

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-05>

## Хроническая болезнь почек как провоспалительный синдром

**Т.В. Зуева**, кандидат медицинских наук,  
**Т.В. Жданова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**С.Е. Уразлина**,  
**Е.В. Кузнецова**, кандидат медицинских наук  
Уральский государственный медицинский университет,  
Екатеринбург  
**E-mail:** [zt\\_2008@mail.ru](mailto:zt_2008@mail.ru)

*Число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в общей популяции неуклонно растет, что определяет актуальность изучения ее патогенетических механизмов. В настоящее время провоспалительный синдром при ХБП признан фактором, формирующим высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных этой категории. Системное воспаление относят к нетрадиционным факторам кардиального риска, однако его роль при ХБП до конца не изучена, исследования в этом направлении продолжаются. Недостаточно изучено и влияние уремических токсинов в инициации и прогрессировании воспаления на различных стадиях ХБП. Авторами рассмотрены патофизиологические механизмы воспаления и его роль в формировании осложнений у больных ХБП, изложен современный взгляд на проблему развития осложнений ХБП как результата хронического системного воспаления. Изучение механизмов развития и диагностики системного воспаления позволит дифференцированно подходить к оценке кардиального риска и лечению больных ХБП. Исследования в этом направлении представляются крайне перспективными.*

**Ключевые слова:** нефрология, хроническая болезнь почек, уремические токсины, воспаление.

**Для цитирования:** Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. и др. Хроническая болезнь почек как провоспалительный синдром. *Врач.* 2020; 31 (6): 27–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-05>

**Т**ермин «синдром системной воспалительной реакции» (ССВР) используется в современной медицине чуть более 10 лет. Системное воспаление — это общие патофизиологические изменения в организме, развивающиеся в ответ на действие разнообразных факторов. ССВР рассматривается как патогенетическая, клинико-физиологическая составляющая различных заболеваний и представляет собой защитно-приспособительную сосудисто-мезенхимальную реакцию организма, которая может носить локальный или генерализованный характер. В качестве повреждающих факторов, инициирующих воспаление, могут выступать различные агенты: физические факторы — высокая и низкая температура, травма, ультрафиолетовая, ионизирующая радиация, электрическая энергия; химические факторы — щелочи, кислоты, органические и минеральные вещества, эндогенные токсины; биоло-

гические факторы — вирусы, бактерии, грибы, животные паразиты, циркулирующие в крови иммунные комплексы и антитела. Актуальность изучения патогенетических аспектов течения хронической болезни почек (ХБП) очевидна, поскольку ХБП является одной из наиболее быстрорастущих причин смерти во всем мире [1]. Несмотря на достижения в лечении ХБП, в том числе в терминальной стадии, заболеваемость и смертность таких больных остаются исключительно высокими, что связывают с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Традиционные факторы риска могут лишь частично объяснить высокую ССЗ в этой популяции [2, 3]. К нетрадиционным факторам риска развития атеросклероза, кальцификации сосудов и других осложнений при ХБП относят хроническое воспаление [3]. Высокую кардиальную заболеваемость и смертность при терминальной стадии болезней почек связывают именно с уремией и системным воспалением [4]. Хроническое воспаление — это фактор риска сердечно-сосудистой смертности при ХБП [5]. Накопление уремических токсинов (УТ) при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяет риск не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности [1, 6]. С другой стороны, ССЗ характеризуются системным воспалением.

Будущие кардиальные события прогнозирует также местное воспаление, управляемое моноцитарными макрофагами. Такое воспаление артериальной стенки без явного атеросклероза и с несколькими традиционными факторами риска повышает кардиальный риск, связанный с ХБП [6, 7]. В настоящее время ССВР рассматривается как основное патогенетическое звено хронической почечной недостаточности (ХПН) [8]. По мере прогрессирования ХПН и снижения СКФ >60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> выраженность воспаления возрастает и достигает кульминации у пациентов на диализе [2, 9].

**Этиология и патогенез воспаления при ХБП.** Причины воспаления при ХБП многофакторные; они включают дисбаланс между повышенной продукцией (из-за окислительного стресса, ацидоза, перегрузки объемом, сопутствующих заболеваний, особенно инфекций, генетических и эпигенетических влияний и процедуры диализа) и неадекватным удалением (из-за снижения СКФ или у пациентов с терминальной стадией ХПН — ТХПН, неадекватного диалитического клиренса) провоспалительных цитокинов [3].

Именно повышенный уровень воспалительных маркеров прогнозирует сердечно-сосудистый риск у больных ХБП [7]. Кроме того, такие высокочувствительные воспалительные маркеры, как содержание С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ6), являются независимыми предикторами смерти [2]. К факторам хронического воспаления при ХБП также относят изменения метаболизма жировой ткани

и дисбактериоз кишечника. У больных, находящихся на диализе, дополнительную роль в воспалении имеет качество диализата.

В настоящее время интенсивно изучаются генетические и эпигенетические факторы, способствующие активации воспаления при ХБП [2, 3]. Накопление УТ, повышенный окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, воспаление, минеральные и костные нарушения рассматриваются как механизмы, ухудшающие функцию иммунной системы при ХПН [10].

Клеточный иммунодефицит при ТХПН, обусловленный длительной стимуляцией иммунной системой УТ и повторными диализами, может обусловить уязвимость к инфекции, протекающей симптоматически или субклинически. Например, одной из частых проблем у пациентов на диализе является периодонтальная болезнь. Зубной налет содержит бактериальные антигены, в частности липополисахариды или эндотоксины, способные вызывать местное, а также системное воспаление.

К другим источникам воспаления относят бактериальную биопленку в диализных катетерах и катетер-ассоциированные инфекции, бессимптомные инфекции сосудистых протезов или различные хронические персистирующие инфекции, такие как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирус, гепатит или туберкулез [9].

В последние годы обсуждается роль мононуклеаров в развитии хронического воспаления при ХБП. По мере развития гломерулярного и интерстициального фиброза увеличивается количество моноцитов/макрофагов в ткани почки, а воспалительные медиаторы — молекулы адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1; vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), ИЛ6 рассматриваются как биомаркеры нефропатии [11].

В качестве маркера ССВР нередко используется такой показатель, как средний объем тромбоцитов (MPV). Оказывается, MPV у больных ХБП понижен по сравнению с таковым у здоровых и нормализуется к концу 2-го года после трансплантации почки. Есть предположения, что снижение MPV у пациентов с ХБП связано с накоплением УТ и воспалением, которое компенсируется после трансплантации почки [8]. Результатом ССВР при ХПН является формирование МИА-синдрома (*malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome*), представляющего собой сочетание следующих 3 факторов: недостаточность и нарушение питания, воспаление, атеросклероз, то есть, хроническое воспаление приводит к недостаточности питания и, следовательно, к дисфункции эндотелия сосудов и их кальцификации. Этот синдром рассматривается как основной фактор риска для ССЗ и причина повышенной смертности от сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [12].

С компонентами МИА-синдрома на разных стадиях ХБП связан сывороточный фетуин-А. Низкий его уровень коррелирует с высокими показателями каль-

цификации сосудов (толщина интима-медиа общих сонных артерий), высокочувствительным уровнем СРБ и низкими индексом массы тела (ИМТ) и содержанием альбумина. Дефицит фетуина-А может быть ключевым элементом МІА-синдрома [13].

Пациенты с ХПН при накоплении УТ особенно уязвимы по отношению к оксидативному стрессу [9]. Окислительный стресс – это состояние, при котором в организме возникает избыточное количество свободных радикалов [14]. Он возникает, когда генерация прооксидантов или активных форм кислорода (АФК) превышает эндогенную антиоксидантную способность [14–16].

Наиболее распространенным результатом окислительного стресса является воспаление [15]. Именно оксидативный стресс становится главным инициатором воспалительного ответа и сопутствует ХБП [15, 17]. Окислительный стресс и воспаление – глубоко взаимосвязанные процессы при заболеваниях почек [15]. Они являются факторами развития и прогрессирования ХБП и ее осложнений и не просто связаны между собой, но усиливают друг друга [16, 18]. По мере ухудшения функции почек наблюдаются изменение окислительно-восстановительного статуса и усиление признаков карбонильного стресса и воспалительной активности. У больных ХБП уровень карбонила белка (маркер карбонильного стресса) положительно коррелирует с маркерами воспаления – СРБ и фибриногеном. Трансплантация почки способствует значительному снижению содержания карбонила плазмы и нормализации уровня тиола плазмы (показателя антиоксидантной способности) [18].

При воспалении клетки иммунной системы макрофаги и лейкоциты мигрируют к месту поврежденной почки. В результате происходит «респираторный взрыв», приводящий к гиперпродукции АФК. Последние активируют продукцию цитокинов, хемокинов и метаболитов арахидоновой кислоты (эйкозаноидов) клетками трубчатого эпителия, что увеличивает содержание макрофагов, поддерживая тем самым воспалительную цепную реакцию в почке и приводя к дальнейшему повреждению – не только местному, но и отдаленных органов [14, 15]. АФК и нерадикальные производные (например,  $H_2O_2$ ) окисляют клеточные биомолекулы и приводят к гибели клеток. Поскольку почки богаты митохондриями, они высокоуязвимы к повреждениям, вызванным окислительным стрессом. В почках дыхательные цепи митохондрий и клеточный мембраносвязанный мультимолекулярный ферментный комплекс оксидаз (НАДФН) являются основными источниками АФК.

Продуцируемые при ХБП НАДФН<sub>1</sub>, НАДФН<sub>2</sub> и НАДФН<sub>4</sub> усиливают дисфункцию сосудов и фиброз [15]. АФК и активные формы азота (АФА) вызывают перекисное окисление липидов, повреждение ДНК, приводят к окислению белков, участвующих в сокра-

тимости, нарушают метаболизм кальция и механизмы антиоксидантной защиты и др.

Также активируются воспалительные реакции, стрессовые сигналы, вызывающие гипертрофию сердца, фиброз или смерть клетки через различные механизмы (например, апоптоз, некроз) и аутофагии [19]. АФК активно регулирует транскрипционный ядерный белок-кВ (NF-κB). Активация NF-κB контролируется ингибиторным белком IκB, который, в свою очередь, регулируется ингибитором комплекса киназы κB (IKK).

Путь IKK/NF-κB является ключевым моментом в индукции и поддержании хронического воспаления. NF-κB и АФК регулируют транскрипцию большого количества воспалительных цитокинов и у пациентов с ХБП это связано с дисфункцией сосудов, воспалением и атеросклерозом. Кроме того, активация NF-κB приводит к продукции нескольких провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли-α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ1β) и ИЛ6, которые могут дополнительно индуцировать образование АФК, создавая «порочный круг» между окислительным стрессом и перепроизводством провоспалительных цитокинов [14].

Также путем экспрессии провоспалительных генов через NF-κB ангиотензин II индуцирует воспаление, что увеличивает продукцию хемотаксических и адгезивных молекул. Систему воспаления способна активировать и симпатическая нервная система посредством норадреналинопосредованной гиперпродукции цитокинов в печени и сердце [17]. Снижение антиоксидантной способности при ХБП в значительной степени вызвано нарушением активации Nuclear factor erythroid-2 – related factor 2 (Nrf2) – фактора транскрипции, регулирующего гены, кодирующие антиоксидантные и детоксикационные молекулы. Защитные эффекты Nrf2 связывают с уменьшением окислительного стресса и воспаления при заболеваниях почек. Воздействие на активность Nrf2 при ХБП может быть эффективным в замедлении прогрессирования ХБП [16].

Из-за окислительного стресса и воспаления при ТХПН отмечаются окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и дефицит липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ускоренно развивается атеросклероз. Поглощение окисленных ЛПНП макрофагами приводит к образованию пенных клеток и бляшек. ЛПВП снижают риск развития атеросклероза путем обратного транспорта холестерина и ингибирование окисления ЛПНП. ТХПН повышает воспалительную активность ЛПНП и подавляет противовоспалительную активность ЛПВП.

В ряде исследований показана способность гемодиализа частично подавлять воспалительную и улучшать противовоспалительную активность ЛПНП.

Целебные эффекты гемодиализа частично опосредованы гепарином, который, как известно, обладает липолитическими и антиоксидантными свойствами [20]. Потеря противовоспалительных свойств ЛПВП

у больных ХБП и леченных гемодиализом значительно ослабляет в отличие от здоровых апоптоз полиморфноядерных лейкоцитов. Изменения последних у больных с ХБП способствуют хроническому воспалению и высокому сосудистому риску. Таким образом, ЛПВП стимулируют развитие системного воспаления у пациентов с ХБП путем модуляции функций полиморфноядерных лейкоцитов [21].

**Уремические токсины.** Роль УТ при ХБП изучается довольно давно. УТ – это растворенные вещества, которые присутствуют у здоровых людей и обычно выделяются почками. При ХБП в результате снижения СКФ УТ накапливаются в крови и тканях в токсических концентрациях и угнетают биологические функции [1]. Токсический эффект этих веществ определен в экспериментальных исследованиях [22]. При ХБП именно они нарушают равновесие между окислительно-восста-

новительным статусом и генерацией прооксидантов, что способствует окислительному стрессу и хроническому воспалению [18, 23].

Современные технологии позволили классифицировать УТ. Согласно данным европейской рабочей группы по уремическим токсинам (EUTOX), есть 3 категории УТ по размеру и связывающим свойствам. Выделяют свободные гидрофильные низкомолекулярные соединения (ММ<500 Da) или малые водорастворимые; гидрофильные низкомолекулярные, связанные с белками (в большинстве с ММ<500 Da), или белокрастворимые; среднемолекулярные, не связанные с белками (500<ММ<3000–12 000 Da), некоторые авторы выделяют также высокомолекулярные соединения (ММ>12 000 Da) [1, 22]. Согласно последней классификации EUTOX, большинство идентифицированных УТ и уремических ретенционных растворов относятся к 1-й категории (68 молекул, 52%), а остальные распределены между средними молекулами (32 молекулы, 35%) и белковыми соединениями (30 молекул, 23%) [1]. Классификация УТ представлена в табл. 1 [22].

Накопление УТ при ХБП отрицательно влияет почти на все системы органов, вызывает различные системные расстройства, но наиболее заметно их влияние на сердечно-сосудистую систему [14, 23, 24]. В последние годы накапливается все больше доказательств того, что УТ могут способствовать увеличению доли ССЗ, связанных с ХБП [25].

УТ рассматриваются как неклассические, специфичные для ХБП, факторы риска развития ССЗ [22, 25, 26]. УТ содержат окислители, воспалительные цитокины и другие молекулы, которые не только влияют на ХБП, но и способствуют развитию атеросклероза и сердечной недостаточности (СН). Атеросклеротические бляшки пациентов с ХБП имеют заметно более высокий липидный объем, более низкий фиброзный объем и весьма нестабильны. Накопление воспалительных клеток имеет важное значение для генеза атеросклероза [14]. При ХБП наличие эндотелиальной дисфункции ассоциируется с гипертонией и сосудистыми заболеваниями. Однако механизмы, регулирующие активацию эндотелия на ранних стадиях заболевания, до установления системного воспаления остаются неясными.

Есть исследования, доказывающие, что именно УТ изменяют биологическое функционирование эндотелиальных клеток и ремоделируют внеклеточный матрикс до появления признаков системного воспаления. УТ индуцируют апоптоз, снижают пролиферативную и миграционную способность эндотелиальных клеток *in vitro*. Поскольку процедура гемодиализа значительно улучшает биологические функции эндотелия *in vitro*, это означает, что первичное повреждение эндотелия связано, скорее всего, с УТ [27].

Роль УТ, веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), накапливающихся при ХБП, в развитии процессов воспаления изучена неполностью.

Таблица 1

**Уремические токсины**

Uremic toxins

Малые водорастворимые (<500 Da)	Средние молекулы (≥500 Da)	Белокрастворимые (в основном <500 Da)
Креатинин	Предсердный натрийуретический пептид	КПГ
Мочевина	β <sub>2</sub> -микроглобулин	Гомоцистеин
Триметиламин-N-оксид	Эндотелин	ИС
Мочевая кислота	Грелин	Кинуренин
АДМА	FGF23	Индол-3-уксусная кислота
СДМА	Легкие цепи иммуноглобулинов	ПКС
Карбамилированные соединения	ИЛ6	Фенилуксусная кислота
	ИЛ8	
	ИЛ18	
	Липиды и липопротеиды	
	Нейропептид Y	
	ПТГ	
	Ретинолсвязывающий белок	
	ФНОα	

**Примечание.** КПГ – конечные продукты гликирования; ИС – индоксилсульфат; АДМА – асимметричный, СДМА – симметричный диметиларгинин; FGF23 – фактор роста фибробластов-23; ПКС – п-крезилсульфат; ПТГ – паратиреоидный гормон.

**Note.** КПГ – advanced glycation end-products, AGEs; ИС – indoxyl sulfate, IS; АДМА – asymmetric dimethylarginine, ADMA; СДМА – symmetric dimethylarginine, SDMA; FGF23 – fibroblast growth factors-23; ПКС – p-cresol sulfate; ПТГ – parathyroid hormone, PTH; ФНОα – tumor necrosis factor, TNFα.

Считается, что ВНСММ и олигопептиды (ОП) поддерживаются на определенном уровне и изменяются при патологическом процессе в организме. ВНСММ рассматривают как важный индуктор эндогенной интоксикации и параметр метаболических расстройств [28, 29]. В течение нескольких лет отмечается растущий интерес к этим молекулам. ВНСММ, наряду с традиционными факторами риска, вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую смертность у больных ХБП. ВНСММ генерируют и поддерживают хроническое воспалительное состояние.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях определены взаимодействия между УТ, воспалением и (или) окислительным стрессом и сердечно-сосудистой смертностью. В настоящее время идентифицированы УТ, связанные с сердечно-сосудистой смертностью: FGF23, цитокины, пентраксин-3 и легкие цепи [30]. Гомоцистеин является важным кишечнопроизводным УТ. Он повышает проницаемость кишечника и разрушает эпителиальный барьер, стимулируя таким образом воспалительные и окислительные повреждения [31]. Такие УТ, как ИС, гиппуриновая кислота и ПКС у пациентов с ХБП стимулируют провоспалительные эффекты, а, следовательно, и прогрессирование заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

Низкий уровень клиренса этих УТ из крови пациентов с терминальной ХБП при гемодиализе обусловлен их сильным связыванием с альбумином (>95%) и гидрофобной природой [32]. К перспективным УТ относят маркеры синтеза сероводорода ( $H_2S$ ). Известно, что  $H_2S$  — это газообразный эндогенный биологический модулятор воспаления, окислительного стресса, является мощным сосудорасширяющим средством.

Лантионин и гомолантионин — природные непротеиногенные аминокислоты образуются как побочные продукты сероводорода; они рассматриваются в качестве новых УТ [33]. У пациентов на гемодиализе повышение УТ рассматривается в качестве возможной причины гипервоспаления.

Однако связь между УТ и воспалительными маркерами при гемодиализе до сих пор неясна. Так, есть данные об отсутствии связи сывороточных уровней общего ПКС и ИС с провоспалительными маркерами (СРБ, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) у пациентов на гемодиализе. Но уровень общего ПКС в сыворотке независимо положительно достоверно связан с сопутствующей заболеваемостью ИБС и сахарным диабетом (СД) [34].

Накопленные при ХБП УТ могут негативно влиять на почечный и сердечный эндотелиальный гомеостаз, вызывая обширные воспалительные реакции и инициируя дисрегуляцию ангиогенеза [35]. Циркулирующие уровни маркеров воспаления являются предикторами смерти у пациентов с ХБП. Считается, что риск общей и сердечно-сосудистой смертности, достигающий пика у больных, получающих лечение диализом, связан с накоплением УТ.

Воспалительные цитокины (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ18, ИЛ6, ФНО $\alpha$ ), хемокины (ИЛ8) и адипокины (адипонектин, лептин и резистин), а также противовоспалительные цитокины (ИЛ10) относят к УТ. Эти цитокины и адипокины, неэффективно удаляемые диализом, повышают риск смерти у пациентов с ХБП [1]. Изучение кардиотоксичного эффекта УТ при ХБП является важным условием в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Установлена взаимосвязь между белковосвязанными УТ и субклинической сердечной дисфункцией при ХБП [36]. УТ оказывают влияние на систему гемостаза, что также повышает заболеваемость и смертность больных с ХБП. Так, антраниловая кислота (триптофанзависимый УТ) взаимосвязана с отдельными параметрами фибринолиза (активатором плазминогена урокиназного типа, тканевым активатором плазминогена) по-разному, в зависимости от стадии ХБП [37].

Таким образом, многие из цитокинов и связанные с ними воспалительные молекулы, уровень которых повышается при уремии, играют роль в воспалительном механизме ССЗ у здоровых и больных ХПН [38]. Маркером среднемoleкулярных УТ является  $\beta_2$ -микроглобулин, связанный со смертностью у больных на хроническом и перитонеальном диализе [39]. В табл. 2 представлены средние молекулы в диапазоне 15–60 кДа, роль которых в воспалении и ССЗ доказана.

Цитокины не являются строго УТ, так как обычно не выводятся почками. Однако как малые протеины они фильтруются нормальными клубочками. Таким образом, цитокины теоретически могут накапливаться при ХПН из-за снижения деградации и охватываться более широким определением УТ [1]. Уровень продукции цитокинов, адипоцитокинов и воспалительных маркеров у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом, выше, чем у больных на перитонеальном диализе [40]. Цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками, рассматриваются в качестве ключевых признаков микровоспаления и оксидативного стресса при развитии ХПН. Однако их роль в воспалительном ответе при уремии полностью не определена [12].

Есть данные, что высокие уровни различных циркулирующих цитокинов связаны с неблагоприятными клиническими исходами [1]. Цитокины могут повышать адгезию моноцитов, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток, окислительный стресс, кальцификацию сосудов и ускорять атеросклероз, кахексию и ХБП. Существует большое количество провоспалительных цитокинов, но наиболее важными при ХБП являются ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 [14]. Они участвуют в патогенезе повреждения и апоптоза кардиомиоцитов [17]. С провоспалительными цитокинами и молекулами адгезии иммунных клеток связан FGF23, влияющий на развитие воспаления при ХБП [6].

Таблица 2

## Средние молекулы (ММ 15–60 кДА), играющие роль при воспалении и сердечно-сосудистых заболеваниях

Table 2

## Medium molecules (MM 15-60 kDA) that play a role in inflammation and cardiovascular diseases

Молекула	Вид	Биологическая роль	Клиническая роль у больных ХБП
ИЛ18	Цитокин	Провоспалительная	Кальцификация коронарных артерий и повышение сердечно-сосудистой смертности
ИЛ6	То же	То же	Местное прокоагулянтное действие, развитие атеросклероза, острого тромбоза, гипертрофии ЛЖ, сердечно-сосудистой смертности
ИЛ1 $\beta$	—»—	—»—	Эндотелиальная дисфункция, развитие и прогрессирование атеросклероза, гипертрофии ЛЖ у пациентов на диализе
ФНО $\alpha$	—»—	—»—	Дисфункция и фиброз миокарда, влияние на сосудистые заболевания путем увеличения активаторов коагуляции, дестабилизация эндотелиальной структуры и стимулирования пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, нарушение иммунного статуса, развитие гипертрофии ЛЖ, атеросклероза
Растворимый рецептор TNF1 (p75)	Белок	Ограничивает активность ФНО $\alpha$	Поддерживает хроническую воспалительную реакцию и способствует развитию ССЗ
Растворимый рецептор TNF2 (p55)	То же	То же	То же
Пентраксин-3	—»—	Опсонизация и активация комплемента, модулирование активности макрофагов	Эндотелиальная дисфункция, развитие атеросклероза, формирование нестабильности атеросклеротической бляшки, повышение ССЗ и смертности
Хрящевой гликопротеин-39	—»—	Регулирование местных воспалительных маркеров. Другие функции неясны	Повышение адгезии и активации лейкоцитов, приводящее к образованию пенных клеток. Роль в воспалении и ангиогенезе не уточнена. У больных на диализе коррелирует с ИБС
Адипонектин	Адипокин	Модулирует регуляцию глюкозы и окисление жирных кислот	Противовоспалительная роль при ХПН неясна. Высокие уровни связаны с высоким риском ССЗ, смертью реципиентов почечного трансплантата и коррелируют с воспалительными цитокинами (ИЛ6 и ФНО $\alpha$ ) в диализной популяции
Висфатин	То же	Внеклеточно стимулирует ангиогенез	Стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, рост гладкомышечных клеток сосудов. Оказывает антиапоптотическое действие на макрофаги и способствует повреждению эндотелия и воспалению сосудов
Лептин	—»—	Регулирует аппетит и запасы энергии тела	Эндотелиальная дисфункция. Способствует образованию атеромы на ранней стадии, ухудшает вазорелаксацию. Потенцирует сосудистую дисфункцию, связанную с ангиотензином II. Увеличивает местную экспрессию воспалительных цитокинов и способствует повреждению, связанному с воспалением. Усиливает активацию тромбоцитов, риск тромбообразования. Является независимым фактором риска развития острых сердечно-сосудистых событий
VEGF	Фактор роста	Способствует пролиферации, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток	Важный регулятор ангиогенеза. Присутствует в атеросклеротической бляшке. Играет роль в адаптации сердца к гипоксии и растяжению. Повышается при гипертрофии сердца
FGF2	То же	Ангиогенный фактор роста	Связан с процессом гипертрофии сердечной мышцы. Обратная связь с прогрессированием атеромы
FGF23	—»—	Регулирует фосфатный гомеостаз	Ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой смертностью
Фактор комплемента D (C3-проактиватор конвертазы)	Белок	Компонент альтернативного пути комплемента, гуморальная защита	Дизрегуляция (чрезмерная активация) системы комплемента у больных с ТХПН. Эндотелиальная дисфункция и ишемия миокарда
Пролактин	Гормон	Различные роли	Повышает активацию и адгезию мононуклеарных клеток к эндотелиальным клеткам, что приводит к образованию пенных клеток. Связан со смертностью, в том числе сердечно-сосудистой
$\beta$ -следовой белок (L-простагландин-D <sub>2</sub> -синтаза)	Белок	Катализирует изомеризацию предшественников простаноидов до активных форм	Коррелирует с ССЗ и атеромой у пациентов на гемодиализе. Катализирует простагландины, имеющие сердечно-сосудистые эффекты
Конечные продукты гликирования	Другие	Неизвестна	Связаны с эндотелиальной дисфункцией, воспалением. Прогнозируют сердечно-сосудистую смертность в диализной популяции

**Примечание.** ЛЖ – левый желудочек; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; FGF2 – основной фактор роста фибробластов.

**Note.** ЛЖ – left ventricle; VEGF – vascular endothelial growth factor; FGF2 – fibroblast growth factors.

Таким образом, УТ, а также воспаление и окислительный стресс — это специфические для ХБП факторы сердечно-сосудистого риска. Однако механизмы кардиотоксического действия УТ требуют более углубленного изучения. В данном обзоре представлены новые УТ и их роль в системном воспалительном повреждении и нарушениях сердечной функции у пациентов с ХБП. Актуально дальнейшее исследование влияния воспаления на сердечно-сосудистое здоровье при ХБП, поскольку это позволит сформировать профилактические и лечебные мероприятия, а значит, уменьшить заболеваемость и смертность.

\* \* \*

#### Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература/Reference

- Castillo-Rodriguez E., Pizarro-Sánchez S., Sanz A. et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: «Ni Son Todos Los Que Están, Ni Están Todos Los Que Son». *Toxins*. 2017; 9 (4): 114. DOI: 10.3390/toxins9040114
- Akchurin O., Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purification*. 2015; 39 (1–3): 84–92. DOI: 10.1159/000368940.
- Dai L., Golembiewska E., Lindholm B. et al. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017; 191: 32–43. DOI: 10.1159/000479254
- Duong T., Wu P., Wong T. et al. Mid-arm circumference, body fat, nutritional and inflammatory biomarkers, blood glucose, dialysis adequacy influence all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (12): e14930. DOI: 10.1097/MD.00000000000014930
- Lau W., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2015; 130 (2): 92–8. DOI: 10.1159/000381990
- Wallquist C., Mansouri L., Norrbäck M. et al. Associations of Fibroblast Growth Factor 23 with Markers of Inflammation and Leukocyte Transmigration in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2018; 138 (4): 287–95. DOI: 10.1159/000485472
- BernelotMoens S., Verweij S., van der Valk F. et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (4): 1278–85. DOI: 10.1681/ASN.2016030317
- Bilen Y., Çankaya E., Keleş M. et al. High-Grade Inflammation in Renal Failure Patients, According to Mean Platelet Volume, Improves at the End of Two Years After Transplantation. *Transplant Proc*. 2015; 47 (5): 1373–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.04.035
- Maraj M., Kuśnierz-Cabala B., Dumnicka P. et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients*. 2018; 10 (1): 69. DOI: 10.3390/nu10010069
- Ishigami J., Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23 (4): 437–47. DOI: 10.1007/s10157-018-1641-8
- Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е. и др. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. *Тер. арх.* 2015; 87 (6): 45–9 [Kononkov V.I., Klimontov V.V., Myakina N.E. et al. Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Therapeutic archive = Terapevticheskii arkhiv* (archive until 2018). 2015; 87 (6): 45–9 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587645-49>
- Tsuruya K., Eriguchi M., Yamada S. et al. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease. *Blood Purification*. 2015; 40 (4): 337–43. DOI: 10.1159/000441583
- Mutluay R., KoncaDegertekin C., IşıktaşSayilar E. et al. Serum fetuin-A is associated with the components of MIAC (malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification) syndrome in different stages of chronic kidney disease. *Turk J Med Sci*. 2019; 49 (1): 327–35. DOI: 10.3906/sag-1809-43
- Ghosh S., Gehr T., Ghosh S. Curcumin and chronic kidney disease (CKD): major mode of action through stimulating endogenous intestinal alkaline phosphatase. *Molecules*. 2014; 19 (12): 20139–56. DOI: 10.3390/molecules191220139
- Modaresi A., Nafar M., Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2015; 9 (3): 165–79.
- Ruiz S., Pergola P., Zager R. et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 83 (6): 1029–41. DOI: 10.1038/ki.2012.439
- Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. и др. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2010; 1 (12): 13–24 [Reznic E.V., Gendlin G.E., Guschina V.M. et al. Chronic kidney disease in chronic heart failure patients Review. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1 (12): 13–24 (in Russ.)].
- Aveles P., Criminácio C., Gonçalves S. et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2010; 116 (4): 294–9. DOI: 10.1159/000318792
- Sárköy M., Kovács Z., Kovács M. et al. Mechanisms and Modulation of Oxidative/Nitritative Stress in Type 4 Cardio-Renal Syndrome and Renal Sarcopenia. *Front Physiol*. 2018; 9: 1648. DOI: 10.3389/fphys.2018.01648
- Vaziri N., Navab K., Gollapudi P. et al. Salutary effects of hemodialysis on low-density lipoprotein proinflammatory and high-density lipoprotein anti-inflammatory properties in patient with end-stage renal disease. *J Natl Med Assoc*. 2011; 103 (6): 524–33. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)30368-0
- Raupachova J., Kopecky C., Cohen G. High-Density Lipoprotein from Chronic Kidney Disease Patients Modulates Polymorphonuclear Leukocytes. *Toxins*. 2019; 11 (2): 73. DOI: 10.3390/toxins11020073
- Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins*. 2018; 10 (5): 202. DOI: 10.3390/toxins10050202
- Liu W., Tomino Y., Lu K. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins*. 2018; 10 (9): 367. DOI: 10.3390/toxins10090367.
- Yamamoto S. Molecular mechanisms underlying uremic toxin-related systemic disorders in chronic kidney disease: focused on  $\beta$ 2-microglobulin-related amyloidosis and indoxyl sulfate-induced atherosclerosis-Oshima Award Address 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23 (2): 151–7. DOI: 10.1007/s10157-018-1588-9
- Velasquez M., Centron P., Barrows I. et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities. *Toxins*. 2018; 10 (7): 287. DOI: 10.3390/toxins10070287
- Guo C., Xia W., Zhang A. Research progress of the uremic toxin indoxyl sulfate in cardiovascular complication of end-stage renal diseases. [Article in Chinese]. *Sheng Li Xue Bao*. 2018; 70 (6): 657–62.
- Жданова Т.В., Назаров А.В., Шалаев В.А. и др. Синдром воспаления у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). Всероссийская научно-практическая конференция «Болезни почек: эпидемиология, диагностика и лечение» 27–28 сентября 2004 г. Кызыл. *Нефрология. Приложение 2*. 2004; 3: 190–1 [Zhdanova T.V., Nazarov A.V., Shalaev V.A. et al. Sindrom vospaleniya u bol'nykh khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu (KhPN). Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Bolezni pochek: epidemiologiya, diagnostika i lechenie» 27–28 sentyabrya 2004g. Kyzyl. *Nefrologiya. Prilozhenie 2*. 2004; 3: 190–1 (in Russ.)].
- Kaminski T., Pawlak K., Karbowska M. et al. The impact of antihypertensive pharmacotherapy on interplay between protein-bound uremic toxin (indoxyl sulfate) and markers of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51 (3): 491–502. DOI: 10.1007/s11255-018-02064-3
- Зуева Т.В., Назаров А.В., Жданова Т.В. Нарушения метаболизма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ с патологией сердца. Материалы всероссийского конгресса нефрологов. *Нефрология*. 2009; 13 (3): 117 [Zueva T.V., Nazarov A.V., Zhdanova T.V. Narusheniya metabolizma u bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu, poluchayushchikh gemodializ s patologiei serdtsa. Materialy vserossiiskogo kongressa nefrologov. *Nefrologiya*. 2009; 13 (3): 117 (in Russ.)].
- Nlandu Y., Padden M., Seidowsky A. et al. [Article in French] Middle-molecule uremic toxins: A renewed interest. *Nephrol Ther*. 2019; 15 (2): 82–90. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.09.003

31. Liang S., Liu S., Liu H. et al. Homocysteine Aggravates Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Rats with Experimental Uremia. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (5): 1516–28. DOI: 10.1159/000494018

32. Kumar R., Basu S., Lemke H. et al. Influence of nanoporous poly(ether imide) particle extracts on human aortic endothelial cells (HAECs). *Clin Hemorheol Micro.* 2016; 64 (4): 1–10. DOI: 10.3233/CH-168046

33. Perna A., Pane F., Sepe N. et al. Lanthionine and Other Relevant Sulfur Amino Acid Metabolites: Detection of Prospective Uremic Toxins in Serum by Multiple Reaction Monitoring Tandem Mass Spectrometry. *Methods Mol Biol.* 2019; 2007: 9–17. DOI: 10.1007/978-1-4939-9528-8\_2

34. Жданова Т.В. Назаров А.В., Зуева Т.В. и др. Взаимосвязь альбумина и маркеров воспаления у больных с додиализной стадией хронической почечной недостаточностью. Всероссийская научно-практическая конференция «Нефрология и диализ» 27–29 января 2003 г. Санкт-Петербург. *Нефрология. Приложение.* 2003; 1: 177 [Zhdanova T.V. Nazarov A.V., Zueva T.V. Vzaimosvyaz' al'bumina i markerov vospaleniya u bol'nykh s dodializnoi stadiie khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Nefrologiya i dializ» 27–29 yanvarya 2003. Sankt-Peterburg. *Nefrologiya. Prilozhenie.* 2003; 1: 177 (in Russ.)].

35. Pei J., Harakalova M., den Ruijter H. et al. Cardiorenal disease connection during post-menopause: The protective role of estrogen in uremic toxins induced microvascular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2017; 238: 22–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.050

36. Chinnappa S., Tu Y., Yeh Y. et al. Association between Protein-Bound Uremic Toxins and Asymptomatic Cardiac Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Toxins.* 2018; 10 (12): 520. DOI: 10.3390/toxins10120520

37. Kaminski T., Pawlak K., Karbowska M. et al. Association between uremic toxin-anthranilic acid and fibrinolytic system activity in predialysis patients at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50 (1): 127–35. DOI: 10.1007/s11255-017-1729-1

38. Wolley M., Hutchison C. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33 (suppl. 3): iii6–iii11. DOI: 10.1093/ndt/gfy179

39. Koh E., Lee K., Kim S. et al. Serum  $\beta$ 2-Microglobulin Predicts Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2015; 42 (2): 91–8. DOI: 10.1159/000439060

40. Oncel M., Akbulut S., TokaOzer T. et al. Cytokines, adipocytokines and inflammatory markers in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ren Fail.* 2016; 38 (7): 1071–5. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1193874

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A PROINFLAMMATORY SYNDROME

*T. Zueva, Candidate of Medical Sciences; Professor T. Zhdanova, MD; S. Urazlina; E. Kuznetsova, Candidate of Medical Sciences*  
Ural State Medical University, Yekaterinburg

*There is a steady rise in the number of patients with chronic kidney disease (CKD) in the general population, which determines the relevance of studying its pathogenetic mechanisms. The proinflammatory syndrome in CKD is now recognized as a factor for high cardiovascular morbidity and mortality rates in this category of patients. Systemic inflammation is one of the nontraditional cardiac risk factors; however, its role in CKD has not been fully studied; investigations in this area are being continued. The effect of uremic toxins in the initiation and progression of inflammation at various stages of CKD has been inadequately studied.*

*The authors consider the pathophysiological mechanisms of inflammation and its role in complications in patients with CKD and set forth a modern view of the problem associated with the development of CKD complications that result from chronic systemic inflammation. Studying the mechanisms of development and diagnosis of systemic inflammation will be able to apply a differentiated approach to assessing the cardiac risk and treating patients with CKD. Investigations in this direction seem extremely promising.*

**Key words:** nephrology, chronic kidney disease, uremic toxins, inflammation.

**For citation:** Zueva T., Zhdanova T., Urazlina S. et al. Chronic kidney disease as a proinflammatory syndrome. *Vrach.* 2020; 31 (6): 27–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-05>