

Гемодиафильтрация в лечении терминальной стадии почечной недостаточности

(Обзор литературы)

О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило
Отделение гемодиализа ЦКБ МЦ УД Президента РФ;
ООО «Международные диализные центры», Москва

Hemodiafiltration in the treatment of ESRD

O.B. Rybakova, A.Y. Denisov, V.Y. Shilo

Ключевые слова: терминальная ХПН, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиафильтрация, преимущества ГДФ, виды ГДФ.

Обзор литературы, посвященной гемодиафильтрации. Рассматривается история вопроса, преимущества ГДФ, виды ГДФ. Обсуждаются основные черты частичного фильтрационного диализа, или диализа с частичной конвекционной добавкой, биофильтрации, безацетатной биофильтрации, ГДФ со стандартными замещающими растворами, High-flux ГДФ, гемодиафильтрация push-pull, ГДФ on-line. Хотя статистически не доказано, что ГДФ улучшает выживаемость больных, она, несомненно, увеличивает выведение средних молекул (β_2 -микроглобулин), позволяет лучше контролировать анемию при снижении дозы эритропоэтина и способствует большей гемодинамической стабильности пациентов в процессе проведения процедур.

The review of publication about the hemodiafiltration which includes the history of the hemodiafiltration, types of HDF and their advantages is presented.

The general features of paired filtration dialysis (PFD), biofiltration, acetate free biofiltration, ready made substituat HDF, high-flux HDF, push-pull HDF, on-line HDF are discussed. Despite the absence of statistical proof of influence of HDF on patients survival rate, HDF increases «middle molecules» removal (β_2 -M), helps to control the anaemia with lower EPO doses and improves hemodynamic stability in the HDF session.

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) – тяжелое, угрожающее жизни состояние, требующее замещения утраченной почечной функции. Основными способами лечения ТХПН сейчас повсеместно признаны диализ и трансплантация почки [1, 2]. Наиболее полное замещение почечной функции происходит в результате успешной трансплантации почки, а диализ замещает ее лишь частично [1].

Гемодиафильтрация представляет собой технологию, совмещающую в себе диффузию с конвекцией. Как термин, так и сама процедура гемодиафильтрации (ГДФ) произошли от совмещения двух понятий: гемодиализ и гемофильтрация. Процедура гемодиафильтрации невозможна без применения высокопроницаемых гемодиафильтров, так как подразумевает большие объемы обмена жидкости, сравнимые с объемом общей воды тела. Наряду с массивной ультрафильтрацией (с удалением большого количества ультрафильтрата) происходит одновременное замещение потерь стерильным раствором либо заранее приготовленным, либоготавливаемым непосредственно аппаратом для гемодиафильтрации в процессе проведения процедуры [4].

1. История вопроса

ГДФ была создана с целью выявления оптимальной схемы лечения для больных с терминальной ХПН.

Впервые комбинацию гемодиализа с гемофильтрацией описали и применили Henderson в 1978 [5] и Leber и др. в 1978 [6]. Но прошло более 10 лет, прежде чем ГДФ превратилась в рутинную процедуру, технически не более сложную, чем стандартный гемодиализ.

В период, когда во всем мире преобладал диализ, при котором в качестве буфера использовался ацетат, переносимость процедур для отдельных групп больных (пожилые больные, больные с высоким сердечно-сосудистым риском, диабетики, дети и др.) была неудовлетворительной. Новые диализные технологии, в том числе ГДФ, создавались в надежде улучшить толерантность к диализу этих групп пациентов и сократить время диализа без ухудшения эффективности процедур. Развитие шло в двух направлениях:

- поиск нового, более физиологичного буфера, лучше метаболизирующегося в организме (бикарбонатный диализ, который в настоящее время вытесняет ацетатный диализ во всем мире);
- развитие конвекционных технологий, сочетающих преимущества двух видов лечения: гемодиализа и гемофильтрации.

2. Преимущества ГДФ

Существует несколько преимуществ гемодиафильтрации (ГДФ) в сравнении с обычным гемодиализом.

1. За счет комбинации диффузии и конвекции обеспечивается лучшее очищение крови от крупных и средних молекул.

2. При применении конвекционных технологий наблюдается большая гемодинамическая стабильность [7, 8] даже у больных с высоким кардиоваскулярным риском [9]. Baldamus и др., рассматривая механизм этой стабильности, обнаружили, что при ГДФ в ответ на удаление жидкости периферическое сопротивление адекватно увеличивается для поддержания АД в отличие от ГД, при котором оно снижается [10]. Соответственно, при ГДФ уменьшается количество эпизодов синдиализной гипотонии.

3. Применение высокопроницаемых синтетических мембран ведет к лучшей биосовместимости. Уменьшается частота как немедленного ответа на контакт крови с чужеродным материалом (синдром первого использования диализатора – *first use syndrom*), так и хронических реакций воспаления, которые ведут к накоплению β_2 -микроглобулина, его отложению в тканях и органах. В конечном итоге это приводит к формированию ассоциированного с диализом амилоидоза, одного из самых тяжелых и трудно курируемых осложнений у пациентов на длительном хроническом гемодиализе.

3. Виды ГДФ

Существует несколько различных модификаций гемодиализации. Некоторые из них применялись на заре развития этого метода заместительной терапии и в настоящее время отошли на второй план.

3.1. Частичный фильтрационный диализ, *paired filtration dialysis (PFD)*, или диализ с частичной конвекционной добавкой

Процедура подразумевала использование одновременно двух фильтров: высокопроницаемого гемофильтра и стандартного диализатора. Гемофильтр включали в контур перед диализатором, и массоперенос через мембрану осуществлялся в этом случае не только за счет диффузии, но и частично за счет конвекции [11]. Чтобы избежать чрезмерного сгущения крови, притекающей к диализатору после гемофильтра, между этими элементами инфузировавался 0,9% раствор NaCl. Естественно, таким путем невозможно было обменивать большие объемы жидкости, так как замещающий раствор практически не содержал многих жизненно важных электролитов и в большом объеме мог вызвать клинически значимый отрицательный баланс ионов к концу процедуры [12].

3.2. Биофильтрация

Применялась более физиологичная для больных форма лечения, чем ацетатный гемодиализ [13, 14]. При биофильтрации использовался замещающий раствор (обычно 3 л), содержащий NaCl с добавкой бикарбоната натрия:

Na 145 ммоль/л,
HCO₃⁻ 100 ммоль/л,
Cl 45 ммоль/л.

Считалось, что таким образом лучше скорректировал-

ся кислотно-основной баланс при проведении процедуры. Однако вскоре выяснилось, что из-за применения высокопроницаемых мембран конвекционные потери бикарбоната превышают количество бикарбоната, поступающего с замещающим раствором, что приводит к перегрузке организма ацетатом к концу процедуры, поэтому следующим шагом в развитии ГДФ явилась безацетатная биофильтрация.

3.3. Безацетатная биофильтрация

При безацетатной биофильтрации буфер был полностью исключен из диализирующего раствора, а единственным буфером служил бикарбонат в замещающей жидкости [15]. Баланс буфера в процессе безацетатной биофильтрации легко поддавался оценке как разница между введенным бикарбонатом и его потерями в диализат. Таким образом упростился расчет дозы бикарбоната, необходимой для коррекции кислотно-щелочного состояния. Кроме того, безацетатной биофильтрацией пытались неоперативным путем лечить гиперпаратиреоз, так как было доказано, что с помощью этой методики можно влиять на концентрацию в крови интактного паратгормона [16]. Безацетатная биофильтрация также успешно применялась в лечении детей [17] и диабетиков [18].

Следующим шагом в развитии ГДФ стало появление в 80-х годах промышленного производства замещающих растворов в герметичной стерильной упаковке. В связи с этим широкое распространение приобрела ГДФ со стандартными замещающими растворами.

3.4. ГДФ со стандартными замещающими растворами

Среди диализных аппаратов появились модификации с дополнительными приспособлениями для проведения ГДФ, включавшие в себя специальные весы и дополнительный мотор для подачи субституата (не более 2–3 л/ч). Это явилось значительным шагом вперед в развитии конвекционных технологий, так как при этом:

1) увеличивался объем обменной жидкости (максимально до 18 л за одну стандартную четырехчасовую процедуру); 2) упрощался и стандартизировался контроль за количеством введенного инфузата и выведенного ультрафильтрата; 3) электролитный состав замещающего субституата был приближен к физиологическим значениям за счет добавления в него таких ионов, как кальций, магний и калий, ибо при увеличившихся объемах удаляемого ультрафильтрата становилось реальным уменьшение ниже физиологического уровня их концентраций в плазме крови растворенных в ультрафильтрате электролитов.

Метод гемодиализации с использованием коммерческих растворов, безусловно, был шагом вперед в развитии конвекционных технологий. Однако наряду с неоспоримыми достоинствами этот метод не был свободен от некоторых недостатков. К ним относятся: 1) высокая стоимость процедур, связанная с изготовлением, доставкой и хранением коммерческих замещающих растворов; 2) невозможность изменить состав субституата в ходе процедуры в соответствии с конкретной клинической ситуацией; 3) вероятность контаминации

щелочного раствора из-за значительной экспозиции между его приготовлением и использованием [19].

Кроме того, в качестве буфера в коммерчески приготовленном замещающем растворе нередко использовался лактат, что являлось менее физиологичным, чем бикарбонат. В связи с этим применялись различные варианты введения замещающих растворов, в частности как одна из модификаций предлагалась схема с отдельной инфузией бикарбонатного раствора, содержащего HCO_3^- , и раствора с электролитами (кальций, магний, калий, ацетат). Таким образом удавалось избежать преципитации раствора и достигать лучшего электролитного и кислотного баланса к концу процедуры [20].

Довольно редкими модификациями ГДФ являются high-flux ГДФ и ГДФ push-pull.

3.5. High-flux ГДФ

При ее проведении используются 2 гемофильтра, подключенные последовательно, при сверхвысоких скоростях кровотока (до 500 мл/мин) и скорости подачи диализирующего раствора до 1000 мл/мин. Всего несколько работ посвящены этому способу ГДФ [21, 22], так как он довольно сложен технически, а кроме того, не у всех больных сосудистый доступ позволяет получить такие высокие скорости кровотока. Итальянские исследователи в своих работах по high-flux ГДФ ставили целью сократить время диализа (вплоть до 2 часов за процедуру) без ущерба для его эффективности и толерантности процедуры. Однако в настоящее время уже доказано, что проведение сверхкоротких процедур (даже на высокоэффективных диализаторах последнего поколения с высоким кровотоком и достаточным, казалось бы, Kt/V) ведет с течением времени к снижению выживаемости популяции диализных больных. Это связано, по-видимому, с тем, что назначенный и ожидаемый Kt/V не соответствует истинному, так как рассчитывается зачастую по однопуловой модели и не учитывает постдиализный рикошет мочевины, который составляет от 8,7 до 21,4%. Кроме того, клиренс диализатора по мочеvine *in vitro* всегда ниже, чем реальный *in vivo*, что тоже играет роль в переоценке дозы диализа.

3.6. Гемодиафильтрация push-pull

Гемодиафильтрация push-pull характеризуется сочетанием повторных коротких циклов прямой и обратной фильтрации сквозь высокопроницаемую мембрану. Обратной фильтрацией (backfiltration) называется переход жидкости из диализирующего раствора в кровь пациента за счет разницы в трансмембранном давлении (ТМД или ТМР в англоязычной литературе). ГДФ push-pull выполняется с применением специальной системы контроля ТМД. За время прохождения крови через диализатор происходит около 25 периодов гемодилюции и гемоконцентрации за счет коротких быстрых циклов прямой и обратной фильтрации, менее 1 с каждый с объемом фильтрации всего 15 мл. Объем обмененной жидкости при этой методике возрастает до 30 л. Потери альбумина в диализат крайне незначительны, так как переменные циклы прямой и обратной фильтрации при ГДФ push-pull предотвращают вызванную постоянной фильтрацией концентрацию

альбуминов на поверхности мембраны (так называемая поляризация мембраны). Один период прямой фильтрации при push-pull гемодиафильтрации короче, чем время, необходимое для возникновения поляризации мембраны за счет концентрации протеинов. Потери альбумина в диализат при этой методике составляют одну треть от таковых при обычной ГДФ [23].

ГДФ push-pull эффективна в лечении зуда и синдрома беспокойных ног, по-видимому, за счет большей фильтрации средних молекул. Кроме того, отмечается уменьшение потребности в эритропоэтине [24].

Как отмечает в своей работе Ингрид Либеро [25], увлечение конвекционными методами в мире прошло 3 основных этапа. Вначале был этап большого энтузиазма, когда новый вид заместительной терапии рассматривался как панацея и альтернатива ацетатному диализу, преобладавшему ранее в мире. Затем наступила фаза разочарования, так как эти методы были технически сложны и слишком дороги, требовали применения высокой скорости кровотока, не всегда достижимой у пациентов с проблемным сосудистым доступом. Высокий уровень фильтрации создавал проблемы, связанные с вязкостью крови, а клиренс мочевины не достигал такового при ГД. С другой стороны, переход с ацетатного буфера к бикарбонату и создание искусственного рекомбинантного эритропоэтина значительно улучшили качество жизни пациентов на рутинном диализе, а появление высокопроницаемых мембран сделало возможным удаление крупных молекул также и диализом. Революцией в развитии ГДФ стало появление технологий, позволяющих приготавливать субститутат *on-line*, то есть прямо в процессе проведения процедуры из так называемой «обратно осмотической воды» и диализата, сверхочищенных при помощи дополнительного фильтра, что означало собой наступление третьей фазы новых возможностей. Постоянное приготовление и немедленное использование сняло проблему контаминации бикарбонатного раствора. Объем замещения не являлся больше лимитирующим фактором, и таким образом появилась возможность выполнять предилюцию (введение замещающего раствора до гемодиафильтра, и часть его при этом удалялась вместе с ультрафильтратом), которая устранила ограничения по кровотоку и вязкости.

Таким образом, революционные разработки Henderson (1978) по изготовлению стерильного апиrogenного раствора с помощью ультрафильтрации получили спустя многие годы свое развитие в создании ГДФ *on-line*.

3.7. ГДФ *on-line*

ГДФ *on-line* – это технология, которая совмещает в себе диффузию с конвекцией (объемная скорость замещения 3–12 л/ч). При этом диализат, освобожденный от токсинов и пирогенов, используется как субститутат (замещающий раствор). Диализный раствор применяли как субститутат также Shaldon и др. в 1981 г. [26] при смешанной гемофильтрации. В 1993 г. Canaud и др. [27, 28] представили первые клинические результаты использования ГДФ *on-line*. Переход от конвекционной ГДФ к ГДФ *on-line* привел к увеличению обмена жидкости за процедуру (до 18 л при постдилюции – введении

замещающего раствора после гемодиализатора и до 40 л при проведении предиализации).

При сравнении с другими формами ГДФ, ГДФ on-line является более простой технологией, позволяющей обменивать большие объемы жидкости. Но с появлением высокопроницаемых диализаторов увеличилась опасность контаминации крови в связи с увеличившимися объемами субституата, что потребовало введения в контур дополнительного фильтра для очистки диализата (например, Diasafe фирмы Fresenius).

Длительное (в течение 6 лет) проспективное рандомизированное исследование итальянских авторов [29], изучавших стерильность и апиrogenность замещающего раствора on-line, не выявило значительной разницы в продукции таких цитокинов плазмы, как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL-1 бета и IL-1Ra) и других медиаторов воспаления в крови пациентов после процедур ГДФ on-line при сравнении с обычной ГДФ. Эти данные соответствуют ранее проведенным исследованиям [30] и мировым стандартам качества замещающей жидкости [31].

Лимитирующими факторами для скорости подачи субституата при проведении постдиализации являются: ТМД, большая междудиализная прибавка веса (необходимость в значительной УФ), гематокрит (высокий Ht = высокая вязкость = высокое ТМД) и время диализа. Обычно ГДФ начинают со скорости замещения, равной 1/3 от скорости кровотока, и уменьшают во время процедуры в случае увеличения ТМП.

Большинство авторов отмечает при использовании ГДФ on-line реальную нормализацию АД, снижение количества гипертензивных пациентов и дозы гипотензивных препаратов [32, 22].

Наиболее значительные изменения при переходе с обычной ГДФ к ГДФ on-line касаются увеличения фильтрации средних и крупных молекул за счет увеличения конвекции. Особенно важным представляется при ГДФ увеличение клиренса β_2 -микроглобулина, так как он считается ответственным за формирование ассоциированного с диализом амилоидоза – одного из самых трудноустранимых осложнений длительного диализа [33]. По данным итальянских исследователей – Maduell E и др. [34], за 12 месяцев после перевода больных с обычной ГДФ на ГДФ on-line β_2 -микроглобулин плазмы, определяемый до процедуры диализа, снизился на 12%, а процент снижения β_2 -микроглобулина за одну процедуру увеличился с 56 до 71%. Небольшой процент уменьшения концентрации этой молекулы может быть объяснен низким объемом ее распределения (20%) [35] или же медленной эквilibрацией объема плазмы [36]. Возможными механизмами, объясняющими, почему так трудно добиться снижения предиализного уровня β_2 -микроглобулина, являются: иммуногликановая реакция на диализ с запуском механизма продукции β_2 -микроглобулина иммунокомпетентными клетками; увеличение постдиализного клеточного катаболизма; мобилизация β_2 -микроглобулина из мест с его высокой концентрацией.

Следует помнить, однако, что β_2 -микроглобулин является крупной молекулой (11 800 Da), а роль средних молекул в патогенезе ТХПН до сих пор не до конца выяснена. К сожалению, не существует средних молекул, которые могли бы служить маркерами их элиминации.

Витамин B_{12} (мол. вес 1355) не может быть полезен для исследований *in vivo* из-за его высокой тропности к белкам плазмы.

Ahrenholz и др. [37] в исследованиях *in vivo* сравнивали рутинный ГД и ГДФ on-line и обнаружили, что клиренс витамина B_{12} увеличивается с 107 до 169 мл/мин (на 59%), а клиренс инулина (мол. вес 5200) – с 56 до 128 мл/мин (229%). В исследовании *in vivo* Kt/Vr (Kt/V, рассчитанный с учетом постдиализного рикошета мочевины) повысился при ГДФ on-line на 15%.

Положительная динамика в лечении анемии при проведении ГДФ отмечается практически всеми авторами, исследовавшими данный вопрос [38]. Возможным объяснением может быть то, что увеличение дозы диализа увеличивает чувствительность к эритропоэтину [39]. Другие авторы относят улучшение чувствительности к эритропоэтину за счет большей элиминации средних и крупных молекул, которые, возможно, являются ингибиторами эритропоэза [40]. И наконец, возможно, что меньшая микробиологическая и пирогенная контаминация диализата ведет к меньшей продукции цитокинов, которые, вероятно, также играют роль в развитии и прогрессировании анемии у диализных больных [41].

При ГДФ on-line могут увеличиться потери белка [42], которые, однако, не достигают статистически значимых величин. По данным всех авторов, пациенты на ГДФ имели хороший аппетит, возможно, как результат уменьшения анемии. Их сухой вес стабильно и постепенно увеличивался. Концентрация альбуминов плазмы, которая в первые месяцы лечения могла незначительно снизиться, в дальнейшем нормализовалась, а общий белок возрастал как результат улучшения питания.

4. Заключение

Таким образом, хотя пока еще убедительно не доказано, что ГДФ улучшает выживаемость диализных больных, ГДФ, несомненно, увеличивает выведение крупных и средних молекул, в частности таких, как β_2 -микроглобулин, позволяет лучше контролировать анемию и снизить дозы эритропоэтина и, наконец, способствует нормализации АД и большей гемодинамической стабильности пациентов в процессе проведения процедур, что особенно важно при лечении больных с высоким кардиоваскулярным риском, диабетиков и детей.

Литература

1. Тареев Е.М. Основы нефрологии / Под ред. Е.М. Тареева. – М.: Медицина, 1972. – Т. 2. – С. 884–909.
2. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ. – М.: Медицина, 1982. – С. 287.
3. Шостка Г.Д. Принципы и тактика гемодиализной терапии // Лечение хронической почечной недостаточности / Под ред. С.И. Рябова. – СПб., 1997.
4. Henderson L.W., Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int.* 1978; 14: 522–525.
5. Leber et al. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and convective hemodialysis in the treatment of uremic patient. *Clin Nephrol.* 9: 115, 1978.
6. Wizermann V., Kramer W., Knopp G., Rawer P., Mueller K. Ultra-short hemodiafiltration: efficiency and hemodynamic tolerance. *Clin Nephrol.* 1983; 19: 24–30.
7. Ronko C. Hemofiltration and hemodiafiltration. In Bosch J.P.

and Stein J.H., ed. Hemodialysis: High efficiency Treatments. Churchill Livingstone, New York, 1993; pp. 119–133.

9. *Mion M., Kerr P.G., Argiles A., Canaud B., Flavier J.L., Mion C.M.* Hemodiafiltration in high-cardiovascular risk patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7; 453–455.

10. *Baldamus C.A., Pollok M.* Ultrafiltration and hemofiltration; practical applications. Maher E, ed. Replacement of Renal Function by Dialysis. 3rd edn. Kluwer, Boston, 1989; pp. 327–339.

11. *Cezzi P.M., Frigato G., Fantini G.F.* et al. Theoretically model and first clinical results of the paired filtration dialysis (PFD). *Life Support Sistem* 1983; 1 (Suppl 1): S271–S275.

12. *Shinzato T., Sezaki R., Uzuda M., Maeda K.* et al. Infusion-free hemodiafiltration: simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid / *Artif Org.* 1982; 6; 453.

13. *Bigassi R., Papatratto P., Setti G.P., Raugi M., Baldary G.* Biofiltration, a new method of short hemodiafiltration: preliminary report / *Int J Artif Org.* 1986; 9 (Suppl 3): 111–114.

14. *Capelli G., Icardi A., Lamperi D., Lamperi S.* Effects of biofiltration versus hemofiltration in treatment of chronic uremia. *Int J Artif Org.* 1986; 9 (Suppl 3): 21–24.

15. *Santoro A., Ferrari G., Spongano M., Badiali F., Zucbelli P.* Acetate-free biofiltration: a viable alternative to bicarbonate dialysis. *Int J Artif Org.* 1989; 13; 476–479.

16. *de Vincenzi A., Bellazzi R.G.* et al. High- and low-flux acetate-free biofiltration: experiment assessment of calcium mass balance and intact parathyroid hormone behavior, *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9; 1305–1309.

17. *Coppo R.* Acetate-free biofiltration in children: biocompatibility and clinical tolerances in N-K. Man, J. Botella, P. Zucbelli eds, *Blood Purification in Perspective – New Insights and Future Trends Vol. 11*, ICAOT Press, Cleveland, 1992; 320; 134–143.

18. *Verzetti G., Navino C.* et al. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13; 955–961.

19. *Frei U., Koch K.M.* Fever and shock during hemofiltration *Contrib Nephrol* 1983; 36; 107–114.

20. *Gonella M., Calabrese G.* et al. New reinfusate composition in high UF haemodiafiltration: electrolyte solution combined with bicarbonate, *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8; 54–59.

21. *Von Albertini B., Miller J., Garner P., Shinaberger J.* High flux hemodiafiltration: under six/hour/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Org.* 1984; 30; 227–231.

22. *Von Albertini B., Miller J., Garner P., Shinaberger J.* Technical aspects of high flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Org.* 1984; 30; 377–380.

23. *Miwa H., Shinzato T.* Push/pull hemodiafiltration: technical aspects and clinical effectiveness. *Artif Organs.* 1999 Dec; 23(12); 1123–1126.

24. *Shinzato T., Kobayawa H., Maeda K.* Comparison of various treatment modes in term of β_2 M removal: HD, HDF and push/pull HDF. *Artif Organs.* 1989 Feb; 13(1); 66–70.

25. *Ingrid Libero* Hemofiltration redux, *Blood Purific.* 17, 4,

178–181.

26. *Shaldon S., Beau M.C., Deschodt G., Mion C.* Mixed hemodiafiltration (MHF): 18 months experience with ultrashort treatment time. *Trans Am Soc Artif Intern Org.* 1981; 27; 610–612.

27. *Canaud B., Flavier J.L., Argiles A.* et al. Hemodiafiltration with on line production of substitution fluid: long term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib Nephron.* 1994; 108; 12–22.

28. *Canaud B., Kerr P.G., Argiles A., Flavier J.L., Stek F., Mion C.* Is hemodiafiltration the dialysis modality choice for the next decade? *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 41); S296–299.

29. *Pizzarelli F., Cerrai T.* et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13, 2, 361–369.

30. *Mayr H.U., Stek F., Canaud B., Mion C.M., Shaldon S.* Microbiological aspects of the batch preparation of replacement fluid for hemofiltration. *Blood Purif.* 1984; 2; 158–163.

31. *American National Standard for Hemodialysis Systems*, Arlington VA, AAMI, 1992 (RD-5-1992).

32. *Takenaka T., Itaya Y.* et al. Fitness of biocompatible high-flux hemodiafiltration for dialysis-related amyloidosis. *Blood Purif.* 2001; 19; 10–14.

33. *Maquell F., del Pozo C., Garsia H.* et al. Change from convective to on line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14; 1202–1207.

34. *Odell R.A., Slowiaczek P., Moran J.E.* et al. Beta 2-microglobulin Kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1991; 39; 909–919.

35. *Gotch F., Levin N.W., Zasawa G., Tayeb J.* Kinetics of beta 2-microglobulin in hemodialysis. *Contrib Nephron.* 1991; 74; 132–139.

36. *Abrenholz P., Winkler E., Ramlow W., Tiess M.* et al. On line HDF with pre- and postdilution: comparison of efficacy. *Int J Artif Org.* 1997; 20; 81–90.

37. *Bonforte G., Beretta M., Baj A.* et al. Anemia and hemodiafiltration with on line production of infusion fluid. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12; A168.

38. *Ifudu O., Feldman J., Friedman E.A.* The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patient with end stage renal disease. *N Engl J Med.* 1996; 334; 420–425.

39. *Grillo P., Bonforte G., Bagaretty I., Scanziani R.* et al. Haemodiafiltration with substitution of fluid prepared on line decreases rHuEPO consumption. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14; A207.

40. *Locatelli F.L., del Vecchio* et al. The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16; 1971–1974.

41. *Ono M., Taoka M., Ogawa H., Saito A.* Comparison of types of on-line hemodiafiltration from the standpoint of low-molecular weight protein removal. *Contrib Nephrol.* 1994; 108; 38–45.