

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-100-106

ВЫСОКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

А.Г. Строков, Я.Л. Поз

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Современные технологии производства мембран для гемодиализа позволили существенно повысить их биосовместимость и проницаемость. Новые разновидности мембран – с высокой и средней точками отсечения по молекулярной массе просеивающихся веществ – позволяют эффективно удалять не только средние молекулы, такие как β_2 -микроглобулин, но и более размерные молекулы. Высокая проницаемость современных диализных мембран и широкое внедрение конвективных методик сопряжены с повышенной потерей альбумина в ходе сеансов лечения. Какой уровень таких потерь можно считать приемлемым и где находится точка равновесия между преимуществами повышенного выведения уремических соединений и потенциальной опасностью избыточного просеивания альбумина – эти вопросы требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: гемодиализ, мембраны, проницаемость мембран, мембраны со средней точкой отсечения, потери альбумина.

HIGH DIALYSIS MEMBRANES PERMEABILITY: PLUSES AND MINUSES

A.G. Strokov, I.L. Poz

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Up-to-date technologies have led to significant improvement of haemodialysis membranes biocompatibility and permeability. The new classes of membranes, high cut-off and middle cut-off, allow enhanced removal of middle molecules such as β_2 -microglobulin and even larger molecules. High membrane permeability along with the wide use of convective modalities are accompanied by increased albumin loss during dialysis. What is the acceptable upper limit for this loss and where is the right balance between the benefit of enhanced uremic substances removal and potential adverse effects of albumin deprivation are the active areas of research.

Key words: haemodialysis, membrane, membrane permeability, middle cut-off, albumin loss.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ – основной вид заместительной почечной терапии, основанный на переносе веществ из крови в диализирующую жидкость через полупроницаемую мембрану. Несомненно, именно свойствами мембраны в первую очередь определяются спектр и количество выводимых из организма пациента веществ. В первых системах гемодиализа, применявшихся в клинической практике в 40-е годы XX века, в качестве диализной мембраны использовался бытовой целлофан [1]. Сборные плоско-параллельные диализаторы, благодаря разработке которых стало

возможным внедрение программного гемодиализа, также оснащались мембранами из целлюлозы [2]. Данный природный полимер использовался позже и в фабричных диализаторах, даже после того как они приобрели современную архитектуру, в которой плоские мембраны были заменены на искусственные капилляры или «полые волокна» диаметром около 200 мкм [3]. Целлюлозные мембраны позволяли эффективно удалять лишь низкомолекулярные вещества и были практически непроницаемы для молекул с массой выше 5 кДа. Кроме того, в течение первых двух десятилетий применения программного

Для корреспонденции: Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (916) 606-77-16. E-mail: dr.poz@list.ru.

For correspondence: Poz Iakov Lvovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (916) 606-77-16. E-mail: dr.poz@list.ru

гемодиализа, в 60–70-е годы было показано, что при контакте с кровью они индуцируют множественные нежелательные реакции – активацию системы комплемента по альтернативному пути, выраженную – до 80% от исходного уровня – лейкопению, активацию форменных элементов крови с высвобождением провоспалительных цитокинов, факторов свертывания и др. [4]. Подобные наблюдения позволили сформировать концепцию биосовместимости гемодиализных мембран и послужили стимулом к разработке и внедрению новых мембран, выполненных из материалов, отличающихся оптимальным профилем биосовместимости [5]. Одним из направлений оптимизации свойств биосовместимости явилась модификация натуральной целлюлозы с замещением гидроксильных групп, которым приписывалась основная активирующая способность при контакте с кровью, на другие, например, аминокислотные или ацетогруппы. Современные мембраны на основе модифицированной целлюлозы, например, триацетат-целлюлозы, отличаются высокой проницаемостью как для воды, так и для размерных молекул, тем не менее их клиническое применение постоянно сокращается. Еще в 80–90-е годы XX века целлюлозные мембраны начали вытесняться синтетическими, и эта тенденция сохраняется: в современной практике гемодиализа синтетические мембраны применяются в подавляющем большинстве случаев. Ассортимент полимеров, из которых производятся гемодиализные мембраны, весьма обширен: полиамид, поликарбонат, полиэтилвинилалкоголь, полиакрилонитрил, полисульфон и др. Некоторые мембраны, такие как полиакрилонитриловые и полиметилметакрилатные, имеют симметричную структуру, то есть однородное строение всей толщи полого волокна. Однако наибольшее распространение получили асимметричные мембраны, имеющие плотный внутренний тонкий слой, который и определяет проницаемость волокна для веществ с различной молекулярной массой, и поддерживающую его рыхлую структуру, составляющую основную толщину стенки полого волокна. Такие мембраны производятся преимущественно из полисульфона. Следует отметить, что сам по себе полисульфон представляет собой гидрофобное непроницаемое вещество, и для придания производимой из него мембране необходимых свойств подвергается химической и технологической обработке, от особенностей которых и зависят свойства мембраны.

На сегодняшний день развитие технологий достигло такого уровня, при котором можно получить мембрану с четко заданными свойствами в отношении проницаемости для веществ с различной молекулярной массой. Из одного и того же полимера в различных производственных процессах может быть выработано волокно как для низкопоточного диализа, так и для фильтрационных (конвекционных) методов

лечения – гемофильтрации или гемодиофильтрации, а также для плазмосепарации, в том числе – селективной. Повышение проницаемости мембран для гемодиализа является постоянной тенденцией в развитии диализных технологий. Если мембраны из немодифицированной целлюлозы были закрытыми для среднемолекулярных веществ, маркером которых считается β_2 -микроглобулин (молекулярная масса 11 800 Да), то современные высокопоточные (high-flux, HF) мембраны имеют коэффициент просеивания для этого вещества более 60%. В последние годы внедряются все более открытые мембраны, способные выводить вещества с молекулярной массой до 30 кДа и выше, и даже молекулы альбумина. Как подобная тенденция отразится на клинических результатах и насколько опасна потеря в ходе каждого сеанса лечения биологически активных «полезных» веществ, таких как альбумин, остается не вполне понятным.

β_2 -МИКРОГЛОБУЛИН И ЕГО ВЫВЕДЕНИЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ДИАЛИЗНЫХ МОДАЛЬНОСТЕЙ

В отсутствие почечной функции концентрация β_2 -микроглобулина в крови повышается в десятки раз. Преципитация данного вещества в различных тканях – костной, периартикулярной, в сосудах, внутренних органах, сердце может протекать бессимптомно, но оказывать существенное влияние на конечные показатели лечения – заболеваемость и смертность. Во многих исследованиях показана связь высоких концентраций β_2 -микроглобулина с ухудшением показателей смертности [6, 7]. Подобные наблюдения позволили еще в 2002 г. при разработке Европейских рекомендаций по оптимальной практике гемодиализа заключить, что « β_2 -микроглобулин по своей кинетике является репрезентативным представителем других средних молекул... Для повышения выведения средних молекул должны использоваться синтетические высокопроницаемые мембраны. Другие возможности, такие как привлечение конвективного компонента или увеличение частоты и продолжительности диализа, должны использоваться для максимального выведения средних молекул» [8]. В отличие от мочевины, кинетика которой в ходе диализа оценивается по четко определенным методикам, общепринятого подхода к количественной оценке выведения β_2 -микроглобулина не существует. Тем не менее, суммируя исследования, проведенные за последние два десятилетия, можно заключить, что клиренс β_2 -микроглобулина в ходе стандартного по продолжительности диализа на высокопоточной мембране составляет 40–50 мл/мин. При этом клиренс вполне закономерно и ожидаемо зависит от площади поверхности мембраны, ее удельной прони-

цаемости для воды (коэффициент ультрафильтрации на единицу площади поверхности) и скорости кровотока [9]. Характерно, что при оценке выведения β_2 -микроглобулина по его концентрации в диализирующей жидкости данные оказывались заниженными. Это можно объяснить сорбцией значительных количеств вещества в толще мембраны; при этом мембраны на основе полиарилэфирсульфона превосходили по сорбционной активности полисульфоновые. Сорбционная способность синтетических мембран по отношению к различным веществам, в том числе β_2 -микроглобулину, известна давно: в частности, мембраны из полиметилметакрилата, даже низкопроницаемые, позволяют удалять за счет сорбции практически такие же количества β_2 -микроглобулина, как высокопоточный диализ [10].

Использование конвективных методик, таких как гемодиализация (ГДФ), позволяет существенно, в несколько раз увеличить выведение β_2 -микроглобулина [12], при этом показатель клиренса достигает 100–150 мл/мин. Конвективный перенос оказался более эффективным на полисульфоновых мембранах и зависел, кроме того, в значительной степени от скорости фильтрации/замещения: увеличение последней на 1 мл/мин в среднем увеличивало клиренс β_2 -микроглобулина на 0,3 мл/мин. В современной практике для ГДФ рекомендованы мембраны с коэффициентом просеивания по β_2 -микроглобулину не ниже 60%, поэтому можно ожидать, что данное соотношение станет еще более значимым [11]. Использование в рамках ГДФ мембраны с известным по отношению к конкретному веществу коэффициентом просеивания позволяет использовать объем замещения, достигнутый за сеанс лечения, в качестве суррогатного показателя эффективности конвективного компонента, наиболее эффективного в отношении выведения средне- и высокомолекулярных соединений. В клинической практике двух последних десятилетий этот подход реализовался широким внедрением гемодиализации онлайн, при проведении которой объем замещения лимитируется практически только скоростью экстракорпорального кровотока, и постоянным увеличением величины данного объема, позволяющей считать лечение эффективным [13].

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЕЩЕСТВА И МЕМБРАНЫ ДЛЯ ИХ ВЫВЕДЕНИЯ

Понятие уремической интоксикации постоянно расширяется, на сегодняшний день число веществ, накапливающихся в организме при почечной дисфункции, превышает сотню [14]. При этом многие вещества, например, провоспалительные цитокины, легкие свободные цепи каппа и лямбда, миоглобин, лептин, продукты активации комплемента, микрогло-

булины и др., практически не удаляются современными высокопоточными мембранами, так как размер их молекул превышает диаметр пор мембраны. Определенным решением данной проблемы явилось внедрение так называемых мембран с высокой точкой отсечения (high cut-off, HCO), способных просеивать молекулы с массой, превышающей молекулярную массу альбумина, а для β_2 -микроглобулина имеющих коэффициент просеивания около 100%. Применение таких мембран ограничивается случаями острого повреждения почек при миеломной болезни, сепсисе, рабдомиолизе. У пациентов на программном гемодиализе в связи с опасностью гипоальбуминемии они используются лишь в рамках краткосрочных исследований [15].

Как уже отмечалось, современные технологии позволяют производить мембраны с четко заданными свойствами. В идеальном варианте, оснатив мембрану порами, распределение которых по величине будет находиться в узких пределах, можно добиться существенного увеличения спектра выводимых в ходе лечения веществ и избежать при этом потери значимых количеств альбумина. Такая мембрана будет максимально полно моделировать просеивающие свойства естественной гломерулярной мембраны. На сегодняшний день максимальным приближением к подобной идеальной мембране можно считать так называемые мембраны со средней точкой отсечения (middle cut-off, MCO) [16]. Просеивающие свойства мембран принято характеризовать двумя параметрами: точкой начала отсечения, то есть молекулярной массой веществ, коэффициент просеивания для которых составляет 90%, и точкой окончания отсечения, представляющей молекулярную массу веществ с коэффициентом просеивания 10%. В отличие от HCO-мембран, у которых промежуток между этими точками достаточно велик, что определяется более широкой дистрибуцией пор мембраны по размеру, MCO-мембраны характеризуются весьма компактным промежутком между точками начала и окончания отсечения (рис. 1), и соответственно, более регулярным размером пор. Первые клинические исследования MCO-мембран подтверждают их способность в большей степени снижать концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей α и интерлейкин 6, свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, α_1 -микроглобулина, фактора комплемента D [17, 18] при сравнении с классическими высокопоточными мембранами. Тенденция к гипоальбуминемии, наблюдавшаяся в течение первого месяца лечения на MCO-мембранах, нивелировалась в ходе последующих 8 недель, что авторы связывают с благотворным влиянием мембран с повышенной проницаемостью на состояние хронического воспаления, характерного для пациентов с почечной дисфункцией [18].

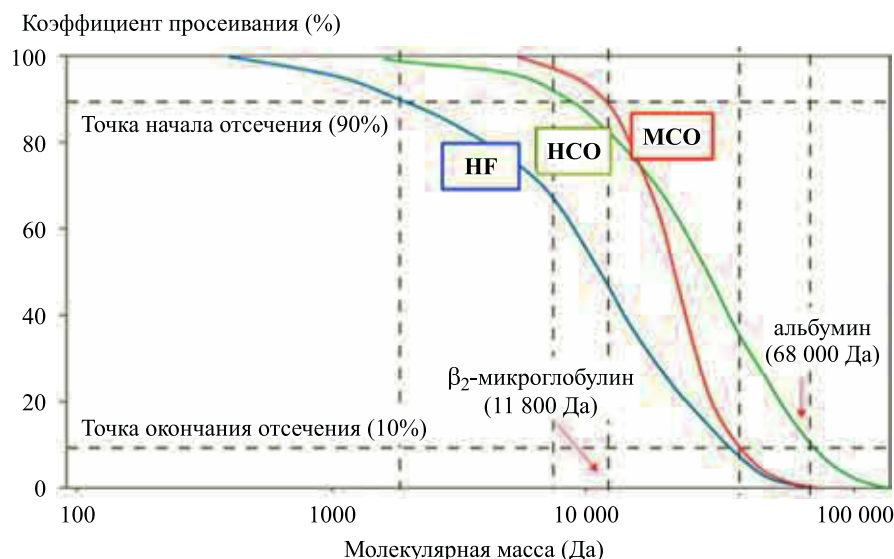


Рис. 1. Профили просеивания для мембран различных типов [20]. HF – высокопоточные мембраны; HCO – мембраны с высокой точкой отсеечения; MCO – мембраны со средней точкой отсеечения

Fig. 1. Profiles of the sieving coefficients for different types of dialysis membranes [20]. HF – high flux; HCO – high cut-off; MCO – middle cut-off

Следует отметить, что говорить о диффузионном трансмембранном переносе при проведении гемодиализа на высокопроницаемых мембранах стоит лишь в отношении низкомолекулярных соединений, молекулы которых вследствие небольших размеров и чрезвычайной подвижности в растворе легко проникают сквозь поры мембраны из контура крови в диализирующую жидкость. Размерные молекулы, такие как β_2 -микроглобулин, и тем более превышающие его по молекулярной массе, отличаются инертностью и невысокой способностью самостоятельно

преодолевать барьер мембраны. Их выведение при гемодиализе происходит преимущественно за счет так называемой «внутренней» фильтрации – феномена, возникающего при высокопоточном диализе и связанного с быстрым падением давления в высокопроницаемом полостном волокне, что приводит к обратной фильтрации из диализата в контур крови на выходе из диализатора (рис. 2). Внутренние конвективные потоки количественно могут быть весьма значимыми [19] и в существенной степени определять клиренсы высокомолекулярных соединений.

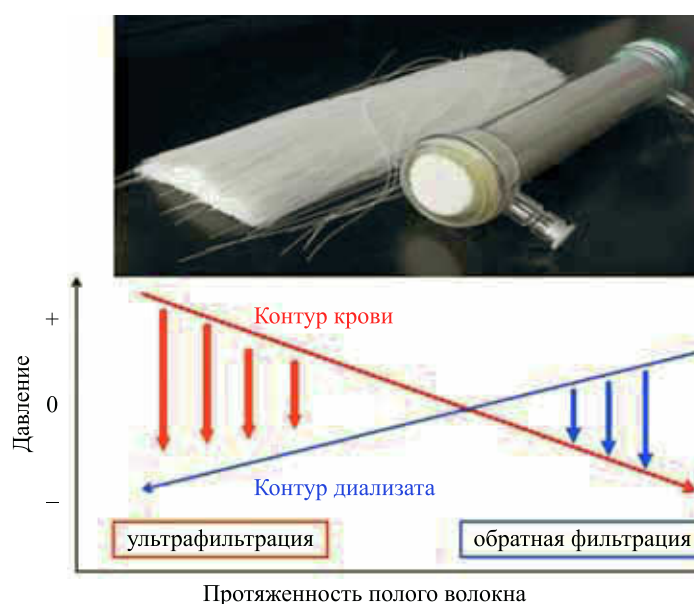


Рис. 2. Изменение давления в просвете полого волокна и направление фильтрационного трансмембранного потока на протяжении диализатора с высокопроницаемой мембраной

Fig. 2. The change of pressure in the hollow fibres and direction of transmembrane filtration along high flux dialyzer

Поэтому гемодиализ на МСО-мембранах вследствие более активной внутренней фильтрации может быть сопоставим с высокообъемной ГДФ онлайн в отношении выведения β_2 -микроглобулина за счет более высокого коэффициента просеивания (90% vs 60%) [20]. Тем не менее создание активного конвективного трансмембранного потока могло бы сделать клиренсы высокомолекулярных веществ, способных просеиваться сквозь МСО-мембраны, еще более значимыми. Известно, что высокообъемная ГДФ позволяет достоверно улучшить выживаемость пациентов [21], поэтому идея использовать МСО-мембраны в конвективных методиках представляется весьма заманчивой, однако опасность выведения значимых количеств биологически «благоприятных» компонентов, прежде всего альбумина, предопределяет необходимость соблюдения осторожности при продвижении в данном направлении.

ПОТЕРИ АЛЬБУМИНА

До настоящего времени отмечается четкая зависимость проницаемости гемодиализных мембран и величины потерь альбумина при их клиническом использовании. Гемодиализ на низкопроницаемых мембранах не сопровождается просеиванием альбумина в диализирующую жидкость, однако позволяет выводить лишь низкомолекулярные уремические соединения [22]. При гемодиализе на высокопоточных мембранах достигаются значительные клиренсы средних молекул, таких как β_2 -микроглобулин, но потери альбумина достигают 2–3 г за 4-часовой сеанс лечения. Еще более значимы потери альбумина при ГД на МСО-мембранах, а при использовании НСО-мембран они достигают 6–9 г [24–26]. Это свидетельствует о том, что идеальной мембраны с дистрибуцией пор по размеру, близкой к регулярной, пока не создано. На сегодняшний день остается неясным, как потери альбумина могут отразиться на клинических результатах лечения и какую величину утраченного за сеанс лечения альбумина можно считать приемлемой для той или иной субпопуляции пациентов на программном гемодиализе. В большинстве исследований потеря альбумина до 4 г за процедуру оценивается как клинически не значимая. Интересным представляется долгосрочное ретроспективное исследование, в котором было показано улучшение выживаемости у пациентов с потерей альбумина свыше 3 г за сеанс ГД в сравнении с теми, у кого эти потери были менее 3 г [27]. Такое наблюдение можно объяснить более полным выведением связанных с белком уремических токсинов, для которых удаление вместе с молекулами альбумина является практически единственным путем выведения из организма пациента.

Привлечение конвективного (фильтрационного) компонента трансмембранного переноса позволяет существенно увеличить выведение размерных молекул, при этом эффективность такого переноса напрямую зависит от объема замещения, достигнутого за сеанс лечения. При стандартной на сегодняшний день скорости замещения 90–100 мл/мин при ГДФ потери альбумина за процедуру составляют 0,8–7 г [28], среднее значение в большинстве исследований оценивается около 2,5–4,25 г [29, 30]. Увеличение объема замещения с 21 до 30 л за сеанс лечения не приводит к существенному увеличению просеивания альбумина [31], тем не менее показано, что ГДФ, проводящаяся с экстремальными значениями трансмембранного давления, сопровождается увеличением потерь альбумина без значимого повышения выведения больших молекул, что объясняется концентрационной поляризацией в просвете полого волокна диализатора [30, 32]. В настоящее время внедряются усовершенствованные системы автоматического контроля скорости ультрафильтрации при ГДФ, которые позволяют оптимизировать фильтрационный поток и избежать существенной гемоконцентрации и формирования на поверхности искусственной мембраны чрезмерно плотного слоя вторичной, биологической мембраны, препятствующей трансмембранному переносу веществ. Валидация таких систем в клинических условиях требует дальнейших исследований.

Одной из возможностей существенного, более чем в два раза, снижения потерь альбумина при ГДФ является предилуционный способ введения замещающей жидкости [33, 34]; при этом клиренс β_2 -микроглобулина практически не страдает, а клиренсы более размерных молекул, таких как лептин, увеличиваются. Кроме того, показано, что наиболее значимое просеивание альбумина отмечается в первые минуты ГДФ, когда слой вторичной биологической мембраны еще не сформировался на искусственной поверхности, соответственно, включение активного конвективного потока через 20–30 минут после начала процедуры позволяет уменьшить потери альбумина [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем полувековое развитие диализных технологий характеризуется постоянной тенденцией повышения проницаемости применяющихся мембран. На сегодняшний день имеются мембраны, весьма близкие по просеивающим свойствам к естественной гломерулярной мембране. Как и в клинической нефрологии применительно к мембране клубочков, просеивание альбумина сквозь искусственную гемодиализную мембрану считается недостатком. Тем не менее на сегодняшний день это является практически единственным способом выведения связанных с бел-

ком потенциально токсичных веществ. Дальнейшие исследования требуются для уточнения влияния такого механизма на результаты лечения, а также для определения адекватной потери альбумина в зависимости от особенностей пациентов. Точно так же требует уточнения и влияние более полного устранения высокомолекулярной уремической интоксикации на клинические показатели. Накопление знаний в этих областях позволит определить направления совершенствования свойств диализных мембран и разработать оптимальные модальности диализного лечения с учетом индивидуальных потребностей пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kolff W, Berk H. The artificial kidney: a dialyzer with a great area. *Acta Med Scand.* 1944; 117: 121–134. PMID: 9402100.
2. Kiil F. Development of a parallel-flow artificial kidney in plastics. *Acta Chir Scand.* 1960; Suppl 253: 142–150. PMID: 14409028.
3. Lipps BJ, Stewart RD, Perkins HA, Holmes GW, McLain EA, Rolfs MR, Oja PD. The hollow fiber artificial kidney. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1967; 13: 200–207.
4. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane bioincompatibility. *Kidney Int.* 1993; 44: 484–494. PMID: 8231020.
5. Clark WR, Gao D, Ronco C. Membranes for dialysis: composition, structure, and function. *Contrib Nephrol.* 2002; 137: 70–77. PMID: 12101993.
6. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (2): 546–555. doi: 10.1681/ASN.2005020132.
7. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T et al. Serum β_2 -microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 571–577. doi: 10.1093/ndt/gfn521.
8. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis II.2 Haemodialysis dose quantification: middle molecules. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17, Suppl. 7: 21–23. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_7.21.
9. Roumelioti M-E, Trietley G, Nolin TD, Ng Y-H, Xu Z, Alaini A et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 1025–1039. doi: 10.1093/ndt/gfx311.
10. Campistol JM., Torregrosa JV, Ponz E, Fenollosa B. β_2 -microglobulin removal by hemodialysis polymethylmetacrylate membranes. *Contrib Nephrol.* 1998; 125: 76–85. PMID: 9895432.
11. Tattersall JE, Ward RA. EUDIAL group. Online hemodiafiltration: definition, dose quantification, and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 542–550. doi: 10.1093/ndt/gfs530.
12. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Utholff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 43–48. PMID: 10737166.
13. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015; 88 (5): 1108–1116. doi: 10.1038/ki.2015.139.
14. Neirynck N, Vanholder R, Schepers E, Eloot S, Ple-tinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45: 139–150. doi: 10.1007/s11255-012-0258-1.
15. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs.* 2013; 36: 455–463. doi: 10.5301/ijao.5000220.
16. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. *Sci Rep.* 2015; 5: 18448. doi: 10.1038/srep18448.
17. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32 (1): 165–172. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
18. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients – A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2017 Jan 13; 12 (1): e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
19. Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C. A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif.* 2006; 24: 555–568 doi: 10.1159/000097079.
20. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif.* 2017; 44: I–VIII. doi: 10.1159/000476012.
21. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J et al. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 487–497. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
22. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994; 46: 830–837. PMID: 7996804.
23. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 2240–2249. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00076.x.
24. Kneis C, Beck W, Boenisch O, Klefisch F, Deppisch R, Zickler D et al. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: A randomized *in vivo* study. *Blood Purif.* 2014; 36: 287–294. doi: 10.1159/000356224.

25. Tsuchida K, Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011; 173: 76–83. doi: 10.1159/000328957.
26. Fiedler R, Neugebauer F, Ulrich C, Wienke A, Gromann C, Storr M et al. Randomized controlled pilot study of 2 weeks' treatment with high cutoff membrane for hemodialysis patients with elevated c-reactive protein. *Artif Organs.* 2012; 36: 886–893. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01479.x.
27. Nagai K, Tsuchida K, Ishihara N, Naoto Minagawa N, Ichien G, Yamada S et al. Implications of albumin leakage for survival in maintenance hemodialysis patients: a 7-year observational study. *Ther Apher Dial.* 2017; 21: 378–386. doi: 10.1111/1744-9987.12526.
28. Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A, Lang DA, Bowry SK. Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration: the beta2-microglobulin/ albumin relationship. *Clin Nephrol.* 2004; 62: 21–28. PMID: 15267009.
29. Maduell F, Arias-Guillen M, Fontseré N, Ojeda R, Rico N, Vera M et al. Elimination of large uremic toxins by a dialyzer specifically designed for high-volume convective therapies. *Blood Purif.* 2014; 37: 125–130. doi: 10.1159/000358214.
30. Fournier A, Birmele B, Francois M, Prat L, Halimi JM. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2015; 38: 76–82. doi: 10.5301/ijao.5000389.
31. Vega A, Quiroga B, Abad S, Aragoncillo I, Arroyo D, Panizo N et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial.* 2015; 19: 267–271. doi: 10.1111/1744-9987.12247.
32. Gayraud N, Ficheux A, Duranton F, Guzman C, Szwarc I, Vetromile F et al. Correction: Consequences of increasing convection onto patient care and protein removal in hemodialysis. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190761. doi: 10.1371/journal.pone.0190761.
33. Yamashita AC, Sakurai K. Clinical effect of pre-dilution hemodiafiltration based on the permeation of the hemodiafilter. *Contrib Nephrol.* 2015; 185: 1–7. doi: 10.1159/000380964.
34. Potier J, Le Roy F, Faucon JP, Besselièvre T, Renaudineau E, Farquet C et al. Elevated removal of middle molecules without significant albumin loss with mixed-dilution hemodiafiltration for patients unable to provide sufficient blood flow rates. *Blood Purif.* 2013; 36: 78–83. doi: 10.1159/000351527.
35. Kim ST, Yamamoto C, Taoka M, Takasugi M. Programmed filtration, a new method for removing large molecules and regulating albumin leakage during hemodiafiltration treatment. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S220–S223. PMID: 11576960.
36. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, Mercieri A, Ruggiero P, Zerbi S et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int.* 2006; 69: 573–579. doi: 10.1038/sj.ki.5000110.

Статья поступила в редакцию 6.08.2018 г.
The article was submitted to the journal on 6.08.2018