

**Колесник М. О.**, д-р мед. наук, професор, директор, <https://orcid.org/0000-0001-6658-3729>  
**Алексєєва Н. Г.**, завідувач відділення госпітальної нефрології та діалізу, лікар-нефролог, <https://orcid.org/0000-0002-1688-6665>  
ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

## Розширений гемодіаліз: обнадійливі перспективи

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії спричиняє накопичення уремічних токсинів, які охоплюють широкий спектр молекул, що класифікуються згідно з молекулярною вагою на малі молекули (< 500 Да), середні молекули (500 Да–60 кДа) та токсини, пов'язані з білками.

Гемодіаліз (HD) залишається основною модальністю нирково-замісної терапії при ХХН V стадії. Переважно застосовувані низькопоточні діалізатори забезпечували виведення малих розчинних речовин шляхом дифузії, але не кліренс середніх молекул.

Ситуація дещо змінилася з появою високопоточних мембран (HF) та, пізніше, он-лайн гемодіафільтрації (ol-HDF), що суттєво дозволила підвищити кліренс малих і середніх молекул шляхом комбінації дифузії та конвекції.

Наразі є підтвердження гіпотези про недостатній кліренс уремічних токсинів з більшою молекулярною вагою звичайним HD, що є причиною високого рівня коморбідності та смертності у хворих з ХХН V стадії.

Специфічні ускладнення HD пов'язані з накопиченням середніх молекул, включаючи міоглобін, лептин, пролактин, фактор росту фібробластів (FGF) 23, легкі ланцюги каппа та лямбда (FLC). Більше того, молекули зв'язані з такими білками, як гомоцистеїн, медіатори оксидативного стресу та запальні цитокіни, прискорюють розвиток атеросклерозу і, як наслідок, збільшують кардіоваскулярну смертність.

Впровадження в клінічну практику МСО мембран дало змогу розробити нову концепцію HD-терапії під назвою «розширений гемодіаліз» (HDx).

Таким чином, нові технологічні рішення щодо композиції діалізної мембрани МСО дали змогу змінити діалізні терапевтичні мішені й комбінувати можливості процесів дифузії та конвективного транспорту для впливу на них. Попередні результати демонструють позитивний вплив HDx на тригери цілої низки механізмів формування діаліз-асоційованої коморбідності та смертності, що потенційно може суттєво знизити їх частоту та/або швидкість прогресування.

**Ключові слова:** гемодіаліз, он-лайн гемодіафільтрація, розширений гемодіаліз.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії спричиняє накопичення уремічних токсинів, які охоплюють широкий спектр молекул, що класифікуються згідно з молекулярною вагою на малі молекули

---

(< 500 Да), середні молекули (500 Да–60 кДа) та токсини, пов'язані з білками [1].

Гемодіаліз (HD) залишається основною модальністю нирково-замісної терапії у хворих з ХХН V стадії, в основі якого лежить усунення саме малих розчинних молекул шляхом дифузії, а кліренс середніх молекул є незначним. Цей недолік було усунуто завдяки появі високоточних мембран (HF) та, пізніше, он-лайн гемодіафільтрації (ol-HDF), що дозволяла досягти суттєвого підвищення кліренсу малих і середніх молекул як шляхом дифузії, так і конвекції [2].

Більшість досліджень щодо наслідків впливу уремічних токсинів середнього розміру стосувалися  $\beta_2$ -мікроглобулінів, які асоціювались з діалізним амілоїдозом, запаленням, імунною дисфункцією та смертністю [3].  $\beta_2$ -Мікроглобулін (11,8 кДа) належить до молекул з низькою молекулярною масою. Незважаючи на ефективне видалення  $\beta_2$ -мікроглобуліну, в клінічних дослідженнях [4–6] обговорюються переваги HD та HDF для довгострокових клінічних результатів. Наразі є підтвердження гіпотези про недостатній кліренс уремічних токсинів з більшою молекулярною вагою звичайним HD, що є причиною високого рівня коморбідності та смертності у хворих з ХХН V стадії.

Специфічні ускладнення HD пов'язані з накопиченням середніх молекул, включаючи міоглобін, лептин, пролактин, фактор росту фібробластів (FGF) 23, легкі ланцюги каппа та лямбда (FLC) [7, 8]. Більше того, молекули зв'язані з такими білками, як гомоцистеїн, медіатори оксидативного стресу та запальні цитокіни, прискорюють розвиток атеросклерозу і, як наслідок, збільшують кардіоваскулярну смертність [9].

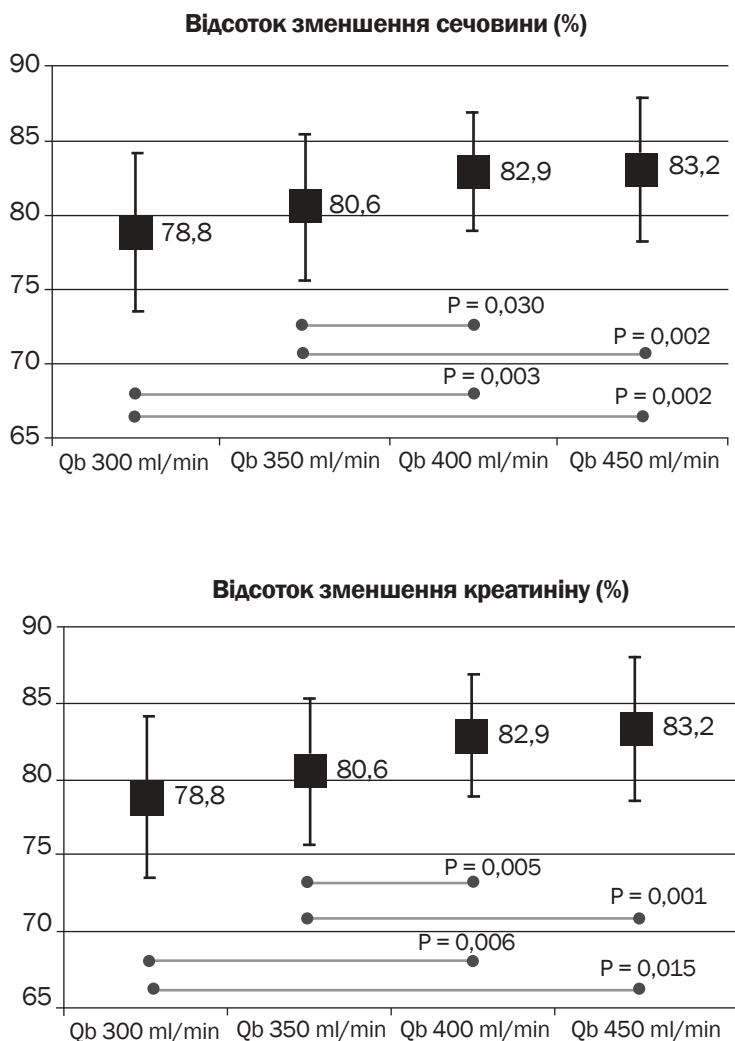
Більшість із цих молекул неможливо ефективно видалити шляхом використання HF-мембрани через те, що їх молекулярний радіус більший, ніж пори мембрани.

Нещодавно розроблена мембрана із середньою точкою відсікання (МСО), яка наближається до альбуміну [10]. Попередні дослідження HD з використання мембрани МСО продемонстрували ефективний кліренс середніх молекул [11].

Упровадження в клінічну практику застосування діалізаторів з МСО мембраною дало змогу розробити нову концепцію терапії під назвою «розширений гемодіаліз» (HDx) [12].

МСО діалізатори слід використовувати виключно в режимі HD, щоб уникнути надмірних втрат альбуміну. Вплив зміни площі поверхні діалізатора та збільшення швидкості кровотоку ( $Q_b$ ) прослідковується в проведеному клінічному дослідженні, метою якого було оцінювання впливу поверхні мембрани та  $Q_b$  на ефективність кліренсу та втрату альбуміну [13]. Використовувалися МСО діалізатори з різною площею поверхні (1,7 м<sup>2</sup> та 2,0 м<sup>2</sup>) та  $Q_b$  (300, 350, 400, 450 мл/хв).

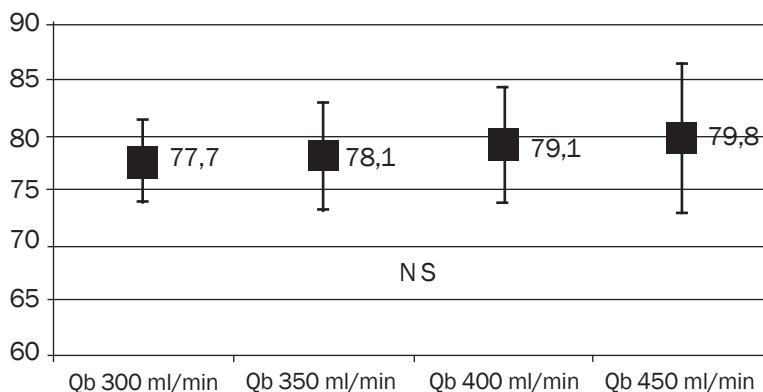
Результати дослідження продемонстрували, що площа поверхні діалізатора не справляла значного впливу на дозу діалізу або кліренс малих молекул ( $Kt$ )  $69,6 \pm 5,1$  л з  $1,7$  м<sup>2</sup> та  $69,7 \pm 6,1$  л із  $2,0$  м<sup>2</sup> ( $p = 0,935$ ); коефіцієнт зниження сечовини (RR) становив  $83,6 \pm 4,6$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $83,6 \pm 4,0$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,957$ ; РР креатиніну становила  $77,3 \pm 4,9$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> і  $77,1 \pm 4,5$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,791$ . Однак збільшення  $Q_b$  призвело до підвищення кліренсу малих молекул (рисунок 1).



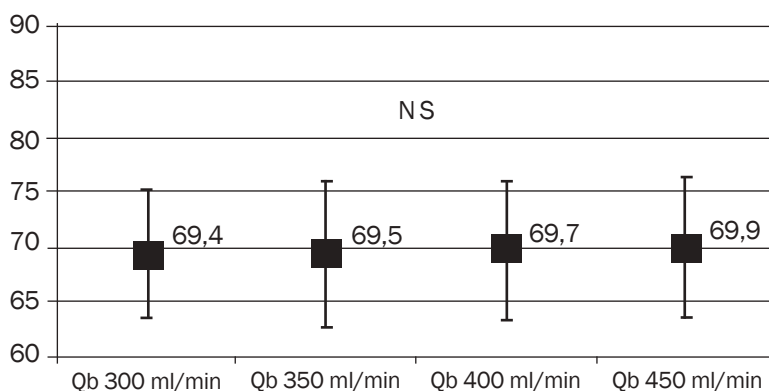
**Рисунок 1. Відсоток зменшення концентрації креатиніну та сечовини залежно від швидкості потоку крові (Qb)**

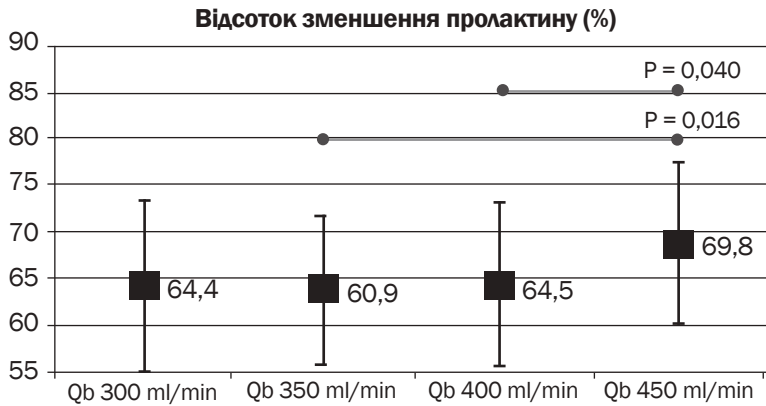
Зміна площі поверхні діалізатора також не призвела до суттєвих відмінностей кліренсів великих середніх молекул: RR  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $80,4 \pm 5,8$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $80,3 \pm 3,6$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,914$ ); RR міоглобіну ( $70,7 \pm 6,3$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $70,4 \pm 6,8$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,780$ ); RR пролактину ( $68,8 \pm 8,0$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $67,0 \pm 7,8$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,275$ ); RR  $\alpha$ -1-мікроглобулін ( $22,3 \pm 14$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $19,4 \pm 11$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,347$ ) та RR  $\alpha$ -1-кислого глікопротеїну ( $14,2 \pm 8,3$  % при  $1,7$  м<sup>2</sup> проти  $11,6 \pm 10,1$  % при  $2,0$  м<sup>2</sup>;  $p = 0,246$ ). Незважаючи на збільшення Qb, суттєвої різниці в RR для  $\beta_2$ -мікроглобуліну, міоглобіну або  $\alpha$ -1-мікроглобуліну не спостерігалось. Тільки Qb 450 мл/хв викликав помірне збільшення RR пролактину та  $\alpha$ -1-кислого глікопротеїну (рисунки 2 і 3).

**Відсоток зменшення  $\beta_2$ -мікроглобуліну (%)**

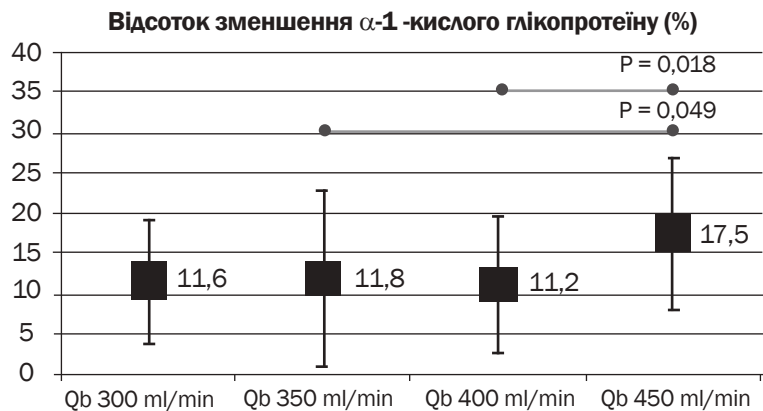
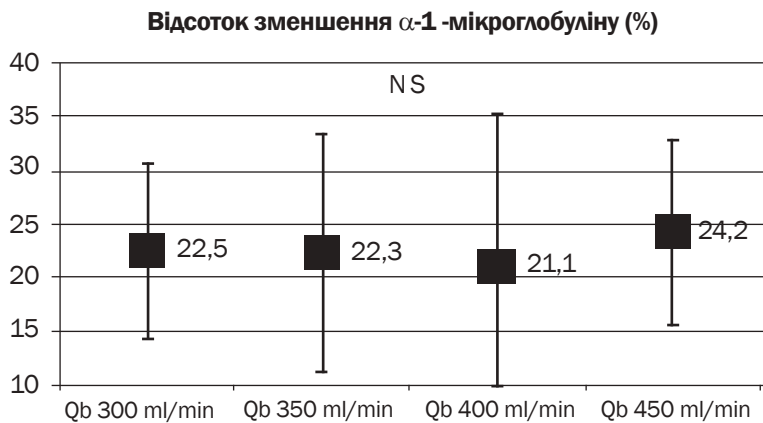


**Відсоток зменшення міоглобіну (%)**



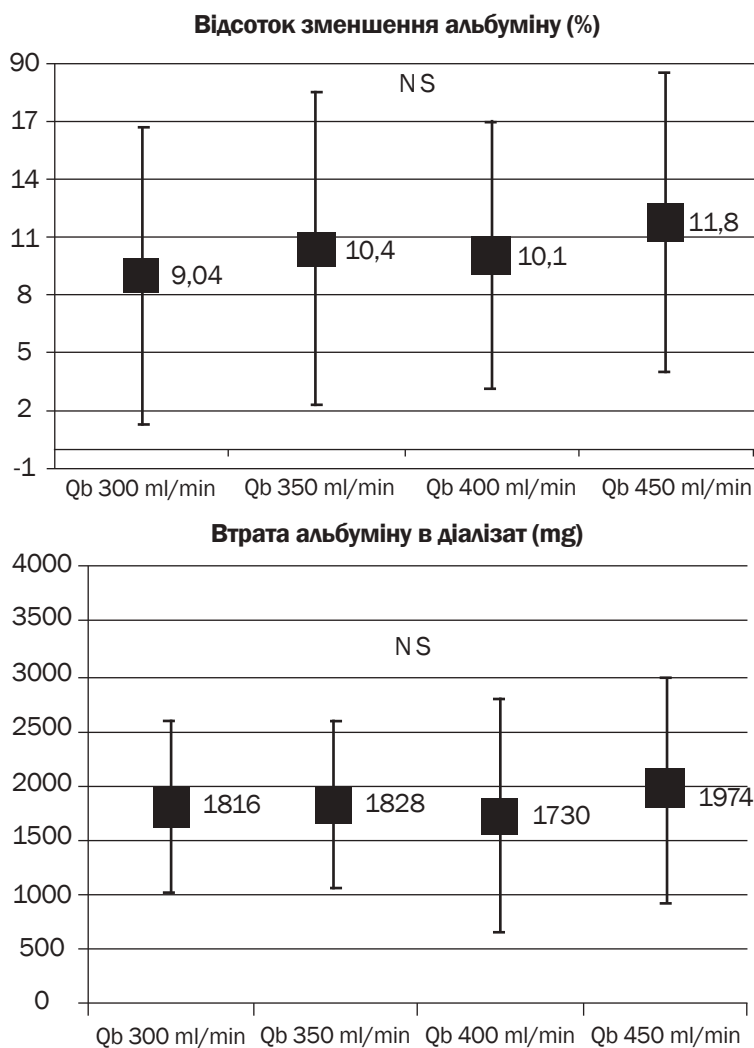


**Рисунок 2.** Залежність відсотка зменшення  $\beta_2$ -мікроглобуліну, міоглобіну та пролактину на діалізаторах МСО від швидкості потоку крові (Qb)



**Рисунок 3.** Залежність відсотка зменшення  $\alpha$ -1-мікроглобуліну,  $\alpha$ -1-кислого глікопротеїну залежно від швидкості потоку крові (Qb)

Істотних відмінностей не спостерігалось ні в RR альбуміну ( $10,9 \pm 6,8$  % при  $1,7 \text{ м}^2$  проти  $11,8 \pm 7,6$  % при  $2,0 \text{ м}^2$ ;  $p = 0,579$ ), ні в кількості альбуміну, що виводиться в діалізат ( $2,35 \pm 1,03$  г при  $1,7 \text{ м}^2$  проти  $1,89 \pm 0,97$  г при  $2,0 \text{ м}^2$ ;  $p = 0,104$ ). Зміни в Qb не призвели до змін RR альбуміну крові або до втрат альбуміну через діалізат (рисунок 4).



**Рисунок 4. Залежність відсотка зменшення альбуміну та втрати альбуміну в діалізат від швидкості потоку крові (Qb)**

У проведеному нещодавно рандомізованому клінічному дослідженні [14] порівнювали ефективність МСО-діалізатора Theranova

500TM (Gambro Dialysatoren GmbH, Гехінген, Німеччина) з класичним HF-діалізатором Elisio 21HTM (Nipro Europe, Zaventem, Бельгія) для кліренсу міоглобіну й інших середніх молекул та їх відповідний вплив на харчові параметри, запалення, анемію та інші біомаркери. При проведенні перехресних досліджень пацієнти першої групи перебували на лікуванні протягом 3 місяців МСО-HD з наступним HF-HD впродовж 3 місяців, друга група пацієнтів проходила лікування протягом 3 місяців HF-HD, а потім ще 3 місяці МСО-HD.

Параметри HF-HD та МСО-HD наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1. Параметри діалізу через 3 місяці HF-HD порівняно з МСО-HD**

Показник	HF-HD	МСО-HD	P-value
Швидкість кровотоку (мл/хв)	304 ± 25	311 ± 25	0,16
Швидкість потоку діалізатора (мл/хв)	500	500	NS
Тривалість сеансу (хв)	236 ± 9	237 ± 10	0,51
Ультрафільтрація (л)	2,4 (0,5–4,7)	2,4 (0,7–4,1)	0,62
Іонізація діалізату (мл/хв)	200 ± 18	201 ± 25	0,43
Kt/V монітор	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0,64

Швидкість кровотоку, потік діалізату, ультрафільтрація, тривалість сеансу, іонний діалізат та Kt/V були однаковими в обох групах.

При використанні МСО-HD виявлено значно вище середнє значення RR міоглобіну, ніж HF-HD (57 ± 13 проти 36 ± 8 %,  $p < 0,0001$ ), при значному зниженні медіани міоглобіну концентрація після діалізу [76 (65–94) проти 126  $\mu\text{g/L}$  (102–146),  $p < 0,0001$ ]. Різниця в середній концентрації додіалізного міоглобіну не спостерігалася (таблиця 2). Кліренс малих розчинених речовин: RR креатиніну, фосфату, сечовина, гепсидин,  $\text{spKt/V}$  та  $\text{eKt/V}$  суттєво не відрізнялися між МСО-HD та HF-HD (див. таблицю 2).

**Таблиця 2. Уремічні токсини після 3 місяців HF-HD проти МСО-HD**

Показник	HF-HD	МСО-HD	P-value
Сечовина RR (%)	74 ± 6	71 ± 18	0,34
Креатинін RR (%)	63 ± 12	62 ± 16	0,73
Фосфат RR (%)	53 ± 22	55 ± 16	0,67
$\text{spKt/V}$	1,61 ± 0,27	1,58 ± 0,46	0,70
$\text{eKt/V}$	1,59 ± 0,27	1,56 ± 0,46	0,70
Гепсидин ( 2–3 кДа)			

	<b>HF-HD</b>	<b>MCO-HD</b>	<b>P-value</b>
Пре-діаліз (нг/мл)	167 (80–232)	164 (59–334)	0,32
Пост-діаліз (нг/мл)	90 (38–180)	94 (43–235)	0,31
RR (%)	46 (–6 до 61)	42 (–16 до 65)	0,52
<b>Бета2-мікроглобулін (11,8 кДа)</b>			
Пре-діаліз (мг/л)	28,4 ± 5,6	26,9 ± 5,12	0,0104
Пост-діаліз (мг/л)	10,5 ± 3,1	8,4 ± 5,2	0,0123
RR (%)	68 ± 6	73 ± 15	0,0487
<b>Лептин (16 кДа)</b>			
Пре-діаліз (нг/мл)	39,7 (18–135)	29,6 (16–116)	0,11
Пост-діаліз (нг/мл)	26,7 (12–63)	27,8 (13–43)	0,21
RR (%)	38 ± 30	35 ± 37	0,55
<b>Міоглобін (17 кДа)</b>			
Пре-діаліз (мг/л)	173 (144–203)	158 (133–216)	0,5792
Пост-діаліз (мг/л)	126 (102–146)	76 (65–94)	<0,0001
RR (%)	36 ± 8	57 ± 13	<0,0001
<b>Пролактин (23 кДа)</b>			
Пре-діаліз (нг/мл)	30 ± 19	29,6 ± 17,1	0,69
Пост-діаліз (нг/мл)	22,7 ± 14,9	13,1 ± 6,4	<0,0001
RR (%)	32 ± 13	59 ± 11	<0,0001
<b>FGF 23 (32 кДа)</b>			
Пре-діаліз (пг/мл)	13 005 (6194–28 133)	16 317 (6713–26 101)	0,58
Пост-діаліз (пг/мл)	13 095 (5072–25 974)	12 634 (4384–16 492)	0,22
RR (%)	20 ± 21	41 ± 22	0,0002
<b>Каппа FLC (22 кДа)</b>			
Пре-діаліз (мг/л)	145 (104–203)	129 (109–190)	0,0303
Пост-діаліз (мг/л)	81 (45–120)	48 (28–64)	<0,0001
RR (%)	54 (48–58)	70 (63–74)	<0,0001
<b>Лямбда FLC (22 кДа)</b>			
Пре-діаліз (мг/л)	106 (77–132)	89 (62–125)	0,0021
Пост-діаліз (мг/л)	98 (74–119)	59 (37–83)	<0,0001
RR (%)	15 (9–22)	44 (38–49)	<0,0001
<b>Гіалуронан (10<sup>7</sup> Da)</b>			
Пре-діаліз (нг/мл)	120 (82–208)	117 (72–212)	0,30
Пост-діаліз (нг/мл)	50 (26–71)	37 (25–91)	0,34
RR (%)	67 (59–78)	66 (49–81)	0,24



Аналіз кліренсу середніх молекул порівняно з HF-HD: середній показник RR  $\beta_2$ -мікроглобуліну MCO-HD був вищий ( $68 \pm 6$  проти  $73 \pm 15$  %,  $p = 0,048$ ), пролактину ( $32 \pm 13$  проти  $59 \pm 11$  %,  $p < 0,0001$ ) та FGF 23 ( $20 \pm 21$  проти  $41 \pm 22$  %,  $p = 0,0002$ ), медіана RR каппа-FLC також була вища ( $54$  [48–58] проти  $70$  [63–74],  $p < 0,0001$ ) та лямбда-FLC ( $15$  [9–22] проти  $44$  [38–49],  $p < 0,0001$ ). Більше того, MCO-HD індуковане значним зниженням додіалізного показника  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $26,9 \pm 5,1$  проти  $28,4 \pm 5,6$  мг/л,  $p = 0,01$ ) та медіаною каппа-FLC ( $129$  [109–190] проти  $145$  [104–203] мг/л,  $p = 0,03$ ) та лямбда-FLC ( $89$  [62–125] проти  $106$  [77–132] мг/л,  $p = 0,0021$ ). RR лептину та гіалуронану був подібним (див. таблицю 2).

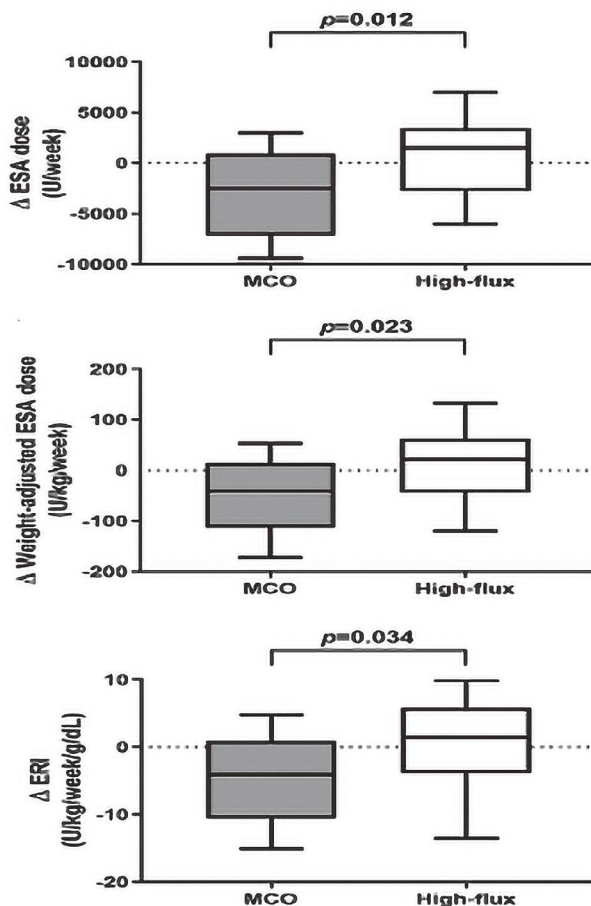
Середнє значення гемоглобіну не відрізнялося між MCO-HD та HF-HD ( $11,1 \pm 1,5$  проти  $11,1 \pm 1,2$  г/дл,  $p = 0,8$ ). Параметри обміну заліза та дози еритропоєтину (ЕРО) під час MCO-HD та HF-HD, еритропоєтин-резистентний індекс (ERI) були подібними (таблиця 3).

**Таблиця 3. Оцінювання параметрів обміну препаратами заліза та дози ЕРО після 3 місяців HF-HD проти MCO-HD**

Показник	HF-HD	MCO-HD	P-value
ESA, n (%)	38 (95)	39 (98)	NS
Дарбопоєтин альфа	22 (58)	22 (56)	
Метокси поліетилен гліколь-епоєтин бета	16 (42)	17 (44)	
ESA (МО/тижд.)	10 333 (6000–16 000)	9385 (6000–16 000)	0,10
Сахароза заліза, n (%)	36 (90)	37 (93)	NS
Кумулятивна доза заліза (мг/12 тижн.)	1000 (400–1300)	600 (400–1200)	0,24
ERI (МО/кг/тижд./г/дл)	15 (8–22)	12 (7–18)	0,14

У вищевказаному рандомізованому дослідженні при проведенні перехресного порівняння між MCO-HD та HF-HD виконувались відповідні умови: використання надчистої діалізної рідини, однакові показники потоку крові та діалізату. MCO-HD був більш ефективний, ніж HF-HD, в індукції RR міоглобіну, маркера очищення уремічних токсинів середньої молекулярної, який бере участь у пошкодженні органів, оксидативному стресі та мітохондріальній дисфункції. Порівняно з HF-HD MCO-HD також продемонстрував значно вищий показник кліренсу і супроводжувався нижчим рівнем  $\beta_2$ -мікроглобуліну перед діалізом, середньою молекулою, що пов'язана із запаленням і смертністю хворих.

В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні [15] проведено оцінювання ефекту MCO діалізатора щодо резистентності до ESA у хворих на HD, а також взаємодія між групами та часом приймання дози ESA, скоригованої за вагою дозою ESA та ERI ( $p < 0,05$ ).

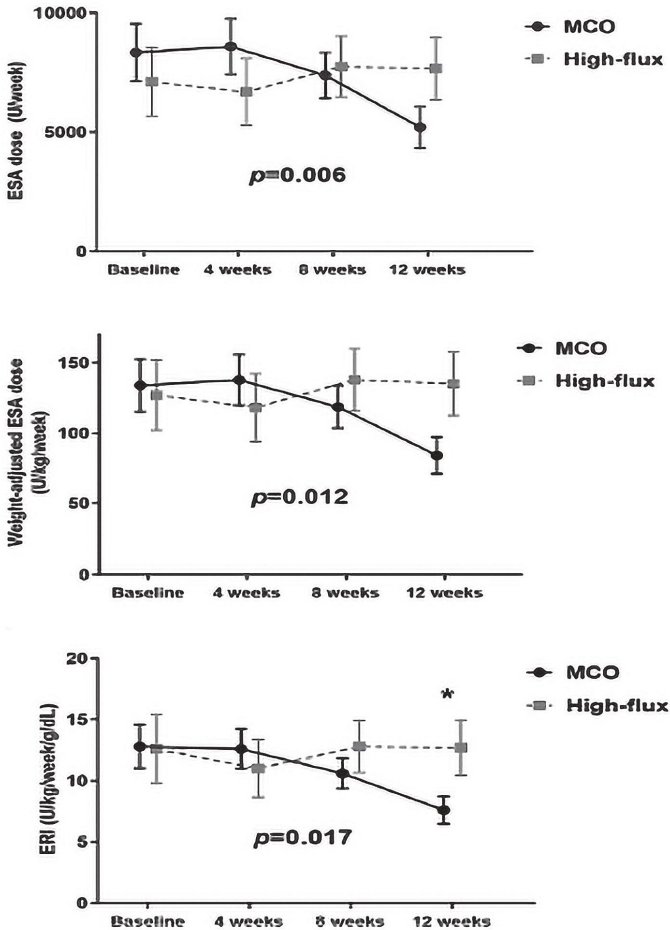


**Рисунок 5. Порівняння ESA з урахуванням ваги та різниці ERI при застосуванні MCO та HF-HD [15]**

Примітка. ESA – еритропоез-стимулюючий агент.

На рисунку 5 показано зміни дози ESA, скоригованої за вагою дози ESA, та індексу резистентності до еритропоетину (ERI) у групах. Порівняння відмінності значень на вихідному рівні та через 12 тижнів дози ESA та скоригованої за вагою дози ESA показало значно нижчі значення в групі MCO, ніж у групі з HF-HD ( $\Delta$  ESA [U/тиждень]:  $3135,4 \pm 4836,4$  проти  $560,0 \pm 5090,0$ ,  $p = 0,012$ ;  $\Delta$  ESA з ураху-

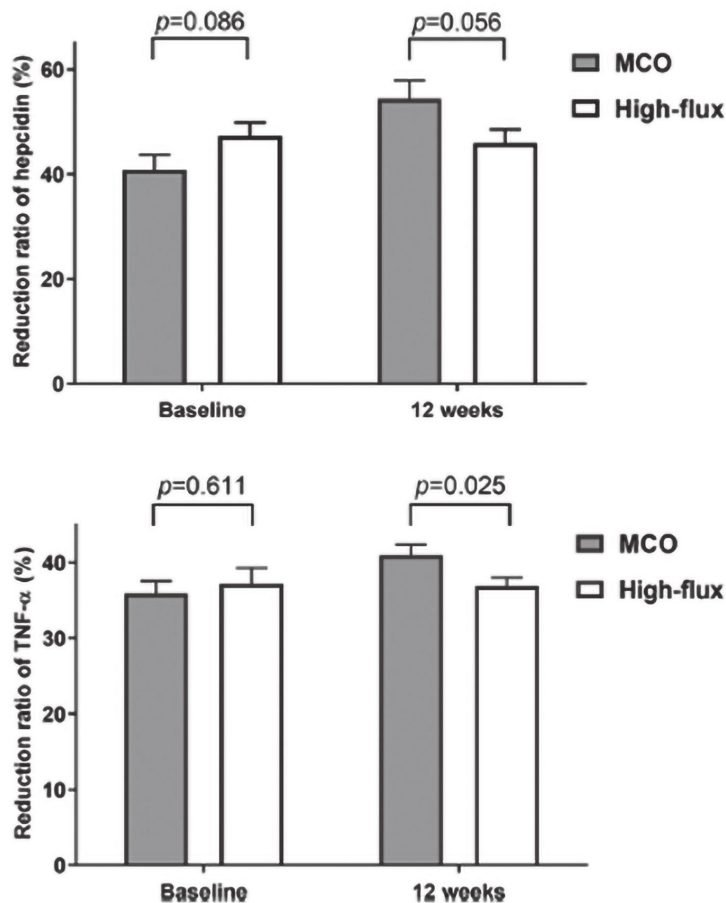
ванням ваги [U/кг/тиждень]:  $49,8 \pm 81,6$  проти  $8,1 \pm 90,2$ ,  $p = 0,023$ ). Різниця ( $\Delta$ ) ERI була значно нижчою у групі MCO, ніж у групі з HF-HD ( $5,2 \pm 7,8$  проти  $0,1 \pm 9,1$  U/кг/тиждень,  $p = 0,034$ ).



**Рисунок 6.** Зміни дози ESA, скоригованої за вагою дози ESA та рівні ERI [15]

На рисунку 6 показані щомісячні зміни дози ESA, дози ESA, скоригованої за вагою, та рівні ERI. Узагальнене оцінюване рівняння (GEE) виявило значну взаємодію між групами та часом для дози ESA, скоригованою за вагою дози ESA та рівні ERI від вихідного рівня до 12 тижнів ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,012$  та  $p = 0,017$  відповідно). ERI через 12 тижнів був значно нижчим у групі MCO порівняно з групою HF-HD ( $p = 0,048$ ).

Проведено оцінювання порівняння коефіцієнта зменшення гепсидину та TNF- $\alpha$  у сироватці крові. Коефіцієнт зменшення (RR) сироваткового гепсидину був подібним у двох групах на початковому рівні; RR через 12 тижнів також не відрізнявся в групі MCO порівняно з групою HF-HD (рисунок 7). RR TNF- $\alpha$  в обох групах був подібним на вихідному рівні; однак через 12 тижнів він був вищим у групі MCO, ніж у групі HF-HD ( $41,0 \pm 6,8$  проти  $36,9 \pm 5,4$  %,  $p = 0,025$ ) (рисунок 7).



**Рисунок 7. Порівняння коефіцієнта зменшення гепсидину та TNF- $\alpha$  у сироватці крові на початковому рівні та через 12 тижнів [15]**

Це дослідження показало, що HD з діалізатором MCO знижує резистентність ESA порівняно з HF-HD. У групі MCO спостерігалося більше зменшення ERI, ніж у групі з HF-HD. Рівень заліза в си-

---

роватці крові та TSAT через 12 тижнів був вищим у групі MCO, незважаючи на використання парентерального заліза. Діалізатор MCO мав переваги щодо кращого видалення TNF- $\alpha$ . Це свідчить про те, що HD з використанням діалізатора MCO призводить до зменшення запалення, яке може поліпшити метаболізм заліза та відповідь ESA.

Продемонстровано [16], що перехід від діалізаторів HF-HD до діалізаторів MCO покращив результати застосування ESA. Використання MCO діалізаторів суттєво зменшило потребу в ESA протягом досліджуваного періоду порівняно з HF-HD [17].

У мультицентровому дослідженні [18] оцінювали рівень сироваткового альбуміну на 15-й день, а також через 1, 3, 6, 9, 12 місяців лікування. Гемоглобін, гематокрит та рівень фосфору в сироватці крові; рівень кальцію в сироватці крові; обсяг очищеної від сечовини плазми (розрахований за коефіцієнтом Kt/V) вимірювали щомісяця. С-реактивний протеїн сироватки крові та паратгормон визначали через 3, 6, 9 та 12 місяців; стан обміну заліза – кожні 3 місяці.

Аналіз отриманих даних продемонстрував незначне зниження сироваткового альбуміну протягом 12 місяців спостереження, що було клінічно незначущим. Найнижчий рівень пре-HDx альбуміну становив 3,5 % і спостерігався на 3-му місяці дослідження та, як правило, відновлювався, середня кумулятивна зміна сироваткового альбуміну після 12 місяців була лише 1,8 %, що забезпечувало концентрацію сироваткового альбуміну в межах нормального діапазону (3,5–5,5 г/дл).

Ефективність HDx оцінювали за Kt/V та рівнем сироваткового фосфору. Kt/V становив 1,68, що є показником адекватного кліренсу малих молекул і значно перевищує мінімум 1,2 за сеанс HD для пацієнтів, які отримують лікування тричі на тиждень. Цікаво, що рівень фосфору в сироватці крові залишався відносно постійним протягом 12 місяців, із середнім показником 4,55 мг/дл на 12-й місяць, що нижче рекомендованого рівня 5,5 мг/дл [18].

Показники рівнів смертності, госпіталізації та тривалості госпіталізації були нижчими, ніж у разі використання низькопоточних мембран [19, 20].

Таким чином, нові технологічні рішення щодо композиції діалізної мембрани MCO дали змогу змінити діалізні терапевтичні мішені й комбінувати можливості процесів дифузії та конвективного транспорту для впливу на них. Попередні результати демонструють позитивний вплив HDx на тригери цілої низки механізмів формування діаліз-асоційованої коморбідності та смертності, що потенційно може суттєво знизити їх частоту та/або швидкість прогресування.

## **Expanded Hemodialysis: Promising Prospects**

**Abstract.** End stage kidney disease (ESKD) causes accumulation of uremic toxins which cover a wide range of molecules classified according to molecular weight into small molecules (<500 Da), medium-sized molecules (500 Da – 60 kDa) and protein-bound toxins.

Hemodialysis (HD) remains the main modality of renal replacement therapy in ESKD. Preferably used low-flow dialyzers provided removal of small soluble substances by diffusion, but not clearance of medium-sized molecules.

The situation has changed somewhat with the advent of high-flow membranes (HF) and, later, online hemodiafiltration (ol-HDF) which significantly increased the clearance of small and medium-sized molecules due to a combination of diffusion and convection.

There is some evidence confirming the hypothesis of insufficient clearance of uremic toxins with higher molecular weight by conventional HD which is the cause of high rates of comorbidity and mortality in patients with ESKD.

Specific complications of HD are associated with the accumulation of medium-sized molecules, including myoglobin, leptin, prolactin, fibroblast growth factor (FGF) 23, free light chains kappa and lambda (FLC). Moreover, molecules bound to the proteins like homocysteine, oxidative stress mediators and inflammatory cytokines accelerate the development of atherosclerosis and, as a result, increase cardiovascular mortality.

The introduction of MCO membranes into clinical practice has made it possible to develop a new concept of HD therapy called “expanded hemodialysis” (HDx).

Thus, new technological solutions concerning the composition of the MCO dialysis membrane enabled to change the dialysis therapeutic targets and combine the capabilities of diffusion and convective transport processes to affect them. Preliminary results demonstrate positive effect of HDx on the triggers of a range of mechanisms of dialysis-associated comorbidity and mortality which can potentially significantly reduce their frequency and/or rate of progression.

**Keywords:** hemodialysis, online hemodiafiltration, extended hemodialysis.

---

### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

#### **REFERENCES**

1. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jul;23(7):1258-70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175>.
2. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jul;14(3):231-43. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2007.04.002>.
3. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum Beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):571-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn521>.
4. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jun;23(6):1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.

- 
5. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
  6. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-497. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080875>.
  7. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A, Lemke HD, Vanholder R, Choukroun G, et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins*. 2013 Nov 8;5(11):2058-2073. <https://doi.org/10.3390/toxins5112058>.
  8. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii6-iii11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy179>.
  9. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib Nephrol*. 2017;191:58-71. <https://doi.org/10.1159/000479256>.
  10. Ronco C, La Manna G. Expanded hemodialysis: a new therapy for a new class of membranes. *Contrib Nephrol*. 2017;190:124-133. <https://doi.org/10.1159/000468959>.
  11. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):165-172. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw310>.
  12. Lorenzin A, Neri M, Lupi A, Todesco M, Santimaria M, Alghisi A, et al. Quantification of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers with medium cut-off membrane. *Blood purif*. 2018;46(3):196-204. <https://doi.org/10.1159/000489993>.
  13. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gómez M, Montagud-Marrahi E, Guillén E, et al. Evaluation of the influence of the surface membrane and blood flow in medium «cut-off» (MCO) dialyzers. *Nefrologia*. 2019 Nov-Dec;39(6):623-628. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.006>.
  14. Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, et al. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Feb 1;35(2):328-335. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz189>.
  15. Lim JH, Jeon Y, Yook JM, Choi SY, Jung HY, Choi JY, et al. Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: results from a randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2020 Sep 29;10(1):16062. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73124-x>.
  16. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2641-2648. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq802>.
  17. Bae MN, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Plos one*. 2015 Nov 20;10(11):e0143348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143348>.
  18. Bunch A, Sanchez R, Nilsson LG, Bernardo AA, Vesga JI, Ardila F, et al. Medium cut-off dialyzers in a large population of hemodialysis patients in Colombia: COREXH Registry. *Therapeutic Apheresis and Dialysis : Official Peer-reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2021 Feb;25(1):33-43.
  19. Molnar AO, Moist L, Klarenbach S, Lafrance JP, Kim SJ, Tennankore K, et al. Hospitalizations in Dialysis Patients in Canada: A National Cohort Study. *Can J Accepted Kidney Health Dis*. 2018;5:2054358118780372. <https://doi.org/10.1177/2054358118780372>.
  20. Bunch A, Tamer L, Ardila F, Laganis S, Castaco R, Vesga J, et al. Impact of a disease management model on a population undergoing dialysis in Colombia. *Rev. Fac. Med*. 2016;64(4):695. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n4.54556>.

Стаття надійшла в редакцію 11.02.2021 р.