

© Н.Я.Губарь, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-08

Н.Я. Губарь, А.В. Смирнов, Е.Д. Суглобова

СОВРЕМЕННЫЕ КОНВЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ II

N.Ya. Gubar, A.V. Smirnov, E.D. Suglobova

MODERN CONVECTION METHODS OF THERAPY OF CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS. COMMUNICATION II

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: Гемодиафильтрация, гемодиализ, амилоидоз, анемия.

Key words: hemodiafiltration, hemodialysis, amyloidosis, anemia.

В первой части настоящего обзора [1] были рассмотрены физические и физико-химические основы конвекционных и диффузионных методик экстракорпоральной детоксикации, история развития гемофильтрации, а также современные варианты конвекционных технологий. В данном сообщении обсуждается воздействие конвекционных методов детоксикации на различные клинические аспекты у больных, страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), а также технические трудности внедрения этих вариантов интенсивной терапии.

Клинические аспекты

Сердечно-сосудистая система (ССС). Кардиоваскулярная нестабильность в ходе сеанса гемодиализа является важной клинической проблемой для большого контингента пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН. Проблемы некорригуемой гипертензии, интрадиализной гипотонии [2], повышают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Накопление и недостаточная элиминация из плазмы крови больных триглицеридов, холестерина, гомоцистеина ведет к значимой прогрессии атеросклероза и, как следствие, – увеличению риска смертности. Конвекционные методики обладают большими возможностями коррекции многочисленных осложнений ССС. В ходе экспериментальных работ, продолжавшихся в течение 7 лет, включивших в себя оценку 4750 сеансов гемодиафильтрации (ГДФ) с общей инфузией 11 7000 л замещающего раствора в группе из 13 пациентов, F. Pizzarelli и соавт. [3] были показаны лучшие гемодинамическая стабильность и толерантность процедуры ГДФ по сравнению с

гемодиализом. В двух проспективных нерандомизированных исследованиях P. Alteri и соавт. [4, 5] указывалось на снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии при применении on-line преддилюционной гемодиафильтрации по сравнению с High-flux диализом. С другой стороны, в работе F. Locatelli и соавт. [6], заключавшейся в двухгодичном проспективном рандомизированном исследовании с наблюдением за 4-мя группами пациентов, получавших различные виды диализной терапии, значимой разницы в частоте возникновения интрадиализной гипотонии между диффузионными и конвекционными методиками получено не было. Однако авторы отмечают в целом низкий общий уровень подобного рода осложнений во всех группах больных. Хотелось бы выделить работу немецких авторов, направленную на изучение влияния ГДФ на уровень гомоцистеина (Нсу), современного предиктора прогрессии атеросклероза. В cross-over исследовании [7] оценивался уровень Нсу у четырех пациентов, получавших терапию постдилюционной ГДФ, и сравнивался с таковым у пациентов на гемодиализе (ГД) в ходе процедуры экстракорпоральной детоксикации, а также в междиализный период. На фоне лучшей элиминации Нсу в ходе ГДФ авторы отмечали быстрое возрастание уровня Нсу уже через 4 часа после процедуры. Данный феномен «рикошета» присутствовал только в группе пациентов, получавших терапию ГДФ. Однако маленькая выборка и отсутствие рандомизации требует повторной оценки данных в длительном многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании. Группа японских исследователей [8] наблюдала 7 пациентов, страдающих застойной сердечной недоста-

точностью с мультиорганными поражениями на этом фоне в ходе продолжительной (72 часа) гемодиализации. Отмечалось улучшение гемодинамических показателей, возрастание тканевой оксигенации.

Анемия. Данная проблема занимает одну из ведущих позиций среди осложнений у пациентов, страдающих терминальной ХПН. Прогрессирование анемии приводит к усугублению течения таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, хроническая церебро-васкулярная недостаточность и т.д. Совокупность двух факторов: подавление кроветворного ростка токсическими продуктами деградации белка и отсутствие выработки эритропоэтина – в значительной мере определяют низкие уровни гемоглобина и гематокрита у пациентов. Коррекция этого осложнения включает в себя комплекс лечебных мероприятий с применением в/в препаратов железа и эритропоэтина.

Благодаря возможности элиминации более широкого спектра токсинов, гемодиализация позволяет уменьшить супрессивный эффект на систему кроветворения. В работе итальянских авторов в ходе двухгодичного наблюдения за пациентами, получавшими терапию ГДФ, было показано прогрессивное нарастание уровня гемоглобина и гематокрита на фоне параллельного уменьшения доз эритропоэтина. [9]. Схожие результаты были получены московскими исследователями [10,11]. В группе пациентов, получавших терапию ГДФ один раз в неделю и ГД два раза в неделю, по сравнению со стандартной заместительной терапией ГД дозы эритропоэтина были сравнимо меньше. Группа тайваньских ученых [12] в ходе длительного наблюдения за 92 пациентами, получавшими терапию ГДФ, установила, что при длительном применении конвекционных технологий помимо снижения общего количества вводимого эритропоэтина на фоне возрастания уровня гемоглобина и гематокрита, отмечается лучшая усваиваемость железа.

Амилоидоз. Проблемы диализного амилоидоза описываются в литературе начиная с середины 70-х годов, что связано с увеличением продолжительности жизни больных на хроническом гемодиализе [13]. Было установлено, что ткани, иссеченные при операциях высвобождения ущемленного срединного нерва при карпальном синдроме, содержат гиалиновый материал, обладающий многими тинкториальными свойствами амилоида, однако не реагирующий с большинством антиамилоидных сывороток. Только в 1986 году стало ясно, что речь идет о новом типе амилоида, фибриллы которого сформированы β_2 -микроглобулином (β_2 -МГБ) [14–16]. Он представляет собой пептид мо-

лекулярной массой 11818 D, состоящий из 99 аминокислотных остатков. В организме β_2 -МГБ локализуется главным образом на поверхности клеток, где он является составной частью антигенов основного комплекса гистосовместимости HLA1. В норме этот пептид, скорость образования которого в организме составляет около 25 молекул в 1 мин (120 мкг/кг в час), после фильтрации в клубочках почки полностью катаболизируется в проксимальных почечных канальцах, поэтому с мочой в сутки его выделяется около 0.3мг. При уремии катаболизм β_2 -МГБ резко снижается (период полувыведения, равный у здоровых 107 мин, увеличивается в десятки раз) и, несмотря на возрастание экскреции, его уровень повышается в крови до 20-60 мг/л (в норме 2,0–2,5 мг/л). Особенность β_2 -МГБ – в его способности специфически взаимодействовать с различными видами коллагена, что является определяющим механизмом его аккумуляции в тканях больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Кроме того, предполагается, что модифицированный β_2 -МГБ (под воздействием свободных радикалов кислорода) обладает способностью активировать моноциты/макрофаги, стимулируя тем самым продукцию интерлейкина 1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа [17].

Места отложения амилоида у больных на диализе в целом типичны. Это межпозвоночные диски, преимущественно шейного отдела позвоночника, что приводит к формированию деструктивной спондилоартропатии; суставные поверхности – артропатия; костная ткань, в которой скопление амилоидных масс рентгенологически симулирует наличие кист и обуславливает патологические переломы.

Гемодиализ не влияет на уровень плазменной концентрации β_2 -МГБ. Применение гемодиализа в качестве способа коррекции данного осложнения диализной терапии описано многими авторами. Заслуживает внимания работа итальянских исследователей [18], в которой проводился сравнительный анализ влияния на плазменный уровень β_2 -микроглобулина high-flux гемодиализа и on-line ГДФ. Определение уровня β_2 -микроглобулина проводилось, как в интра- так и в междиализный период. Была показана значимая разница между двумя способами экстракорпоральной детоксикации. Благодаря применению ГДФ отмечалось более значимое снижение уровня β_2 -микроглобулина в ходе сеанса заместительной терапии, а также в течение всего междиализного периода. В исследованиях бельгийских авторов [19] было показано, что суммарное количество β_2 -микроглобулина в диализате сопоставимо с нормальным уровнем

дневной продукции данного вещества у человека. Исследование японского диализного регистра [20] в период с 1998–1999 гг. (1196 человек) выявило снижение риска развития диализ-обусловленного амилоидоза у пациентов, получающих терапию конвекционными методиками. Уровень риска при применении ГД соответствовал – 1, high-flux гемодиализа – 0.489, off-line ГДФ – 0.117, on-line ГДФ – 0.013. Изучение регистра данных Ломбардии [21] в период с 1983 по 1995 г. (6440 человек) выявило 44% снижение риска возникновения синдрома «карпального канала» и/или костно-суставных поражений при применении ГФ или ГДФ.

Кальций-фосфорный баланс. В настоящее время известны многие факторы, прямо или косвенно вызывающие нарушения кальций-фосфорного (Ca-P) обмена при ХПН. Еще в начальных стадиях ХПН, согласно теории Бриккера и Златопольского, вследствие повреждения и гибели части нефронов возникает сначала транзиторная гиперфосфатемия, приводящая к снижению концентрации ионизированного кальция (Ca_i) за счет непосредственного связывания последнего, а также опосредованно через подавление гидроксирования $25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Таким образом, гиперфосфатемия, снижение концентраций Ca и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке стимулируют синтез и секрецию ПТГ. В результате действия паратиреоидного гормона (ПТГ) на костную ткань и почки нормализуется уровень фосфатов, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и Ca_i , но при более высоких значениях ПТГ [22]. По мере нарастания ХПН увеличивается задержка фосфатов, и гиперфосфатемия становится постоянной. Вследствие прогрессирования нефросклероза уменьшается образование наиболее активного метаболита витамина D_3 – кальцитриола, что способствует развитию гипокальциемии на фоне гиперфосфатемии. Возникающие нарушения регуляции Ca-P обмена при ХПН являются предиктором развития вторичного гиперпаратиреоза. Последний вызывает одну из наиболее распространенных форм почечной остео дистрофии – высокообменную болезнь костей [23] – и считается фактором риска образования кальцификатов [24].

Методы диализной терапии, использующиеся в настоящее время, способны в определенной степени замещать экскреторную функцию, но не могут выполнить инкреторной функции почки. Это относится и к поддержке фосфорно-кальциевого равновесия.

Оценка влияния конвекционных технологий на уровень Ca-P баланса мало изучена. В работах [25, 26], оценивающих влияние on-line ГДФ на клиренс среднемолекулярных веществ, указывается на луч-

шую элиминацию ПТГ из плазмы крови больных. Однако проспективных рандомизированных исследований, освещающих данную проблему, в настоящее время в литературе нет.

Смертность. Заболеваемость. Показатели смертности и заболеваемости являются определяющими в оценке эффективности новых методик. J. Chanard с соавт. [27] установил, что использование high-flux мембран приводит к снижению индекса госпитализации по сравнению с low-flux мембранами. Смертность значимо не отличалась в 2-х группах. В ретроспективном анализе данных 715 пациентов H.F. Wood и M. Nandakumar [28] выделили 2 группы – 252 пациента, получавших терапию на low-flux полисульфоновых мембранах, и 463 пациента, получавших терапию на high-flux полисульфоновых мембранах в течение от 3-х месяцев до 5 лет. У пациентов из второй группы отмечалось снижение показателей смертности и заболеваемости по сравнению с первой группой. В то же время анализ Регистра Ломбардии – 6440 человек за период с 1983 по 1995 г. F. Locatelli с соавт. [29] не выявил значимой разницы смертности в группе больных, получавших терапию конвекционными методиками. F.K. Port с соавт. [30] в ходе широкого ретроспективного анализа данных 12791 пациентов, получавших терапию хроническим гемодиализом в период 1994–1995 гг., отметил снижение относительного риска смертности в группе пациентов, которым сеансы гемодиализа проводились на синтетических мембранах. Среди групп, получавших экстракорпоральную детоксикационную терапию с помощью синтетических мембран, относительный риск летальности был ниже в той группе, где применялись high-flux методики.

Нутритивный статус. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – часто возникающая проблема, ассоциирующаяся у пациентов на хроническом гемодиализе со снижением индекса массы тела, уменьшением объема мышечной и жировой ткани. Кроме того, были установлены прямые корреляционные связи между низким уровнем преальбумина, альбумина, трансферрина и возрастанием показателей смертности и заболеваемости и степенью выраженности БЭН [31]. В работах A. Gutierrez и соавт. [32] был показан положительный эффект применения high-flux мембран на уровень скорости катаболизма белка. Однако в данной работе присутствуют многочисленные методологические искажения. F. Locatelli с соавт. [33] не выявил значимых корреляций между уровнем Kt/V и скоростью катаболизма белка при проведении процедур на мембранах разной проницаемости и

биосовместимости. В следующей работе F. Locatelli и соавт. [34] в ходе проспективного рандомизированного исследования проводил сравнения между high-flux гемодиализом и low-flux диализом. Значимой разницы между основными показателями нутритивного статуса (альбумин, трансферрин, С3, С4) в двух группах выявлено не было. Исследование V. Wizemann и соавт. [35] показало отсутствие значимых различий в 2-х группах пациентов, наблюдавшихся 24 месяца и получавших low-flux гемодиализ и on-line гемодиализацию показателей нутритивного статуса (индекс массы тела, толщина кожной складки, скорость катаболизма белка, альбумин, преальбумин, трансферрин). Следует подчеркнуть, что в обеих группах не было пациентов с выраженной БЭН.

Трудности ГДФ терапии

Вышеперечисленные данные указывают на многочисленные положительные влияния ГДФ на многие компоненты обмена веществ у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН [36]. Однако существует ряд проблем, связанных с внедрением конвекционных методик на отделении гемодиализа.

В первую очередь следует указать на необходимость четкого контроля за степенью чистоты диализной воды [37]. Это крайне актуально при внедрении методик on-line ГДФ, когда замещающий раствор готовится самим аппаратом «искусственная почка» из диализирующего раствора и вводится в кровеносное русло пациента. Необходимо строгое соответствие чистоты H_2O по показателям микробиологической контаминации и неорганической загрязненности стандартам ААМІ и Европейской Фармакопеи [38]. Основная роль в данном случае отводится системе водоподготовки, состоящей из последовательно соединенных умягчителя, угольного, ионообменного фильтров, микрофильтров, установки реверсивного осмоса, положительно заряженного микрофильтра 0.1 μ [39]. Это позволяет поддерживать постоянный высокий уровень качества воды благодаря очищению на 95-98% от неорганических соединений и на 99% от бактериальных агентов [40]. Кроме того, важное значение имеет регулярная дезинфекция системы распределения воды, в связи с возможным образованием на поверхности труб биологических пленок. Данный вариант микробиологической контаминации может привести к формированию целого ряда осложнений у пациентов, получающих заместительную терапию, таких как септицемия, амилоидоз, миалгия, гипотония, нарастание катаболизма [41]. Необходим четкий контроль за микробиологическим составом диализирующего раствора в

связи с возможностью формирования разнообразных патологических процессов при аккумуляции неорганических соединений [42]. Дополнительно в систему водоочистки при on-line ГДФ включен дополнительный абактериальный фильтр для замещающего раствора, что позволяет существенно снизить риск возможной бактериальной контаминации. Следует отметить необходимость постоянного контроля не только на уровне микробиологических посевов, но и на уровне высокочувствительных кинетических хроматографических тестов на эндотоксины бактерий. К ним относится LAL-тест (*Limulus amoebocyte lysate*), позволяющий выявить минимальную загрязненность замещающего раствора. В литературе указывается на необходимость ежедневного [42] контроля чистоты замещающего раствора при помощи LAL-теста и рутинных микробиологических посевов. Столь строгий подход к параметрам загрязненности субституата определяется самой техникой процедуры ГДФ. Высокопроницаемая мембрана гемофильтра способна формировать процессы обратной фильтрации (backfiltration) и обратной диффузии (backdiffusion), что теоретически может приводить к переходу из диализата в кровеносное русло пациента микробиологических агентов, пирогенных субстанций. Однако, по мнению зарубежных авторов [43], помимо адекватного контроля чистоты диализата определенным препятствием для этого служит белковая пленка, образующаяся на поверхности мембраны.

Известно, что в ходе проведения диффузионных методов очистки крови больных происходят незначительные потери плазменных протеинов. Это связано с дисбалансом между интрадиализной элиминацией альбумина (для гемодиализа около 2.5 г/сеанс, для перитонеального диализа 4-7 г/сеанс [44]), скоростью катаболизма белка по отношению к синтетической способности печени. В ходе ГДФ, в зависимости от варианта методики происходят более значимое удаление белков плазмы крови. Для преддилюционной ГДФ – 8 г/сеанс, для постдилюционной – до 25 г/сеанс. Однако данный факт может рассматриваться не только в контексте негативного влияния ГДФ, но и в рамках улучшенной детоксикации пациента, в связи с одновременным удалением целого ряда протеин-связанных токсинов, таких, как p-крезол, гомоцистеин, индоксил сульфат, 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуранопропионовая кислота, гиппуровая кислота. Группой французских авторов [44] проводились определения альбумина в ультрафильтрате, диализирующем растворе, на диализной мембране по окончании сеанса ГДФ. Средняя потеря альбумина за сеанс преддилюционной ГДФ

составила $3,99 \pm 1,81$ г. Индивидуальные колебания соответствовали $1,09 - 6,82$ г/сеанс. Наибольшая потеря альбумина отмечалась в первые 60 мин. ГДФ. Корреляций между уровнем трансмембранного давления и клиренсом мочевины выявлено не было. Снижения плазменного уровня альбумина не отмечалось, что связывалось с усилением синтетической функции печени.

Следует отметить, что проведение сеансов ГДФ помимо использования высокопроницаемых гемофильтров, дополнительных абактериальных фильтров на замещающий раствор подразумевает под собой увеличение скорости потока диализата и крови больного. Подобные гемодинамические изменения могут быть затруднительными в связи с неадекватностью сосудистого доступа и невозможностью обеспечить необходимую скорость потока крови.

Таким образом, терапия ГДФ, являясь весьма привлекательной с точки зрения коррекции многих дисфункций у больных с терминальной ХПН, требует значительных материальных вложений и организации тщательного контроля за качеством проводимой процедуры. Успешное преодоление сложностей, связанных с внедрением конвекционных технологий, обещает значительное повышение качества медицинской помощи нашим пациентам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Губарь НЯ, Смирнов АВ, Суглобова ЕД. Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение 1. *Нефрология*, 2005; 9(2):42-48
2. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P et al. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 68-73
3. Pizzarelli F, Maggiore Q. Clinical perspectives of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 34-37
4. Altieri P, Sorba G, Bolasco PG et al. On-line predilution hemofiltration vs ultrapure high-flux hemodialysis. *Blood Purif* 1997; 15:169-181
5. Altieri P, Sorba G, Bolasco P et al. Pre-dilution haemofiltration—the Sardinian multicentre studies: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 55-59
6. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50:1293-1302
7. Kissinger GL, Dellanna F, Upsing L et al. Homocysteine kinetics in postdilution hemodiafiltration with two different dialysate flow compared to hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): A221
8. Nakanishi K, Hirasawa H, Sugai T et al. Efficacy of continuous hemodiafiltration for patient with congestive heart failure. *Blood Purif* 2002; 20(4): 342-348
9. Maduell F, del Pozo C, Garcia H. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-1207
10. Рыбакова ОБ, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Гемодиализация в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 406-410
11. Рыбакова ОБ, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Эффективность гемодиализа и гемодиализации on-line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН. *Нефрология* 2003; 7 [приложение 1]: 347
12. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20(4): 349-356
13. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51(597):450-2
14. Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa M. Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986; 27(9):585-6
15. Gejyo F, Odani S, Yamada T et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30(3): 385-90
16. Gejyo F. Chronic renal failure: present and future. Pathophysiology and metabolic abnormalities—uremic toxin, middle and large molecular substances. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(11):1550-4
17. Druke TB. b2-Microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 17-24
18. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 37-44
19. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of b2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 49-54
20. Nakai S, Iseki K, Tabei K et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl. 1]: S212-216
21. Locatelli F, Marucelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patient on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 155: 286-293
22. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969; 123:543-553
23. Druke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, [Suppl. 5]: S32-S34
24. Massry SG, Coburn JW, Hartenbower DL et al. Mineral content of human skin in uraemia. Effect of secondary hyperparathyroidism and haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1970; 7: 146-148
25. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Uremic toxins: Removal with different therapies. *Hemodial Int* 2003; 7(2):162-167
26. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int* 2003; 7(1):52-57
27. Chanard J, Brunois IP, Melin JP et al. Long-term result of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6:261-266
28. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 36-42
29. Locatelli F, Marucelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patient on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 155: 286-293
30. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276-286
31. Carlo Basile. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii46-vii49
32. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Protein catabolism in sham hemodialysis: the effect of different membranes. *Clin Nephrol* 1992; 38:20-29
33. Locatelli F, Andrucci S, Pedrini L et al. Effect of high-flux

dialysis on the anemia of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1399-1409

34. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S, Andrulli S. On-line monitoring and convective treatment modalities: short-term advantages. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 [Suppl 3]: 92-7

35. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Utho S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 43-48

36. Locatelli F, Manzoni C, di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002; 61 [Suppl 80]: S115-S120

37. Cappelli G, Perrone S, CiuVreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 12-16

38. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 21-30

39. Lonnemann G. Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 55-59

40. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii21-vii25

41. Brunet P, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578-580

42. Surian M, Bonforte G, Scanziani R et al. Trace elements and micropollutant anions in the dialysis and reinfusion fluid prepared on-line for haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 24-28

43. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H et al. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 60-67

44. Combarnous F, Tetta C, Cellier CC et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25(3): 203-9

Поступила в редакцию 14.06.2005 г.