

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-85-92

КОНВЕКТИВНЫЕ МЕТОДИКИ В ПРАКТИКЕ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА ФНЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Строков А.Г., Поз Я.Л., Копылова Ю.В., Крышин К.Н., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Басиладзе И.В., Кутузова А.В.

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

Описан опыт внедрения в практику программного гемодиализа конвективных методов с 80-х годов прошлого столетия по настоящее время. **Цель:** оценить влияние конвективного переноса, прежде всего в рамках гемодиализации «онлайн», на результаты заместительной терапии. **Методы и результаты.** Применены различные конвективные методики: гемодиализация с использованием коммерческого замещающего раствора, парные фильтрация-диализ, безацетатная биофильтрация, оригинальные гибридные методики, гемодиализация «онлайн». Основной тенденцией при этом было увеличение объема замещения за процедуру. При наблюдении в длительной перспективе после перевода со стандартного гемодиализа при использовании конвективных методик отмечалось увеличение эффективности лечения по индексу Kt/V, снижение фосфатемии, повышение концентрации альбумина, уменьшение уровня С-реактивного белка и потребности в эритропоэз-стимулирующих препаратах, повышение качества жизни и снижение выраженности интрадиализной симптоматики. В течение последних 6 лет гемодиализация «онлайн» стала стандартом диализного лечения в нашем учреждении. **Заключение.** Несомненные преимущества конвективных методик и доступность практически неограниченного объема замещающей жидкости, характеризующая гемодиализацию «онлайн», делают этот метод «золотым» стандартом диализной терапии.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, конвективные методики, гемодиализация.

CONVECTIVE METHODS IN CLINICAL PRACTICE OF V.I. SHUMAKOV FEDERAL RESEARCH CENTER OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS: PAST AND PRESENT

Strokov A.G., Poz Y.L., Kopylova Y.V., Kryshin K.N., Terekhov V.A., Gavrilin V.A., Basiladze I.V., Kutuzova A.V.

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

The experience of the introduction of convective methods since the eighties of the 20th century is described. **Aim:** to evaluate the influence of convective transport supplementation on renal replacement therapy results. **Methods and results.** The number of convective procedures was applied: hemodiafiltration with commercial substituted fluid, paired filtration dialysis, acetate-free biofiltration, original hybrid methods, online hemodiafiltration. The main trend was the magnification of substituted volume. In the long run after switching from conventional dialysis to convective therapy the increase of Kt/V, the decline of phosphate, the rise of serum albumin, the decrease of CRP level and ESA consumption, QOL improvement and the drop in severity of intradialysis complications were observed. Over last six years online hemodiafiltration has become the standard of dialysis therapy in our Center. **Conclusion.** The undoubted advantages of convective modalities and accessibility of online hemodiafiltration make these methods the gold standard of dialysis therapy.

Key words: ESRD, hemodialysis, convective methods, hemodiafiltration.

ВВЕДЕНИЕ

Более полувека прошло с момента внедрения в клиническую практику программного гемодиализа, ставшего основным методом лечения больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. За прошедшее время благодаря постоянному совершенствованию диализной техники, внедрению новых методик лечения и современных лекарственных средств значительно возросли сроки и качество жизни диализных пациентов. Тем не менее даже на современном этапе результаты, получаемые при замещении функций почек программным гемодиализом, нельзя считать удовлетворительными. Это относится и к отдельно взятой процедуре, где не решены окончательно многие проблемы, в частности поддержание стабильной гемодинамики, особенно у пациентов с дискредитированной сердечно-сосудистой системой, и к диализной программе в целом, результаты которой омрачены большим числом таких тяжелых осложнений, как костно-минеральные нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы, высокими показателями заболеваемости и смертности [1].

Все это предопределило необходимость внедрения в клиническую практику более эффективных, в сравнении со стандартным диализом, конвективных или фильтрационных методов экстракорпоральной обработки крови. Термин «конвекция» происходит от латинского «convehere», что означает совместное движение (перенос), в данном случае имеется в виду совместное движение растворителя (воды) и растворенных веществ через мембрану под действием гидростатического давления. Именно «волокущий» эффект растворителя позволяет при использовании конвективных методов добиться значительно более полного удаления средне- и высокомолекулярных веществ в отличие от диализа, в ходе которого перемещение растворенных молекул сквозь мембрану происходит за счет диффузии, вы-

сокие показатели которой характерны для небольших молекул, отличающихся высокой скоростью активного перемещения.

С технической точки зрения основным фактором, предопределившим возможность использования конвективных технологий, стали разработка и внедрение в практику диализных мембран, отличавшихся большей проницаемостью как для воды, так и для высокомолекулярных соединений в сравнении с целлюлозными мембранами, применявшимися на заре развития диализных технологий. Такие высокопроницаемые мембраны, выполненные, как правило, из синтетических материалов – полисульфона, полиамида, полиакрилонитрила и других, – являются довольно точной искусственной моделью гломерулярного фильтра. Они отличаются высокими коэффициентами просеивания для веществ с большой молекулярной массой; так, коэффициент просеивания для бета2-микроглобулина (11 800 Да) составляет не менее 0,6–0,7. По этим показателям современные мембраны все больше приближаются к клубочковому фильтру естественной почки человека.

Поэтому возможность в ходе сеанса лечения помимо стандартного для диализа диффузионного трансмембранного переноса веществ обеспечить еще и перенос конвективный, количественно сопоставимый с нормальной скоростью клубочковой фильтрации, представляется весьма заманчивой и с теоретической точки зрения перспективной для улучшения результатов заместительной терапии.

Пожалуй, основной проблемой, которую приходится решать при внедрении конвективных методов, является потребность в использовании больших объемов стерильных апиrogenных замещающих жидкостей, вводящихся внутривенно в количествах, соответствующих объему конвективного переноса – фильтрации (до 100 литров в неделю). В первых клинических опытах исполь-

Строков Александр Григорьевич – д. м. н., зав. отделением гемодиализа отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Поз Яков Львович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Копылова Юлия Валерьевна* – к. м. н., врач-нефролог отделения гемодиализа отдела клинической трансплантологии того же центра. *Крышин Константин Николаевич* – врач-нефролог того же отделения. *Терехов Виталий Анатольевич* – врач-нефролог того же отделения. *Гаврилин Владимир Анатольевич* – врач-нефролог того же отделения. *Басиладзе Инга Валериановна* – к. м. н., врач-нефролог того же отделения. *Кутузова Анна Владимировна* – врач-нефролог того же отделения.

Для корреспонденции: Строков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-14-75. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

Strokov Alexander Grigorievich – head of hemodialysis unit, clinical transplantology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Poz Yakov Lvovich* – leading research fellow, clinical transplantology department at the same center. *Kopylova Yulia Valerievna* – nephrologist, hemodialysis unit, clinical transplantology department at the same center. *Kryshin Konstantin Nikolaevich* – nephrologist at the same division. *Terekhov Vitaliy Anatolyevich* – nephrologist at the same division. *Gavrilin Vladimir Anatolyevich* – nephrologist at the same division. *Basiladze Inga Valerianovna* – nephrologist at the same division. *Kutuzova Anna Vladimirovna* – nephrologist at the same division.

For correspondence: Strokov Alexander Grigorievich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 7 (499) 190-14-75. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

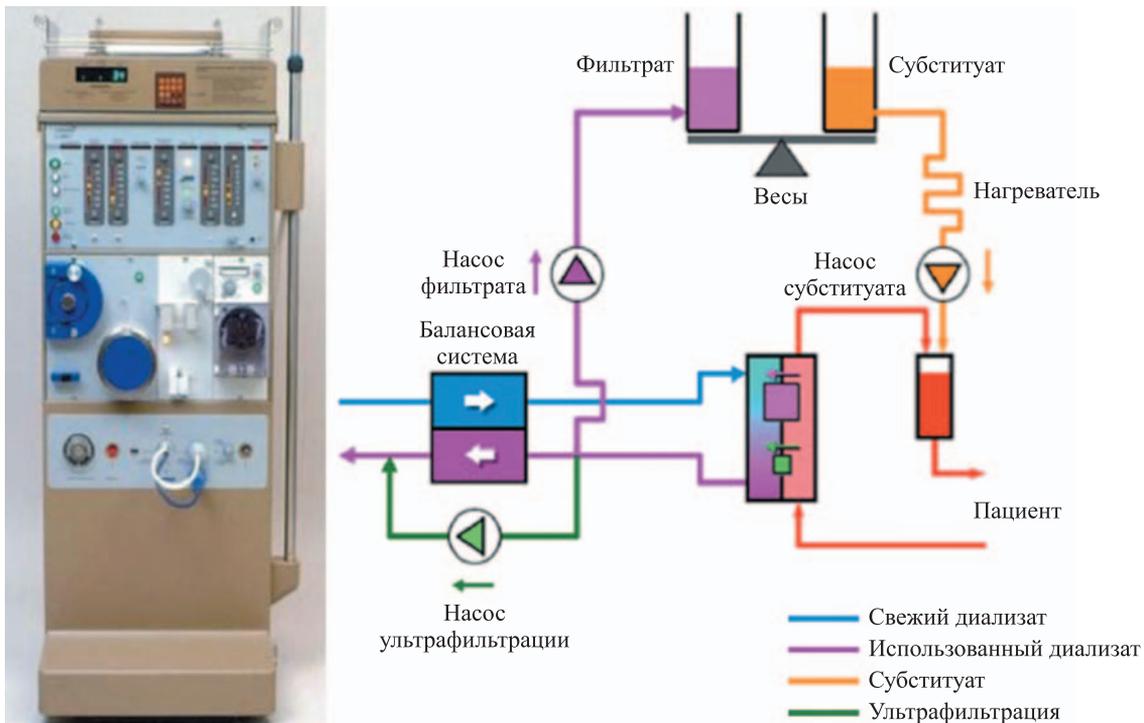


Рис. 1. Внешний вид и схема функционирования первой коммерческой системы для гемодиализа

зовались жидкости, приготовленные в местных больничных аптеках и расфасованные в литровые бутылки. Это значительно повышало трудоемкость процедур и опасность бактериального загрязнения. Позднее в некоторых клиниках были внедрены системы для производства замещающих жидкостей; началось их промышленное производство. Это, однако, не сняло таких проблем, как необходимость перемещения и хранения колоссальных количеств жидкости, использования стерильных емкостей, как правило – 4–5-литровых пакетов. Кроме того, применение заранее приготовленных замещающих растворов требует использования довольно сложных балансовых систем, как правило гравиметрических, отличающихся известной капризностью в работе.

КОНВЕКТИВНЫЕ МЕТОДИКИ

Гемодиализация с использованием фабричного субституата

Именно эти перечисленные выше недостатки ограничивали использование первой коммерческой системы для гемодиализации (ГДФ), представлявшей собой аппарат для диализа «Fresenius» 2008, оснащенный автоматической системой баланса «Sartorius» (рис. 1). И именно такая система была первой при внедрении конвективных технологий в практику программного гемодиализа НИИ трансплантологии и искусственных органов в 1987 г. Диализный аппарат, использованный в

системе, не имел бикарбонатного блока и позволял проводить только ацетатный диализ, что неблагоприятно сказывалось на течении процедуры, нередко осложнявшейся артериальной гипотензией. В качестве замещающего раствора использовалась фабричная жидкость на основе лактатного буфера – до 4 пакетов по 4,5 литра. Система баланса представляла собой весы, на которых крепились пакеты с замещающим раствором и устанавливалась канистра, в которую поступал фильтрат, полученный в ходе процедуры. Баланс вводимого и выводимого объемов обеспечивался постоянством суммарной массы жидкостей, расположенных на весах. Линия введения замещающей жидкости – субституата была оснащена нагревателем. Столь сложная система характеризовалась высокой трудоемкостью подготовки к процедуре. Однако основной проблемой являлась высокая стоимость замещающей жидкости и дополнительных магистралей, по цене в разы превосходящих весь набор расходного материала, необходимого для стандартного гемодиализа. Все эти обстоятельства ограничивали применение ГДФ единичными случаями, что не позволило накопить сколь-либо значимого клинического опыта.

Парные фильтрация-диализ

Другой системой, в которой использовалась коммерческая замещающая жидкость, была система «paired dialysis-filtration» – парные фильтрация-диализ. Еще Henderson в своих первых экспери-

ментах использовал последовательно соединенные гемофильтр и диализатор, правда, его интересовали в основном теоретические аспекты локального масс-переноса [2]. В клинику подобная процедура была внедрена в 1983 году Ghezzi с соавт. [3]. Система представляет собой последовательно соединенные полисульфоновый гемофильтр с небольшой (0,4 м²) поверхностью и диализатор с целлюлозной мембраной. Практически вся необходимая ультрафильтрация осуществляется в гемофильтре, замещающая жидкость вводится перед диализатором, объем замещения – около 9 литров. Авторы отмечают следующие преимущества своего метода: разнесение в пространстве фильтрации и диффузии в определенной степени повышает эффективность каждого процесса; отсутствие ультрафильтрации в диализаторе препятствует обратной фильтрации. По нашему мнению, преимуществом такого метода являлась возможность проводить замещение обычным физиологическим раствором с последующей эквивалентной электролитного состава в диализаторе, что авторы и делали в начале своих исследований; однако фабричные наборы для парной фильтрации-диализа, выпускавшиеся фирмой «Bellco», включали в себя пакеты с замещающим раствором, идентичным таковому для обычной гемофильтрации и даже содержащим лактат в качестве буфера. Одним из преимуществ данной методики стала также возможность определения концентрации различных веществ, например, электролитов, мочевины в фильтрате без забора проб крови, что с теоретической точки зрения ценно для мониторинга и создания систем с обратной связью. Опыт применения системы парных фильтрации-диализа в нашем учреждении невелик, что также было связано с дороговизной наборов для этой процедуры. На постоянной основе она применялась всего у двух пациентов при подготовке к трансплантации почки [4].

Безацетатная биофильтрация

В определенной степени решением проблемы дороговизны замещающей жидкости явилась безацетатная биофильтрация. Еще в 1980 году Van Stone и Mitchell проводили диализы с использованием диализата, не содержащего буфера, а коррекции кислотно-щелочного состояния добивались путем введения в кровь, покидающую диализатор, 5% раствора бикарбоната натрия [5]. В 1984 году Zucchelli предложил в ходе ацетатного диализа вводить постдилюционно 3 литра раствора бикарбоната натрия и хлорида натрия. Одной из посылок авторов было увеличение конвективного переноса [6]. Окончательно метод был сформулирован Vene с соавт. в 1985 году [7]. В их варианте безацетатная

биофильтрация представляла собой гемодиализацию с использованием безбуферного диализата и замещением изотоничным (1,35%) раствором бикарбоната натрия. Количество раствора, вводимого за одну процедуру, зависит от параметров пациента (веса, концентрации бикарбоната в плазме) и процедуры (длительности и реального клиренса бикарбоната). Обычно объем замещения колеблется в пределах 5–8 литров за процедуру. Помимо чисто клинических (хорошая переносимость процедуры, адекватная коррекция ацидоза и др.) методика отличается и чисто техническими преимуществами, так как использование безбуферного концентрата, не склонного к преципитации солей жесткости и простого в приготовлении, значительно упрощает подготовку к процедуре, ее проведение и обслуживание аппарата. Основной проблемой при проведении безацетатной биофильтрации является приготовление больших количеств стерильного раствора бикарбоната натрия. В нашей клинике эта проблема решалась путем приготовления субституата непосредственно в ходе процедуры фильтрацией через высокопроницаемый диализатор, оснащенный полисульфоновой мембраной (рис. 2) [8]. Размещение бикарбоната натрия в необходимой концентрации (1,35%) не представляло труда и производилось вручную в 10-литровых канистрах непосредственно перед лечением. Поскольку высокопоточный стерилизующий диализатор не ограничивал нас в объеме фильтрата, процедура, как видно из схемы, проводилась одновременно двум больным, что позволяло при двусменном режиме работы расходовать 1 стерилизующий диализатор на 4 больных. При наблюдении 8 пациентов в течение полугода после перевода на лечение безацетатной биофильтрацией отмечалось повышение индекса очищения Kt/V с $1,17 \pm 0,06$ до $1,32 \pm 0,07$ ($p < 0,001$); повышение додиализного уровня бикарбоната с $20,5 \pm 1,3$ до $22,4 \pm 2,1$ (ммоль/л) ($p < 0,05$); повышение уровня

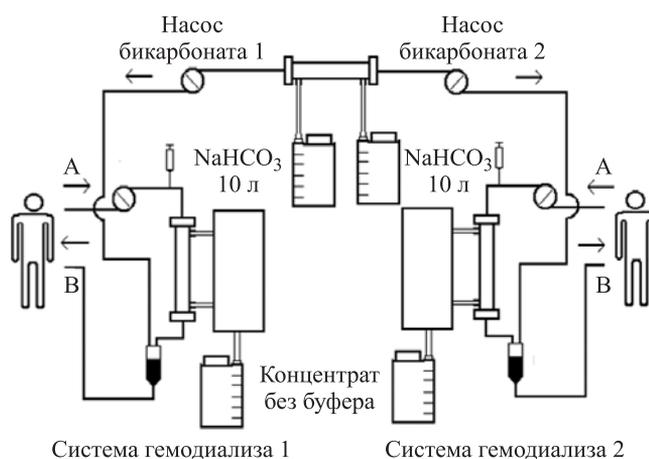


Рис. 2. Оригинальная схема проведения безацетатной биофильтрации двум пациентам

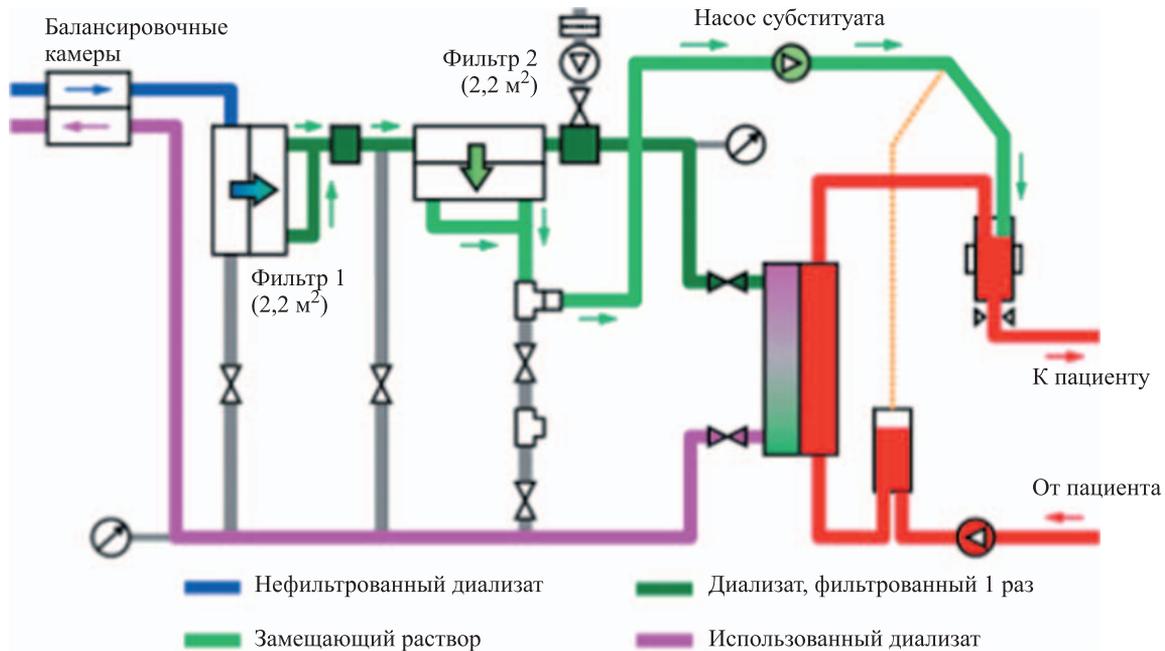


Рис. 3. Принципиальная схема приготовления замещающего раствора из диализата

альбумина с $3,92 \pm 0,18$ до $4,07 \pm 0,12$ (г/дл) ($p < 0,05$); двукратное снижение частоты интрадиализной гипотензии и повышение качества жизни (по данным опросника SF-36) в сравнении со стандартным гемодиализом. Тем не менее невысокие скорости замещения, в среднем составлявшие $1,96 \pm 0,12$ л/ч, ограничивали использование конвективно-трансмембранного переноса, и соответственно, эффективность процедуры.

Гемодиализация «онлайн»

Становилось понятным, что более широкое внедрение конвективных методик, и в частности ГДФ, возможно лишь с использованием диализирующей жидкости в качестве субституата – так называемой методики приготовления замещающего раствора «online». Подобная методика, основанная на двухступенчатой фильтрации диализирующей жидкости через специальные фильтры диализата, по своему устройству практически идентичные высокопоточным диализаторам, была описана в 1977 году (рис. 3) [9]. Непременным условием клинического применения данной методики являлось использование бикарбонатной диализирующей жидкости, поэтому в практике нашего учреждения подобные процедуры стали возможными лишь в конце 80-х годов, после оснащения отделения аппаратами, позволяющими проводить бикарбонатный гемодиализ. В частности, было описано применение гемодиализации «online» (о-ГДФ) на аппаратах без волюметрического контроля ультрафильтрации [10]. Проводились также процедуры с последовательно соединенными высокопоточ-

ными диализаторами, в ходе которых диализирующая жидкость в первом диализаторе проникала через мембрану в кровоток, а во втором – фильтровалась, увлекая с собой растворенные вещества (рис. 4). При полном перекрытии линии диализата между диализаторами клиренс веществ с высоким коэффициентом просеивания, близким к единице, таких, как мочевина и креатинин, целиком определялся величиной потока диализата, что и было подтверждено данными лабораторного измерения концентраций на входе и выходе системы экстракорпорального кровотока.

Сделать ГДФ рутинным методом лечения, регулярно применявшимся в клинической практике нашего учреждения, позволили следующие обстоятельства: полный переход на бикарбонатный диализ; оснащение всех аппаратов для гемодиализа фильтрами диализата, инкорпорированными в гидравлическую систему и рассчитанными на проведение до 100 сеансов лечения со стандартной дезин-

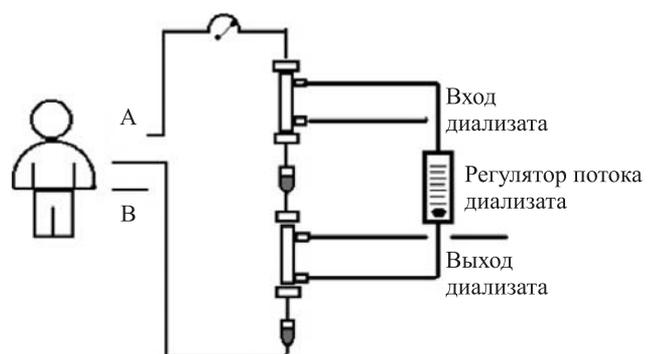


Рис. 4. Схема проведения гемодиализации при помощи двух последовательно соединенных диализаторов

фекцией (химической и/или термической) между процедурами; применение методики многократного использования диализаторов [11], что позволяло десятки раз использовать диализаторы, применявшиеся в качестве второй ступени фильтрации. При этом для проведения о-ГДФ использовались диализные аппараты с блоком одноигольного диализа, роликовый насос которого служил для введения замещающей жидкости. ГДФ применялась для скорейшей подготовки к трансплантации диализных пациентов, поступавших в центр с выраженными осложнениями почечной недостаточности, при вводе в диализную программу больных, несвоевременно направленных на заместительную терапию, при явных проявлениях нарушения статуса питания, у пациентов с сахарным диабетом, уремической полинейропатией, то есть в тех случаях, когда требовалась интенсификация программного диализа, обусловленная конкретными клиническими соображениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ «ОНЛАЙН»

В 2007 г. оснащение отделения гемодиализа аппаратурой, предназначенной для о-ГДФ и не требующей использования кустарных методик, позволило сделать данную модальность стандартом диализной терапии. С этого времени обычный гемодиализ в нашем учреждении не практикуется.

Мы изучили, как перевод на лечение о-ГДФ влияет на клинико-лабораторные показатели, переносимость процедуры и качество жизни пациентов. В исследовании приняли участие 24 пациента – 13 женщин и 9 мужчин – в возрасте от 28 до 72 (в среднем – 42,6) лет, находящихся на лечении программным гемодиализом в течение не менее 39 месяцев. Данная группа пациентов была переведена с бикарбонатного гемодиализа на о-ГДФ одновременно, после инсталляции новой диализной аппаратуры. Кроме того, в анализ были включены данные 19 пациентов (9 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 52 лет), поступивших в центр для подготовки к трансплантации почки, у которых срок лечения после перевода на о-ГДФ составил не менее 6 месяцев. В нашем наблюдении средний показатель объема замещения за 4-часовую процедуру составил $18,2 \pm 3,1$ л. При использовании о-ГДФ было отмечено достоверное увеличение показателя Kt/V с $1,24 \pm 0,03$ до $1,28 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Кроме того, при анализе лабораторных показателей было отмечено достоверное снижение уровня фосфатемии с $2,16 \pm 0,38$ до $1,92 \pm 0,41$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 5). Снижение фосфатемии можно объяснить привлечением конвективного компонента очищения, поскольку существенных изменений кислотно-

основного состояния при использовании о-ГДФ не отмечалось, средний показатель бикарбоната плазмы после процедуры составил $21,6 \pm 1,7$ в сравнении с $21,4 \pm 1,2$ для гемодиализа (NS). Снижение уровня фосфатемии не может быть связано и со снижением потребления белка пациентами, так как за время наблюдения отмечалось достоверное увеличение концентрации альбумина – с $3,86 \pm 0,21$ до $4,02 \pm 0,25$ г/дл ($p < 0,05$).

Рост концентрации альбумина в сыворотке можно расценивать как проявление улучшения статуса питания пациентов. В определенной степени это может объясняться снижением выраженности проявлений хронического воспаления, которое отмечалось после перевода пациентов на лечение о-ГДФ. Как видно из рис. 6, концентрация С-реактивного белка снизилась при этом с $9,7 \pm 4,2$ до $7,4 \pm 3,7$ мг/л ($p < 0,05$). Очевидно, что и снижение потребности в эритропозз-стимулирующих препаратах также может быть объяснено уменьшением проявлений системного хронического воспа-

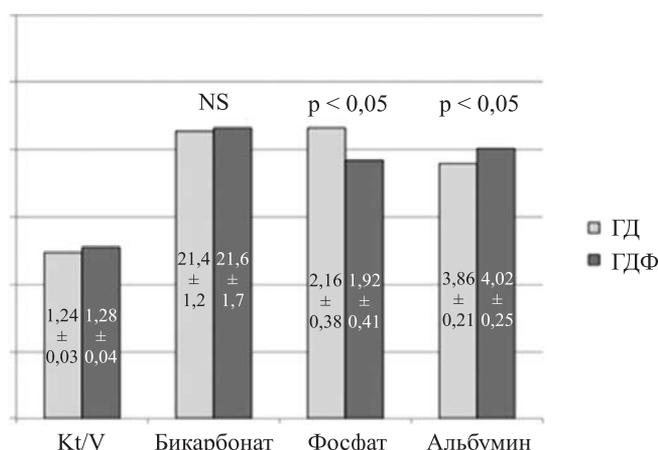


Рис. 5. Эффективность процедуры и основные лабораторные показатели при лечении гемодиализом и гемодиализацией

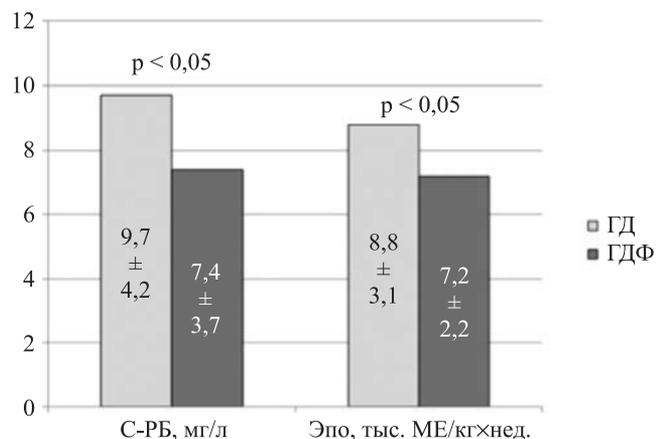


Рис. 6. Концентрация С-реактивного белка и потребность в эритропозине у пациентов при лечении гемодиализом и гемодиализацией

ления. У наших пациентов средние дозы рекомбинантного человеческого эритропоэтина снизились после перевода на лечение гемодиализацией с $8,8 \pm 3,1$ до $7,2 \pm 2,2$ (тысяч МЕ на килограмм массы тела) ($p < 0,05$). При этом средний уровень гемоглобина в наблюдаемой группе пациентов не изменился и составил $109,4 \pm 15,6$ г/л в сравнении со $105,2 \pm 12,7$ г/л при лечении бикарбонатным гемодиализом (NS).

При лечении о-ГДФ отмечалось снижение частоты и выраженности интра- и междиализной симптоматики. Так, частота интрадиализной гипотензии снизилась непосредственно после перевода пациентов на о-ГДФ и составила 11,8% в сравнении с 17,8% ($p < 0,05$). Столь же значимо было и снижение частоты мышечных судорог во время сеанса лечения: с 8,5 до 5,3% ($p < 0,05$). В междиализные промежутки отмечалось снижение жалоб на слабость (с 13,2 до 8,3%; $p < 0,05$) и плохой аппетит (с 9,8 до 4,6%; $p < 0,05$). При оценке качества жизни, по данным опросника SF-36, отмечалось достоверное улучшение показателей физической активности, социального и эмоционального функционирования.

К сожалению, у нас не было возможности оценить конечные показатели качества лечения, такие как заболеваемость и смертность. Тем не менее весь многолетний опыт свидетельствует, что применение конвективных методик позволяет повысить эффективность лечения, улучшить переносимость процедур, оптимизировать лабораторные показатели, характеризующие выраженность осложнений уремии, повысить качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, привлечение конвективного компонента является одним из наиболее значимых факторов повышения адекватности программного гемодиализного лечения. При этом оптимальной методикой является гемодиализация «онлайн», характеризующаяся доступностью практически неограниченных количеств замещающей жидкости. В ряде недавних рандомизированных многоцентровых исследований достоверно показано улучшение выживаемости пациентов, лечившихся с применением этой методики, в сравнении со стандартным гемодиализом [12, 13]. Критичным показателем, определяющим результаты лечения, в этих исследованиях явился объем замещения за процедуру. Это, с одной стороны, лишнее раз доказывает значимость конвективного переноса, а с другой – требует разработки и внедрения устройств и методов, позволяющих оптимизировать этот показатель. Бесспорные преимущества о-ГДФ предполагают применение

этой методики не в связи с конкретными клиническими показаниями, но в качестве «золотого» стандарта диализной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lameire N, VanBiesen W, Vanholder R. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better patient outcomes? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (Suppl 1): S30–40. DOI: 10.2215/CJN.04000609, PMID: 19996003.
2. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int.* 1978; 14:522–525, PMID: 750697.
3. Ghezzi PM, Frigato G, Fantini GF. Theoretical model and first clinical results of the paired filtration dialysis (PFD). *Life Support System.* 1983; 1 (suppl 1): 271–274, PMID: 6336427.
4. Kotov MV, Baeva LB, Strokov AG. Paired filtration-dialysis, acetate free biofiltration, bicarbonate dialysis for treatment patients after kidney transplantation. XXXIV Congress of ERA-EDTA. Geneva, 1997; 148.
5. VanStone JC, Mitchell A. Hemodialysis with base-free dialysate. *Proc Dialysis Transplant Forum.* 1980; 10: 268–271, PMID: 6287452.
6. Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturani A, Capocchi V. Biofiltration in uremia: preliminary observations. *Blood Purif.* 1984; 2: 187–195, DOI: 10.1159/000169333.
7. Bene B, Bernard M, Perrone B, Simon P. Simultaneous dialysis and filtration with buffer-free dialysate. *Blood Purif.* 1985; 2: 217–222.
8. Kotov MB, Strokov AG, Poz ЯЛ, Баева ЛБ, Фролов АН. Схема одновременного проведения безцелатной биофильтрации двум пациентам. *Медицинская техника.* 1998; 3: 33–34. Kotov MV, Strokov AG, Poz YL, Baeva LB, Frolov AN. Skhema odnovenmenno go provedeniya bezatsetatnoy biofil'tratsii dvum patsientam. *Meditsinskaya tekhnika.* 1998; 3: 33–34.
9. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs.* 1978; 2: 150–153, DOI: 10.1111/j.1525-1594.1978.tb03444.x.
10. Strokov AG, Poz ЯЛ, Kotov MB. Гемодиализация с приготовлением замещающего раствора с помощью диализного аппарата без волнометрического контроля ультрафильтрации. *Медицинская техника.* 1990; 4: 33–34. Strokov AG, Poz YL, Kotov MV. Gemodiafil'tratsiya s prigotovleniem zameshchayushchego rastvora s pomoshch'yu dializnogo apparata bez volyumentricheskogo kontrolya ul'trafil'tratsii. *Meditsinskaya tekhnika.* 1990; 4: 33–34.
11. Strokov AG, Poz ЯЛ, Баева ЛБ, Левицкий ЭР, Анненков АЕ, Рудько ИА, Кубатиев АА. Об опыте многократного использования диализаторов. *Терапевтический архив.* 1994; 6: 60–65. Strokov AG, Poz YL, Baeva LB, Levitskiy ER, Annenkov AE, Rud'ko IA, Kubatiev AA. Ob opyte mnogokratnogo

- ispol'zovaniya dializatorov. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1994; 6: 60–65.
12. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Pene EL, van der Weerd NC, Mazairac AH et al. CONTRAST Investigators. Effect of Online Hemodiafiltration All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1087–1096. DOI: 10.1681/ASN.2011121140, PMID: 22539829.
13. 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 (3): 487–497. DOI: 10.1681/ASN.2012080875, PMID: 23411788.

Статья поступила в редакцию 31.07.2014 г.