

КЛИНИЧЕСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА УРЕМИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Земченков А.Ю.

Северо-Западный медицинский университет
им. И.И.Мечникова

СПб Городской нефрологический центр

Санкт-Петербург, 27 мая 2022

Карбамилирование

«мочевина – нетоксичный продукт»

Johnson et al.(1972) Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. Mayo Clin. Proc.47, 21–29

введение в диализирующий раствор мочевины
(острый эксперимент у 3 диализных пациентов)

50 ммоль/л в крови – «нетоксично»

60 ммоль/л – «легкая сонливость»

100 ммоль/л – «умеренная симптоматика»



Карбамилирование

«мочевина нетоксичный продукт»



Johnson et al.(1972) Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. Mayo Clin. Proc.47, 21–29

- нарушение кишечного эпителиального барьера с проникновением бактериальных токсинов в кровь
- карбамилирование белков с нарушением их структуры и функции
- карбамилирование липидов низкой плотности и прогрессирование атеросклероза
- почечный фиброз из-за карбамилирования альбумина
- анемия из-за карбамилирования ЭПО



Уремические токсины - 2022



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

Solutes in database	130
Solutes by class	67 (51.54%); Water-soluble 33 (25.38%); Protein-bound 30 (23.08%); Middle molecule
Protein-bound solutes above/below 500 Dalton	25 (75.76%); Below 500 Dalton 8 (24.24%); Above 500 Dalton
Total study count	442
CN study count	172 (1.32 per solute)
CU study count	270 (2.08 per solute)
Pathological associations count	75 (0.58 per solute)
Pathological associations	31 (41.33%); Cardiovascular 13 (17.33%); Nephrologic 7 (9.33%); Neurologic and CNS 5 (6.67%); Oncologic 4 (5.33%); Immunologic

Name	β-2-Microglobulin
Molecular weight	11818
Group	Peptide
Class	Middle molecule
Added	16.09.2009
Reference	Pubmed: 12675874
Submitted by	Vanholder
Reviewed by	Abou Deif
NORMAL CONCENTRATIONS (CN)	
Date	Mean (+/-SD) (low Range - high Range)
05.07.2001	1.17 (+/-0.40) mg/L
03.01.2007	(1.10-2.40) mg/L
08.03.2011	1.90 (+/-0.60) mg/L
Grand mean	1.50 (+/-0.50) (1.10-2.40) mg/L
ANOVA	F(1,45) = 24.87, p=0.00: Significant difference
Dispersion	L:1.10, M:1.50, H:2.40 : A - (Minimal scatter:



Уремические токсины - 2022

= 2019 ☹️



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

Solutes in database	130
Solutes by class	67 (51.54%); Water-soluble 33 (25.38%); Protein-bound 30 (23.08%); Middle molecule
Protein-bound solutes above/below 500 Dalton	25 (75.76%); Below 500 Dalton 8 (24.24%); Above 500 Dalton
Total study count	442
CN study count	172 (1.32 per solute)
CU study count	270 (2.08 per solute)
Pathological associations count	75 (0.58 per solute)
Pathological associations	31 (41.33%); Cardiovascular 13 (17.33%); Nephrologic 7 (9.33%); Neurologic and CNS 5 (6.67%); Oncologic 4 (5.33%); Immunologic

Name	β-2-Microglobulin
Molecular weight	11818
Group	Peptide
Class	Middle molecule
Added	16.09.2009
Reference	Pubmed: 12675874
Submitted by	Vanholder
Reviewed by	Abou Deif
NORMAL CONCENTRATIONS (CN)	
Date	Mean (+/-SD) (low Range - high Range)
05.07.2001	1.17 (+/-0.40) mg/L
03.01.2007	(1.10-2.40) mg/L
08.03.2011	1.90 (+/-0.60) mg/L
Grand mean	1.50 (+/-0.50) (1.10-2.40) mg/L
ANOVA	F(1,45) = 24.87, p=0.00: Significant difference
Dispersion	L:1.10, M:1.50, H:2.40 : A - (Minimal scatter:



<http://www.uremic-toxins.org>
доступ 27.05.22

Small Compounds	Water-Soluble	Protein Bound Compounds	Middle Molecules
Guanidine compounds		AGEs	Adrenomedullin
-Guanidinosuccinic acid		AOPPs	Adiponectin
-Methylguanidine		CMPP	Angiogenin
-Guanidine		Cresols	Atrial natriuretic peptide
-Creatine		-P-cresyl sulfate	β_2 -microglobulin
-Guanidino acetic acid		-P-cresyl glucuronide	β -endorphin
- γ -Guanidino butyric acid		Hippurates	β -lipotropin
-ADMA		-Hippuric acid	Cholecystokinin
-SDMA		-P-hydroxy hippuric acid	Complement factor D
Oxalate		-O-hydroxy hippuric acid	Complement factor Ba
Phenylacetylglutamate		Homocysteine	Cystatin C
Methylamines		Indoles	Interleukin-1 β
-(Mono)methylamine		-Indoxyl sulfate	Interleukin-18
-Dimethylamine		-Indoxyl glucuronide	Interleukin-6
-Trimethylamine		-Kynurenine	Tumor Necrosis Factor- α
-Trimethylamine-N-Oxide		-Kynurenic acid	Interleukin-8
Sulfuric compounds		Phenols	Interleukin-10
-Lanthionine		-Phenyl sulfate	Endothelin
Myoinositol		-Phenyl acetic acid	FGF-23
2PY		Quinolinic acid	Ghrelin
Polyamines			Glomerulopressin
-Acrolein			Immunoglobulin light chains
-Putrescine			Lipids and lipoproteins
-Spermine			Leptin
-Spermidine			MCSF
Urea			Methionine-enkephalin
Carbamylated compounds			Neuropeptide Y
Cyanate			Orexin A
Ammonia			Parathyroid hormone
Uric acid			Pentraxin-3
Xanthine			Peptide YY
Hypoxanthine			Prolactin
			Resistin
			Retinol Binding Protein
			Visfatin

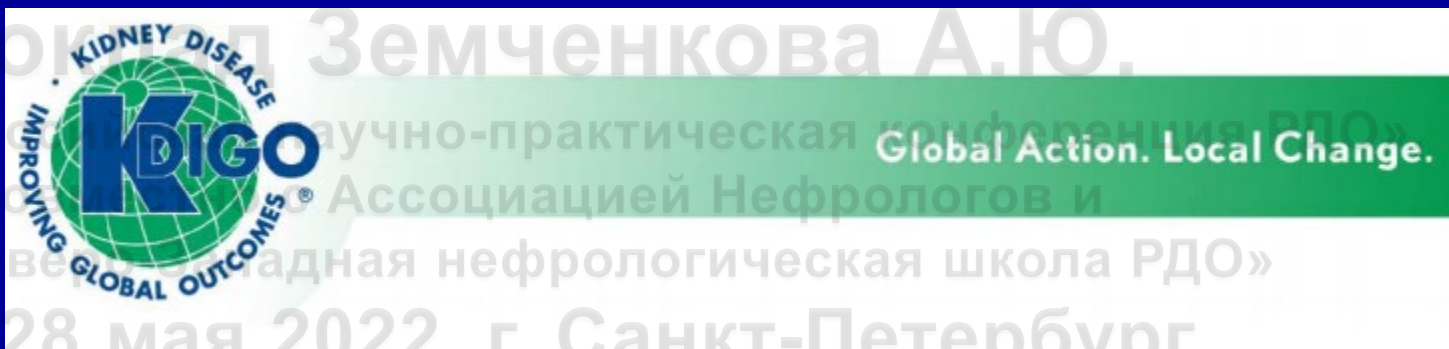
16

28

35



Темы согласительной конференции KDIGO-18



- **Group 1:** Выбор начальной модальности диализа
- **Group 2:** Выбор времени старта и подготовка к старту
- **Group 3:** Подготовка диализного доступа
- **Group 4:** Оптимальная адекватность диализа и контроль симптомов



Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



OPEN

Christopher T. Chan¹, Peter J. Blankestijn², Laura M. Dember³, Maurizio Gallieni⁴, David C.H. Harris⁵, Charmaine E. Lok¹, Rajnish Mehrotra⁶, Paul E. Stevens⁷, Angela Yee-Moon Wang⁸, Michael Cheung⁹, David C. Wheeler¹⁰, Wolfgang C. Winkelmayer¹¹ and Carol A. Pollock⁵; for Conference Participants¹²

¹University Health Network, University of Toronto, Ontario, Canada; ²Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³Renal-Electrolyte and Hypertension Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁴Department of Clinical and Biomedical Sciences "Luigi Sacco", University of Milan, Milan, Italy; ⁵University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁶Division of Nephrology, Kidney Research Institute and Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁷Kent Kidney Care Centre, East Kent Hospitals, University NHS Foundation Trust, Canterbury, Kent, UK; ⁸Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁹KDIGO, Brussels, Belgium; ¹⁰University College London, London, UK; and ¹¹Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA



Chan CT et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Jul;96(1):37-47. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.017.



ISSN 1561-6274. Нефрология. 2019. Том 23. №2

ISSN 1561-6274. Nephrology. 2019. Vol. 23. №2

© А.Ш. Румянцев, Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, 2019

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 (035.3)

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

For citation: Rumyantsev A.Sh., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 49-76 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

*А.Ш. Румянцев^{1,2}, Г.А. Земченков^{*3}, А.Б. Сабодаш^{3,4}*

К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГЕМОДИАЛИЗУ

¹ Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, ² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³ ББраун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, ⁴ кафедра нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия



Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76.



«Новые» физиологические индексы

- гипертрофия левого желудочка
- толщина интимы-медии каротидной артерии
- вариабельность ритма
- частота эпизодов желудочковой аритмии

Perl J et al. The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy – Moving beyond Small Solute Kinetics. Clin JASN. 2017;12(5):839-847.

- нарушение функции продольных волокон при сохраненной фракции выброса
- диастолическая дисфункция ЛЖ
- миокардиальный фиброз
- нарушение функции правого желудочка
- трактовка ↑ биомаркеров (в т.ч., тропонина)

53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016

Frank Flachskampf, Uppsala, Sweden

Non-invasive assessment of cardiac structure and function - what nephrologists must know

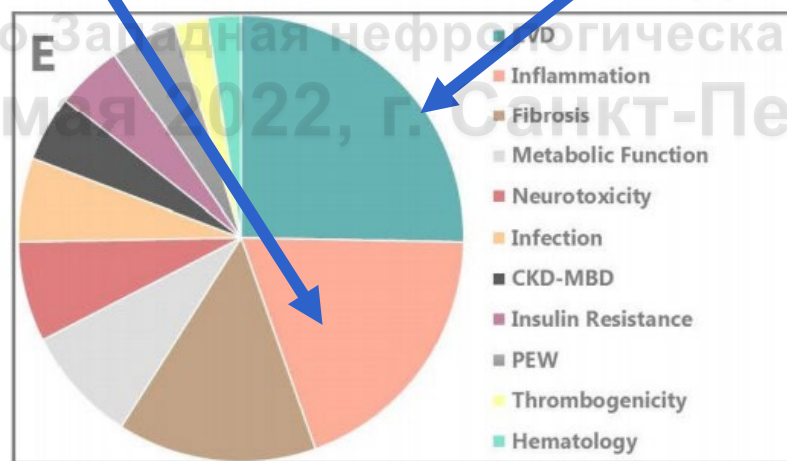
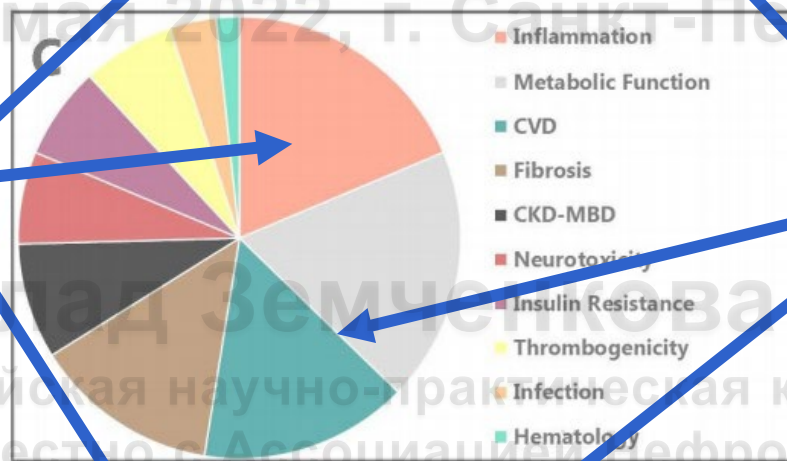
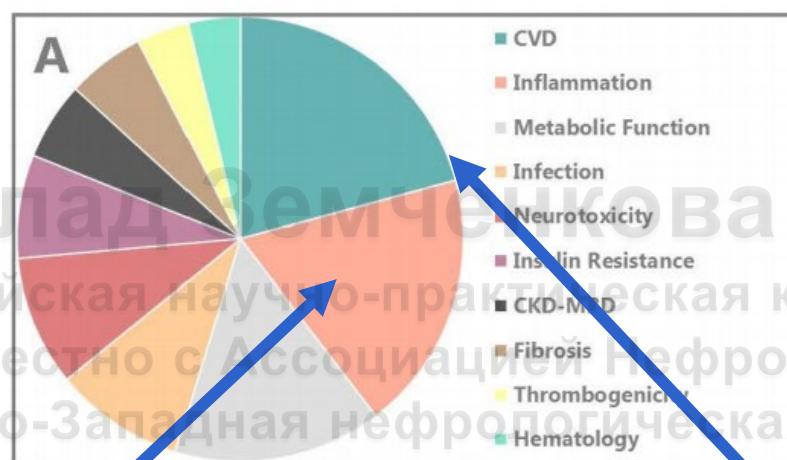


молекула	МВ, кДа	биологическая роль в физиологических условиях	кратность повышения при ХПН
цитокины			
интерлейкины IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНО- α	18-28	провоспалительная	2-5
белки			
растворимый рецептор ФНО -1 и -2	17-30	ограничивает активность ФНО- α	3-10
пентраксин-3	40	активация комплемента, активность макрофагов	2-7
UKL-40 (CHI3L1)	40	локальный воспалительный ответ	2-5
β -следовой протеин	26	активирует простаноиды	>35
фактор комплемента D	24	альтернативный путь	4-17
адипокины			
адипонектин	30	регуляция глюкозы и окисления жирных кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангиогенез и пролиферация эндотелия	3-6
лептин	16	регуляция аппетита и запасов энергии	3-4
факторы роста			
сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	34	пролиферация эндотелия, миграция и дифференциация	2
FGF-2	18	ангиогенез	5-20
FGF-23	32	обмен фосфатов	>200
гормоны и другие			
пролактин	23	разнообразная	2-4
конечные продукты гликирования	<1-70	неизвестна	2-20



Число ТОКСИНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ

хроническое
воспаление



малые
водорастворимые

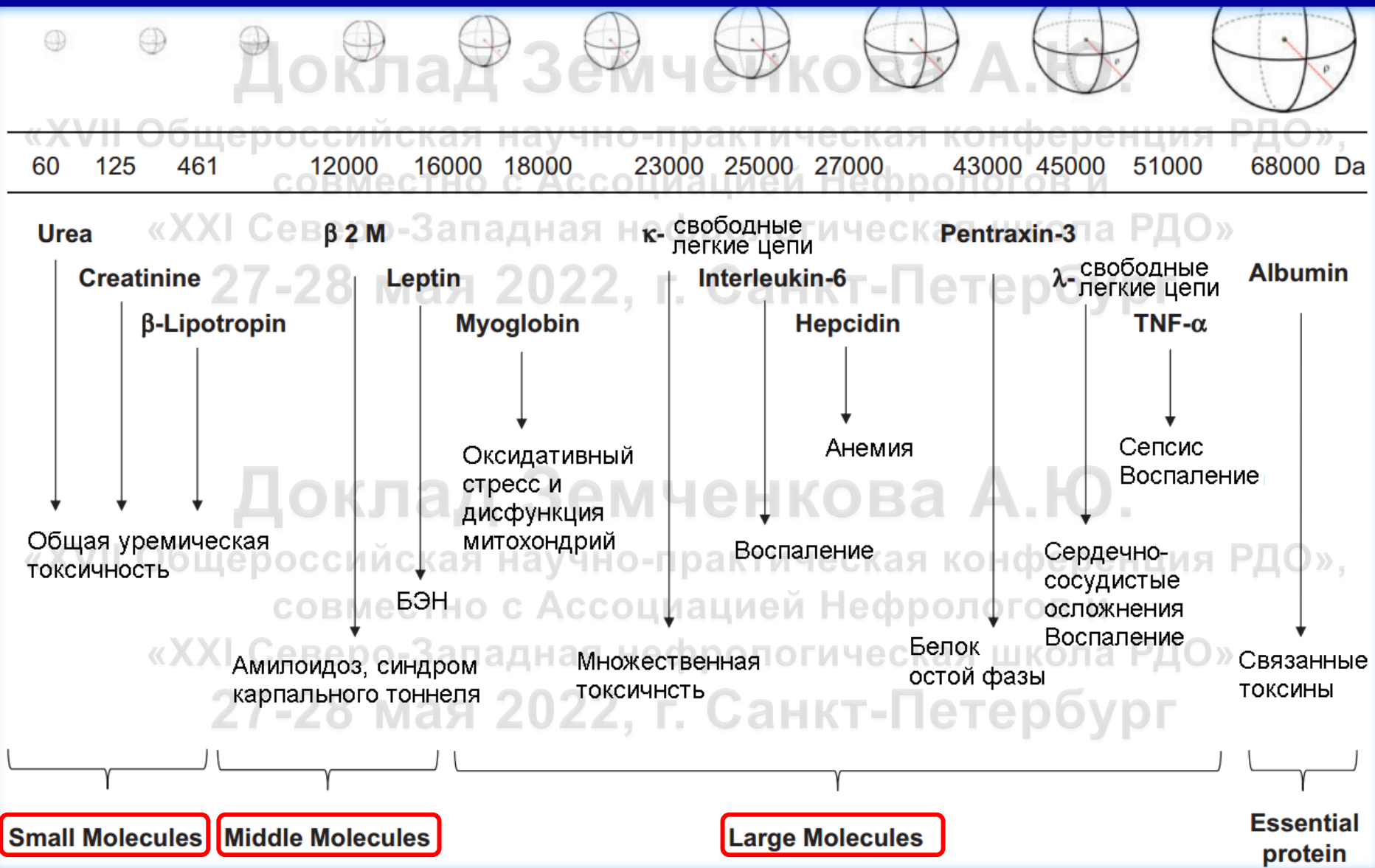
связанные с белками

средне-
молекулярные

сердечно-
сосудистые
осложнения



Уремические токсины сегодня



Патогенез диализной кардиопатии 2014



разрежение капилляров миокарда

Weiner DE et al. Improving clinical outcomes among HD patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):685-95

Патогенез диализной кардиопатии 2020



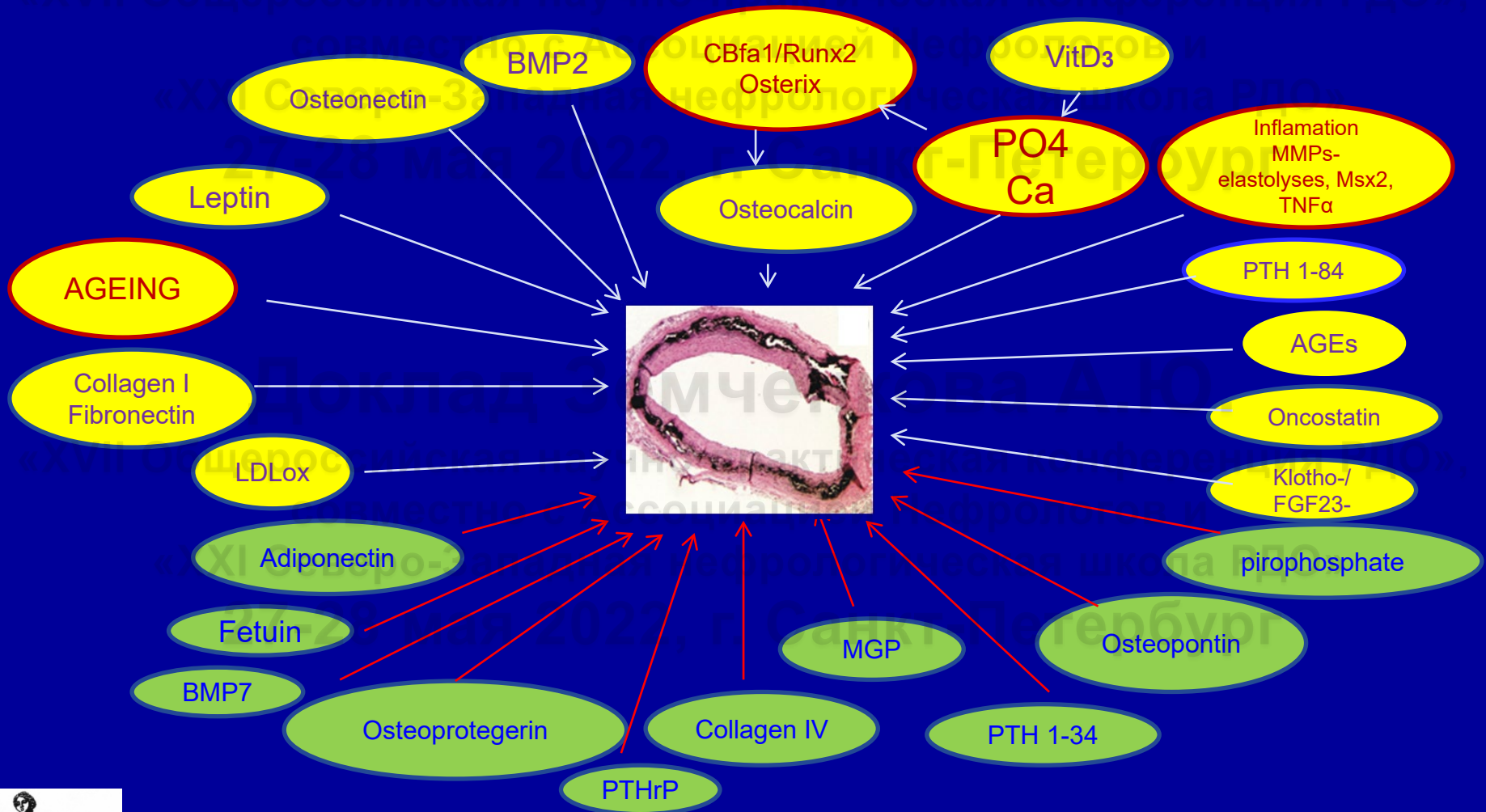
Weiner DE et al. Improving clinical outcomes among HD patients: a proposal for a **"volume first"** approach from the chief medical officers of US dialysis providers. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):685-95

с видеоизменением

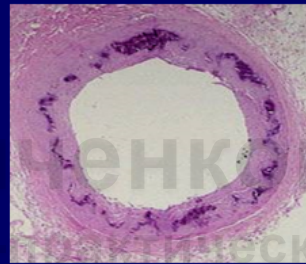
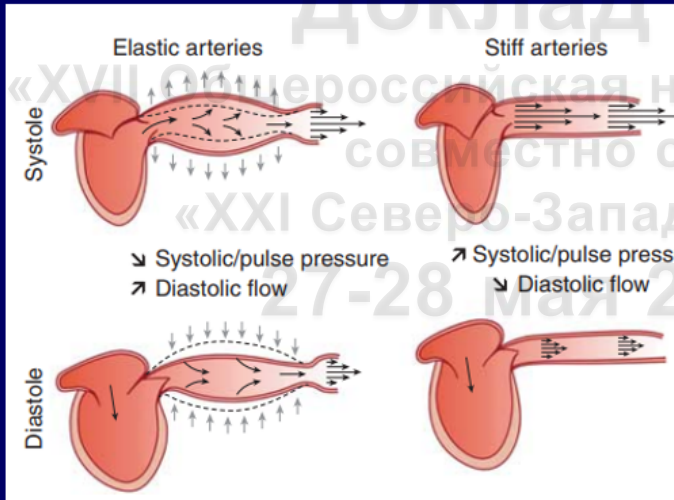


разрежение капилляров миокарда

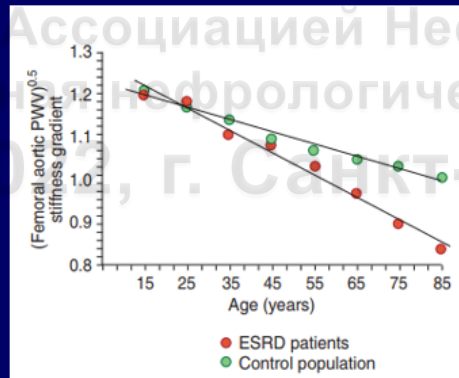
Индукторы (+) и ингибиторы (-) сосудистой кальцификации



утрата способности резистивных сосудов обеспечивать поддержание кровообращения в диастоле



кальцификация
медии



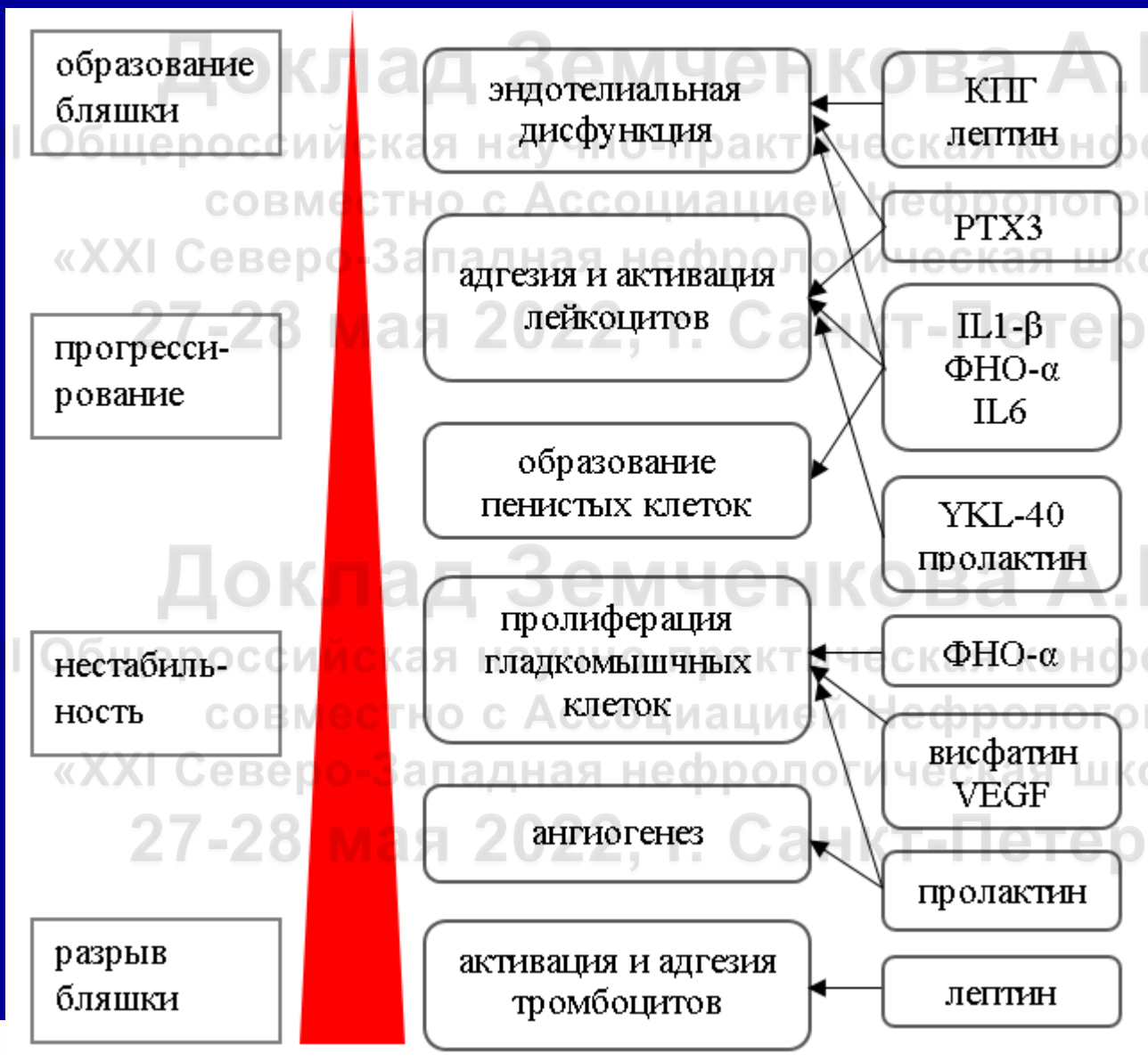
Briet M et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012;82(4):388-400

кальцификасия

(кальцифицирующая
артериопатия)



Уремические токсины в атерогенезе

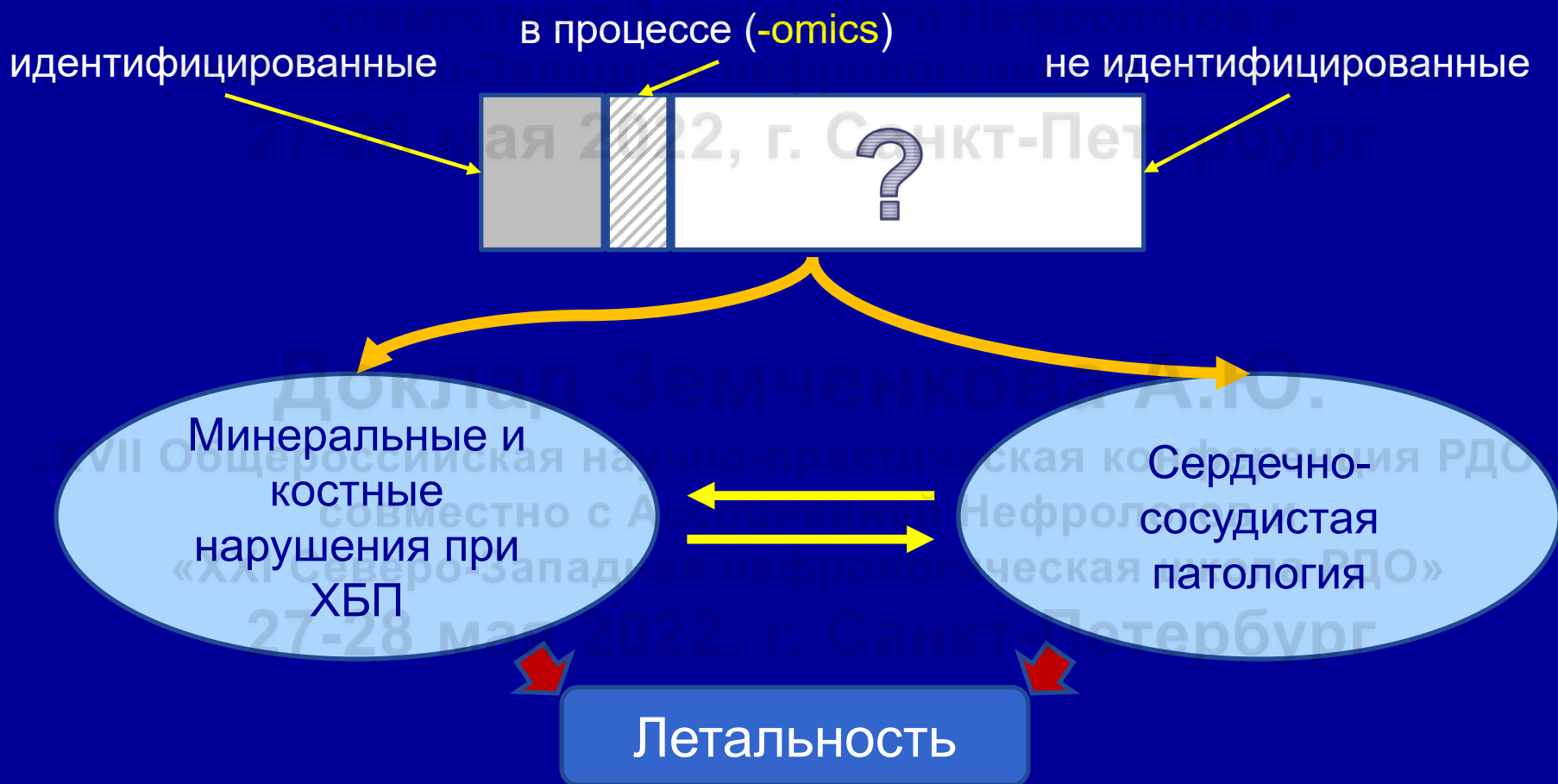


Механизмы уремической токсичности: акцент на сердечно-сосудистую патологию

- подавление нормальной активности лейкоцитов и снижение противомикробной защиты
- активация про-оксидантной активности лейкоцитов во взаимодействии лейкоцитов-эндотелий
- взаимодействие конечных продуктов гликирования (AGEs) с их рецепторами в тканях
- активация микровоспаления и прогрессирование атеросклероза
- инфильтрация макрофагов и моноцитов в зоны атеросклеротического поражения
- эндотелиальная дисфункция и жёсткость сосудов



Роль идентифицированных и ещё не идентифицированных токсинов



Уремические токсины: патологическое влияние крупных средних молекул (>15 кДа)

Wolley M et al. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules

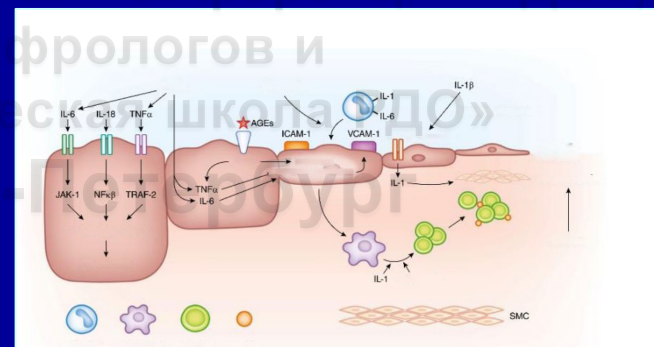
Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(5): 805–814.

➤ **Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания:**

ИЛ-1b, ФНО, РТХ3, ИЛ-18, пролактин, AGE, висфатин, бета-следовой белок, ИЛ-6

➤ **Структурное поражение сердца:**

FGF-2, FGF23



Kato S et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease.

Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;3(5):1526-33.

➤ **Иммунодефицит:**

Легкие цепи Ig, RBP4, FGF-23, α1-кислый гликопротеин

Stenvinkel P et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure.

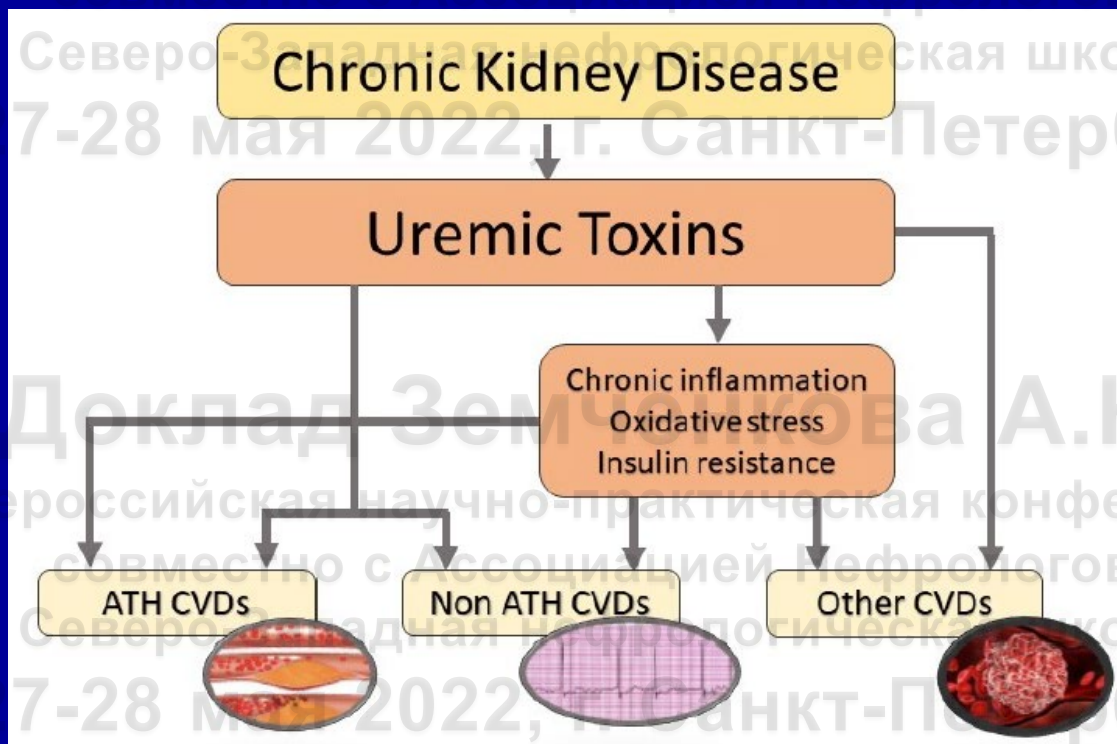
Kidney Int. 1999;55(5):1899-911.

➤ **Белково-энергетическая недостаточность:**

ИЛ-1b, ФНО, ИЛ-6



Уремические токсины и сердечно-сосудистая патология



El Chamieh C et al. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? *Toxins (Basel)*. 2022 Apr 14;14(4):280.

doi: 10.3390/toxins14040280.



Уремические токсины и сердечно-сосудистая патология

- инсульт или ИМ (фатальный / нет)
- госпитализация из-за немой ишемии, нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак, внутрисосудистого тромбоза, заболевания периферических артерий (PAD);
- чрескожные коронарные вмешательства или аортокоронарное шунтирование, сосудистая хирургия;
- ампутации и реваскуляризации при ИБС или PAD;
- Кроме того, PAD = история ампутации, ангиопластики или шунтирования нижних конечностей из-за дистальных ишемических поражений.
- внезапная сердечная смерть или смерть от сердечной недостаточности (без ИБС в анамнезе);
- госпитализация по поводу сердечной недостаточности (без ИБС в анамнезе),
- фиброз сердца;
- фибрилляции предсердий, другие нарушения ритма;
- ригидность артерий, гипертрофия кардиомиоцитов;
- кальцификации сосудов;
- пороки клапанов сердца.
- агрегация тромбоцитов;
- тромбообразование;
- эндотелиальная дисфункция;

не-атеросклеротические

другие



Уремические токсины и сердечно-сосудистая патология

- клеточные модели уремии

33 исследования:

PCR, IS, HA, IAA, CMPF, фосфаты, мочевины, TMAO

- экспериментальные модели на животных

39 исследований:

PCR, IS, HA, IAA, CMPF, фосфаты, мочевины, TMAO, Kynurenine

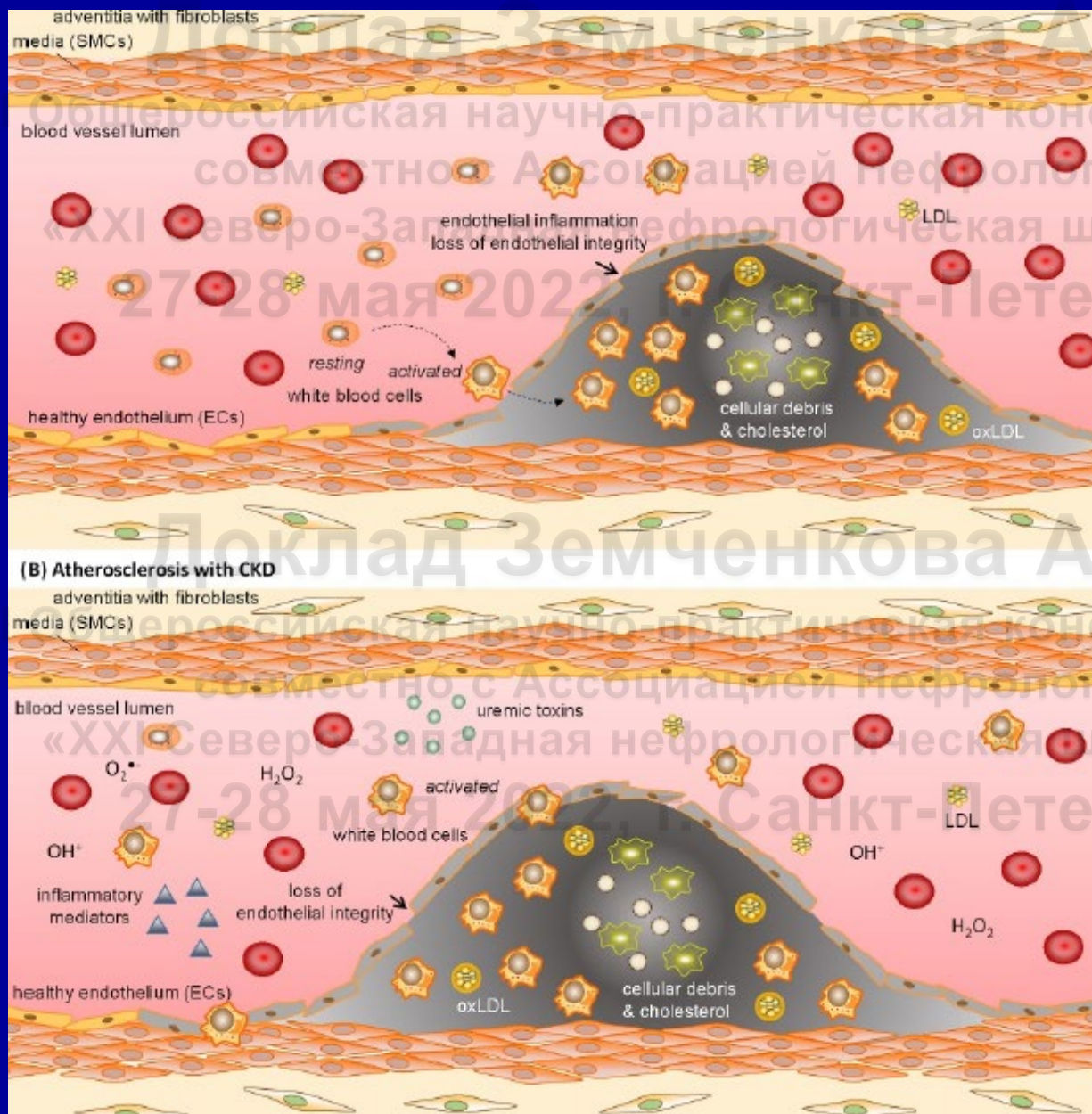
- наблюдательные исследования

62 исследования:

PCR, IS, HA, IAA, CMPF, фосфаты, мочевины, TMAO, Kynurenine



Уремические токсины и эндотелиальная дисфункция



Уремические токсины и эндотелиальная дисфункция

Доклад Земченкова А.Ю.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»,

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

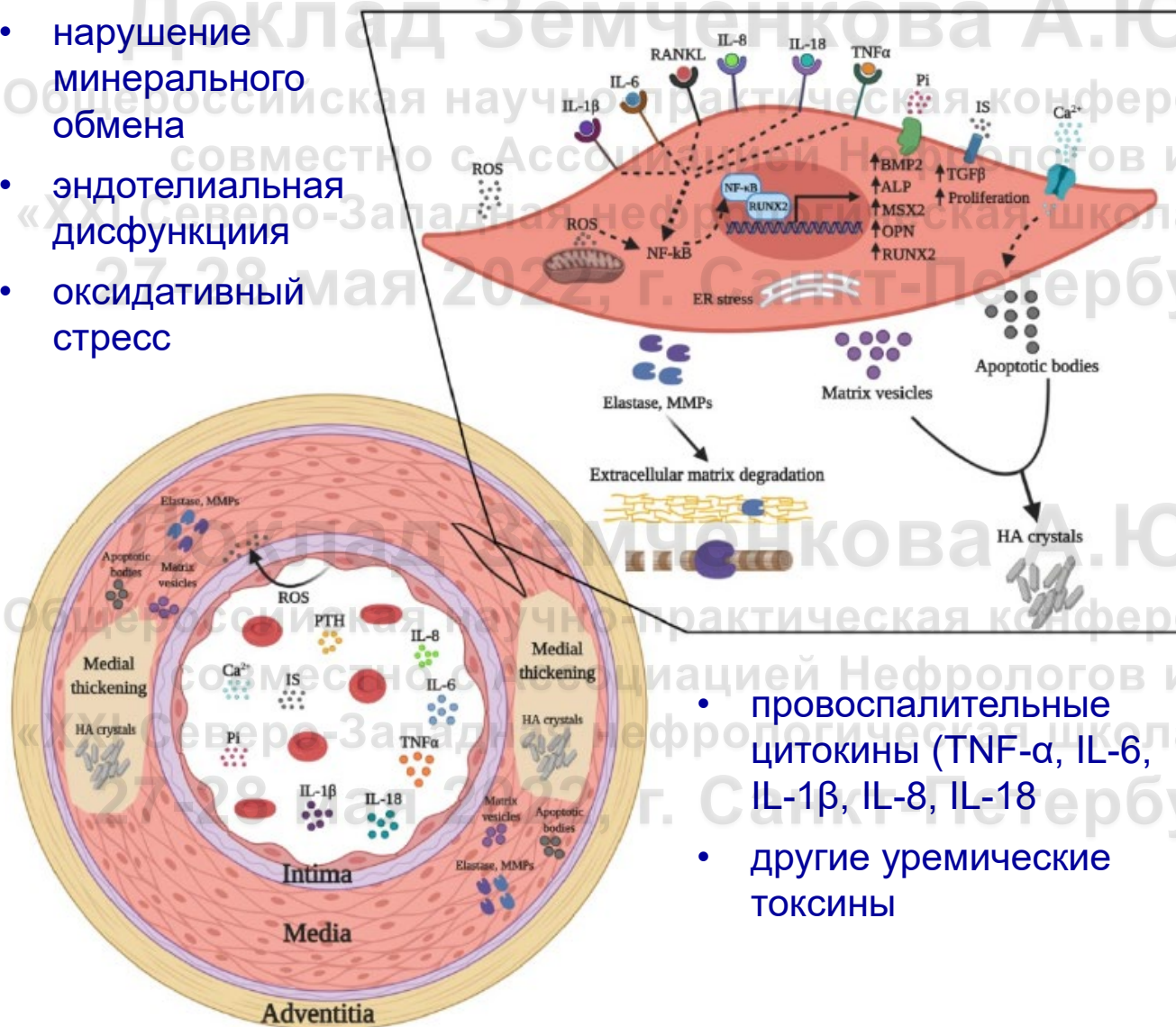
Toxin	Inflammation	Oxidative Stress	Cell Death	Migration/ Adhesion	Proliferation	Thrombosis
Indoxyl sulfate	+ [37-40]	+ [31,37-39,41,42]	+ [31,40,42,43]	+ [37,39,40]	- [31]	
Cyanate	+ [44,45]			+ [44]		+ [45]
cLDL	+ [46,47]		+ [47,48]	+ [46]		
AGE	+ [49]	+ [30,49,50]	+ [30]	+ [30,51]	- [51]	
p-Cresol/ p-cresyl sulfate	+ [52]	+ [30,31,52,53]	+ [30,31,54]	+ [30,52]	- [31]	
Phosphate		+ [55]	+ [55,56]			+ [57]
ADMA			+ [58]			
Uric acid		+ [59-61]	+ [60,61]			

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Уремические токсины и сосудистая кальцификация


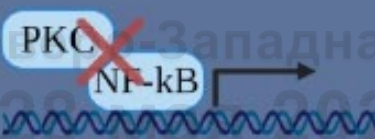



- нарушение минерального обмена
- эндотелиальная дисфункция
- оксидативный стресс



- провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-18)
- другие уремические токсины



Сосудистая кальцификация: меры противодействия

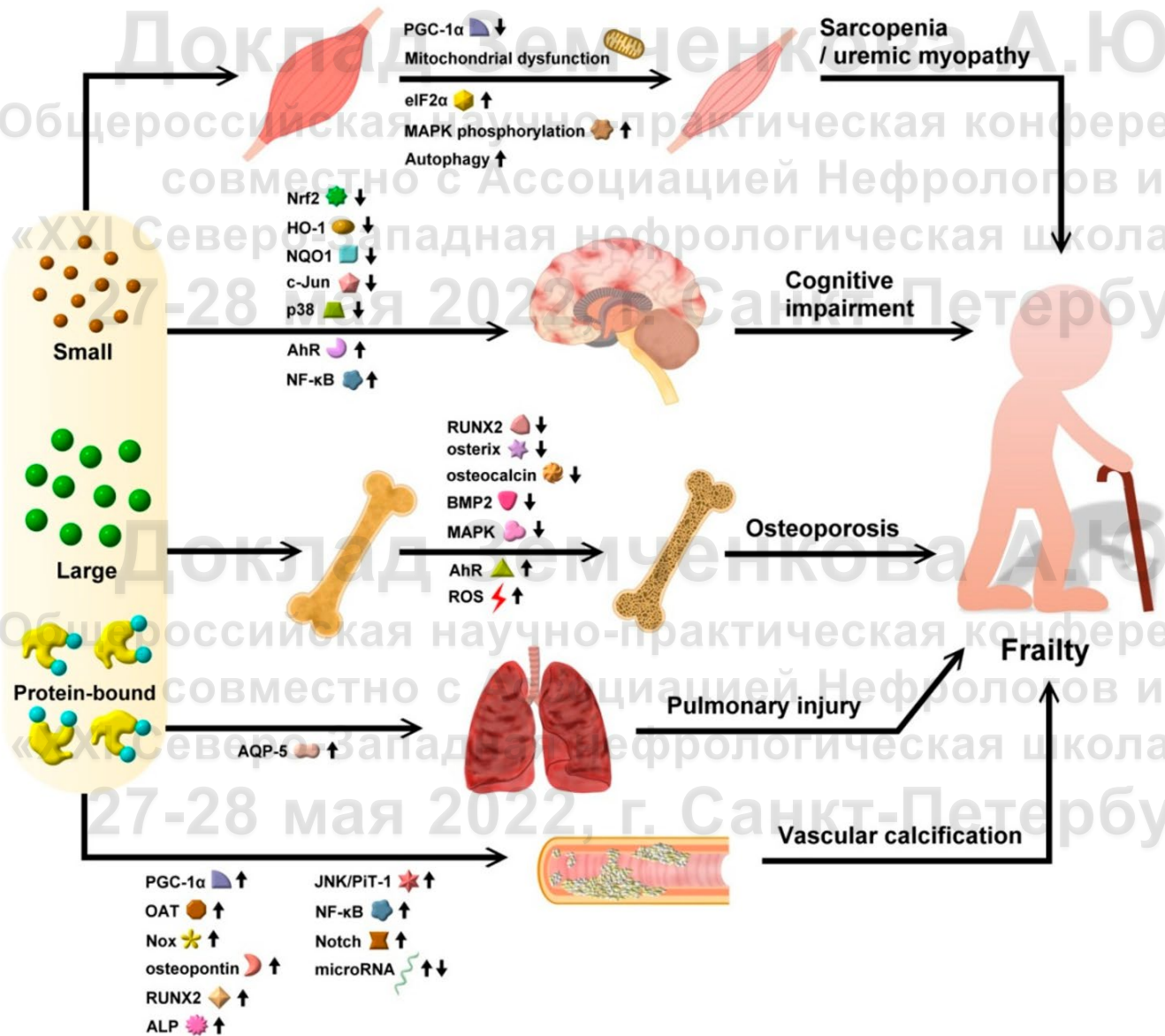
 <p>CKD-MBD TREATMENT</p>	 <p>ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT INTERVENTIONS</p>	 <p>REMOVAL OF UREMIC TOXINS</p>	 <p>MOLECULES SELECTIVELY INHIBITING VC</p>	 <p>PROMISING MOLECULES</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D • Non-calcium phosphate binders • Cinacalcet 	<ul style="list-style-type: none"> • Physical exercise • Resveratrol • Ketoanalogue supplementation • RAAS inhibitors • Statins • SGLT-2 inhibitors • Prebiotics • Probiotics 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiafiltration • Expanded dialysis with high retention onset membranes 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin K • Magnesium • Sodium Thiosulfate • Bisphosphonates • Myo-inositol hexaphosphate • Denosumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Puerarin • Sesamin • Astaxanthin • Mitoquinone • SBI-425



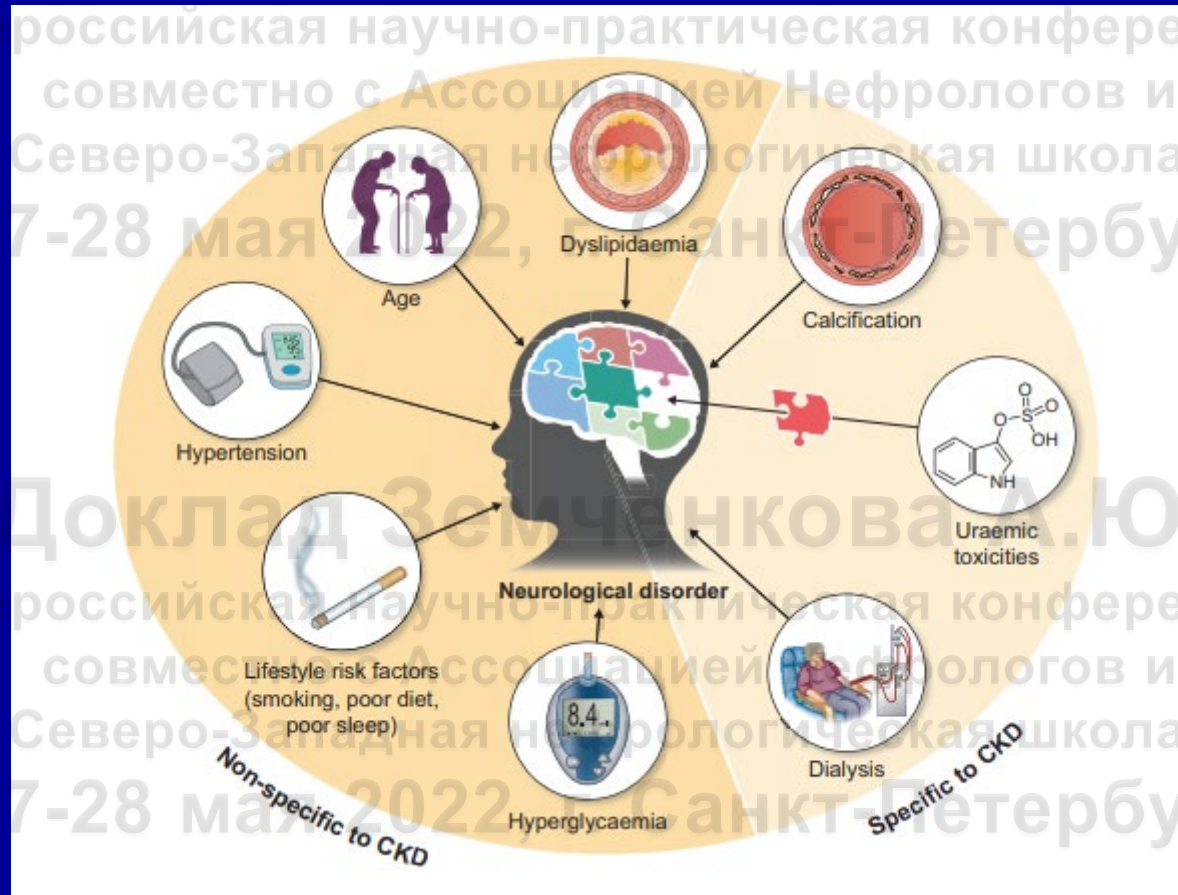
Уремические токсины – ХБП - Астения



Уремические токсины и Frailty



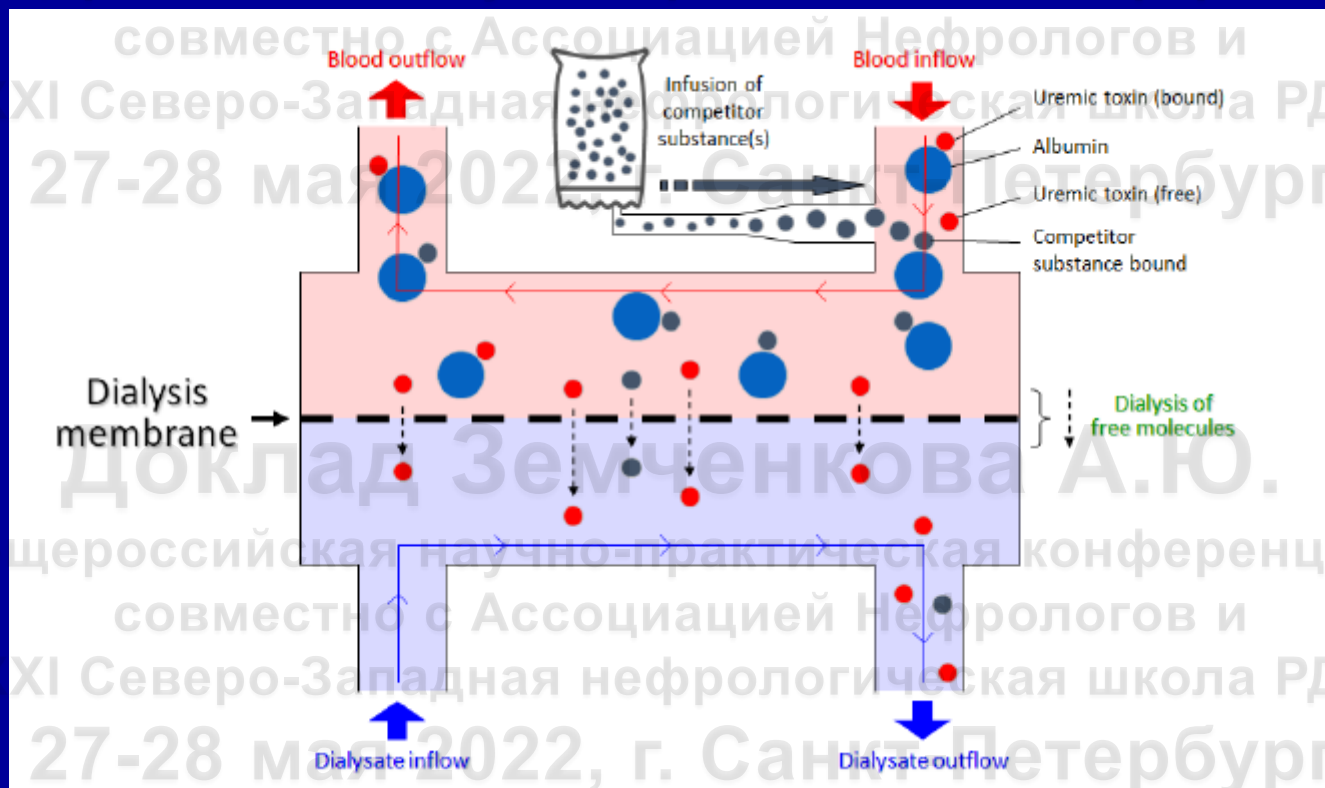
Неврологические нарушения и уремические токсины



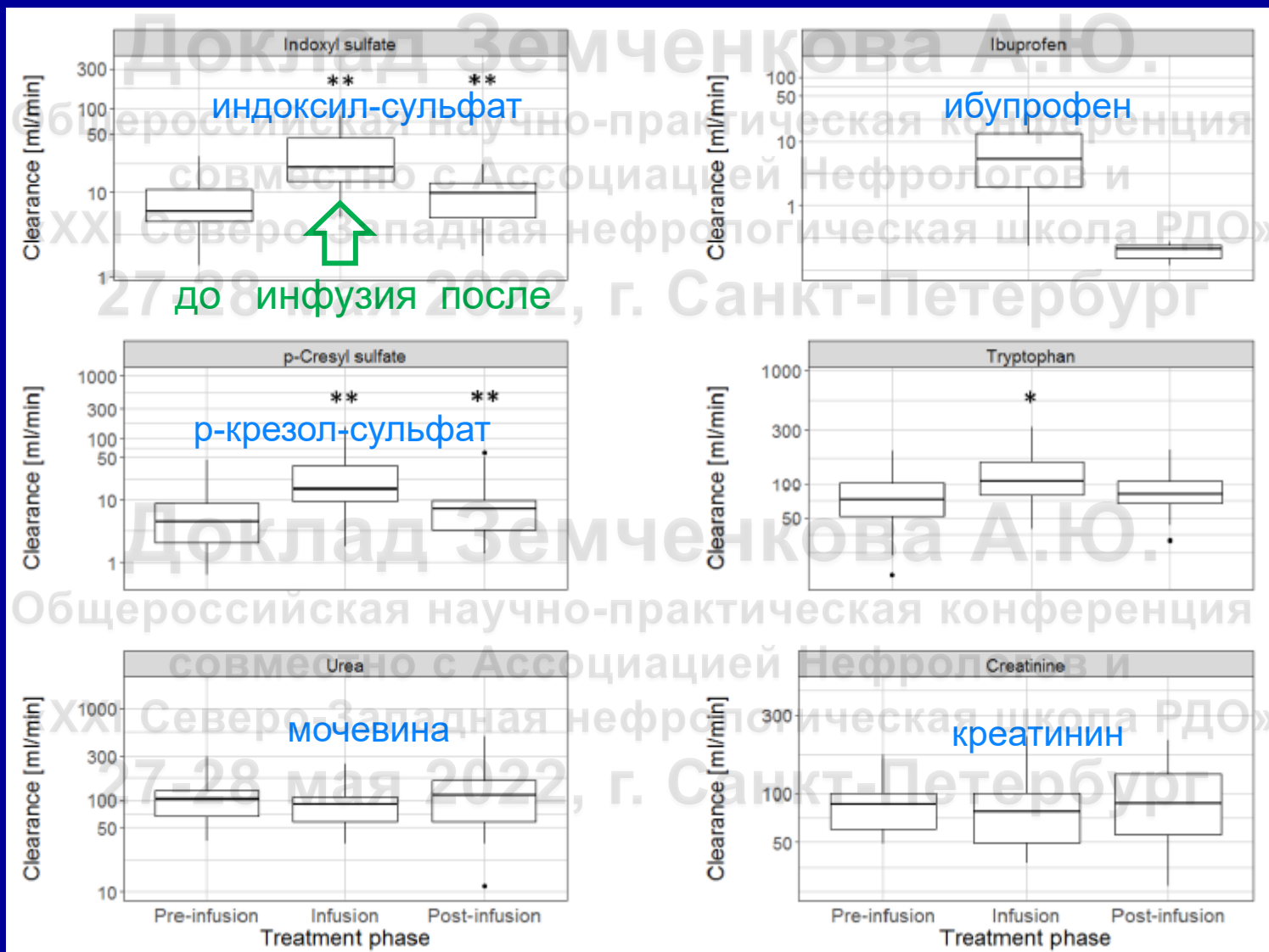
Liabeuf S et al. Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37(Suppl 2):ii33-ii44. doi: 10.1093/ndt/gfab223.



Конкурентные биндеры в диализаторе



Конкурентные биндеры в диализаторе



уже «Клиническое» исследование (пока – 20 минут)



Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Natarajan et al. 2014	!	+	-	+	!	-
Sirich et al. 2014	+	!	+	+	+	!
Viramontes-Hörner et al. 2015	+	+	+	+	!	!
Xie et al. 2015	!	+	+	!	!	!
Shariaty et al. 2015	+	+	+	+	+	+
Soleimani et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Borges et al. 2018	+	+	-	+	+	-
Eidi et al. 2018	!	+	-	+	+	-
Esgalhado et al. 2018 & Azevedo et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Khosroshahi et al. 2018	!	+	+	+	+	!
Lopes et al. 2018 & 2019	!	!	!	+	!	!
Haghighat et al. 2019 & 2020	+	+	+	+	+	+
Khosroshahi et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Kooshki et al. 2019	!	+	+	+	!	!
Laffin et al. 2019	!	+	+	+	!	!
Soleimani et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Liu et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Mirzaelian et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Paiva et al. 2020	+	+	+	+	!	!
Lim et al. 2021	+	+	+	+	!	!

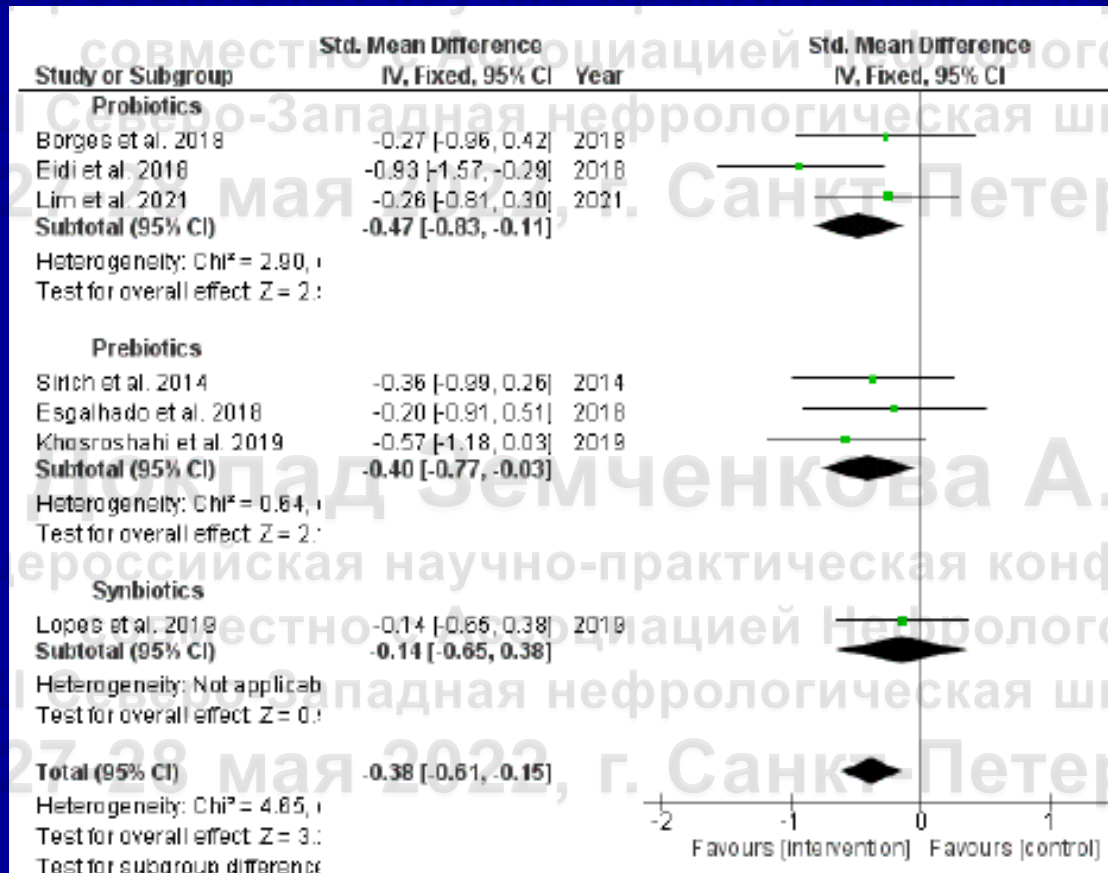
+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result



Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics

эффект на p-крезол-сульфат

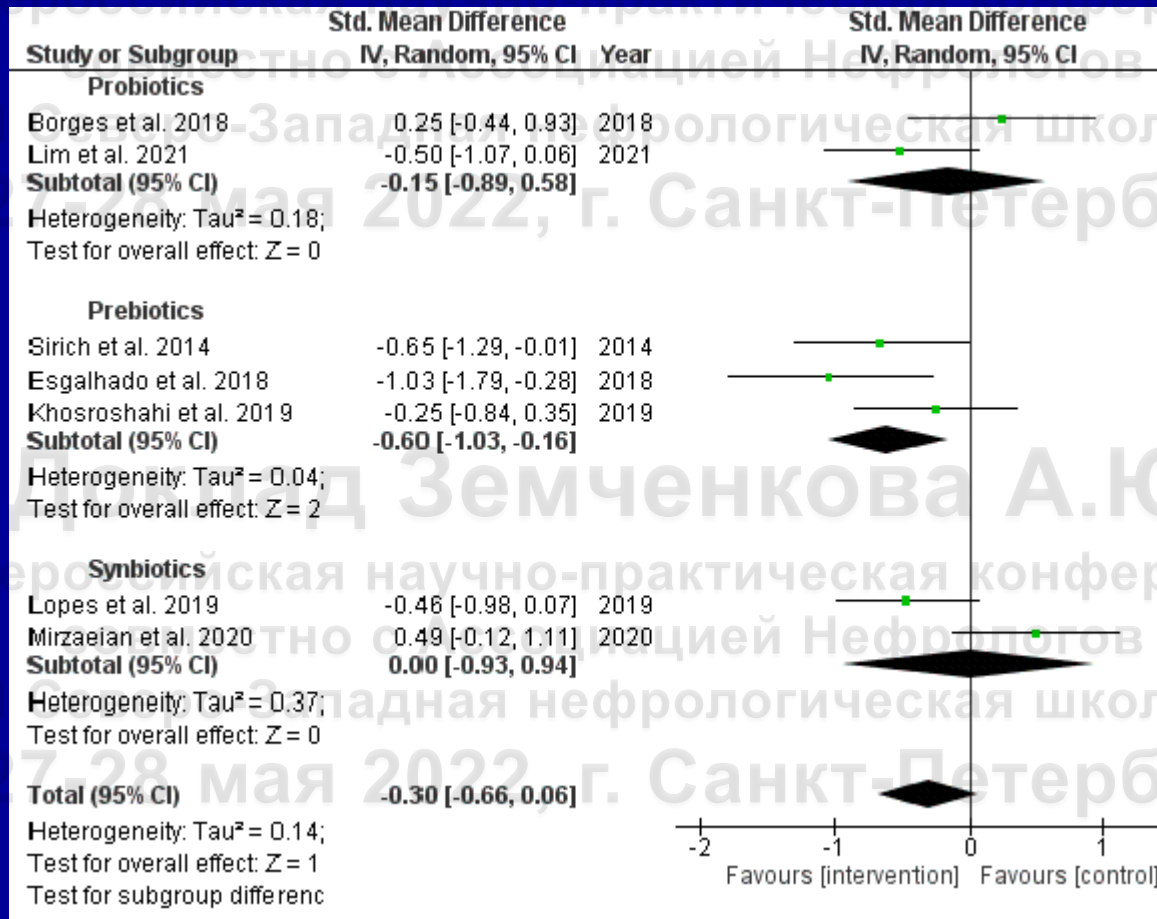


Nguyen TTU et al. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021;10(19):4456. doi: 10.3390/jcm10194456



Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics

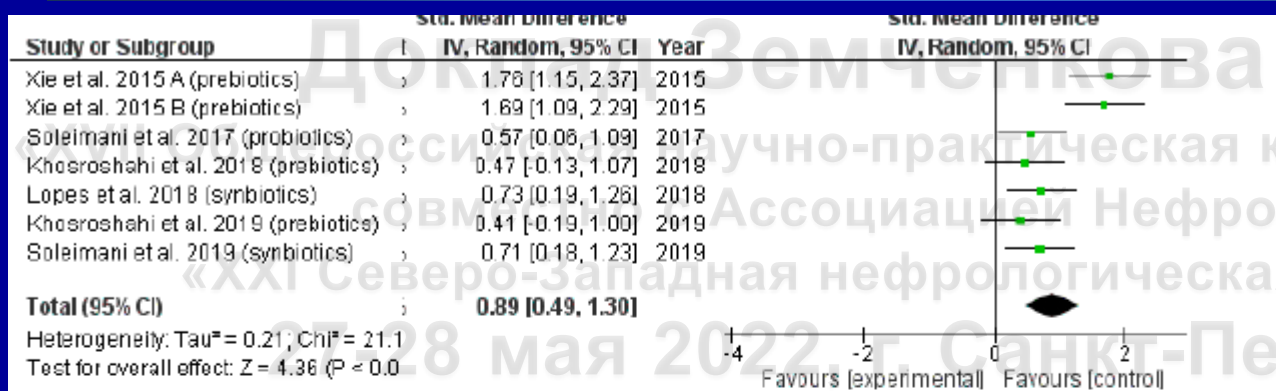
эффект на индоксил-сульфат



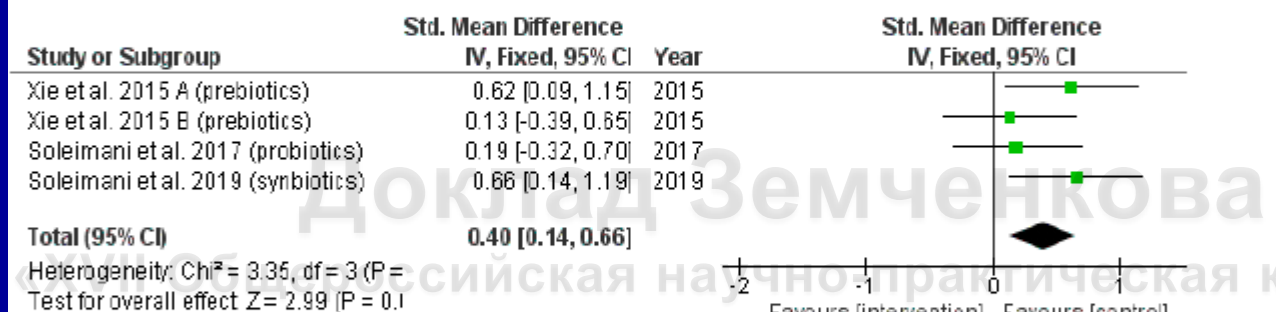
Nguyen TTU et al. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2021;10(19):4456. doi: 10.3390/jcm10194456.



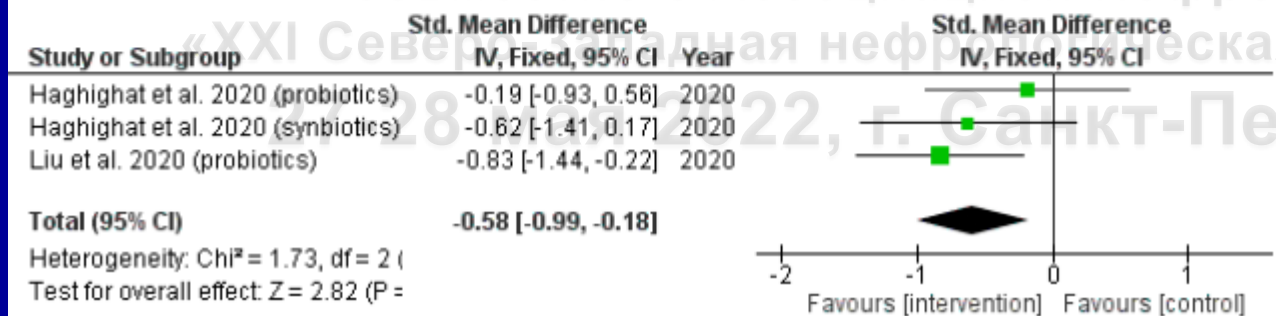
Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics



эффект на общую
антиоксидантную
активность



эффект на систему
глутатиона

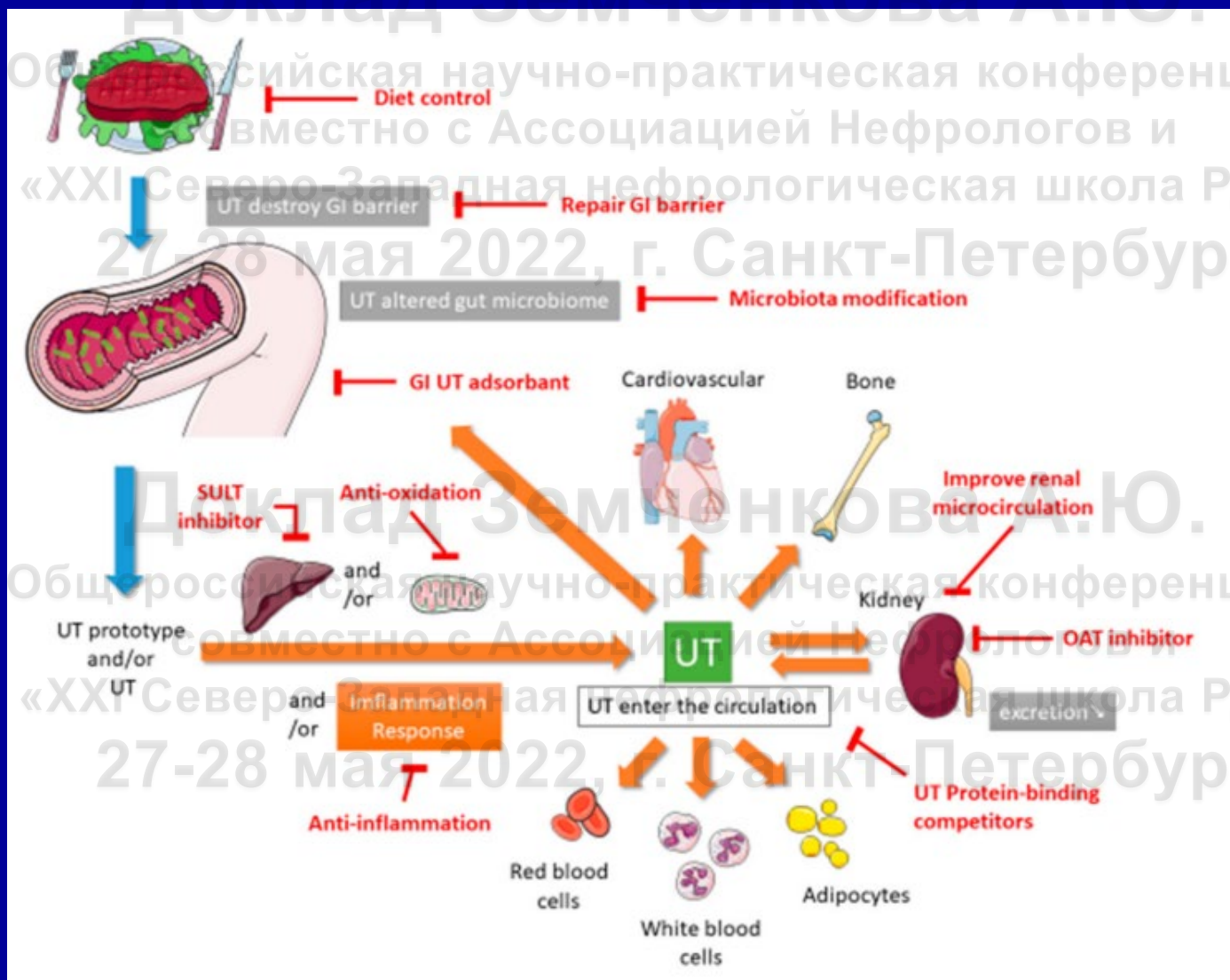


эффект на уровень
эндотоксинов

Nguyen TTU et al. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021;10(19):4456. doi: 10.3390/jcm10194456.



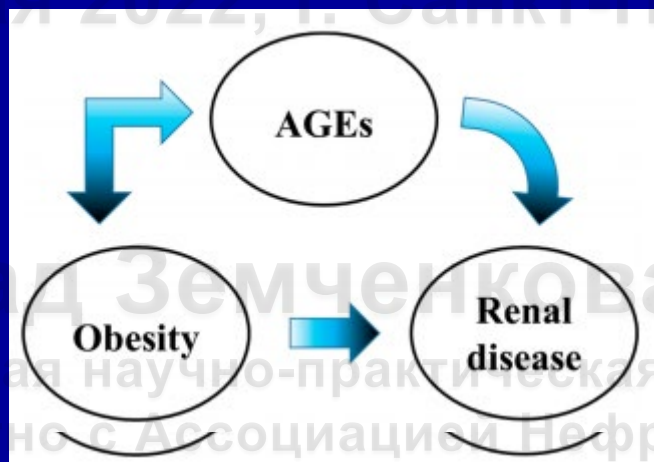
Терапевтические стратегии против уремических токсинов



Диета: ограничение потребления конечных продуктов гликирования

Интенсивная тепловая обработка продуктов богатых белками и сахарами

конечные продукты гликирования



Bettiga A et al. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019 Jul 30;11(8):1748. doi: 10.3390/nu11081748.



Воздействие на задержку уремических токсинов – компонент нефропротективной терапии

- Конечные продукты гликирования – КПГ (Advanced Glycation End Product)
- Антагонисты цитокинов (Но: риск инфекций)
- Блокада рецепторов эндотелина
- Понижение уровня гомоцистеина (известного фактора СС-патологии); возможна коррекция фолиевой кислотой ($\pm B_6/B_{12}$); хотя результаты множества исследований противоречивы, есть свидетельства снижения СС-рисков и, возможно, замедления прогрессирования (вместе с иАПФ)
- Понижение уровня мочевой кислоты (аллопуринол, фебуксостат, probenecid)
 - в некоторых исследованиях – улучшение некоторых суррогатных СС-исходов
 - есть свидетельства замедления прогрессирования ХБП (все исследования небольшие)
- AST-120 (Kremezin) – сорбент водонерастворимых уремических токсинов из кишечника (индоксил-сульфат и др. – связь с СС-патологией); результаты исследований противоречивы, эффект – только в некоторых подгруппах



What did he say?



- Интенсификация сеанса диализа, возможно, достигла предела в части улучшения важных исходов
 - актуален поиск путей
 - эффективного выведения
 - ограничения поступления
 - блокирования образования
- уремических токсинов большей массы

- по-прежнему актуальна коррекция уровней уремических токсинов малой и средней массы, что также требует поиска более эффективных путей достижения этой цели

