГДФ в структуре аппаратной ЗПТ в 20 европейских странах на 2010 год. Эти страны разделены на 3 группы.

Таблица

Варианты возмещения за ГДФ в европейских странах в 2010 г. (адаптировано из [4])

	Страна	Количество пациентов на ГДФ	% по отношению к общему количеству диализных пациентов
Группа 1	Словения	910	65
	Словакия	1580	55
	Чешская Республика	1760	33
	Греция	2630	30
Группа 2	Сербия	1060	25
	Испания	3900	18
	Италия	7640	16
	Великобритания	1320	7
	Россия	1400	7
Группа 3	Швейцария	2000	67
	Португалия	4780	48
	Венгрия	2300	42
	Финляндия	470	31
	Бельгия	2040	30
	Швеция	810	28
	Австрия	1070	27
	Нидерланды	1000	20
	Франция	4950	13
	Германия	9800	13
	Румыния	550	7

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 того же отделения.

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

Тел.: 8 (499) 158-22-33. E-mail: 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, at the same division.

For correspondence: Poz Yakov Lvovich cand. of med. sci., leading research fellow, clinical transplantology department. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya st., 1.

Tel. +7 (499) 158-22-33. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

Группа 1. Страны, в которых специально определен размер возмещения за ГДФ без каких-либо ограничений.

Группа 2. Страны, в которых размер возмещения ограничен и зависит от типа провайдера (только для частных или только для государственных организаций) или региона.

Группа 3. Страны, в которых не имеется какого-либо специального возмещения за ГДФ. В Словении, Словакии, Чехии и Греции дополнительное возмещение за ГДФ может варьировать от 30 до 50% от суммы, выделяемой на ВПГД.

В ряде стран, где применяется дополнительное финансирование ГДФ, с целью удержания общих затрат на проведение диализного лечения под контролем количество сеансов ГДФ ограничивается (например – 20% от общего числа всех процедур) [4].

С этой точки зрения особый интерес представляет развитие ОЛ-ГДФ в Японии, где эта процедура впервые была проведена в 1982 году, а ее более широкое распространение началось с 1990 года, в связи с внедрением систем центральной подачи диализата. В 1995 году было образовано Японское общество гемодиализации, задачей которого стало увеличение диализной дозы с применением конвективных методов и повышением биосовместимости, включая регулирование в области качества диализной жидкости. В 2012 году в Японии, впервые в мире, при определении денежного возмещения за процедуру были четко разделены онлайн-ГДФ и офлайн-ГДФ (с использованием замещающего раствора в заводской упаковке). Более того, в системе денежного возмещения «гемодиализатор» категоризовался как устройство, необходимое для проведения ОЛ-ГДФ. Эти изменения сделали возможным проведение ОЛ-ГДФ всем пациентам, нуждающимся в ЗПТ, что привело к быстрому росту числа центров, применяющих данный метод лечения [5].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛ-ГДФ

Многочисленные публикации с различным уровнем доказательности свидетельствуют о преимуществах ГДФ по сравнению со стандартным гемодиализом (СТГД). Эти преимущества наиболее выражены при использовании высоких конвективных объемов. По данным ERA-EDTA, в европейских странах доля пациентов, получающих ГДФ, постоянно растет, достигая в настоящее время 15% [6]. Несмотря на очевидность высокой клинической эффективности данного метода для диализного сообщества, ряд факторов сдерживает его дальнейшее распространение. Помимо проблем административного регулирования, которые были рассмотрены в этом обзоре ранее, существенное

значение имеет относительно более высокая стоимость процедуры ГДФ для диализного провайдера по сравнению с ГД. В то же время стоимость самой процедуры необходимо рассматривать в сочетании с затратами на госпитализации и медикаменты, то есть фактически учитывать экономическую эффективность метода. В противном случае развитие новых, более совершенных медицинских технологий неизбежно прекратится из-за их более высокой стоимости.

Влияние на смертность

Терминальная почечная недостаточность связана с высокой смертностью. По данным ERA-EDTA, предполагаемая продолжительность оставшейся жизни для 50-летнего диализного пациента составляет менее 8 лет [7]. Главная причина смерти в этой категории больных – сердечно-сосудистая патология – от 10 до 20 раз превышает данный показатель в общей популяции [8]. У пациентов, получавших ГДФ, ряд крупных многоцентровых исследований подтвердили снижение смертности по сравнению с традиционным ГД.

Так, по результатам обширного обсервационного (наблюдательного) «Исследования диализных исходов и практических моделей» (DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), в котором приняли участие 2165 пациентов, относительный риск смертности при высокоэффективной ГДФ (объем замещения 15–24,9 л за процедуру) был на 35% ниже, чем при низкотоочном ГД [9]. *Post hoc* анализ результатов еще двух крупных рандомизированных многоцентровых исследований также продемонстрировал преимущества высокообъемной ГДФ. «Голландское исследование конвективного транспорта» (CONTRAST– Dutch CONvective TRANsport STudy), включавшее 714 пациентов, показало снижение смертности от всех причин на 39% для больных, получавших высокообъемную ГДФ (ОЗ > 21,95 л за процедуру) [10].

Данные «Турецкого исследования онлайн-ГДФ» свидетельствуют о 46% снижении риска общей смертности и 71% снижении риска смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получавших высокообъемную (>17,4 л за процедуру) ГДФ по сравнению с пациентами, лечившимися высокотоочным ГД (ВПГД) [11].

Следует отметить, что подобные результаты могут объясняться и тем обстоятельством, что группы с высоким объемом замещения были представлены более сохранными пациентами, легче переносящими высокие скорости кровотока в ходе сеансов лечения.

Тем не менее недавно завершившееся в Испании многоцентровое рандомизированное контролируе-

мое «Исследование выживаемости на онлайн-ГДФ» (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line – ESHOL) с участием 906 пациентов показало 30% снижение риска общей смертности, 33% – от сердечно-сосудистых заболеваний, 55% – от заболеваний, связанных с инфекциями и 61% – от инсульта у пациентов, получавших ГДФ с объемом замещения >20,5 л за процедуру, по сравнению с традиционным ГД [12]. Эти данные подтвердили результаты многих более ранних исследований, преимущественно – наблюдательных, в которых отмечалось улучшение выживаемости у пациентов, получающих лечение ОЛ-ГДФ.

Так, согласно результатам исследования F. Locatelli с соавт. (6298 пациентов на ГД, 1082 – на ГДФ и ГФ), относительный риск смерти с коррекцией на возраст, пол и сопутствующие заболевания был на 10% ниже у пациентов, получавших ГДФ и ГФ, по сравнению с пациентами, лечимыми ГД [13]. По данным V. Panichi с соавт. (424 пациента на ГД, 333 – на ГДФ), лечение ГДФ связано с лучшей кумулятивной выживаемостью по сравнению с ГД, независимо от диализной дозы и ОЗ [14]. T. Jirka с соавт. (2564 пациента, 394 получали ГДФ) сообщают о 42,7% снижении риска смерти у пациентов, получавших ГДФ, по сравнению с пациентами, лечившимися СТГД [15]. E. Vilar с соавт. (626 пациентов на ВПГД, 232 – на ГДФ) сообщают, что по результатам мультивариантного анализа, преимущественное лечение ГДФ (>50% проведенных процедур) являлось статистически значимым независимым предиктором снижения риска смерти, по сравнению с преимущественным лечением ВПГД [16]. В исследовании J. Vinhas с соавт. (161 пациент на ВПГД, 168 – на ГДФ) больные, проходящие лечение в одном диализном центре, были переведены с ВПГД на постдилюционную ОЛ-ГДФ. При этом для всех пациентов использовались те же диализаторы с мембраной из высокопроницаемого полисульфона и та же объемная скорость кровотока, которые применялись на предыдущем этапе лечения. ОЗ не превышал 20 л за процедуру. По данным статистического анализа, годовая смертность снизилась с 19,9 смертей/100 пациентов/год за период лечения ВПГД, до 8,9 смертей/100 пациентов/год за время лечения ГДФ. При этом относительный риск смерти от любых причин снизился на 98,5% для пациентов, получавших ГДФ [17]. J.P. Bosch с соавт. (183 пациента, 25 – на ГДФ) отметили 60% увеличение выживаемости при применении двойной высокопоточной ГДФ по сравнению с СТГД (данные USRDS-Регистра заболеваний почек США) [18].

Достаточно продолжительное применение высокообъемной ОЛ-ГДФ способствует лучшему, по сравнению с СТГД и ВПГД, удалению и поддержанию более низких базовых концентраций уреми-

ческих токсинов различной молекулярной массы, многие из которых принимают участие в развитии серьезных патологических процессов, таких как воспаление, вторичный гиперпаратиреоз, дислипидемия, анемия и сердечно-сосудистые нарушения. Вероятно, такое общее снижение уремической токсичности является основным преимуществом высокообъемной ОЛ-ГДФ и причиной лучшей выживаемости пациентов, получающих лечение этим методом ЗПТ.

Снижение потребности в медикаментах – лечение анемии

У пациентов с ТПН основной причиной анемии является относительный дефицит эндогенного эритропоэтина [19]. Определенную роль играют также дефицит железа, уремическая интоксикация и воспалительные механизмы [20, 21]. По данным S. Bowry и E. Gatti, ГДФ препятствует развитию анемии не только за счет удаления предполагаемых уремических ингибиторов эритропоэза, снижения деструкции эритроцитов и увеличения доступности железа, но также за счет механизмов, ограничивающих воспаление и эндотелиальную дисфункцию [22].

В соответствии с результатами целого ряда исследований применение ГДФ позволяет статистически достоверно снизить дозу эритропоэтина и индекс резистентности к эритропоэтину [10] или получить достоверно более высокий уровень гематокрита при меньшей дозе эритропоэтина [23]. По данным L. Pedrini с соавт., лечение ГДФ позволило на 13,2% снизить дозу эритропоэтина по сравнению с СТГД, но достоверно не влияло на индекс резистентности к эритропоэтину [24]. В перекрестном исследовании H. Schiffл перевод пациентов с СТГД на ВПГД или ОЛ-ГДФ позволил снизить дозу эритропоэтина на 24 и 27% соответственно [25]. G. Bonforte с соавт. свидетельствуют о достоверном снижении дозы эритропоэтина через 12, 18 и 24 месяца после перевода пациентов с СТГД на ОЛ-ГДФ [26]. По данным C. Lin с соавт. и F. Maduell с соавт., достоверное повышение уровня гематокрита при значимом снижении дозы эритропоэтина отмечалось после перевода пациентов с СТГД на ОЛ-ГДФ [27, 28].

Подобный эффект ОЛ-ГДФ помимо клинического имеет важное экономическое значение, так как стоимость препаратов эритропоэтина составляет существенную часть затрат на лечение пациентов с ТПН.

Контроль гиперфосфатемии

У пациентов с ТПН, получающих лечение СТГД по 4 часа 3 раза в неделю, как правило, наблюдается гиперфосфатемия [29]. Ее клиническими по-

следствиями являются ренальная остео дистрофия и прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза [30, 31], кальцификация мягких тканей и сосудов. Последняя четко связана с сердечно-сосудистой патологией [32, 33]. Ряд исследований непосредственно связывает гиперфосфатемию с увеличением смертности среди диализных пациентов [34, 35]. При стандартном гемодиализе фосфаты удаляются главным образом в результате диффузии. Степень выведения фосфатов лимитируется их замедленным плазменным восполнением из внутриклеточного сектора [36], поэтому оптимальные результаты достигаются при проведении продленных процедур, таких как ночной ГД [37] или различные виды постоянной заместительной терапии [38, 39]. Однако такие методы лечения применимы лишь у ограниченного числа пациентов или носят экспериментальный характер. На первый взгляд, фосфат представляет собой небольшую молекулу ($MM = 95$ Да), тем не менее он несет положительный заряд и может существовать в плазменной воде в многочисленных формах, включая пирофосфат (P_2O_7), три- и даже декаметафосфат, а также связывается с белками. Эти формы фосфата имеют значительно большую MM , меньшую способность к диффузии и могут лучше удаляться с помощью конвекции [40].

Для снижения уровня фосфатов помимо соблюдения соответствующей диеты пациенты вынуждены принимать фосфатсвязывающие препараты, которым свойственны негативные побочные эффекты. Исследования, посвященные эффективности высокопоточной ГДФ для контроля гиперфосфатемии по сравнению с СТГД, демонстрируют увеличение клиренса фосфатов в ходе процедуры, снижение дозы фосфатсвязывающих препаратов и уменьшение додиализной концентрации фосфора в крови пациентов. Так, по данным R. Minutolo с соавт., у пациентов, получавших ГДФ, удаление фосфатов было более эффективным, чем у пациентов, получавших СТГД при сходных базовых концентрациях фосфатов и Kt/V (1171 ± 90 против 814 ± 79 (мг); $p < 0,05$). В группе больных, лечившихся ГДФ в течение 3 месяцев, отмечалось снижение додиализной концентрации фосфора на 24,2% по сравнению с пациентами, получавшими СТГД [41]. W. Lornoy с соавт. сообщает о достоверно большем проценте снижения (58,96 против 53,75%) и более высоком клиренсе (246,7 против 219,1 мл/мин) фосфата при ГДФ по сравнению с СТГД [42]. По данным C. Zehnder с соавт., клиренс фосфатов у исследуемых пациентов возрастал при проведении ГДФ в среднем на 26,8% в сравнении с СТГД [43]. E.L. Penne с соавт. сообщают о значимом снижении додиализной концентрации фосфора у пациентов после 6 месяцев лечения ГДФ ($4,87 \pm 0,1$ против $5,18 \pm 0,1$ мг/дл, $p < 0,001$) по сравнению с лечением СТГД ($5,03 \pm$

$0,10$ против $5,10 \pm 0,10$ мг/дл, $p = 0,5$). Кроме того, число пациентов, достигших целевой концентрации фосфора при лечении ГДФ, увеличилось с 64 до 74% и осталось неизменным при лечении СТГД. Это различие между группами было статистически значимым ($p = 0,04$) [44]. По результатам, полученным E. Ok с соавт., средняя концентрация фосфатов у пациентов на высокообъемной (объем замещения более 17,4 л за процедуру) ГДФ была значимо ниже ($4,54 \pm 0,95$ мг/дл), чем у пациентов на ВПГД ($4,72 \pm 1,01$ мг/дл) и низкообъемной ($ОЗ \leq 17,4$ л за процедуру) ГДФ ($4,78 \pm 1,04$ мг/дл), $p = 0,03$ [11]. E. Movilli с соавт. сообщают о значимом снижении средней концентрации сывороточного фосфора у пациентов через 6 месяцев после перевода с СТГД на ОЛ-ГДФ ($5,1 \pm 1,0$ против $4,0 \pm 0,7$; $p < 0,0001$) [45]. В исследовании L. Pedrini с соавт. ОЛ-ГДФ также оказалась более эффективной для выведения фосфатов по сравнению с СТГД. В группе пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, средняя концентрация сывороточного фосфора была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($4,6 \pm 1,3$ против $5,0 \pm 1,4$ мг/дл, $p = 0,008$) [24]. По данным Oats с соавт., целью исследования которых было сравнение материальных затрат на ОЛ-ГДФ и ВПГД, применение ОЛ-ГДФ позволило уменьшить потребность в не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратах, снизив затраты на их приобретение в среднем на 1,20 £ в неделю на 1 пациента [102]. И наконец, данные крупного проспективного исследования, инициированного Лондонской Аудиторской группой по почечной модернизации (4515 пациентов на СТГД и 851 – на ОЛ-ГДФ), демонстрируют, что преддиализная концентрация сывороточного фосфора была значимо более низкой у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, по сравнению с пациентами на СТГД ($1,42 \pm 0,61$ ммоль/л против $1,53 \pm 0,5$ ммоль/л; $p < 0,001$) [40].

Снижение количества госпитализаций и заболеваемости

Частота госпитализаций чрезвычайно высока у всех диализных пациентов, что связано с большим числом сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с диализным лечением. Стационарное лечение является наиболее дорогим видом медицинской помощи в любой системе здравоохранения. Так, в США между 2002 и 2006 годами на госпитализацию пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) из системы здравоохранения был выделен 31 миллиард долларов, что составило более трети всех средств, потраченных на лечение этой категории за данный период [4]. Чаще всего госпитализации требовали осложнения, связанные с инфекциями, проблемами сосудистого

доступа, сердечно-сосудистой патологией, анемией и гипотензией [47]. Данные целого ряда исследований свидетельствуют о более низкой частоте госпитализаций у пациентов, получающих ОЛ-ГДФ, по сравнению с СТГД. Так, в исследовании G. Bonforte с соавт. у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, отмечалась значительно меньшая частота госпитализаций, чем у пациентов, лечавшихся СТГД. Для инфекционных осложнений это различие составляло 56%, для сердечно-сосудистых заболеваний – 40%, для кровотечений и хирургической патологии – 57% [47]. По данным исследования ESHOL, частота госпитализаций по всем причинам была на 22% ниже при лечении ОЛ-ГДФ, чем при лечении СТГД [12]. Данные Европейской клинической базы данных EuCliD®, которые приводят в своем обзоре M. Del Vecchio с соавт., свидетельствуют о более низком уровне госпитализаций у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, по сравнению со средним уровнем госпитализаций диализных пациентов в Италии (6 против 9 дней на пациента в год) [4]. Необходимо отметить, что снижение смертности при лечении высокообъемной ГДФ не было связано с большей частотой госпитализаций [12, 47].

Улучшение гемодинамической стабильности

Несмотря на применение современных технологий, интрадиализная гипотензия (ИДГ) остается одним из основных осложнений в ходе процедуры гемодиализа [48, 49]. Показано, что ИДГ приводит к локальным нарушениям подвижности стенки левого желудочка и «оглушению» миокарда [50]. Таким образом, повторяющиеся эпизоды ИДГ вносят вклад в повреждение миокарда и развитие кардиомиопатии, а также увеличивают частоту тромбозов сосудистого доступа, ишемии кишечника и даже смертельных исходов [51–53]. По данным целого ряда исследований, частота эпизодов ИДГ у пациентов, получавших высокообъемную ГДФ, была существенно ниже, чем у пациентов, находящихся на лечении СТГД и ВПГД. Так, Movilli с соавт. (1996) отмечают снижение частоты эпизодов ИДГ при применении ГДФ по сравнению с СТГД (18 против 14%, $p < 0,001$) [54]. По данным исследования ESHOL, частота эпизодов ИДГ зависела от типа процедуры. ИДГ при проведении ОЛ-ГДФ возникала достоверно реже, чем при СТГД (679,2 против 937,7 на 100 пациентов в год соответственно, $p < 0,001$) [12]. Результаты исследования Schiffi с соавт. свидетельствуют, что ОЛ-ГДФ была связана с меньшим числом эпизодов ИДГ, требующих лечения, чем ВПГД ($0,4 \pm 0,3$ против $1,1 \pm 0,8$ эпизода в месяц на 1 пациента соответственно) [25]. K. Tiranathanagul с соавт. сообщают о снижении частоты ИДГ на

48,7% через 6 месяцев и на 41,4% через 12 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с ВПГД [55]. По данным L. Pedrini с соавт., количество пациентов, у которых отмечалась ИДГ (>1 эпизода в неделю), при лечении ОД-ГДФ было на 60% меньше, чем при лечении СТГД [24]. Vilar с соавт. также отмечают, что эпизоды ИДГ были более частыми у пациентов при лечении ВПГД, чем при лечении ОЛ-ГДФ (0,05/процедуру против 0,03/процедуру, $p < 0,001$) [16]. Особый интерес представляют данные ретроспективного исследования, проведенного F.G. Mora-Bravo с соавт. Пациенты, получившие 2276 сеансов постдилюционной ОЛ-ГДФ ($n = 154$), были разделены на 6 групп в зависимости от предписанного ОЗ, который увеличивался от 7,53 л в первой группе до максимального 30 л за процедуру в шестой группе. Статистический анализ выявил достоверную обратную корреляцию между частотой эпизодов ИДГ и величиной ОЗ [56].

Концентрация β_2 -микроглобулина, диализ-ассоциированный амилоидоз и туннельный синдром запястья

Как отмечалось ранее, СТГД, основанный главным образом на диффузии, не обеспечивает эффективного удаления из крови веществ средней и высокой ММ. Речь идет, в частности, о β_2 -микроглобулине, аккумуляция которого в организме пациентов ведет не только к развитию диализ-ассоциированного амилоидоза (ДАА) и туннельного синдрома запястья (ТСЗ) [57], но и непосредственно влияет на выживаемость [58, 59]. Так, вторичный анализ результатов исследования НЕМО свидетельствует о корреляции между концентрацией сывороточного β_2 -микроглобулина и риском смерти от инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Риск возникновения ДАА и ТСЗ у пациентов на программном гемодиализе оценивается как 2,2 и 1,1% на 1 пациента в год соответственно [13, 24, 60]. В соответствии с результатами многочисленных исследований лечение ОЛ-ГДФ приводит к значимому снижению додиализной и последиализной концентраций β_2 -микроглобулина и увеличению степени снижения его концентрации по сравнению с ГД. Так, C. Lin с соавт. сообщают, что у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ 3 раза в неделю, отмечались значительно меньшие додиализные ($22,2 \pm 5,3$ против $34,8 \pm 6,3$ мг/л, $p < 0,001$) и последиализные ($6,3 \pm 2,0$ против $13,8 \pm 6,8$ мг/л, $p < 0,001$) концентрации β_2 -микроглобулина, а также большая степень снижения его концентрации ($76,1 \pm 5,6$ против $61,1 \pm 13,3\%$, $p = 0,03$) по сравнению с пациентами, лечившимися преимущественно ВПГД [61]. E. Movilli с соавт. отмечают 42% снижение додиализной концентрации β_2 -микро-

глобулина через 12 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [44]. С. Zehnder с соавт. выявили средний рост степени снижения концентрации β_2 -микроглобулина на 10,8% при лечении ГДФ по сравнению с СТГД [43]. По данным W. Lornou, применение ОЛ-ГДФ было связано с 23% увеличением степени снижения концентрации и 54,6% увеличением клиренса β_2 -микроглобулина по сравнению с СТГД [42]. F. Maduell с соавт. свидетельствуют о 15% увеличении степени снижения концентрации β_2 -микроглобулина при лечении ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [28]. По данным Н. Schiffi, додиализные концентрации β_2 -микроглобулина у пациентов, получавших ВПГД и ОЛ-ГДФ в течение 24 месяцев, были соответственно на 27 и 43% ниже по сравнению с СТГД [25]. К. Tiranathanagul с соавт. отмечают 25,7% снижение додиализной концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина через год и более после перевода пациентов с ВПГД на ОЛ-ГДФ [55]. L. Pedrini с соавт. сообщают о 33,7% снижении додиализной концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина через 6 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [24]. Наконец, по данным М. Grooteman с соавт., у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, додиализные концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина были в среднем на 34% ниже по сравнению с СТГД [10].

Особый интерес представляют результаты анализа данных Регистра Ломбардии за 12-летний период (6444 пациента на ЗПТ, из них 1082 получали конвективные процедуры – ГДФ и ГФ). Полученные результаты демонстрируют 41% снижение относительного риска необходимости хирургического лечения ТСЗ при применении ГДФ и ГФ по сравнению с СТГД [13]. W. Lornou с соавт. и S. Nakai с соавт. приводят сходные данные о частоте возникновения ТСЗ у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ [42, 60].

Улучшение статуса питания

Адекватное питание является важным фактором, определяющим качество жизни диализных пациентов. Согласно литературным данным, улучшение параметров питания способствует снижению заболеваемости и смертности в данной популяции [62, 63]. Результаты ряда исследований, в том числе рандомизированных, свидетельствуют о лучшем статусе питания у пациентов, получающих высокообъемную ГДФ по сравнению с СТГД. Это касается, в частности, более высоких показателей общего белка и сывороточного альбумина, нормализованного белкового эквивалента выведения азота и индекса массы тела, меньшей выраженности дислипидемии [17, 55, 64].

У детей на программном ГД рост является одним из важных параметров адекватного питания и пра-

вильной диализной дозы. Несмотря на ежедневное назначение рекомбинантного человеческого гормона роста, задержка роста остается частой проблемой таких пациентов. В исследовании М. Fischbach с соавт. дети в возрасте от 6 до 14 лет с ТПН, получавшие программный ГД, были переведены на лечение ежедневной преддилюционной ОЛ-ГДФ с объемом замещения от 18 до 27 л/м² поверхности тела за процедуру. Продолжительность лечения составляла 11–39 месяцев, в среднем – 20,5 месяца. Несмотря на отсутствие ограничений в диете, гиперфосфатемии у детей не наблюдалось. Средняя скорость роста и индекс массы тела были достоверно выше, чем до начала исследования; в результате дети достигли или превысили средний рост своих родителей [65].

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛ-ГДФ

Аппаратная ЗПТ является дорогим видом лечения с ежегодными затратами от 45 000 до 85 000 € на одного пациента в зависимости от национальных особенностей [66]. В большинстве стран финансирование ЗПТ осуществляется государством. Прежде чем новая медицинская технология сможет быть принята системой здравоохранения, требуется всеобъемлющий анализ материальных затрат на ее проведение и оценка влияния данного метода на результаты лечения. Как правило, непосредственные затраты на ОЛ-ГДФ превышают таковые на СТГД. Эти добавочные траты приходятся на аппарат с опцией ОЛ-ГДФ, дополнительные расходные материалы, лабораторные тесты для воды (сверхчистого диализата). В то же время ВПГД так же, как и ОЛ-ГДФ, требует использования сверхчистой диализирующей жидкости, и это обстоятельство сближает стоимость обеих процедур. Помимо того, затраты на проведение процедур ЗПТ могут значительно различаться в зависимости от типа используемых кровопроводящих магистралей [46]. L. Lebourg с соавт. провели тщательную фармако-экономическую оценку дополнительных затрат на ОЛ-ГДФ по сравнению с ВПГД. Дополнительная стоимость ОЛ-ГДФ составила от –1,29 до +4,58 € за процедуру и зависела от типа аппарата и особенностей процедуры. Сумма включала стоимость микробиологического анализа (1,1 € за процедуру) [67].

А.Н.А. Mazairac с соавт. провели анализ экономической эффективности ОЛ-ГДФ в сравнении с СТГД по результатам исследования CONTRAST. Авторы использовали индикатор «Годы качественной жизни» (Qaly – quality adjusted life year), который позволяет одновременно оценить выживаемость (количественная выгода) и качество жизни (качественная выгода). Единица экономической эффективности рассчитывалась по формуле: среднее денежное возмещение за процедуру/Qaly. При этом

чем меньше результат, тем выше эффективность. В этом исследовании не удалось продемонстрировать преимущества ОЛ-ГДФ, так как, по имеющимся данным, незначительно более высокая стоимость ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД ($88\,622 \pm 19\,272$ против $86\,086 \pm 15\,945$ € в год) не сопровождалась достаточным приростом показателя Qaly [68]. Другие результаты были получены Т. Такура с соавт. в Японии, которые также исследовали экономическую эффективность ОЛ-ГДФ в сравнении с СТГД. Согласно полученным данным, несмотря на большее среднее возмещение за ОЛ-ГДФ, чем за СТГД ($4\,982\,736 \pm 9561$ против $4\,910\,736 \pm 7852$ JPY в год), экономическая эффективность ОЛ-ГДФ оказалась выше, чем таковая СТГД ($6\,417\,843$ против $6\,552\,050$) [69].

В то же время применение ОЛ-ГДФ ведет к значительной экономии средств за счет снижения частоты эпизодов ИДГ [24, 55], уменьшения общей и сердечно-сосудистой заболеваемости, а также частоты госпитализаций диализных пациентов [29, 47], уменьшения дозы препаратов эритропоэтина и железа [70] и фосфатсвязывающих средств [43, 46], снижения потребности в оперативном лечении ТСЗ [13, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам многочисленных исследований, в том числе контролируемых рандомизированных, применение высокообъемной ГДФ связано со значительным снижением смертности, частоты госпитализаций и повышением качества жизни пациентов. Ряд авторов не выявили преимуществ ГДФ перед ГД. В то же время в доступной литературе мы не встретили ни одной публикации, свидетельствующей о каком-либо негативном воздействии этого метода лечения. При этом различие в стоимости ВПГД и ОЛ-ГДФ не столь значительно, что позволяет широко применять последнюю для лечения пациентов с ТПН.

В заключение приводим мнение Peter Blankestijn, председателя EUDIAL: «Вторичный анализ двух больших проспективных рандомизированных исследований свидетельствует, что применение ГДФ в достаточной дозе (наиболее вероятно >22 л за процедуру) связано с существенным улучшением важных клинических показателей, влияющих на исход лечения. Мы с нетерпением ожидаем результатов третьего большого исследования, в котором применяется высокообъемная ГДФ. В случае если данное исследование продемонстрирует положительное влияние достаточной дозы ГДФ на клинически значимые конечные точки, откроется путь к широкому признанию этого метода лечения, который, возможно, станет новым стандартом» [71].

На сегодняшний день результаты данного исследования (ESHOL) получены, время делать выводы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ledebo I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: S78–S83.
2. Ledebo I., Blankestijn P.J. Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3: 8–16.
3. Tattersall J.E., Ward R.A. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 22: 542–550.
4. Del Vecchio M., Giordana G., Pedrini L., Marcelli D., Sisti N. Elements for economic evaluation on online Hemodiafiltration (ol-HDF) versus standard Haemodialysis to treat patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *IJPH.* 2012; 9 (4) Suppl. 1: 1–50.
5. Kawanishi H., Yamashita A.C., Takemoto Y. Preface. *Blood Purif.* 2013; 35 Suppl. 1: 1.
6. Sichert J.M., Moeller S. Utilization of Hemodiafiltration as Treatment Modality in Renal Replacement Therapy for End-Stage Renal Disease Patients – A Global Perspective. *On-line Hemodiafiltration: the journey and the vision.* 2011; 175: 163–169.
7. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. Amsterdam, The Netherlands, 2012.
8. de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J., van Dijk P.C., Tomas L.M., Ansell D., Collart F., Finne P., Heaf J.G., De Meester J., Wetzels J.F., Rosendaal F.R., Dekker F.W. Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA.* 2009; 302 (16): 1782–1789.
9. Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R., Desmeules S., Gillespie B.W., Depner T., Klassen P., Port F.K. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; (69): 2087–2093.
10. Grooteman M.P.C., van den Dorpel M.A., Bots M.L., Penne E.L., van der Weerd N.C., Mazairac A.H., den Hoedt C.H., van der Tweel I., Lévesque R., Nubé M.J., ter Wee P.M., Blankestijn P.J. CONTRAST Investigators. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1087–1096.
11. Ok E., Asci G., Toz H., Ok E.S., Kircelli F., Yilmaz M., Hur E., Demirci M.S., Demirci C., Duman S., Basci A., Adam S.M., Isik I.O., Zengin M., Suleymanlar G., Yilmaz M.E., Ozkahya M. Turkish online haemodiafiltration study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 192–202.
12. Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macià J., Carreras J., Soler J., Torres F., Campistol J.M., Martinez-Castelao A. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24 (3): 487–497.

13. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int.* 1999; 55 (1): 286–293.
14. Panichi V, Rizza G.M., Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R. RISCVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 2337–2343.
15. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, Tetta C, Vaskaly L. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney International.* 2006; 70: 1524.
16. Vilar E, Fry A.C., Wellsted D, Tattersall J.E., Greenwood R.N., Farrington K. Long-Term outcomes in on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1944–1953.
17. Vinhas J, Vaz Á, Barreto C, Assunção J. Survival advantage of patients on haemodiafiltration is independent of dialysis dose and patient characteristics: data from a single centre. *Port. J. Nephrol. Hypert.* 2007; 21 (4): 287–292.
18. Bosch J.P., Lew S.Q., Barlee V, Mishkin G.J., von Albrecht B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial. Int.* 2006; 10 (1): 73–81.
19. Nangaku M, Eckardt K-U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 261–268.
20. Tarng D.C., Huang T.P., Chen T.W., Yang W.C. Erythropoietin hypo-responsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 69: 107–118.
21. Horl W.H. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with erythropoietin? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 50–60.
22. Bowry S.K., Gatti E. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif.* 2011; 32: 210–219.
23. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, Ladanyi E, Fodor B, Stein G, Pischetsrieder M, Zima T, Wojke R, Gauly A, Passlick-Deetjen J. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006; 24 (2): 163–173.
24. Pedrini L.A., De Cristofaro V, Comelli M, Casino F.G., Prencipe M, Baroni A, Campolo G, Manzoni C, Coli L, Ruggiero P, Acquistapace I, Auriemma L. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2617–2624.
25. Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (1): 26–33.
26. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002; 20 (4): 357–363.
27. Lin C.L., Huang C.C., Yu C.C., Wu C.H., Chang C.T., Hsu H.H., Hsu P.Y., Yang C.W. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2002; 20: 349–356.
28. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero M.D., Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (5): 1202–1207.
29. Almirall J, Valenzuela M.P. The safety of phosphate binders. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5 (5): 675–686.
30. Lopez-Hilker S, Dusso A.S., Rapp N.S., Martin K.J., Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (3 Pt 2): F432–437.
31. Slatopolsky E, Delmez J.A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23 (2): 229–236.
32. Qunibi W.Y. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int. Suppl.* 2004; 90: S8–S12.
33. Goodman W.G., Goldin J, Kuizon B.D., Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (20): 1478–1483.
34. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T, Port F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (10): 2131–2138.
35. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N, Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (8): 2208–2218.
36. Spalding E.M., Chamney P.W., Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int.* 2002; 61: 655–657.
37. Pieratos A, Owendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj D.S., Ecclestone A.M., Langos V, Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 859–868.
38. Davenport A, Will E.J., Davison A.M. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int.* 1993; 41: S245–S251.
39. Gura V, Davenport A, Beizai M, Ezon C, Ronco C. β_2 Microglobulin and phosphate clearances using a wearable artificial kidney: pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 104–111.
40. Davenport A, Gardner C, Delaney M. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration – the pan thames renal audit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 897–901.
41. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, Di Iorio B.R.,

- Conte G., De Nicola L. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1046–1054.
42. Lornoy W., Because I., Billiouw J.M., Sierens L., Van Malderen P., D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2 microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (Suppl 1): 49–54.
 43. Zehnder C., Gutzwiller J.P., Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1999; 52 (3): 152–159.
 44. Penne E.L., van der Weerd N.C., van den Dorpel M.A., Grooteman M.P., Lévesque R., Nubé M.J., Bots M.L., Blankestijn P.J., ter Wee P.M. CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (1): 77–87.
 45. Movilli E., Camerini C., Gaggia P., Poiatti P., Pola A., Viola B.F., Zubani R., Jeannin G., Cancarini G. Effect of post-dilutional on-line haemodiafiltration on serum calcium, phosphate and parathyroid hormone concentrations in uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 4032–4037.
 46. Oates T., Cross J., Davenport A. Cost comparison of on-line haemodiafiltration with high-flux haemodialysis. *J. Nephrol.* 2012; 25 (02): 192–197.
 47. Bonforte G., Zerbi S., Pasi A., Rivera R., Surian M. Effect of on-line hemodiafiltration on morbidity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (6): A183.
 48. Donauer J., Schweiger C., Rumberger B., Krumme B., Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1616–1622.
 49. Locatelli F., Andrulli S., Di Filippo S., Redaelli B., Mangano S., Navino C., Ariano R., Tagliaferri M., Fidelio T., Corti M., Civardi S., Tetta C. Effect of on-line conductivity plasma ultrafiltrate kinetic modeling on cardiovascular stability of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 1052–1060.
 50. McIntyre C.W. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif.* 2010; 29 (2): 105–110.
 51. Chang T.I., Paik J., Greene T., Desai M., Bech F., Cheung A.K., Chertow G.M. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (8): 1526–1533.
 52. Burton J.O., Jeffries H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (5): 914–920.
 53. Shoji T., Tsubakihara Y., Fujii M., Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66 (3): 1212–1220.
 54. Movilli E., Camerini C., Zein H., D'Avolio G., Sandrini M., Strada A., Maiorca R. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27 (4): 541–547.
 55. Tiranathanagul K., Praditpornsilpa K., Katavetin P., Srisawat N., Townamchai N., Susantitaphong P., Tung-sanga K., Eiam-Ong S. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13 (1): 56–62.
 56. Mora-Bravo F.G., De-La-Cruz G., Rivera S., Ramirez A.M., Raimann J.G., Pérez-Grovas H. Association of intradialytic hypotension and convective volume in hemodiafiltration: results from a retrospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2012; 13: 106.
 57. Krieter D.H., Lemke H.D., Canaud B., Wanner C. Beta (2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 146–153.
 58. Cheung A.K., Greene T., Leypoldt J.K., Yan G., Allon M., Delmez J., Levey A.S., Levin N.W., Rocco M.V., Schulman G., Eknoyan G. HEMO Study Group. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 69–77.
 59. Okuno S., Ishimura E., Kohno K., Fujino-Katoh Y., Mae-no Y., Yamakawa T., Inaba M., Nishizawa Y. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (2): 571–577.
 60. Nakai S., Iseki K., Tabei K., Kubo K., Masakane I., Fushimi K., Kikuchi K., Shinzato T., Sanaka T., Akiba T. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S212–216.
 61. Lin C.L., Yang C.W., Chiang C.C., Chang C.T., Huang C.C. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2001; 19 (3): 301–307.
 62. Teixeira Nunes F., de Campos G., Xavier de Paula S.M., Merhi V.A., Portero-McLellan K.C., da Motta D.G., de Oliveira M.R. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2008; 12 (1): 45–51.
 63. Chazot C., Laurent G., Charra B., Blanc C., VoVan C., Jean G., Vanel T., Terrat J.C., Ruffet M. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (1): 61–69.
 64. Penne E.L. Online hemodiafiltration: treatment optimization and effects on biochemical parameters. Universiteit Utrecht: Amsterdam, 2009; 180.
 65. Fischbach M., Terzic J., Menouer S., Dheu C., Seuge L., Zaloszcic A. Daily online haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 867–873.
 66. McBrien K.A., Manns B.J. Haemodiafiltration: not effective or cost-effective compared with haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (7): 1630–1633.
 67. Lebourg L., Amato S., Toledano D., Petitclerc T., Créput C. Online hemodiafiltration: is it really more expensive? *Nephrologie & Thérapeutique.* 2013; 9 (4): 209–214 (English Abstract).
 68. Mazairac A.H., Blankestijn P.J., Grooteman M.P., Penne E.L., van der Weerd N.C., den Hoedt C.H., Buskens E.,

- van den Dorpel M.A., ter Wee P.M., Nubé M.J., Bots M.L., de Wit G.A. CONTRAST investigators. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (7): 1865–1873.
69. Takura T., Kawanishi H., Minakuchi J., Nagake Y., Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif.* 2013; 35(suppl 1): 85–89.
70. Meert N., Eloit S., Waterloos M.-A., Van Landschoot M., Dhondt A., Glorieux G., Ledebou I., Vanholder R. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 562–570.
71. Blankestijn P.J. Haemodiafiltration: becoming the new standard? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1–2.

Статья поступила в редакцию 31.01.2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – **80248**



Ф. СП-1		ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)	количество комплектов						
на 2014 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
		(почтовый индекс)				(адрес)					
Кому											
		(фамилия, инициалы)									

Ф. СП-1		ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)							
Доставочная карточка											
на журнал		80248									
		(индекс издания)									
пв место ли-тер											
стои-мость подписки руб. коп. пере-адресовки руб. коп.		количество комплектов									
на 2014 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
		(почтовый индекс)				(адрес)					
Кому											
		(фамилия, инициалы)									