

Іванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нова ера діалізу: розширений гемодіаліз (HDx)

For cite: Počki. 2019;8(1):62-67. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157797

Резюме. Стаття адресована в першу чергу практикуючим лікарям, які займаються нирково-замісною терапією, переважно гемодіалізом (ГД). Описано новий метод діалізу — розширений гемодіаліз (HDx) та проаналізовано його ефективність, акцентовано увагу на проблемі видалення великих середніх молекул. Метод HDx є удосконаленою нанотехнологією діалізу, яка дозволяє, на відміну від традиційних гемодіалізу та гемодіафільтрації (ГДФ), видалити великі середні молекули завдяки розробці нового типу діалізаторів — THERANOVA з інноваційною високоселективною мембраною, що забезпечує унікальну ефективність діалізу. Розширений ГД визначає спосіб діалізу, при якому дифузія та конвекція зручно інтегровані в діалізаторі THERANOVA з перехресним порожнистим волокном з унікальною тришаровою мембраною, максимально наближеною за структурою до гломерулярного фільтра нативної нирки, завдяки чому забезпечується значимо вищий кліренс великих середніх молекул. Для досягнення оптимального кліренсу в системі достатньо кровотоку 300 мл/хв і потоку діалізату ≥ 500 мл/хв. У HDx конвекційний потік підтримується внутрішньою фільтрацією, але він компенсується механізмом зворотної фільтрації в середині фільтра. Спеціальна конфігурація мембрани зі зменшеним внутрішнім діаметром забезпечує високі показники внутрішньої фільтрації та зворотної фільтрації. Таким чином, застосування THERANOVA дозволяє проводити сеанс діалізу з ефективністю, аналогічною чи навіть вищою за методику гемодіафільтрації. При цьому при проведенні розширеного гемодіалізу відсутні негативні тенденції, що можуть бути пов'язані з використанням звичайної ГДФ (особливі вимоги до обладнання, витратних матеріалів та контролю якості води тощо). Діалізатори типу THERANOVA для HDx не повинні застосовуватись для проведення ГДФ через імовірність видалення альбуміну та інших життєво важливих білків у надмірній кількості. Розширений гемодіаліз забезпечує доведено еквівалентне видалення малих і звичайних середніх молекул, а також видалення великих середніх молекул ($\alpha 1$ -мікроглобулін, фактор D комплементу тощо). Метод HDx доцільно використовувати в усіх пацієнтів, які потребують ГД, оскільки відсутні обмеження щодо швидкості кровотоку, а ефективність не залежить від об'ємів заміщаючого розчину. Водночас ефективне видалення великих уремичних токсинів молекулярною масою 25–45 кДа при HDx може бути основою для поліпшення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів порівняно з іншими методами діалізу.

Ключові слова: гемодіаліз; розширений гемодіаліз; THERANOVA; індивідуалізація гемодіалізу; HDx; видалення великих середніх молекул уротоксинів; гемодіафільтрація

Нирково-замісна терапія (НЗТ) є останньою опцією лікування пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ХНН) (хронічна хвороба нирок 5-ї стадії). Існують такі варіанти НЗТ, які можна розподілити залежно від повноти замісного ефекту (рис. 1) [1].

Гемодіаліз (ГД) традиційно розглядається як найбільш зручна для лікаря форма НЗТ за рахунок його комп'ютеризації та прогнозованості стану пацієнта. Добре відомо, що збільшення частоти та часу діалітичних процедур прямо пропорційно лінійно підвищує його ефективність (табл. 1) [2, 3].

Але разом з тим у розрізі реформування системи охорони здоров'я в Україні та введення єдиного тарифу на гемодіалізну послугу в 2019–2020 рр. особливого значення набувають урахування усіх потенційних витрат на проведення ГД-сесії та пошук шляхів їх оптимізації при забезпеченні високої якості діалізної терапії. У даному контексті дуже перспективним на сьогодні є новий метод діалізної терапії — розширений гемодіаліз (HDx), що використовує звичайну інфраструктуру діалізного відділення, не потребує додаткових витрат, пов'язаних із проведенням гемодіафільтрації (ГДФ) та забезпечує більш високу якість діалізної терапії, ніж при ГД та ГДФ [3, 4, 8, 9].

Використання сучасних високопоточних діалізаторів (HF) з високою біосумісністю та проникністю, збільшення їх площі, проведення ГДФ

(конвективна здатність від 20 л/сеанс) суттєво збільшують ефективність гемодіалізної терапії [3]. Проте складно знайти вирішення головної проблеми: як забезпечити видалення середніх молекул (уремічні токсини з молекулярною масою у діапазоні 5000–50 000 Да), що в нормі фільтруються нирками [4]? Середні молекули є модуляторами прогресування клінічних синдромів при ХХН. Відомо, що високий рівень паратиреоїдного гормону, фактора росту фібробластів 23, остеокластину, остеопротегерину сприяє порушенню кісткового та мінерального кальцій-фосфатного обміну. Гепсидин і білки, що інгібують кістковий мозок і еритропоез, є причиною анемії при ХХН. Гомоцистеїн і медіатори запалення корелюють із прискореним атеросклерозом і серцево-судинними ускладненнями. Підвищення рівня лептину призводить до значного зниження апетиту

Таблиця 1. Ефективність гемодіалізу

Режим діалізу	Еквівалент ШКФ, мл/хв
— 3 сеанси	7–8
— Щоденно по 2 години	10–12
— 3 сеанси по 8 годин	≈ 15
— Щоденний нічний	≈ 45



Рисунок 1. Варіанти нирково-замісної терапії

[4, 5]. Вільні легкі ланцюги κ (κ FLC; 22 000 Da) та λ (λ FLCs; 42 000 Da) також ідентифіковані як токсичні молекули в пацієнтів із термінальною ХНН [6]. І всі ці сполуки ефективно не видаляються при звичайному ГД та навіть при ГДФ (рис. 2) [7]. Більше того, безліч уремичних розчинених речовин, включаючи малі молекули, середні молекули і розчинені речовини в транспортній формі пов'язані з білками, що заважає їх виділенню.

Середні молекули розділяють на малі та великі, розміром понад 15 кДа; на цю підгрупу припадає щонайменше 40–50 % усіх середніх молекул. Саме великі середні молекули значною мірою пов'язані з запаленням і несприятливим результатом діалізу. Великі середні молекули, як правило, не можуть бути ефективно вилучені високопоточним ГД. При цьому до останнього часу вважалось, що високооб'ємна ГДФ має найбільший вплив на цю групу уремичних токсинів, хоча й така методика не забезпечує виведення молекул розміром 25–45 кДа (рис. 3) [7].

Проте інтенсифікація будь-якого з видів ГД супроводжується зростанням елімінації альбумінів [8]. Так, втрата альбумінів при проведенні перитонеального діалізу може становити ≈ 4 г на добу, ГДФ 1–6 г за сеанс (навіть до 12 г), HDx — менше 3 г на сеанс. Крім того, при ХНН 5-ї стадії достатньо інших причин, які знижують синтез альбуміну. А

низький рівень сироваткового альбуміну є прогностично несприятливим показником захворюваності та смертності в пацієнтів на ГД.

Більш ефективного видалення цих великих середніх молекул на даний час може бути досягнуто за допомогою розширеного гемодіалізу, що використовує звичайну інфраструктуру ГД [9]. Розширений ГД (HDx) визначає спосіб діалізу, при якому дифузія та конвекція зручно інтегровані в діалізаторі THERANOVA з перехресним порожнистим волокном з унікальною тришаровою мембраною, максимально наближеною за структурою до гломерулярного фільтра нативної нирки, завдяки чому забезпечується значимо вищий кліренс великих середніх молекул. Для досягнення оптимального кліренсу в системі достатньо кровотоку 300 мл/хв і потоку діалізату ≥ 500 мл/хв. У HDx конвекційний потік підтримується внутрішньою фільтрацією, але він компенсується механізмом зворотної фільтрації в середині фільтра [11]. Спеціальна конфігурація мембрани зі зменшеним внутрішнім діаметром забезпечує високі показники внутрішньої фільтрації та зворотної фільтрації.

Розширений гемодіаліз забезпечує доведено еквівалентне видалення малих і звичайних середніх молекул, а також видалення великих середніх молекул (α 1-мікроглобулін, фактор D комплекменту тощо). Метод HDx доцільно використовувати в

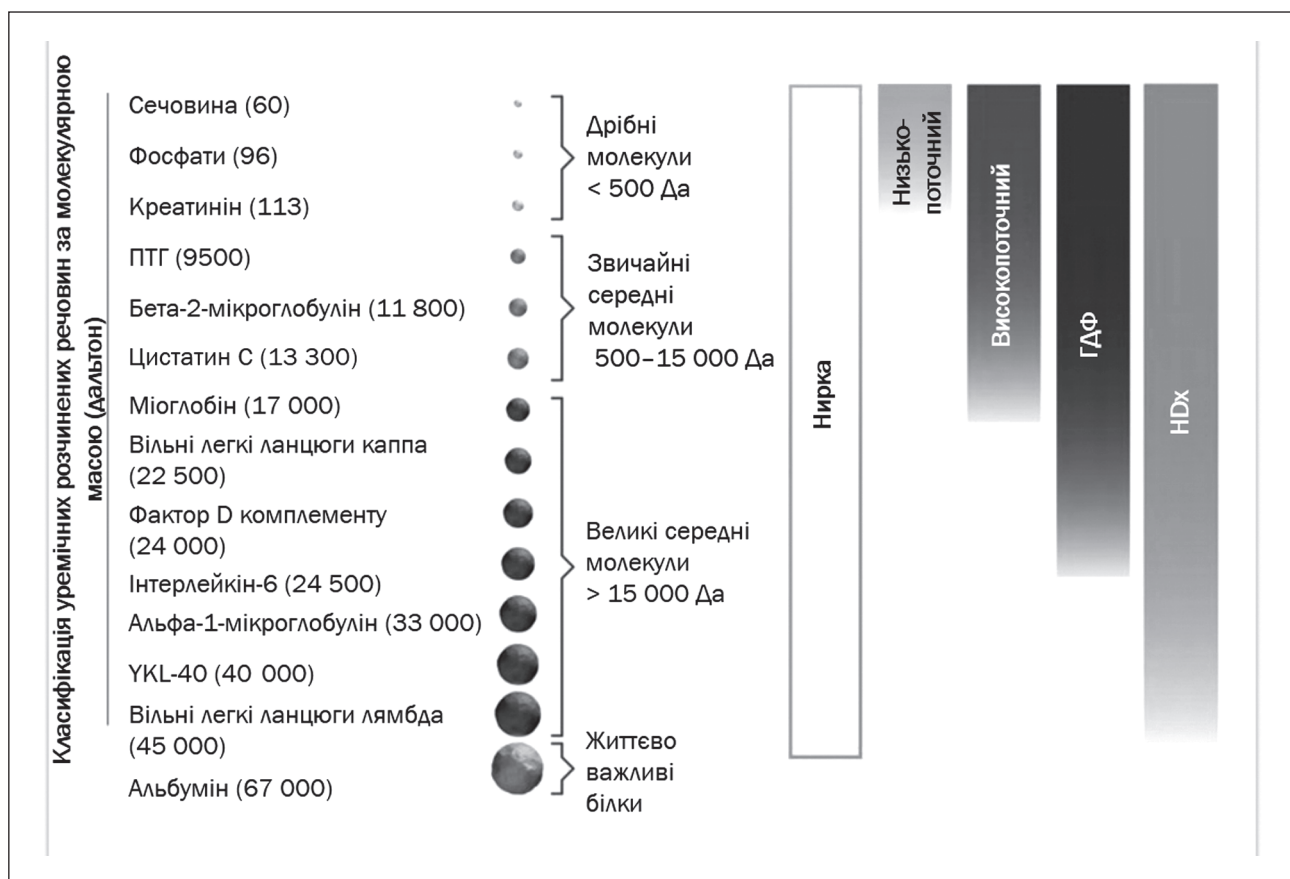


Рисунок 2. Видалення уремичних токсинів під час ГД, ГДФ, HDx

усіх пацієнтів, які потребують ГД, оскільки відсутні обмеження щодо швидкості кровотоку, а ефективність не залежить від об'ємів заміщаючого розчину. Водночас ефективне видалення великих уремичних токсинів молекулярною масою 25–45 кДа при HDx може бути основою для поліпшення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів порівняно з іншими методами діалітичної терапії.

Таким чином, застосування THERANOVA дозволяє проводити сеанс діалізу з ефективністю, аналогічною чи навіть вищою за методику гемодіалізації [12]. При цьому при проведенні розширеного гемодіалізу відсутні негативні тенденції, що можуть бути пов'язані з використанням звичайної ГДФ (особливі вимоги до обладнання, витратних матеріалів та контролю якості води тощо). Діалізатори типу THERANOVA для HDx не повинні застосовуватись для проведення ГДФ через імовірність видалення альбуміну та інших життєво важливих білків у надмірній кількості [13].

Доказова база застосування нового діалізатора THERANOVA почала формуватися з його порівняння з діалізаторами FX CORDIAX, THERANOVA продемонстрував значимо вищий кліренс великих середніх молекул у багатьох дослі-

дженнях у різних країнах [10]. Проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень на сьогодні малоймовірно через необхідність багаторічного досвіду використання [15]. Крім того, неоднорідність досліджуваної популяції та різні схеми ГД ускладнюють проведення такого дослідження. Нагадаємо, що у великих дослідженнях досі не доведено переваг бікарбонату над ацетатом, мембран HF над купрофаном, комп'ютерних систем контролю ультрафільтрату над ручним регулюванням, проте ці переваги не викликають сумнівів у практичному застосуванні [10, 16, 17]. На сьогодні зрозумілі великі можливості методу HDx в елімінації уремичних токсинів, що дозволяє зменшити ускладнення ГД, які піддаються модифікації (рис. 4) [1].

Висновки

1. Розширений гемодіаліз є новим методом діалітичної терапії, що дозволяє на відміну від традиційних ГД та ГДФ видаляти великі середні молекули завдяки розробці нового сучасного діалізатора THERANOVA з інноваційною високоселективною мембраною, яка утворює унікальну тришарову мембрану, максимально наближену за структурою

Ефективність еквівалентна високооб'ємній ГДФ

HDx порівняно з ГДФ
HDx з використанням діалізатора THERANOVA 400
ГДФ з використанням високопоточного діалізатора останнього покоління для ГДФ
Qb = 400 мл/хв — час лікування = 4,4 год (сер.) — Vconv = 24 л (сер.) — n = 20

Загальний кліренс HDx порівняно з ГДФ

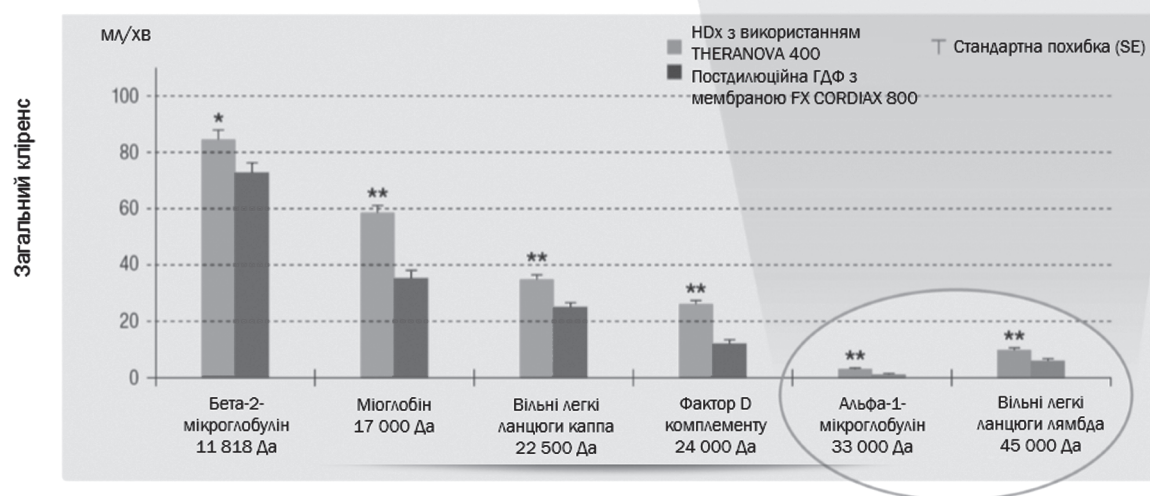


Рисунок 3. Ефективність застосування методу HDx порівняно з ГДФ

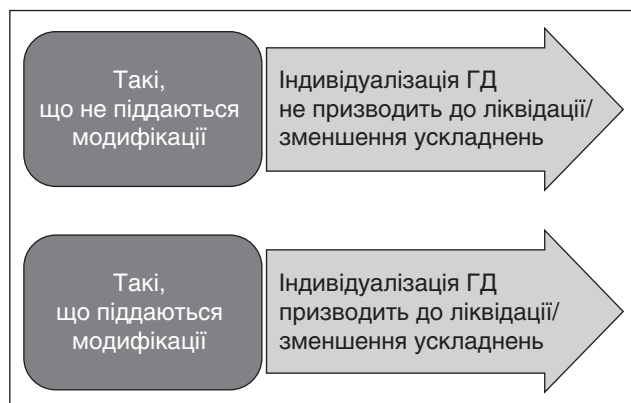


Рисунок 4. Ускладнення перебування на ГД

до нативної нирки, завдяки чому забезпечуються значимо вищий кліренс великих середніх молекул і висока ефективність діалітичної терапії.

2. Розширений гемодіаліз доцільно використовувати як НЗТ у всіх пацієнтів, які потребують діалітичної допомоги, а особливо в пацієнтів з ускладненнями, пов'язаними з впливом уремічних токсинів (резистентною до еритропоєтину анемією, синдромом комплексного порушення харчування, кістковими та серцево-судинними порушеннями).

3. Розширений гемодіаліз може бути раціональною терапією для пацієнтів, які переходять з перитонеального діалізу на ГД і чекають трансплантації, що є прикладом індивідуального підходу до методів НЗТ.

References

1. Ivanov DD. Research-to-practice "Clinical case in nephrology. 11th REENATTM CME Course": a review of key issues. *Počki*. 2018;7(4):291-294. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148518. (in Ukrainian).
2. Ivanov DD, Pirig LA. Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD, 2018. *Počki*. 2018;7(3):208-210. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140205. (in Ukrainian).
3. Yu X. The evolving patterns of uremia: unmet clinical needs in dialysis. *Contrib Nephrol*. 2017;191:1-7. doi: 10.1159/000479251.
4. Neirynck N, Vanholder R, Schepers E, Eloot S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol*. 2013 Feb;45(1):139-50. doi: 10.1007/s11255-012-0258-1.

5. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib Nephrol*. 2017;191:58-71. doi: 10.1159/000479256.
6. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A, et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2013 Nov 8;5(11):2058-73. doi: 10.3390/toxins5112058.
7. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Sep;40(3):582-9.
8. Zickler D, Schindler R, Willy K, 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.
9. Mitra S, Kharbada K. Effects of expanded hemodialysis therapy on clinical outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:188-199. doi: 10.1159/000479267.
10. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, et al. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii41-iii47. doi: 10.1093/ndt/gfy202.
11. Hutchison CA, Wolley M. The rationale for expanded hemodialysis therapy (HDx). *Contrib Nephrol*. 2017;191:142-152. doi: 10.1159/000479262.
12. Heyne N. Expanded hemodialysis therapy: prescription and delivery. *Contrib Nephrol*. 2017;191:153-157. doi: 10.1159/000479263.
13. Willy K, Girndt M, Voelkl J, et al. Expanded haemodialysis therapy of chronic haemodialysis patients prevents calcification and apoptosis of vascular smooth muscle cells in vitro. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):131-138. doi: 10.1159/000484925.
14. THERANOVA Limited Controlled Distribution Report 2016. Available from: https://renalcare.baxter.com/sites/g/files/ebysai1471/files/2019-01/EUMP-MG209-16-0038_Theranova_LCD_FINAL.pdf.
15. Lebourg L, Amato S, Toledano D, Petitclerc T, Créput C. On-line hemodiafiltration: is it really more expensive? *Nephrol Ther*. 2013 Jul;9(4):209-14. doi: 10.1016/j.nephro.2013.03.010. (in French).
16. Mazairac AH, Blankstijn PJ, Grooteman MP, et al. The cost-utility of hemodiafiltration versus hemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1865-73. doi: 10.1093/ndt/gft045.
17. Chapdelaine I, de Roij van Zijdewijn CL, Mostovaya IM, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution hemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J*. 2015 Apr;8(2):191-8. doi: 10.1093/ckj/sfv003.

Отримано 04.02.2019 ■

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Новая эра диализа: расширенный гемодиализ (HDx)

Резюме. Статья адресована в первую очередь практикующим врачам, занимающимся почечно-заместительной терапией, преимущественно гемодиализом (ГД). Описан новый метод диализной терапии — расширенный гемодиализ (HDx) и проанализирована его эффективность, акцентировано внимание на проблеме удаления крупных средних молекул. Метод HDx является усовершенствованной нанотехнологией диализной терапии, который

позволяет, в отличие от традиционных гемодиализа и гемодиализа (ГДФ), удалять большие средние молекулы благодаря разработке нового типа диализаторов — THERANOVA с инновационной высокоселективной мембраной, которая обеспечивает уникальную эффективность диализной терапии. Расширенный ГД определяет способ диализа, при котором диффузия и конвекция удобно интегрированы в диализаторе THERANOVA

с перекрестным полым волокном с уникальной трехслойной мембраной, максимально приближенной по структуре к гломерулярному фильтру нативной почки, благодаря чему обеспечивается значимо более высокий клиренс крупных средних молекул. Для достижения оптимального клиренса в системе достаточно кровотока 300 мл/мин и потока диализата ≥ 500 мл/мин. В HDx конвекционный поток поддерживается внутренней фильтрацией, но он компенсируется механизмом обратной фильтрации внутри фильтра. Специальная конфигурация мембраны с уменьшенным внутренним диаметром обеспечивает высокие показатели внутренней фильтрации и обратной фильтрации. Таким образом, применение THERANOVA позволяет проводить сеанс диализа с эффективностью, аналогичной или даже выше, чем у методики гемодиализа-фильтрации. При этом при проведении расширенного гемодиализа отсутствуют негативные тенденции, которые могут быть связаны с использованием обычной ГДФ (особые требования к оборудованию, расходным материалам и контролю качества воды и т.д.). Диализаторы

типа THERANOVA для HDx не должны применяться для проведения ГДФ из-за вероятности удаления альбумина и других жизненно важных белков в избыточном количестве. Расширенный гемодиализ обеспечивает доказано эквивалентное удаление малых и обычных средних молекул, а также удаление крупных средних молекул (α 1-микроглобулин, фактор D комплемента и т.д.). Метод HDx целесообразно использовать у всех пациентов, которые нуждаются в ГД, поскольку отсутствуют ограничения по скорости кровотока, а эффективность не зависит от объемов замещающего раствора. В то же время эффективное удаление больших уремических токсинов молекулярной массой 25–45 кДа при HDx может быть основой для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов по сравнению с другими методами диализной терапии.

Ключевые слова: гемодиализ; расширенный гемодиализ; THERANOVA; индивидуализация гемодиализа; HDx; удаление крупных средних молекул уротоксинов; гемодиализация

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

New era of dialysis: expanded haemodialysis (HDx)

Abstract. The article is addressed to practical physicians involved in renal replacement therapy, mainly haemodialysis (HD). The article presents a new method for haemodialysis — expanded haemodialysis, assesses its efficiency, and is focused on the problem of large medium molecules elimination. The essence of the method is to use the THERANOVA haemodialyser with the usual infrastructure. The term expanded HD (HDx) has been proposed to determine a method where diffusion and convection are conveniently combined in THERANOVA dialysis with a hollow fibre and equipped with a membrane for middle cut-off. A standard dialysis device can easily perform this technique without special software or additional sophisticated technology. To achieve optimal clearance in the system blood flow 300 ml/min and dialysate flow ≥ 500 ml/min is sufficient. In HDx, the convection flow is supported by internal filtering, but it is offset by the reverse

filtering mechanism inside the filter. The special configuration of the membrane with reduced inner diameter provides high convection rates thanks to the combined pre- and post-dilution configuration. Thus, the use of THERANOVA gives to the haemodialysis capabilities of haemodiafiltration. However, the THERANOVA dialyser should not be used for haemodiafiltration in a reason of a potential enlarging of albumin removal. Expanded haemodialysis is advisable to be used in patients with complications associated with the effects of uremic toxins. Expanded haemodialysis may be a rational therapy for patients who are moving from peritoneal dialysis to HD while waiting for transplantation, which is an example of an individualized, personified approach.

Keywords: haemodialysis; expanded haemodialysis; THERANOVA; individualization of haemodialysis; HDx; removal of large medium uremic toxins; haemodiafiltration