



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

L. Surzhko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.07

Expanded hemodialysis: new opportunities and hopes

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Surzhko L. Expanded hemodialysis: new opportunities and hopes. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):47-51. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.07

Abstract. *In the field of hemodialysis technologies, as in other fields of medicine, evolutionary changes are constantly taking place. The innovations are driven by unachieved clinical outcomes and desire to improve the quality of care of patients with CKD 5D. Recent advances in dialysis techniques resulted in the possibility to expand the permeability of dialysis membranes for a wider spectrum of uremic toxins that lead to the enhancement of long-term outcomes improving quality of life and reducing the mortality rate of dialysis patients. The inadequacy of existent dialysis techniques, at least in part, is due to the chronic accumulation of organic retention solutes of middle and large molecules, which are poorly or even not removed during dialysis.*

A gradual improvement in the elimination of uremic toxins is observed as a result of the development of new alternative approaches of hemodialysis therapy, such as high-flux hemodialysis, hemodiafiltration, expanded hemodialysis (HDx). However, some techniques have had limited success due to a host number of organizational, technological, financial and human factors. Expanded hemodialysis offers a novel blood purification technology in removal of the large spectrum of uremic toxins, in particular large medium molecules, due to the new structure of the dialysis membrane. There are a number of studies that prove the potential benefits of a new method of dialysis therapy over the previous ones, suggesting a reduction in cardiovascular mortality, vascular calcification and inflammation. In addition, there is evidence of a positive effect of HDx on the quality of life in dialysis patients. In particular, to minimize the manifestations of skin itching, restless legs syndrome, asthenic syndrome. The method also has economic appeal because of its economic availability and ease of use in clinical practice.

Article history:

Received March 10, 2020

Received in revised form

March 18, 2020

Accepted March 22, 2020

Keywords: *expanded hemodialysis, middle molecules, uremic toxins, hemodiafiltration, THERANOVA, high-flux membranes.*

Conflict of interest statement: this work was supported by an academic support grant provided by the Baxter.

© L. Surzhko, 2020.

Correspondence should be addressed to Lyudmila Surzhko: milasurzh@gmail.com



© Суржко Л.М., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27:615.015:338.5

Суржко Л.М.

Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Технології діалісної ниркової замісної терапії постійно змінюються. Причина, – незадовільні клінічні наслідки лікування та бажанням їх покращити. Нещодавно з'явилась нова діалізна мембрана, яка надає можливість розширити спектр виведення уремічних токсинів, що у свою чергу може покращити якість життя та продовжити виживання хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії.

Розширений гемодіаліз пропонує новітні мембрани для очищення крові від уремічних токсинів, зокрема великих середніх молекул. Проведені дослідження продемонстрували потенційні переваги нового методу діалісної терапії порівняно із попередніми, вказуючи на зниження кардіоваскулярної смертності, кальцифікації судин та запалення. Крім того, існують свідчення про позитивний вплив розширеного гемодіалізу (HDx) на якість життя хворих на ХХН VД ст., зокрема щодо мінімізації проявів шкіряного свербіжжю, синдрому неспокійних ніг, астеничного синдрому.

Ключові слова: розширений гемодіаліз, середні молекули, уремічні токсини, гемодіафільтрація, THERANOVA, високопоточні мембрани.

За період 1990–2010 років розповсюдженість термінальної стадії ХХН збільшилась в 1,7 разів [1]. У 60-ті роки сесія гемодіалізу виглядала як тривала повільна процедура доступна для невеликої кількості пацієнтів, на сьогоднішній день вона доступна. Вперше у дослідженні The Early National Cooperative Dialysis Study [2] почали розглядати можливість скорочення термінів процедури. У подальшому, дослідження НЕМО продемонструвало, що збільшення дози діалізу Kt / V більше 1,3 не впливає на результати лікування [3].

За останні роки у лікуванні методом гемодіалізу відбулось багато змін, спрямованих на подовження тривалості і якості життя хворих на ХХН 5Д ст. Однак, не дивлячись на це, довгострокові наслідки лікування залишаються невтішними. Все ще має місце високий відсоток госпіталізації та смертності в когорті гемодіалізних хворих. Так, згідно даних національного реєстру хворих на ХХН та пацієнтів із гострим пошкодженням нирок за 2018 рік [4] в Україні кількість хворих, що отримують ниркову замісну терапію складає 9411 осіб. із них гемодіалізом лікується 5365 хворих (57%); гемодіафільтрацією – 2061 (21,9%). Переважна більшість хворих отримують низько- та високопоточний гемодіаліз. Смертність серед хворих, що лікуються гемодіалізом склала 12,3%, гемодіафільтрацією – 8,2%. Серед причин смертності перше місце посідають серцево-судинні захворювання

62,1% та 77,6% для ГД та ГДФ відповідно. Частково такі дані можуть бути пов'язані із віком пацієнтів та великою кількістю коморбідних станів на початку лікування ГД. Однак, вагомих негативний внесок також чинить і недосконалість діалізних технологій, зокрема діалізних мембран, які в достатній мірі не можуть забезпечити адекватного видалення уремічних токсинів – значної кількості молекул із середньою молекулярною масою (рис. 1).

В дослідженні НЕМО не виявлено переваг щодо мембран для високопоточного ГД (high-flux, HFHD) порівняно із низькопоточними (low-flux, LFHD). Однак, це дослідження не є достатньо потужним для визначення суттєвої різниці між двома мембранами [5]. Європейське дослідження MPO показало перевагу при використанні HFHD у хворих на діабет та із рівнем сироваткового альбуміну нижче 40 г/л [6]. Мембрани для високопоточного діалізу на сьогоднішній день широко застосовуються в практиці. Однак, не дивлячись на більш широкий спектр видалення уремічних токсинів, якість клінічних показників лікування хворих все ще залишається на невисокому рівні. В той час, як мембрани HFHD здатні виводити молекули із більшою молекулярною масою ніж LFHD, уремічні токсини із масою більшою за 20 кДа залишаються в організмі. Молекули в межах 20 – 60 кДа (розмір подібний до молекули альбуміну) не виводяться і ми тільки починаємо досліджувати та розуміти їх токсичний вплив на організм.

Суржко Людмила Мирославівна
milasurzh@gmail.com

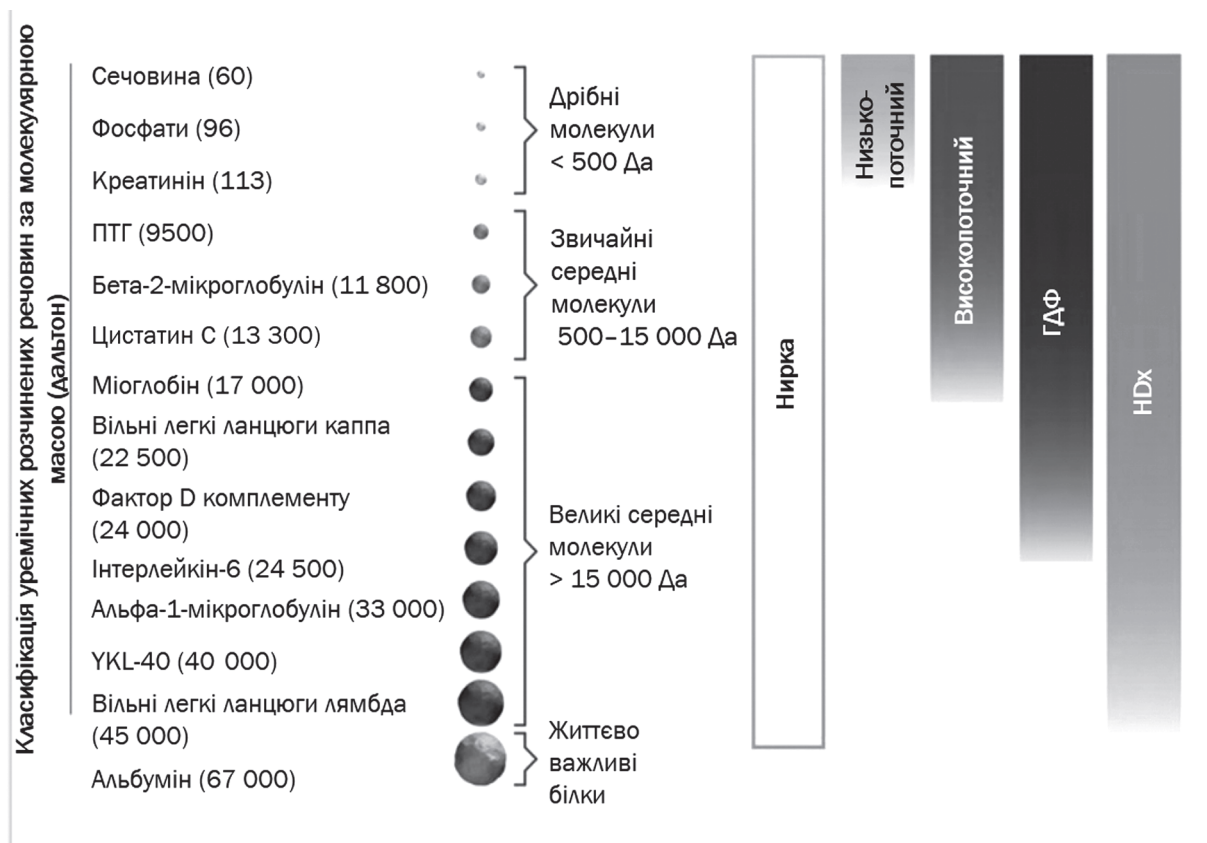


Рис. 1. Видалення уремичних токсинів при ГД, ГДФ, НДх та здоровими нирками.

Гемодіафільтрація (ГДФ) – метод, що поєднує в собі 2 фізичні процеси – дифузію та конвекцію. Технологія передбачає необхідність спеціального обладнання для продукції ультрачистого заміщуючого розчину (субституату), який і забезпечує краще видалення уремичних токсинів із молекулярною масою 20-25 кДа [7]. Проте результати 3х рандомізованих досліджень із цього приводу – суперечливі. Так, у дослідженні ESHOL виявлено суттєве зменшення загальної, серцево-судинної та смертності від інфекційних ускладнень, що пов’язано із лікуванням ГДФ. На противагу цьому, результати дослідження CONTRAST та Turkish не виявили переваг порівняно із HFHD. При подальшому аналізі встановлено, що об’єми субституату, які використовувались в дослідженні ESHOL, були вищими порівняно із двома іншими, таким чином, доведено суттєву перевагу ГДФ над високопоточним гемодіалізом тільки у випадку застосування великих об’ємів субституату [8, 9, 10]. Крім того, в ESHOL, частота інтрадіалізної гіпотензії у групі ГДФ була суттєво нижчою порівняно із ГД - групою. Отже, переваги ГДФ-онлайн можна пов’язати із швидкістю обміну між кров’ю та діалізатом, та покращеним виведенням середніх молекул. Останнє строго залежить від об’єму субституату, що застосовується. Більші об’єми заміщуючого розчину вимагають особливих діалізаторів, ідеальних умов для забезпечення ефективної швидкості кровотоку, опти-

мального судинного доступу – що може бути важко досяжним в клінічній практиці.

Більше того, при процедурі ГДФ спостерігається швидке збільшення в’язкості крові за рахунок високих об’ємів ультрафільтрації. Цей ефект в першу чергу пов’язаний із збільшенням гематокристу та концентрації плазмових білків, що негативно впливає на мікроциркуляцію в органах, погіршуючи їх перфузію, підвищуючи тим самим, кардіоваскулярний ризик [12].

Покращене видалення середніх молекул досягнуто після розробки мембран із високою точкою відсікання. Однак в когорті гемодіалітичних пацієнтів існують обмеження їх застосування у зв’язку із високою втратою альбуміну під час процедури. Покращення виведення середніх молекул із молекулярною масою більше 20 кДа у хворих на ХХН 5ГД ст. стало можливим після застосування розробленого нового класу мембран для гемодіалізу із середньою точкою відсікання та збільшеним діаметром пор – THERANOVA. Це дало поштовх до початку нової процедури гемодіалізу, яка має назву розширений гемодіаліз (рГД, НДх). За рахунок спеціальної тришарової мембрани, різного діаметру пор та особливостей вкладання волокна всередині мембрани забезпечується видалення середніх молекул розміром до 45 кДа [13], при цьому у разі застосування цих мембран втрата альбуміну менша, ніж у випадку використання мембран із ви-

сокою точкою відсікання, проте, більша, ніж при HFHD та ГДФ (в середньому 2,9 г при HDx проти 0,2 г при HFHD), однак менша ніж у хворих на перитонеальному діалізі [14]. Дані мембрани прості у використанні, не потребують спеціального обладнання, виготовлення заміщуючого розчину та можуть використовуватись у пацієнтів навіть із судинним доступом, що не забезпечує високу швидкість кровотоку. При проведенні процедури гемодіалізу із застосуванням мембран THERANOVA забезпечується кращий кліренс λ -легких ланцюгів (45 кДа) порівняно із HFHD та ГДФ [13]. Як додаток до цього, використання цих мембран забезпечує зниження продукції IL-6 та фактору некрозу пухлин – α (ФНП- α), регресію запалення у хворих на ХХН 5Д ст. порівняно із HFHD. Як показують дослідження, транскрипція прозапальних цитокінів в лейкоцити периферійної крові помітно знижується і видалення розчинних медіаторів посилюється після 12 тижнів розширеного гемодіалізу [15].

Свербіж, симптом неспокійних ніг – достатньо часті, докучливі та виснажливі симптоми, що трапляються у діалітичних хворих, при тривалому лікуванні гемодіалізом. Їх розвиток пов'язують саме із недостатнім виведенням великих середніх молекул, яке не може забезпечити процедура звичайного гемодіалізу [16-18]. Згідно даних Florence N [19] HDx знижує прояв симптомів свербежу та неспокійних ніг у хворих через деякий час після зміни методики.

Безумовно, цей прогрес у галузі мембранних технологій є перспективним для покращення клінічних наслідків в результаті виведення більшої кількості уремичних токсинів. Однак, щоб підтвердити вплив даної процедури на віддалені наслідки, такі, як виживання та смертність необхідно провести додаткові дослідження.

В світлі реформування системи охорони здоров'я, введення тарифів на послугу гемодіалізу, – застосування розширеного гемодіалізу в клінічній практиці має переваги, пов'язані не лише із простотою використання, якістю і клінічною ефективністю, але і з економічною доступністю. Отже, зрозуміло, що особливого значення набуває урахування потенційних витрат на проведення гемодіалізу та пошук шляхів оптимізації економічних витрат при забезпеченні високої якості діалітичної терапії. Тому врахування вартості витратних матеріалів для гемодіалізу (діалізатор, кровопровідна магістраль, артеріальна та венозна фістульні голки, картридж порошковий для бікарбонатного гемодіалізу, ультрафільтр для надтонкого очищення води, кислотний концентрат) із одночасною високою якістю процедури для хворого мають визначальне значення.

Аналіз гемодіалітичних методик, які використовуються в Україні, свідчить про те, що залежно від ГД технологій вартість витратних матеріалів може варіювати (табл. 1) [20, 21].

Таблиця 1

Вартість розхідних матеріалів на одну процедуру при різних видах гемодіалітичної НЗТ, грн.

Методи Гемодіалітичної НЗТ		
Гемодіаліз (низько поточний, високо поточний)	Гемодіафільтрація	Розширений гемодіаліз
1461,72	1515,09	1031,76

Висновки:

1. Застосування розширеного гемодіалізу не вимагає додаткового спеціального технічного оснащення; процедура здійснюється на звичайних машинах для гемодіалізу.
2. Розширений гемодіаліз забезпечує унікальну можливість видалення уремичних токсинів, у діапазоні неможливого для звичайного гемо-

діалізу та ГДФ, накопичення яких призводить до небажаних клінічних наслідків.

3. Розширений ГД відкриває нові перспективи для покращення якості та тривалості життя хворих на ХХН V.

Конфлікт інтересів: Робота підтримана науковим грантом, наданим компанією Baxter.

Література (References):

1. *Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, et al.* Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol* 201;26:2621–33. doi:10.1681/ASN.2014101017
2. *Lowrie E, Laird N, Parker T, Sargent J.* Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981;305:1176–81. doi: 10.1056/NEJM198111123052003
3. *Eknoyan G, Beck G, Cheung A, Daugirdas J, Greene T, Kusek J, et al.* Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–19. doi: 10.1056/NEJMoa021583
4. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patiientiv z hostrym poshkodzhenniam nyrok: 2018 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2019.178 s. [In Ukrainian].
5. *Cheung A, Levin N, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al.* Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251–63. doi: 10.1097/01.asn.0000096373.13406.94.
6. *Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al.* Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–54. doi: 10.1681/ASN.2008060590.
7. *Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke H, Dhondt A, Glorieux G, et al.* Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2624–30. doi: 10.1093/ndt/gfq803.
8. *Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Moracchia J, Carreras J, et al.* High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–97. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
9. *Grooteman M, van den Dorpel M, Bots M, Penne E, van der Weerd N, Mazairac A, et al.* Effect of on-line hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.
10. *Ok E, Asci G, Toz H, Ok E, Kircelli F, Yilmaz M, et al.* Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OLHDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
11. *Van der Sande F, Kooman J, Konings C, Leunissen K.* Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1916–20.
12. *Canaud B, Rodriguez A, Chenine L, Morena M, Jaussent I, Leray-Moragues H, et al.* Whole-blood viscosity increases significantly in small arteries and capillaries in hemodiafiltration. Does acute hemorheological change trigger cardiovascular risk events in hemodialysis patient? *Hemodial Int* 2010;14:433–40. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00496.x.
13. *Kirsch AH, Lyko R, Nilsson L-G, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al.* Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–72. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
14. *Krediet R, Zuyderhoudt F, Boeschoten E, Arisz L.* Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 1986;42:133–140.
15. *Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al.* Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients – a Randomized Controlled Clinical Trial. *PloS One* 2017;12:e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
16. *Mathur V, Lindberg J, Germain M et al.* A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1410–19. doi: 10.2215/CJN.00100110.
17. *Simonsen E, Komenda P, Lerner B et al.* Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017;70:638–55. Doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.018.
18. *Aoike I.* Clinical significance of protein adsorbable membranes—long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:v13–9. doi: 10.1093/ndt/gfm295.
19. *Florens N, Juillard L.* Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii48–52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
20. *Kolesnyk M, Likunova L., Seleznova T., Maistrenko T.* Vartist likuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V stadii iz zastosuvanniam metodiv dializnoi nyrkovoi zamisnoi terapii v Ukraini. *Ukr. Zhurnal nefrolohii ta dializu*.2019.4(64):4-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01 [In Ukrainian].
21. Systema publichnykh zakupivel Prozorro (Internet). Ukraine, 2019. Available from: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2019-09-20-000247-c>[In Ukrainian].