

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПОСТДИЛЮЦИОННОЙ ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ И ПРЕПАРАТОВ КЕТОАНАЛОГОВ АМИНОКИСЛОТ

В КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель исследования. Определить эффективность использования постоянной терапии постдилуционной онлайн-гемодиализации в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов с адекватным уровнем потребления основных нутриентов. Пациенты и методы. Обследовано 645 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $58,8 \pm 6,9$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $6,9 \pm 2,1$ лет. Всем пациентам проведена комплексная оценка нутриционного статуса. Определялся уровень лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови. Пациенты с признаками белково-энергетической недостаточности (БЭН) были разделены на три группы в зависимости от метода коррекции БЭН. **Результаты.** В ходе проведенного исследования продемонстрирована эффективность использования комбинированной терапии постдилуционной онлайн-гемодиализации на постоянной основе и препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции БЭН у гемодиализных пациентов. **Заключение.** Комбинированную терапию постдилуционной онлайн-гемодиализацией и кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, гемодиализ, постдилуционная онлайн-гемодиализация, кетоаналоги аминокислот.

A.A. YAKOVENKO

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFICIENCY OF POST-DILUTION ONLINE HEMODIAFILTRATION THERAPY IN COMBINATION WITH KETOANALOGUES OF AMINO ACID IN THE CORRECTION OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Purpose of the study. Evaluate the efficiency of permanent post-dilution online hemodiafiltration therapy in combination with the prescription of keto analogues of amino acid at a dose of 0,2 g/kg of ideal body weight/day to correct protein-energy malnutrition in hemodialysis patients with adequate intake of essential nutrients. **Patients and methods.** A total of 645 patients with terminal renal failure received programmed hemodialysis, of which there were 300 men and 345 women aged $58,8 \pm 6,9$ years. All patients received treatment with programmed GD for $6,9 \pm 2,1$ years. All patients underwent a comprehensive assessment of nutritional status. The level of leptin and interleukin-6 serum was determined. Patients with signs of protein-energy malnutrition (PEM) were divided into three groups, depending on the method of PEM correction. **Results.** The study showed the efficiency of postdilution online hemodiafiltration therapy on an ongoing basis in combination with keto-analogues of amino acids at a dose of 0,2 g/kg of ideal body weight/day for correction of PEM in hemodialysis patients. **Conclusion.** The post-dilution online hemodiafiltration therapy combined with keto-analogues of amino acid at a dose of 0.2 g/kg of ideal body weight/day can be considered one of the pathogenetically grounded methods for correcting PEM in patients receiving programmed hemodialysis with adequate intake of essential nutrients

Keywords: protein-energy malnutrition, hemodialysis, post-dilution online hemodiafiltration, ketoanalogues of amino acids.

ВВЕДЕНИЕ

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является одним из грозных осложнений терапии программным гемодиализом (ГД) [1]. У 18–75% пациентов, получающих лечение программным ГД, регистрируются признаки БЭН [2]. Наличие признаков БЭН является независимым прогностическим фактором, значительно увеличивающим заболеваемость и смертность у гемодиализных пациентов [3]. В настоящем одним из основных методов коррекции БЭН у данной когорты пациентов является изменение обычного рациона пациента за счет увеличения дозы потребления пищевого белка с 1,1 до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки [4]. Однако при этом отмечается увеличение продукции азотистых метаболитов, выраженности метаболического ацидоза и гиперфосфатемии, что значительно ухудшает состояние фосфорно-кальциевого обмена и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, а также требует увеличения времени самой гемодиализной терапии [4]. Также с целью коррекции БЭН у гемодиализных больных используют препараты, обладающие анаболическими свойствами: андрогены, рекомбинантный гормон роста человека, инсулиноподобный фактор роста-1 человека [5, 6]. К недостаткам данного способа коррекции БЭН можно отнести значимое увеличение риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений из-за возникающих грубых изменений липидного спектра, развитие тяжелого повреждения гепатоцитов, а у мужчин – рост маркеров повреждения ткани предстательной железы. Использование препаратов пептидного гормона грелина, который способствует нарастанию массы скелетной мускулатуры за счет значимого увеличения аппетита, стимуляции секреции гормона роста и подавления продукции лептина в широкой клинической практике затруднительно из-за короткого периода полувыведения и необходимости частого парентерального введения препарата, а также его высокой стоимости [7]. В связи с чем разработка простого и вместе с тем эффективного метода коррекции БЭН остается актуальной проблемой практического здравоохранения. Одним из наиболее перспективных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, следует считать перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиофильтрации с обязательным контролем потребления пищевого белка (1,1 г белка/кг идеальной массы тела/сутки) и добавлением к терапии препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки.

Цель исследования: Определить эффективность использования постоянной терапии постдилюционной онлайн-гемодиофильтрации в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов с адекватным уровнем потребления основных нутриентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 645 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $58,8 \pm 6,9$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $6,9 \pm 2,1$ лет. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,2–2,0 м². Сеансы диализа проводили три раза в неделю по 4–5,5 часов. В исследовании у всех пациентов проводилась оценка нутриционного статуса с целью выявления БЭН. Нутриционный статус оценивали с помощью MIS (Malnutrition Inflammation Score) и учетной формы № 003/У (приказ Минздрава России от 05.08.2003 №330 (ред. от 24.11.2016) «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»). У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [4], адекватное потребление пищевого белка – 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки, энергетическую ценность суточного рациона – 30–35 ккал/кг идеальной массы тела/сутки. Для оценки компонентного состава тела использовали два метода:

- калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д Твес с расчетом жировой массы тела, считая нормальным содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела (ОМТ); окружности мышц плеча (ОМП), считая нормальной окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин;
- биоимпедансометрию с использованием 8-точечного тетраполярного мультисекционного биоимпедансометра InBody.

Определение уровня лептина сыворотки крови проводили при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон референсных значений уровня лептина сыворотки крови составлял для мужчин – 2–5,6 нг/мл, для женщин – 3,7–11,1 нг/мл. Определение уровня интерлейкина-6 проводили с помощью Human 8-plex A panel (171-A11080) фирмы Bio-rad, США, методом, основанным на селективном связывании определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител. Диапазон референсных значений уровня интерлейкина-6 составил менее 7,0 пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического

отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили в два этапа. 1-й этап. На основании результатов анализа пищевых дневников было выявлено, что среди 645 обследуемых – 625 (97%) пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов и 20 (3%) пациентов с неадекватным потреблением основных нутриентов. Последние были исключены из дальнейшего исследования. По результатам оценки нутриционного статуса, по данным MIS, у 308 (49%) пациентов были выявлены признаки БЭН. Пациенты без признаков БЭН также были исключены из дальнейшего исследования. 2-й этап. Из 308 пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов в сочетании с документированной БЭН при помощи метода Монте-Карло случайным образом отобрали 150 человек, которых распределили на три группы:

- 1-я группа пациентов (группа гемодиализации) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с сохранением обычного рациона (содержание пищевого белка 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки).
- 2-я группа пациентов (группа гемодиализации и усиленного питания) была переведена с лечения

классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с увеличением потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки.

- 3-я группа пациентов (группа гемодиализации и кетоаналогов аминокислот) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную гемодиализацию на постоянной основе с добавлением к обычному рациону (содержание пищевого белка 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки.

При сравнительном анализе групп пациентов по возрасту, длительности заместительной почечной терапии программным ГД, уровню лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также уровню основных лабораторных и инструментальных показателей нутриционного статуса на момент начала исследования статистически значимых различий выявлено не было. В каждой группе отмечалась умеренная гиперлептинемия, повышенный уровень интерлейкина-6, а также незначительно выраженный метаболический ацидоз.

За пациентами осуществляли динамический контроль и через 6 и 12 месяцев повторно оценивались основные показатели нутриционного статуса (лабораторные и инструментальные признаки БЭН), уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также традиционные клинико-лабораторные показатели.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 1-й группы представлена в *таблице 1*.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 2-й группы представлена в *таблице 2*.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также показателей

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 1 группы

Показатели	До начала исследования (N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,5 ± 2,1	10,9 ± 1,8	9,6 ± 1,4	0,128	<0,001	<0,001
Интерлейкин – 6, пг/мл	8,4 ± 0,8	8,1 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0,037	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	65,6 ± 4,7	63,9 ± 3,5	61,8 ± 3,2	0,042	<0,001	0,002
Трансферрин, г/л	1,89 ± 0,25	1,84 ± 0,28	1,73 ± 0,23	0,430	<0,001	0,034
Альбумин, г/л	36,1 ± 0,5	34,6 ± 0,7	33,1 ± 0,4	<0,001	<0,001	<0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,96 ± 0,11	1,92 ± 0,17	1,87 ± 0,14	0,165	0,111	0,334
pH	7,35 ± 0,10	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,20	0,618	0,999	0,752
Индекс Массы Тела, кг/м ²	24,3 ± 2,1	23,9 ± 2,7	24,1 ± 1,9	0,410	0,618	0,147
ОМП по данным калиперометрии, см	21,9 ± 1,6	21,6 ± 1,9	21,1 ± 1,5	0,395	0,011	0,669
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	33,1 ± 3,2	32,9 ± 2,7	30,4 ± 2,9	0,736	<0,001	<0,001

нутриционного статуса у пациентов 3-й группы представлена в *таблице 3*.

После завершения исследования был проведен сравнительный анализ основных показателей нутриционного статуса, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также основных лабораторных показателей всех групп участвующих в исследовании с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования представлена в *таблице 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент не вызывает сомнения мультифакторный генез БЭН у пациентов на программном ГД с адекватным потреблением основных нутриентов. К основным патогенетическим звеньям развития БЭН

у данной когорты пациентов можно отнести следующее: потерю белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат; недостаточную адекватность диализа, способствующую снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза; повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками, в том числе лептина; признаки хронического воспаления [8]. В связи с мультифакторностью патогенеза БЭН у гемодиализных больных подход к коррекции БЭН должен включать в себе влияние на максимальное количество патогенетических звеньев ее развития. В данной работе показано, что перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализации с целью коррекции БЭН значительно снижает уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, что ведет к уменьшению гидролиза белка и расщепления мышечного белка путем активации

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 2 группы

Показатели	До начала исследования (N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,2 ± 2,1	10,0 ± 1,9	9,2 ± 1,6	0,026	<0,001	0,024
Интерлейкин – 6, пг/мл	8,8 ± 0,7	8,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	0,016	<0,001	0,028
Общий белок, г/л	65,2 ± 5,6	67,5 ± 4,1	67,9 ± 5,7	0,021	0,018	0,688
Трансферрин, г/л	1,91 ± 0,31	1,98 ± 0,22	2,09 ± 0,27	0,195	0,002	0,027
Альбумин, г/л	35,8 ± 0,6	37,1 ± 0,5	37,3 ± 0,8	<0,001	<0,001	0,137
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,08 ± 0,09	2,13 ± 0,11	2,19 ± 0,12	0,014	0,020	0,029
pH	7,34 ± 0,10	7,33 ± 0,10	7,32 ± 0,20	0,803	0,052	0,999
Индекс Массы Тела, кг/м ²	23,7 ± 2,8	24,2 ± 2,6	24,8 ± 2,7	0,357	0,048	0,260
ОМП по данным калиперометрии, см	22,1 ± 1,4	22,7 ± 1,5	23,1 ± 1,6	0,041	0,0012	0,200
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	32,2 ± 1,8	33,7 ± 2,3	33,9 ± 2,2	<0,001	<0,001	0,657


Таблица 3. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 3 группы

Показатели	До начала исследования (N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,6 ± 1,8	10,5 ± 2,1	9,3 ± 1,4	0,028	<0,001	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	8,3 ± 0,9	7,9 ± 0,7	7,2 ± 0,6	0,042	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	64,9 ± 4,4	66,8 ± 4,1	71,9 ± 3,8	0,027	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	1,94 ± 0,28	2,09 ± 0,31	2,35 ± 0,34	0,011	<0,001	<0,001
Альбумин, г/л	35,7 ± 0,9	38,1 ± 1,1	42,3 ± 1,3	<0,001	<0,001	<0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,95 ± 0,18	1,89 ± 0,11	1,78 ± 0,16	<0,001	<0,001	<0,001
pH	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,21	7,36 ± 0,12	0,761	0,367	<0,001
Индекс Массы Тела, кг/м ²	23,9 ± 3,1	24,2 ± 3,4	24,4 ± 3,5	0,148	0,263	0,712
ОМП по данным калиперометрии, см	21,8 ± 2,1	22,7 ± 2,3	23,7 ± 2,4	<0,001	<0,001	0,035
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	31,9 ± 2,8	33,2 ± 3,1	36,7 ± 3,3	0,03	<0,001	<0,001

Таблица 4. Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования

Показатели	1 группа (N = 50)	2 группа (N = 50)	3 группа (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	9,6 ± 1,4	9,2 ± 1,6	9,3 ± 1,4	0,458	0,542	0,634
Интерлейкин – 6, пг/мл	7,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	7,2 ± 0,6	0,569	0,363	0,565
Общий белок, г/л	61,8 ± 3,2	67,9 ± 5,7	71,9 ± 3,8	<0,001	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	1,73 ± 0,23	2,09 ± 0,27	2,35 ± 0,34	<0,001	<0,001	0,035
Альбумин, г/л	33,1 ± 0,4	37,3 ± 0,8	42,3 ± 1,3	<0,001	<0,001	0,018
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,87 ± 0,14	2,13 ± 0,12	1,78 ± 0,16	<0,001	0,048	<0,001
pH	7,35 ± 0,20	7,32 ± 0,20	7,36 ± 0,12	<0,001	0,037	<0,001
Индекс Массы Тела, кг/м ²	24,1 ± 1,9	24,8 ± 2,7	24,4 ± 3,5	0,364	0,448	0,738
ОМП по данным калиперометрии, см	21,1 ± 1,5	23,1 ± 1,6	23,7 ± 2,4	<0,001	<0,001	0,044
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	30,4 ± 2,9	33,9 ± 2,2	36,7 ± 3,3	<0,001	<0,001	<0,001

ядерного фактора транскрипции-kB (NF-kB) или ubiquitin-proteasome proteolytic system, что, в свою очередь, ведет к значительному увеличению массы скелетной мускулатуры, нормализации показателей белкового обмена и в конечном итоге уменьшению выраженности БЭН [9]. Данный эффект постдилюционной онлайн-гемодиализации достигается за счет высокой скорости ультрафильтрации, повышенного размера пор диализной мембраны, ее толщины и способности к адсорбции протеинов плазмы крови [10]. Также в ряде работ показана возможность постдилюционной онлайн-гемодиализации значительно снижать выраженность окислительного стресса, уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, улучшать контроль анемии, что, в свою очередь, также способствует коррекции БЭН. К основным клиническим недостаткам постдилюционной онлайн-гемодиализации относят повышенную потерю в диализат альбумина, аминокислот, витамин, что значительно ухудшает нутриционный статус пациента и ведет к усугублению выраженности БЭН [11]. В связи с этим добавление в рацион пациента с адекватным уровнем потребления основных нутриентов (белок 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки позво-

ляет полностью нивелировать потерю белка и аминокислот в диализат при проведении постдилюционной онлайн-гемодиализации, не приводя при этом к усилению выраженности гиперфосфатемии и метаболического ацидоза, как это происходит при увеличении потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки за счет обычного рациона. Также усиление потребления белка за счет кетоаналогов аминокислот, а не за счет обычного рациона (пищевого белка) ведет к более значимому снижению выраженности гипоальбуминемии за счет более высокой биологической доступности кетоаналогов аминокислот, а также за счет нахождения в препаратах их содержащих сбалансированного состава всех незаменимых и заменимых аминокислот. Таким образом, комбинированную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализацией и кетоаналогами аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18 (3): 254-262.
2. Sabatino A, Regolisti G, Karupiah T et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 663-671.
3. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*, 2017, 9 (4): E399.
4. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 2): 45-87.
5. Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 271-279.
6. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS et al. A large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 4095-4103.
7. Collden G, Tschop MH, Muller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E798.
8. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 391-398.
9. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*, 2014, 105: 12-21.
10. Nube MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (3): 548-555.
11. Vega A, Quiroga B, Abad S et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (3): 267-271.