



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

I. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08

Systemic chronic inflammation in end-stage renal disease patients and possible treatment approaches

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar I. Systemic chronic inflammation in end-stage renal disease patients and possible treatment approaches. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):52-61. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08

Abstract. *Systemic chronic inflammation (SCI) is a common feature of chronic kidney disease (CKD) which is most pronounced in dialysis patients. SCI is associated with cardiovascular pathology, various comorbid conditions and high mortality risk in dialysis patients.*

The existing dialysis methods are ineffective for removing substances involved in SCI (medium molecular uremic toxins: cytokines, growth factors, adiponectin, hormones, and other substances).

The dialysis technology development has always aimed to create the membranes that will be as close as possible to the natural glomerular membrane.

Currently, Middle Cut-Off membranes have been created. The use of Middle Cut-Off membranes is implemented in a new method of dialysis therapy entitled expanded hemodialysis (HDx).

Further studies will determine the expected perspective of these membranes and HDx in the treatment of dialysis patients.

Article history:

Received February 10, 2020

Received in revised form

February 28, 2020

Accepted March 03, 2020

Key words: *systemic chronic inflammation, medium molecules, uremic toxins, hemodialysis, dialysis membranes, advanced hemodialysis.*

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

© I. Dudar, 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: irina_d@ukr.net



© Дудар І. О., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. Дудар

Системне хронічне запалення у хворих на хронічну хворобу нирок та можливі лікувальні підходи

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

Резюме. Системне хронічне запалення (СХЗ) – загальна ознака хронічної хвороби нирок (ХХН), найбільше виражена у діалітичних хворих. СХЗ пов'язано з серцево-судинною патологією, різними коморбідними станами та високим ризиком смертності хворих, які лікуються діалізом.

Існуючі методи діалітичної терапії є малоєфективними у видаленні речовин, причетних до СХЗ, так званих середньомолекулярних уремичних токсинів (цитокінів, факторів росту, адипонектинів, гормонів та інших речовин).

Розвиток та пошук діалітичних технологій тривало був направлений на створення мембран, максимально наближених до природної гломерулярної мембрани.

На сьогодні задекларовані так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, MCO). Використання MCO мембран реалізовано у новому методі діалітичної терапії – розширеному гемодіалізі (HDx). Подальші дослідження визначають очікувану перспективність даних мембран та даного методу діалітичної терапії.

Ключові слова: системне хронічне запалення, середні молекули, уремичні токсини, гемодіаліз, діалітичні мембрани, розширений гемодіаліз.

Протягом останніх років привертає увагу проблема системного хронічного запалення (СХЗ) у хворих на ХХН 5 стадії, які лікуються різними методами діалітичної ниркової замісної терапії (НЗТ). Процес СХЗ формує декілька феноменів: первинна та вторинна системна альтерація, системна запальна реакція, дистрес-реакція нейроендокринної системи, органна дисфункція, аутогенна інтоксикація, а також зміни стану буферних систем антизапальної резистентності та функціональних резервів органних систем. Відомо, що реалізація запалення, в тому числі хронічного у хворих на ХХН 5Д ст., базується на важливій ролі прозапальних цитокінів, які є обов'язковими чинниками здійснення ендогенної регуляції всіх ланок імунітету, гемопоезу, запалення і міжклітинної взаємодії [1]. Вони приймають участь в регуляції проліферації Т- та В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукують синтез інтерферонів, хемоатрактантів, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), колагена, активують фібробласти та коагуляцію, впливають на механізми апоптозу та розвиток атеросклеротичних уражень.

Механізми системного хронічного запалення у хворих на ХХН. В розвитку хронічного запалення у хворих на ХХН, провідну роль відіграє розвиток дисфункції ендотелію, яку можна вважати дисбалансом між медіаторами, які забезпечують опти-

мальний перебіг всіх ендотелій-залежних процесів [1], важливу роль грають фактори росту.

Відомо, що під дією трансформуючого фактору росту – ТФР- β знижується експресія судинного ендотеліального фактору росту (СЕФР) у нирці і зникає здатність ендотелію до проліферації/регенерації. Це, в свою чергу, призводить до підвищення чутливості ендотеліальних клітин до апоптозу і, як наслідок, тубулоінтерстиціального склерозування та втрати функції нирок [1]. Хронічне запалення є наслідком дії багатьох факторів, перш за все імунозапального процесу в нирках, зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення рівня прозапальних цитокінів, дії факторів росту, процедури діалізу, дії інфекції (найчастіше пов'язаної з наявністю вогнища інфекції в організмі та судинним доступом для діалізу), уремичного оточення, запалення суглобів, травми, різних новоутворень та інших процесів [2]. Наявність стану СХЗ може бути тісно пов'язана з розвитком прискореного атеросклерозу, судинної кальцифікації, білково-енергетичної недостатності, анорексії, анемії, сверблячкою, синдрому безпокійних ніг, нутритивних розладів, сприймання інфекцій [2] та інших ускладнень.

Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, рівня анти запальних цитокінів, підвищенням числа коморбідних станів (табл.1)[2].

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Таблиця 1

Механізми, якими ренальна дисфункція може сприяти виникненню прозапальної активності

1	Падіння кліренсу цитокінів. На моделі нефректомії у мишей показано підвищення концентрації ІЛ-6, що свідчить про елімінацію цитокіну нирками
2.	Падіння ниркових функцій асоціюється з прозапальним станом.
3.	Нирки продукують супресорний цитокіновий сигнал (СЦС, suppressors of cytokine signaling (SOCS). Рівень СЦС падає з падінням ниркових функцій.
4.	Захворювання нирок асоціюються з прозапальною активністю, оксидативним стресом, активацією симпатичної нервової системи та перевантаженням рідиною.

Падіння кліренсу прозапальних цитокінів. Погіршення ниркових функцій може підвищувати запальну відповідь, із-за падіння ниркового кліренса факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні. Так, наприклад, період напівжиття прозапальних цитокінів (TNF- α та ІЛ-1) більше у тварин з втраченою нирковою функцією, ніж при їх збереженні. У людей, падіння ниркових функцій також впливає на кліренс різних молекул запалення: С-реактивний білок, ІЛ-6 і рівень гіалурону зворотно пропорційно корелюють з кліренсом креатиніну. Крім того, в деяких роботах показано, що у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю та наявністю залишкової функції нирок показники хронічного запалення нижчі, в порівнянні з хворими, у яких залишкова функція нирок відсутня. Крім того, збільшена продукція цитокінів також може впливати на процес прогресування ХХН, впливати на темпи прогресування та сприяти розвитку коморбідних станів.

Перевантаження об'ємом та ендотоксемія асоціюються з процесами, що супроводжуються ураженням гастроінтестинального тракту та приводять до акумуляції ендотоксинів: ліпополісахаридів та бактерій. Ці процеси в свою чергу стимулюють

моноцити та підвищують виділення прозапальних цитокінів, таким чином посилюючи процеси хронічного запалення.

Оксидативний та карбонільний стрес. Збільшення продукції цитокінів у пацієнтів з ХХН може бути наслідком оксидативного стресу (рис.1) [2]. Оксидативний стрес, який відбувається в умовах надмірного утворення вільних радикалів, має важливе значення в розвитку ендотеліальної дисфункції, запалення та атерогенезу. Зменшення рівня плазмалогену, як індикатора цього стану, може бути значущим при запаленні та мальнутриції у пацієнтів з ХХН-5 стадії [2, 3]. З розвитком захворювання, молекули, що не являються цитокінами, також можуть накопичуватися та провокувати розвиток запальної відповіді. Так наприклад, кінцеві продукти гліколізу, як результат карбонільного стресу, можуть ініціювати хронічне запалення.

Зменшення антиоксидантів. При ХХН, особливо на термінальній стадії вживання та рівень деяких антиоксидантів знижується. Гостра фаза запалення асоціюється з падінням рівня у плазмі таких важливих антиоксидантів, як концентрації вітаміну С [4]. Взаємозв'язок оксидативного стресу та хронічного запалення подано на рис. 1

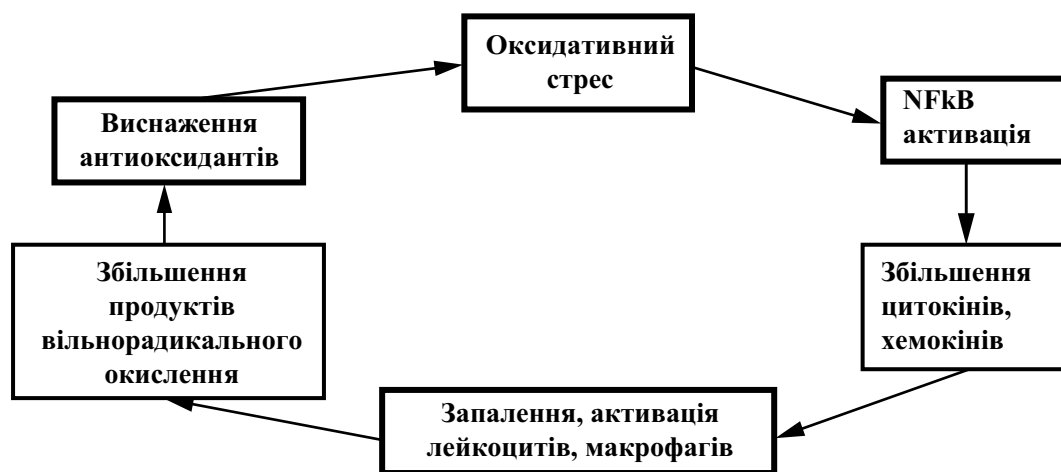


Рис. 1. Взаємозв'язок оксидативного стресу та хронічного запалення.

До розвитку хронічного запалення причетні середні молекули. Уремічні токсини розділені на три групи: (1) низькомолекулярні водорозчинні, наприклад, фосфати, (2) середньо-молекулярні, наприклад, β_2 -мікроглобулін і (3) пов'язані з білками, наприклад, індоксил-сульфат. З 2003 року робочою групою ERA-EDTA (EUTOX) формується база даних уремічних токсинів (в даний час в ній - 130 речовин) з доступною інформацією про кожний. З цих речовин 67 - низькомолекулярні з діапазоном кратності підвищення при уремії від незначного до 130 разів, 30 середньо-молекулярних з кратністю підвищення від норми до 225 разів і 33 пов'язані з білками (велика частина з останніх - з власним молекулярною вагою (МВ) - не більше 500 дальтон) з кратністю підвищення від норми до 339 разів. Тільки для 72 речовин знайдені патологічні асоціації, частіше за інших - з серцево-судинними ускладненнями (20 речовин). Тільки для 18 речовин ці зв'язки знайдені в більш ніж одному дослідженні [5].

Запалення та коморбідні стани. Коморбідні стани. Часте виникнення коморбідних станів у пацієнтів з ХНН супроводжується катаболізмом та посиленням СХЗ [1, 2, 4], в свою чергу запалення сприяє розвитку коморбідних станів [6]. У діалізних пацієнтів процес системного хронічного запалення існує навіть при відсутності клінічної маніфестації запалення. Він підтримується постійною гострою відповіддю на процедуру діалізу. Істотне значення має і системний аутоімунний стан при ХНН, підвищена чутливість до інфекцій, яка була описана у діалізних пацієнтів, внаслідок впливу уремії, похилого віку, коморбідних станів. Тісний зв'язок СХЗ з коагуляцією пояснюють нестабільність згортання крові за умови напруженості хронічного запалення та тромбоутворення [8].

Гемодіаліз (ГД). Крім усіх вищевказаних причин, які можуть лежати в основі або підтримувати запалення у хворих на ХНН, у пацієнтів, які знаходяться на лікуванні програмним гемодіалізом процес запалення хронічно посилюється кожним контактом з діалізаторами та мембранами, особливо при низькій біосумісності мембран [2]. Низька якість діалізату, особливо при його зворотній фільтрації або зворотній дифузії сприяє можливому навантаженню ендотоксинами. Присутність інородних тіл (політетрафлуоротилену судинного протеза), або внутрішньовенного катетера може бути джерелом хронічної, рецидивуючої та латентної інфекції, яка також сприяє підтриманню СХЗ.

Перитонеальний діаліз (ПД). Фактори, які присутні тільки у пацієнтів, що лікуються ПД можуть також підвищувати стан СХЗ [2, 7]: епізоди активного або латентного перитоніту, наявність ПД катетеру, особливо інфікованого, постійна експозиція ПД розчину, який також може містити біонесумісні субстанції та ендотоксини, зменшення залишкової функції нирок та перевантаження рідиною.

Наявність нефункціонуючого транспланта ту нирок у хворих, які повернулися до лікування гемодіалізом, а нефректомія не функціонуючої нирки не проведена, також посилюють стан хронічного запалення [2]. Важкість проявів генералізованого хронічного запалення зменшується після вилучення трансплантованої нирки.

Список можливих причин запалення у діалізних пацієнтів, складається із причин пов'язаних та не пов'язаних з діалізом. Об'єднаний список можливих причин запалення у діалізних пацієнтів та можливі стратегії впливу подані на рис. 2.

<p>Коморбідні стани, які можуть спричинити запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • інфекційні ускладнення • безсимптомна ішемічна хвороба серця • інтеркурентні клінічні стани • захворювання періодонту • недостатнє функціонування трансплантованої нирки 	<p>Потенційно діалізпов'язані причини запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нестерильний діалізат • інфекційні ускладнення судинного доступу для гемодіалізу • тромбоз фістули/протезу • небіосумісні мембрани • небіосумісні діалізні рідини • небіосумісна діалізна мембрана • перитоніт; • зменшення залишкової функції нирок 	<p>Стратегії впливу на процес запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • правильне харчування • фізичні тренування • фармакологічні препарати • апаратні методи, нові мембрани
--	--	---

Рис. 2. Об'єднаний список можливих причин запалення у діалізних пацієнтів, пов'язаних та не пов'язаних з діалізом, можливі стратегії впливу.

Маркери СХЗ та асоціації з клінічними станами. Декілька показників загального запалення зазвичай використовуються у пацієнтів з ХХН [2]: сироватковий рівень позитивних реактантів гострої фази запалення: С-реактивний протеїн (С-РП), ферритин, фібриноген, які підвищуються при гострому епізоді запалення.

Сироватковими негативними білками гострої фази є альбумін, трансферин, рівень яких знижується на протязі процесу запалення.

Епізоди прихованого або клінічно активного запалення можуть мати хронічний або рецидивуючий характер, при загостренні, або рецидиві вони

презентуються як процес гострої фази хронічного запалення. Таке хронічне запалення асоціюється з підвищенням рівня гострофазових білків плазми, включаючи С-реактивний протеїн, швидкість зсідання еритроцитів, сироватковий амیلлід – А та інших прозапальних цитокінів.

Багато прозапальних цитокінів мають підтверджений або передбачуваний зв'язок з коморбідними станами у хворих на ХХН 5Д стадії. В табл. 2 подані середньо-молекулярні сполуки, щодо яких підтверджений зв'язок запаленням з серцево-судинною патологією [5].

Таблиця 2

Середньо-молекулярні сполуки, щодо яких підтверджений зв'язок запаленням з серцево-судинною патологією [5]

Молекула	Молекулярна вага кДж	Біологічна роль в фізіологічних умовах	Підвищення рівня у рази
Цитокіни			
інтерлейкіни IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНП- α	18-28	прозапальні	2-5
Білки			
розчинний	17-30	Знижують активність ФНП- α	3-10
рецептор ФНП-1 та -2	40	активація комплемента, активація макрофагів	2-7
пентраксин-3	40	локальна запальна відповідь	2-5
YKL-40 (CHI3L1)	26	активує протаногіди	>35
β -слідовий протеїн фактор комплімента D	24	альтернативний шлях	4-17
Адипоктини			
адипонектин	30	регуляція глюкози та окислення жирних кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангіогенез і проліферація ендотелію	3-6
лептин	16	регуляція апетита та запасів енергії	3-4
Фактори росту			
судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF)	34	проліферація ендотелію міграція і диференціація	2
FGF-2	18	ангіогенез	5-20
FGF-23	32	обмін фосфатів	>200
Гормони и другие			
пролактин	23	Різна	2-4
кінцеві продукти глікозування	<1-70	Не відома	2-20

Примітки: ФНО-фактор некрозу пухлин, FGF- фактор росту фібробластів

Визначені патологічні асоціації середніх молекул з серцево-судинними ускладненнями реалізуються наступними механізмами: IL- β реалізує свій вплив через прозапальний компонент атерогенезу і пов'язаний з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, IL-18 асоціюється з кальцифікацією коронарних артерій, а IL-6 бере участь у локаль-

ній активації згортання крові та формування пристіночних тромбів. IL-6 маже мати центральну роль в патофізіології запалення у пацієнтів з ХХН [1]. Негативна роль ФНП- α при ХХН [1] також є різноманітною як і його біологічні ефекти у фізіологічних умовах: провокує формування гіпертрофії лівого шлуночка, фіброзу і дисфункції міокарда,

активізує фактори коагуляції, диференціації та міграції гладком'язевих клітин судин. Направлені в нормі на дезактивацію ФНП- розчинні рецептори до ФНП, при ХХН 5 стадії можуть збільшити тривалість його напівжиття, і таким чином потенціювати його прозапальну та ангіогенну активність. Пентраксин-3 – відносно новий біомаркер запалення. Його особливість в порівнянні з іншими прозапальними цитокінами в тому, що він синтезується і надмірно експресується в ендотеліальних та гладком'язевих клітинах, які є складовими судинної стінки та атеросклеротичної бляшки і діє локально в області атеросклеротичного ураження, сприяє його прогресуванню. Високий рівень адипонектину в загальній популяції пов'язаний з кращим прогнозом серцево-судинних подій та метаболічних розладів, однак при ХХН такий зв'язок відсутній, що пояснюється, високою напруженістю запалення та білково-енергетичними розладами [5]. На відміну від адипонектину, лептин має доказовий негативний вплив: відбувається порушення вазодилатації, стимуляція виділення ендотеліну та дисрегуляція синтезу оксида азота. Самий великий з відомих середньомолекулярних токсинів - висфатин (52 кДа) - сприяє росту судинних гладком'язевих клітин, перешкоджає апоптозу макрофагів і посилює пошкодження ендотелію. Високий рівень циркуляції висфатину асоціюється з нестабільністю атеросклеротичних бляшек [1, 5]. Сімейство факторів росту має безліч пересічних впливів, та закономірності, що виявлені у загальній популяції, не завжди відтворюються у діалізних пацієнтів і навпаки. В цілому мова йде про широкую стимуляцію проліферації і диференціації клітин. FGF2 бере участь в процесах розвитку гіпертрофії міокарда, забезпечуючи паракринний зв'язок між серцевими фібробластиками і кардіоміоцитами. В експерименті показано прямий вплив FGF23 на гіпертрофію міокарда, а клінічні дослідження підтверджують розповсюдженість цього висновку на діалізну популяцію. Фактор комплементу D – ключовий регулятор активації комплементу за альтернативним шляхом, додатково сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Прозапальну дію шляхом адгезії мононуклеарів до ендотелію має і пролактин, що продемонстровано в експерименті і підтверджено клінічними асоціаціями. Кінцеві продукти глікозування представлені широким рядом сполук з різною молекулярною масою, але найтипівішими для гемодіалізних пацієнтів є фракції близько 70 і 14 кДа. Їх накопичення сприяє структурним пошкодженням судин і є предиктором серцево-судинної летальності у діалізних пацієнтів [5].

β 2-МГ (білок з молекулярною вагою (МВ) 11800 Да) з біологічної точки зору є компонентом головної системи гістосумісності, але відомий він став з кінця 1980-х, коли з його накопиченням пов'язали розвиток діалізного амілоїдозу [9], що

клінічно проявляється у вигляді синдрому карпального тунелю, де відкладення амілоїду перешкоджає вільному переміщенню сухожиль. Після публікації результатів НЕМО дослідження [10] і Японського когортного дослідження [11] β 2-МГ став вважатися головним атрибутом уремічного токсину: рівні β 2-МГ нижче 27,5 мг / л і 32,2 мг / л, відповідно, були пов'язані в цих двох великих дослідженнях з виживанням. У японських клінічних рекомендаціях (2015 рік) встановлено цільові переддіалізні рівні β 2-МГ (<30 мг/л, «по можливості <25 мг/л») [12]. Здається, що оптимальним критерієм і характеристикою діалізаторів була б частка зниження β 2-МГ за сеанс діалізу, яка для високопоточних діалізаторів становить 50-60%, для діалізаторів із середнім рівнем відсікання – близько 70%, а для високоефективної гемодіалізації (ГДФ) – 80-85% [13].

Деякі сполуки середньої МВ можуть бути цікавими для клініцистів не тільки через те, що вони є уремічними токсинами, а завдяки доступності лабораторного рутинного визначення. Так білок α 1-мікроглобулін (МВ \approx 33 кДа) в сечі визначають для оцінки тяжкості тубулоінтерстиціального фіброзу. У той же час, близькість його молекулярної ваги до FGF23 (32 кДа), IL-1 β (32 кДа), і ФНП- α (26 кДа) робить його привабливим сурогатом для оцінки видалення середньомолекулярних речовин [13].

Паратгормон (МВ-9225 Да) і FGF23 (МВ33 кДа) – найважливіші речовини мінерально-кісткових розладів при ХХН (МКРН-ХХН) за молекулярною вагою могли б поповнити ряд уремічних токсинів. Однак, треба зазначити, що рівень FGF23, як і паратгормона, незрівнянно більше залежать від рівнів фосфату, кальцію і від терапевтичних втручань, ніж від їх виведення діалізом. Тому хоча історично паратгормон і називали головним кандидатом на статус уремічного токсину, в даний час цільових параметрів виведення цього гормону не встановлено [5, 13].

Незважаючи на суперечливі дані деяких досліджень, недавній систематичний огляд підтвердив токсичність найвідоміших пов'язаних з білками уремічних токсинів Р-крезол-сульфату і індоксил-сульфату [14], і вони зайняли місце в списку шести найбільш експериментально і клінічно підтверджених уремічних токсинів, пов'язаних з білками [15]. Відмінністю цих речовин від інших уремічних токсинів є додаткова можливість знижувати їх рівень шляхом не тільки інтенсифікації діалізу та збереження залишкової функції нирок, але і шляхом зниження їх генерації в кишківнику про- і пребіотиками [16]. Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів (25 кДа для мономерів) також належать до уремічних токсинів, оскільки вони не тільки мають підвищений рівень при ХХН-5Д, а й погіршують функцію лейкоцитів. Діалізатори із середнім рівнем відсікання здатні видалити легкі ланцюги Ig на відміну від стандартних високопоточних ГД і ГДФ [17].

Вивчаються патологічні асоціації середніх молекул з іншими комор- бідними станами діалітичних хворих, як-то: свербіж, синдром неспокійних ніг, астения, депресія, розлади харчування та інші.

Свербіж, синдром неспокійних ніг і астения. Свербіж - один з найбільш виснажливих і інвалідизуючих симптомів у хворих, які лікуються ГД [18]; більшість страждає на свербіж під час процедури ГД, і це залишається нез'ясованою проблемою [19]. Свербіж серед ГД хворих виникає внаслідок дії багатьох факторів: накопичення великих уремичних токсинів, високого рівню фосфору, високій напруженості СХЗ та недостатній біосумісності ГД мембран [20].

Синдром неспокійних ніг (RLS) – ще один із виснажуючих та до кінця не з'ясованих синдромів пов'язаних з ГД. Патогенез неясний, але зв'язок з уремичними токсинами, процесами хронічного запалення та кінцевою стадією ХХН, а також зникнення його у хворих після трансплантації нирок [21] є підґрунтям для пошуку нових та застосування різних методик лікування. Було перевірено ба-

гато методів лікування, однак їх ефективність залишається частковою [22].

Серед усіх наслідків рутинного ГД, часто пацієнти повідомляють про тимчасове погіршення стану-астенію після діалізу, яка потребує різного, інколи тривалого часу відновлення. Ця виснажуюча астения сильно впливає на якість життя ГД хворих, що зменшує тривалість задовільного стану після сеансу ГД.

Мальнутриція або білково-енергетична недостатність (БЕН) присутня у більшості пацієнтів, що лікуються ГД, є сильним фактором ризику щодо збільшення числа госпіталізацій та смертності цих хворих [2]. Наявність БЕН у діалітичних хворих може призводити до парадоксального анулювання факторів ризику або повністю змінювати епідеміологію факторів ризику. Серед діалітичних пацієнтів, наприклад, низький (а не високий) індекс маси тіла, або низька (а не висока) концентрація холестерина сироватки крові пов'язана з підвищенням летальності. Зв'язок БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу подано на рис. 3.

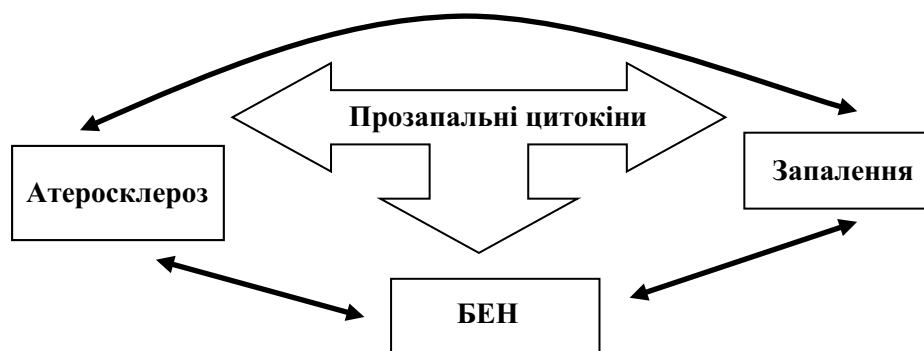


Рис. 3. Зв'язок БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу.

Можливі лікувальні підходи та рекомендації.

Розглядаються наступні стратегії протизапального лікування: правильне харчування, фізичні тренування, фармакологічні препарати, застосування діалітичних методів лікування, направлених на видалення середніх молекул (рис.3).

Запалення, яке безпосередньо є наслідком будь якого ідентифікованого джерела, як наприклад, тривалої хронічної інфекції, підлягає агресивній терапії з обов'язковим досягненням її вилучення. Ознаки, які можна використовувати як неспецифічний показник для зменшення процесу системного хронічного запалення є менш з'ясованими.

Хоча епідеміологічно очевидні зв'язки запалення та швидкого перебігу захворювання у пацієнтів з ХХН, відсутні рандомізовані клінічні дослідження, які б довели, що темпи прогресування ХХН гальмуються при застосуванні неспецифічних методів зменшення запалення. Саме тому відсутній консенсус уніфікованої стандартизованої стратегії лікування системного хронічного запалення у пацієнтів з ХХН.

Лікувальні моделі в основному направлені на зменшення хронічного запалення, покращення показників оксидативного стресу та ендотельної дисфункції. Розглядається перспективність застосування статинів для зменшення рівнів С-РП, незалежно від їх впливу на ліпіди [2, 5, 23]. Було констатовано зменшення С-РП (9-5 мг/л) та концентрацію холестерину (175 и 156 мг/дл), збільшення рівнів альбуміну сироватки (36,9 та 39,9 г/л). Незважаючи на деякі протиріччя, показано, що ІАПФ можуть зменшувати запалення не тільки в загальній популяції, але й у хворих на ХХН [2].

Вітамін Е може мати антизапальний та антиоксидантний ефект, його застосування сприяє зменшенню кардіоваскулярної смертності у діалітичних хворих [2].

Антизапальні та антицитокінові агенти, наприклад, такі як пентоксифілін, мають бути досліджені у цьому напрямку [2]. Необхідно проведення рандомізованих клінічних досліджень для визначення антизапального ефекту багатьох препаратів, їх впливу на харчовий статус пацієнтів с

синдромом БЕН. Лімітовані дослідження показують можливість застосування деяких фармакологічних препаратів для зменшення запалення [2]:

статины, інгібітори АПФ, N-ацетилцистеїн, севеламер та інші, які мають істотний антизапальний ефект (табл. 3).

Таблиця 3

Приклади можливих антизапальних терапевтичних стратегій, що можуть використовуватися при ХХН

Харчові та терапевтичні стратегії	Продукт/засіб
Харчові інгредієнти	Соя Омега 3 жирні кислоти Антиоксиданти (ягоди, фрукти, горіхи, зернові та інші.)
Фізичні тренування	5 разів на тиждень
Фармакологічні препарати	Статины ІАПФ N-acetylcysteine Гепарин Севеламер D-вітамін Аспірин/нестероїдні протизапальні препарати Цільва антицитокінова терапія γ-токоферол Застосування пре і пробіотиків

Для деяких речовин кишкового походження (триметіламін-N-оксид з МВ = 75Да та індол-сульфат з МВ = 212Да) зниження їх концентрації можна досягти не тільки інтенсифікацією діалізу, але і зниженням продукції цих речовин за допомогою пре- і пробіотиків. Підвищення концентрації цієї речовини підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [5]. Індол-сульфат підвищується при хронічній нирковій недостатності більш ніж у 60 разів і має прокоагулянтну активність. Орієнтація на підвищення рівня цієї речовини відкриває можливість використання антитромботичних препаратів. Ризики тромбозу при високих концентраціях індолів відносяться і до тромбозів артеріовенозної фістули.

Застосування апаратних стратегій. На сьогоднішній день для зниження концентрації речовин, які причетні до СХЗ та прогресування клінічних синдромів, обумовлених хронічним запаленням в тому числі і серцево-судинних ускладнень стандартний діаліз вважається недостатнім. Стандартний діаліз добре видаляє низькомолекулярні уремичні токсини, не пов'язані з білками, і маркером такого видалення за відсутністю кращої альтернативи багато десятиліть є кліренс сечовини, що став (в формі K_t / V) загальноприйнятою оцінкою дози діалізу. Розвиток аналітичних методів в біохімії дозволив за останні десятиліття ідентифікувати широкий спектр середніх молекул з МВ до 40 кДа, деякі з них вдалося зв'язати з конкретними аспектами уремичної токсичності. Накопились свідчення, що уремичними токсинами можуть бути і білки, які за своєю молекулярною вагою наближаються до молекулярної

ваги альбуміну, а їх видалення потребують наближення діалізних мембран за властивостями до ниркового фільтру. Розвиток діалізних технологій було пов'язано зі збільшенням кліренсу середньомолекулярних сполук з МВ до 15 кДа (таких як β2-МГ) при виключенні втрат альбуміну з МВ до 66 кДа. Гемодіалізація (ГДФ) досягла рівня видалення молекул з МВ до 25 кДа, а сучасні дослідження спрямовані на підтвердження клінічних переваг так званих мембран з «середньою точкою відсікання» («medium cut-off» (МСО), які ефективно видаляють речовини з МВ до 50 кДа, а також виключають істотні втрати альбуміну [24]. Сучасне виробництво діалізаторів орієнтоване на звуження ширини розподілу розмірів пор, що дозволяє збільшити частку пор досить великих розмірів для видалення великих середньомолекулярних токсинів, і відсутності пор, які пропускають альбумін. Такі діалізатори дають в порівнянні зі стандартними високопоточними збільшення кліренсу, наприклад, комплементу з 2 до 26-36 мл / хв, а частка зниження УКЛ-40 (40 кДа) за сеанс збільшилася з 19% до 61-71% [17]. Клінічні дослідження МСО-мембран підтверджують їх здатність більшою мірою знижувати концентрації прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин і інтерлейкін 6, вільних легких ланцюгів імуноглобулінів каппа і лямбда, 1-мікроглобуліну, фактор комплементу D [17, 25] порівняно з класичними високопоточними мембранами. Тенденція до гіпоальбумінемії, що спостерігалася протягом першого місяця лікування на МСО-мембранах, нівелювалася в ході подальших 8 тижнів, що автори пов'язують з позитивним впливом мембран на стан системного

хронічного запалення, характерного для пацієнтів з нирковою дисфункцією [26]. Таким чином, на сьогоднішній день максимальним наближенням до природної гломерулярної мембрани можна вважати так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, MCO). Використання MCO мембран реалізовано в новому методі діалізної терапії – розширеному гемодіалізі (HDx). Метод визначено як гемодіаліз, який поєднує дифузний і конвекційний транспорт в оптимальному співвідношенні за рахунок використання діалізаторів із середньою точкою відсікання. Для проведення розширеного ГД використовується стандартна технологія звичайного ГД. Підвищене видалення великих середніх молекул при HDx може призвести до покращення клінічних наслідків, зокрема: зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження загальної та серцево-судинної смертності у діалітичних пацієнтів, покращення ефективності лікування, зменшення частоти багатьох виснажливих коморбідних станів.

Література (References):

1. *Driianska VYe, Dudar IO, Shifris IM, Honchar YuI, Loboda OM, Haiseniuk FZ, Krot VF.* Tsytokinova lanka imunitetu u khvorykh na KhKhN V st., yaki likuiutsia metodamy HD, HDF abo PD. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2016;4(52): 47-51. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(52).2016.03
2. *Dudar I.* Khronichne zapalennia pry khronichnii khvorobi nyrok. Hipotezy ta vidpovidi. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dizu. 2007;1(13):33–42. [In Ukrainian].
3. *Dudar I, Shymova A, Krasiuk E.* Porushennia nutrytsiinoho statusu u khvorykh, yaki likuiutsia perytonealnym dializam: rol khronichnoho zapalennia. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2017;1(53):70-73. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.10
4. *Korol L, Dudar I, Mihal L, Honchar Yu, Shifris I.* Praktychna tsinnist vyznachennia oksydantno-antyoksydantnykh pokaznykiv krovi u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodializu. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2018;1(57):48-56. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(57).2018.05
5. *Wolley MJ, Hutchison CA.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.
6. *Driianska V, Korol L, Dudar I, Myhal L.* ta in. Prozapalni tsytokiny (IL-1, FNP-alfa) ta oksydantno-antyoksydantnyi balans krovi khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V D stadii z riznym stanom komorbidnosti. *Imunolohiia ta alerholohiia. Nauka i praktyka.* 2014;1:25-30. [In Ukrainian].
7. *Malasaiev MO, Dudar IO, Shymova AYU.* Perytonity, asotsiovani z postiinym ambulatornym perytonealnym dializom. *Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu.* 2019.3(63):47-52. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.07
8. *Suarez-Alvarez B, Liapis H, Anders H.* Links between coagulation, inflammation, regeneration, and fibrosis in kidney pathology. *Laboratory Investigation.* 2016; 96:378–390. doi: 10.1038/labinvest.2015.164.
9. *Gejyo F, Yamada T, Odani S. et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 129(3): 701-706. doi: 10.1016/0006-291X(85)91948-5
10. *Cheung AK, Rocco MV, Yan G. et al.* Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2): 546-555. doi: 10.1681/ASN.2005020132
11. *Okuno S, Ishimura E, Kohno K. et al.* Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):571-7. doi: 10.1093/ndt/gfn521.
12. *Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K. et al.* Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions”. *Ther Apher Dial.* 2015; 19 (Suppl 1):67-92. doi: 10.1111/1744-9987.12294.
13. *Masakane I, Sakurai K.* Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.

14. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A. et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25:1897-1907. doi: 10.1681/ASN.2013101062
15. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel).* 2018;10(1). pii: E33. doi: 10.3390/toxins10010033.
16. Vanholder RC, Eloot S, Glorieux GL. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. *Am J Kidney Disease.* 2016; 67(4): 664-676. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
17. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG. et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(1): 165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310
18. Mathur VS, Lindberg J, Germain M. et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1410–1419. doi: 10.2215/CJN.00100110
19. Simonsen E, Komenda P, Lerner B. et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 638–655. doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.018
20. Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes—long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: v13–v19. doi: 10.1093/ndt/gfm295
21. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C. et al. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 388–396. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.10.007
22. Scherer JS, Combs SA, Brennan F. Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 117–128. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.07.031
23. Nans Florens, Laurent Juillard. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: iii48–iii52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
24. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5): 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917.
25. Ok E, Asci G, Toz H. et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407
26. Klammt S, Wojak HJ, Mitzner A. et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(6):2377-83. doi: 10.1093/ndt/gfr616