

Кучма І.А. 

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Уремичні токсини. Назад у майбутнє

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):78-87. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234323

Резюме. В огляді автор повертається до теми уремії й уремичних токсинів, їх значення для практичних лікарів у лікуванні методами нирковозамісної терапії, наводить сучасний погляд на їх класифікацію, їх місце у запуску і розвитку патологічних процесів при прогресуванні хронічної хвороби нирок. Разом із тим у сучасних настановах та дослідженнях щодо лікування хронічної хвороби нирок зазначається недостатність уваги на роль і значення уремичних токсинів на додіалізних стадіях лікування уремії, зокрема на можливу пошкоджуючу дію речовин, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, безпосередньо на функцію нирок. Подано таблиці з переліком уремичних токсинів відповідно до їх класифікації. Наводяться посилання на результати клінічних та лабораторних досліджень з вивчення уремичних токсинів, їх впливу на загальну клініку уремії та шляхів їх впливу на прогресування хронічної хвороби нирок та подальше наростання клінічної картини уремії. Звертається увага на те, що речовини, визнані уремичними токсинами, наявні в здорових осіб без проявів їх негативного впливу, у зв'язку з чим висловлюється думка щодо необхідності вивчення фізіологічного значення даних солвентів за умови нормальної клубочкової фільтрації. Виникає питання про розгляд факторів впливу уремичних токсинів як точки прикладання на прогресування хронічної хвороби нирок та застосування даних знань у ренопротективній терапії на додіалізних стадіях хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: уремичні токсини; хронічна хвороба нирок; огляд

На сьогодні нефрологи, причетні до прийняття рішення про початок нирковозамісної терапії, вибір модальності і тактики лікування, орієнтуються на клінічні настанови, що напрацьовані на засадах доказової медицини. Одними з найбільш поширених у нефрологічній спільноті є ERA-EDTA ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS: GUIDELINES» та «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update».

Дані настанови визначають критерії й алгоритми дій медичних працівників при вирішенні питання про початок діалісної терапії.

Зокрема, згідно з «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update»:

Настанова 1. Термін початку гемодіалізу. Рішення розпочати підтримуючий діаліз у пацієнтів, які вирішили це зробити, повинно базуватися насамперед на оцінці ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією, доказів втрати енергії білка та здатності безпечно управляти метаболічними відхиленнями та/або перевантаженням обсягу медичної терапії, а не на певному

рівні функції нирок за відсутності таких ознак та симптомів (без градації).

Згідно з ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS GUIDELINES»:

Настанова І.3. ...В ідеалі його слід розпочинати, коли ШКФ становить > 15 мл/хв/1,73 м². Рекомендується нагляд у спеціалізованій клініці для пацієнтів із запущеною хронічною хворобою нирок (ХХН) (1С, настійна рекомендація на основі низькоякісних доказів). У пацієнтів із СКФ < 15 мл/хв/1,73 м² слід розглянути питання про діаліз, якщо є одне з переліченого або більше: симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану. Слід взяти до уваги, що більшість пацієнтів будуть асимптоматичними і їм необхідно розпочати діаліз із СКФ у діапазоні 9–6 мл/хв/1,73 м² (1А, настійна рекомендація, що заснована на високоякісних доказах). ...Якщо ретельний нагляд неможливий і в пацієнтів, уремичні симптоми яких може бути складно виявити, можна віддати пере-

вагу плановому початку діалізу, поки перебіг безсимптомний (1С, настійна рекомендація, що заснована на низькоякісних доказах). Безсимптомним пацієнтам, які страждають від ХХН, можна скористатись затримкою початку діалізу, щоб дозволити підготовку, планування та створення постійного доступу, а не використання тимчасового доступу (2С, слабка, заснована на низькоякісних доказах).

Таким чином, настанови дають лікарям і пацієнтам можливість у питанні початку діалізу орієнтуватись не виключно на швидкість клубочкової фільтрації ≤ 15 мл/хв, а на «насамперед на оцінку ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією» та «симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану» [1].

На жаль, доводиться все частіше і частіше спостерігати, як нефрологи, працюючи з пацієнтами, в основному акцентують на калькуляцію клубочкової фільтрації, схематичне призначення препаратів заліза, холекальциферолів та еритропоєтинів, оцінюючи перебіг ХХН за рівнями креатиніну, гемоглобіну, паратгормона та фосфатів, і менше звертають увагу на зазначені в Настановах більш широкі поняття: «симптоми, пов'язані з уремією» або «симптоми чи ознаки уремії», що більшою мірою визначають необхідність початку діалізного лікування.

З огляду на це очевидно, що доцільно більш глибоко оцінювати стан пацієнта на всіх стадіях хронічної хвороби нирок, що із самого початку можна характеризувати словом «уремія», оскільки уремічні сполуки, тобто речовини, які затримуються і накопичуються в середовищах організму внаслідок порушення функції нирок, впливають майже на всі органи та системи організму.

Знання про походження, хімічну структуру та склад збережених ендogenous речовин, відповідальних за дані симптоми, далеко не повні. Розчинені речовини, що містять органічні речовини, мають велику різноманітність властивостей, що ускладнює їх точну класифікацію. Їх потенційну токсичність залишається з'ясувати з ретельним дотриманням чітко сформульованих правил, що керують процесом. Оцінка токсичності є складним процесом, оскільки не тільки одна, а декілька затриманих сполук можуть одночасно бра-

ти участь в одних і тих же біологічних та метаболічних процесах. Пошук нових уремічних сполук та їх поєднання в групі речовин, що беруть участь у тих самих патофізіологічних процесах, здається, пропонує новий підхід до виявлення та пояснення будь-яких поки що незвіданих специфічних ефектів ендogenous сполук на органи та системи організму [2].

Знання про властивості даних речовин, їх потенційну токсичність, симптоми та ризики, які вони обумовлюють, очевидно, дозволять зменшити їх негативні прояви на тяжкість стану організму, прогресування як самої ХХН, так і її симптомів у додіалізного періоду і при виборі лікувальної тактики в діалізному періоді лікування. Яскравий приклад доцільності більш глибокого вивчення спектра уремічних токсинів — значущі результати в корекції гіперпаратиреозу та лікувальних стратегій, направлених проти β_2 -мікроглобуліну.

Для того щоб речовина була визнана як уремічний токсин, необхідним критерієм є те, що він виводиться ниркою і наявний у підвищених концентраціях у рідинах організму та/або тканинах у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Уремічний токсин повинен відповідати критеріям, визначеним Koch і скоригованим Massry в 1977 р., які наведені в табл. 1.

Визнано, що лише при відповідності всім переліченим вимогам речовина може розглядатись як уремічний токсин.

Однак клінічні прояви уремії обумовлюються не лише наявністю підвищеної концентрації уремічних токсинів у компартментах організму. До розуміння уремічної інтоксикації і клінічних ефектів даних речовин слід додати низку ензимо-, гормонально-, ферментно-дефіцитних станів (параоксоназа, L-карнітин, цинк, селен, 1,25-дигідроксизохолекальциферол, еритропоєтини), що характерні при прогресуванні ХХН і мають вплив на загальноклінічну картину. Саме на це звернули увагу Bergström and Fürst у 1978 році [3].

За визначенням Bergström та Fürst, уремію не можна ототожнювати з уремічною токсичністю. Вважається, що механізми дії уремічних токсинів також можуть сильно відрізнятися [3]. Тобто клітинний патогенез токсичності уремії проявляється як прямий токсичний вплив на перебіг нормальних внутрішньоклітинних фізіологічних та біохімічних процесів, що призводить до

Таблиця 1. Критерії Massry/Koch для визначення речовини уремічним токсином

1	Токсин повинен бути хімічно ідентифікований та охарактеризований (описаний)
2	Кількісний аналіз токсину в біологічних рідинах повинен бути можливий
3	Рівень токсину в біологічних рідинах повинен бути підвищеним при уремії
4	Повинен бути зв'язок між рівнем токсину в біологічних рідинах та одним або кількома проявами уремії
5	Зниження рівня токсину в біологічних рідинах має призвести до зменшення уремічного прояву
6	Введення токсину для досягнення рівнів, подібних до тих, що спостерігаються при уремії, має відтворювати уремічний прояв у нормальних тварин або людини (демонстрація клітинної токсичності <i>in vitro</i> недостатня для виконання даного критерію)
7	Слід продемонструвати правдоподібний патобіологічний механізм, що пояснює зв'язок між токсином та уремічним проявом

порушення функції, або передчасної клітинної смерті, та/або непрямим втручанням у нормальні клітинні функції через дефіцитні стани.

Разом із тим окремі специфічні уремичні токсини також можуть виявляти широкий спектр тропної дії на окремі типи клітин або основні біологічні процеси.

Понад 75 окремих клінічних симптомів або ознак, що пов'язані з порушеннями в усіх системах органів організму, були описані при уремії.

Знання про ідентичність і токсичність токсинів уремичних пацієнтів, а також їх видалення збільшились у геометричній прогресії в останні кілька років. Аналіз усіх публікацій, розглянутих для даного огляду, показує стрімке зростання їх кількості з року в рік (рис. 1) [6].

Енциклопедичний список відомих уремичних розчинних речовин у 2003 році визначив 90 різних сполук [4], і ще 56 були додані, коли ці зусилля повторювалися у 2012 році [5, 6].

Для систематизації, зберігання даних й оцінки виявлених уремичних токсинів і розчинних речовин, які накопичуються в плазмі на пізніх стадіях хронічного захворювання нирок, за ініціативи європейської робочої групи з уремик-токсинів (EUTox) Європейського товариства штучних органів (ESAO) була створена Європейська база даних розчинних речовин (EUTox-DB).

База даних була розроблена як інтерактивний інструмент, що надає і збирає інформацію про біологічне значення уремичних розчинних речовин за допомогою простого у використанні вебінтерфейсу.

Відправною точкою бази даних стало рецензування статті в «Kidney International» про уремичні сполуки, опублікованої у 2003 році професором Raymond Vanholder, засновником робочої групи EUTox, що надала додаткові дані та нові уявлення про складність уремичних токсинів [5, 7, 27].

На основі цих результатів була розроблена система для характеристики та включення нових дослідницьких даних до бази даних за допомогою підходу на основі рецензування.

Метою бази даних є реєстрація та характеристика сполук, відомих для відображення підвищених плазматичних концентрацій на останній стадії хронічного захворювання нирок. Для цього зберігаються назва й опис з'єднання, а також плазматичні рівні від здорових й уремичних пацієнтів. Це мінімально необхідна інформація для включення з'єднання до бази даних.

Патологічні прояви класифікуються за біологічними системами на основі публікацій професора Argilés, голови групи EUTox, за 2011–2018 роки [8]:

- Центральна нервова система.
- Периферична нервова система.
- Шлунково-кишкові.
- Гематологічні.
- Серцево-судинні.
- Ендокринологія шкіри.
- Osteoартикулярні.
- Імунітет до харчування.
- Біохімічні.
- Інші.

Уремичні токсини впливають на системи в нашому організмі. Найбільша кількість токсинів впливає на серцево-судинну систему, а менша — на процеси запалення і метаболічну функцію, але всі вони є ключовими для клінічного стану та виживання. Групи токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — поліаміни і гуанідини. Для окремих сполук це сечова кислота, ТМАО і ADMA. Щодо деяких поліамінів, їх значення дискутують, а саме в питаннях підвищення їх концентрації [5].

При цьому це не поодинокі припущення окремих дослідників, які задаються питанням, чи всі сполуки, концентрація яких підвищується при зниженні клубочкової фільтрації, є реальними токсинами [9].

Європейською робочою групою з уремичного токсину (EUTox) для розрізнення уремичних токсинів запропоновано класифікацію, що розділяє їх на три головні групи на основі їх видалення діалізом. Розрізняють: 1) малі водорозчинні сполуки; 2) білкові сполуки; 3) так звані середні молекули, які в основному є невеликими пептидами (табл. 2) [4].

У публікації «Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update» у «Toxins» за січень 2018 р. Raymond Vanholder et al. визначили перелік уремичних токсинів, які, на їх думку, мають

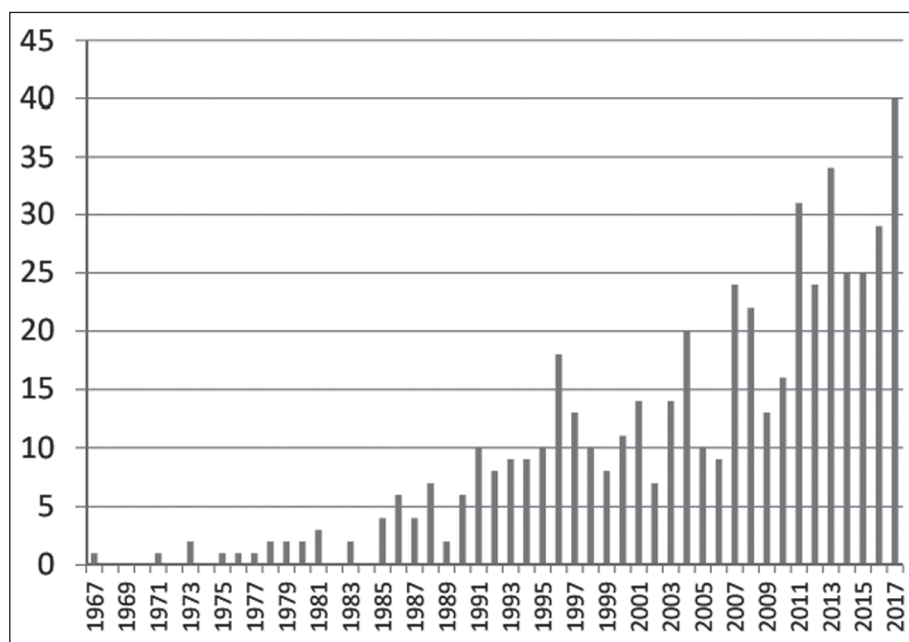


Рисунок 1. Кількість публікацій щодо уремичних токсинів із 1967 по 2017 рік

Таблиця 2. Класи уремічних сполук та їх основні характеристики

Клас молекули	Діапазон молекулярної маси, дальтон	Прототип	Молекулярна маса прототипу	Токсичність
Малі водорозчинні молекули	< 500	Сечовина	60	Не обов'язково
Білкові сполуки	В основному < 500	Індоксилсульфат	213,2	Великий масив біологічних впливів
Середні молекули	≥ 500	β_2 -мікроглобулін	11,818	Великий масив біологічних впливів

Таблиця 3. Перелік основних уремічних токсинів

Малі водорозчинні сполуки	Білокзв'язані сполуки	Середні молекули
Гуанідинові сполуки	Кінцеві продукти гліколізу	Адреномедулін
Гуанідиносукцинатна кислота	Продукти окиснювання білків	Адипонектин
Метилгуанідин	3-карбокси-4-метил-5-пропіл-2-фурнапропіонова кислота	Ангіогенін
Гуанідин	Крезолі	Атріальний натрійуретичний пептид
Креатин	P-крезилсульфат	β_2 -мікроглобулін
Гуанідинооцтові кислоти	P-крезилглюкуронід	В-ендорфін
Г-гуанідинобутинова кислота	Гіпурат	β -ліпотропін
Асиметричний диметиларгінін	Гіпунова кислота	Холецистокінін
Симетричний диметиларгінін	P-гідроксигіпунова кислота	Коефіцієнт доповнення d
Оксалат	O-гідроксигіпунова кислота	Додатковий фактор Ba
Фенілацетилглютамат	Гомоцистеїн	Цистатин C
Метилміни	Індол	Інтерлейкін-1 β
(Моно)метиламін	Індоксилсульфат	Інтерлейкін-18
Диметиламін	Індоксилглюкуронід	Інтерлейкін-6
Триметиламін	Кінуренін	Фактор некрозу пухлини α
Триметиламін-N-оксид	Кінуренінова кислота	Інтерлейкін-8
Сірчані сполуки	Фенолін	Інтерлейкін-10
Лантйонін	Фенілсульфат	Ендотелін
Міоїнозитол	Фенілоцтова кислота	Фактор росту фібробластів 23
N-метил-2-піридон-карбоксамід	Хінолінова кислота	Грелін
Поліаміни		Гломерулопресин
Акролін		Легкі ланцюги імуноглобулінів
Путресцин		Ліпіди та ліпопротеїни
Спермін		Лептин
Спермідин		Макрофаг-колонієстимулюючий фактор
Сечовина		Метіонін-енкефалін
Карбамілатовані сполуки		Нейропептид Y
Ціанат		Орексин A
Аміак		Паратгормон
Сечова кислота		Пентраксин-3
Ксантин		Пептид YY
Гіпоксантин		Пролактин
		Резистинін
		Ретинолзв'язуючий білок

найважливіше клінічне значення і тому заслуговують на найбільшу увагу науковців та дослідників (табл. 3) [6].

Отже, розглядаються 3 основні групи уремичних токсинів.

Малі водорозчинні сполуки

Верхня межа молекулярної ваги для невеликих водорозчинних сполук була визначена довільно як 500 Dalton (Da). Відповідно до визначення їх зв'язування з білками має бути мінімальним. Повна відсутність зв'язування білка не може бути виключена, але повинна бути незначною, щоб не впливати на їх видалення діалізом [10].

Хоча їх видалення залежить від діалізатора, швидкості потоку діалізату, діалізу та площі поверхні, дані характеристики не можуть бути збільшені на невизначений термін для підвищення адекватності, тому, імовірно, слід враховувати інші підходи, такі як довший або більш частий діаліз або адсорбція [11].

Дрібні водорозчинні речовини не можна вважати неактуальними для уремичного синдрому, при цьому середня кількість уражених систем в експериментальних дослідженнях становить $2,65 \pm 1,89$.

Білкові сполуки

Зв'язані білком уремичні токсини є неоднорідною групою загалом дрібних розчинних речовин, які через їх зв'язування білка складно видалити діалізом. Їх коефіцієнт зв'язування білків загалом низький, хоча деякі сполуки можуть бути більш стабільними, особливо ті, що генерують посттрансляційні модифікації, такі як кінцеві продукти гліколізу (AGEs). Багато білкових розчинів генеруються кишечником [24].

На сьогодні існує кілька терапевтичних варіантів, які конкретно можуть знизити концентрацію даної групи розчинних речовин і застосування одного з них. Перорально введений кишковий сорбент AST-120 не вплинув на прогресування ХХН у РВЦ [12, 13].

Для деяких розчинних речовин існують конкретні стратегії щодо зниження концентрації тільки цього з'єднання або групи сполук (наприклад, фолієвої кислоти для гомоцистеїну), і дані стратегії повинні обговорюватися конкретно в індивідуальному плані лікування кожного пацієнта.

Останній огляд з урахуванням великого масиву білокзв'язаних уремик-токсинів був опублікований майже 10 років тому [14].

Після цього переважна більшість досліджень була зфокусована на окремих токсинах, здебільшого на індоксилсульфаті та р-крезолсульфаті [15, 16].

Р-крезолсульфат тривалий час вважався одним з основних уремичних токсинів [4], але згодом у двох дослідженнях було показано, що справжніми основними крезолами, що визначалися в уремії, були кон'югати р-крезолсульфат і р-крезолглюронід [25–27].

Незабаром після даних спостережень почалося дослідження біологічного ефекту кон'югата з найвищою

концентрацією р-крезолсульфату. Це й обумовило велику кількість досліджень про його токсичний вплив.

Індоксилсульфат найбільш широко вивчений з усіх індолів. Незважаючи на те, що в даних дослідженнях були використані правильні концентрації [28], систематичний огляд виявив значну кількість досліджень, що застосовують правильні умови [20]. Однак клінічні докази токсичності в людини є лише спостережливими, і кілька досліджень не показали асоціації [28]. Існує велика доказова низка токсичності індоксилсульфату [29, 30].

Дана низка публікацій також містить роботу, в якій описуються окиснювальний ефект і пригнічення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах індоксилсульфатом, якому протидіє сечова кислота [31], і два інші дослідження, в яких оцінюється роль індоксилсульфату в інгібуванні неоваскуляризації [32] і посиленні коагуляції.

Білокзв'язані розчинні речовини, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, мають здатність впливати на безліч біологічних систем, які обумовлюють патологічні механізми і клінічну картину уремичного синдрому. Системи, на які впливає найбільша кількість токсинів, є запалення; метаболічні функції пов'язані з білокзв'язаними розчинними речовинами і серцево-судинними пошкодженнями.

Група токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — AGE's (кінцеві продукти гліколізу, за якими йдуть кінуреніни). Щодо окремих сполук, то список очолює р-крезолсульфат, за ним йде індоксилсульфат, потім — оцтова і фенілоцтова кислоти (середній показник доказовості становить $2,31 \pm 0,95$ при максимально можливому 4).

При цьому слід зазначити, що стосовно таких токсинів, як р-гідроксигіпунова, оцтова, хінолінова і фенілоцтова кислоти, кількість публікацій щодо їх клінічних досліджень досить обмежена.

На сьогодні опубліковано чимало досліджень, які безпосередньо свідчать про токсичну дію уремичних токсинів на ниркову тканину, розвиток нефросклерозу та прогресування хронічної хвороби нирок.

Уремичні токсини можуть погіршити функцію нирок, але про її механізм відомо мало. Оскільки пошкодження каналців є центральним для прогресування хронічної хвороби нирок (CKD), досліджувався вплив представницького уремичного токсину індоксилсульфату на клітини каналців. Індоксилсульфат індукує стрес ендоплазматичного ретикулулу в культурах людських клітин проксимальних каналців.

Разом із тим продемонстровано, що індоксилсульфат не тільки індукує стрес ендоплазматичного ретикулулу в клітинах каналців, але і пригнічує проліферацію клітин двома шляхами, а саме CHOP та ERK-IL-6-p21. Можливо, даний напрямок відкриє нам нові погляди на ймовірні шляхи для сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок в майбутньому [17].

У деяких дослідженнях показано, що індоксилсульфат — це нефросудинний токсин, що бере участь у прогресуванні не тільки CKD, але і серцево-судинних

захворювань у пацієнтів із СКД. Індоксилсульфат індукує вільні радикали в ниркових трубчастих клітинах і кульових мезангіальних клітинах клубочків і стимулює прогресування ХХН [18, 19].

Висновки *in vitro* демонструють прямий прозапальний і профібротичний вплив індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців, про що свідчить підвищена експресія TGF- β , фібронектину, IL-6 і TNF- α . Незалежно від того, який ефект є прямим або непрямим, висновки клінічно актуальні з урахуванням того, що в поперечному спостережному когортному дослідженні рівень сироватки IC у пацієнтів з етапами 3 і 4 СКД корелює з рівнями IL-6 і TNF- α [19].

Продемонстровані докази прямої токсичності індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців людини. Комбінована дія апоптозу, гіпертрофії, мітохондріальної дисфункції, запалення та фіброзу може сприяти фіброзу або поспішному прогресуванню СКД. Особливий інтерес викликає нульовий вплив конденсації альбуміну в культурному середовищі на епітеліальні клітини каналців. Поточний консенсус полягає в тому, що вільний індоксилсульфат, що становить приблизно 10 % від пов'язаної з альбуміном частини індоксилсульфату, є винуватцем будь-яких патологічних змін.

На сьогодні досліджені ціла низка уремичних токсинів, що систематизовані, їх механізми токсичності, походження, зв'язування з білками [26]. Деякі з них наведені в табл. 4.

Середні молекули

До групи середніх молекул відносять дрібномолекулярні білки або пептиди, які в умовах здорової нирки можуть перетинати бар'єр клубочкової фільтрації (< 58 000 Da). Їх мінімальна молекулярна маса доволіно встановлена 500 Da, хоча більшість середніх молекул мають молекулярну масу понад 10 000 Da. У переліку середніх молекул є повноцінні, незмінні або продукти їх деградації.

Більшість середніх молекул мають ендogenous походження. Деякі набувають ознак токсичності при фізіологічній відповіді організму на прояви зниження функції нирок (наприклад, паратгормона у відповідь на гіперфосфатемію) або є реакцією організму на інші токсини (наприклад, цитокини). У такому разі їх концентрація, а отже, їх токсичний вплив і внесок у загальну картину уремії залежать не тільки від зниження їх клубочкової фільтрації чи кліренсу при діалізі лікуванні, але і від концентрації інших уремичних токсинів, що обумовлюють їх синтез.

Через їх високу молекулярну масу діалізне видалення можливе тільки з мембранами з великим розміром пор (високопоточні, high-flux мембрани). Попри всі наші знання існує вкрай обмежена кількість стратегій у клінічній практиці зниження концентрації конкретних середніх молекул.

Існуюча теорія впливу середньомолекулярних токсинів на тривалість життя, захворюваність та летальність у пацієнтів на діалізі обумовила велику і су-

перечливу дискусію клініцистів та теоретиків щодо їх використання, а також, можливо, надто частого і необґрунтованого застосування гемодіалізації. Отримані дані щодо ефективності діалітичних методик, зфокусованих на теорії середніх молекул, на сьогодні неоднозначні з точки зору доказової медицини, однак теоретичне підґрунтя щодо наближення кліренсових характеристик діалітичних мембран до кліренсових показників здорового нефрону досить раціональне. Інші дослідження показали перевагу виживання, але були схильні до упередженості вибору. Як і дві інші великі групи розчинних речовин, що затримуються при уремії, дані цих досліджень показують, що середні молекули також мають здатність впливати на низку біологічних систем, які сприяють уремичному синдрому. Системою, ураженою найбільшою кількістю токсинів, є серцево-судинна, механізми ураження — запалення і фіброз. Молекули з найбільшим впливом — β_2 -мікроглобулін (ураження 6 систем) і грелін; лептин і парацитоподібний гормон вражають по 5 систем [33–37].

Існує низка публікацій, в яких показаний безпосередній вплив деяких середньомолекулярних уремичних токсинів на прогресування самої ХХН.

Наприклад, деякі клінічні дослідження визначили негативні кореляції між рівнями плазми адипонектину і клінічними розладами, при яких не було порушеної функції нирок, і встановили низький рівень плазми адипонектину як незалежний фактор ризику даних розладів, включаючи прогресування протеїнурії [20, 21].

Адипонектин — багатофункціональний адипокін з інсуліносенситизуючими, протизапальними та вазопротекторними властивостями [22, 24, 25].

Низка дослідників відмічають, що рівень адипонектину плазми помітно підвищений серед пацієнтів із нирковим захворюванням кінцевої стадії і нижчий після трансплантації нирки. З огляду на обернений зв'язок плазматичного адипонектину з функцією нирок серцево-судинна захисна роль адипонектину в пацієнтів із СКД залишається суперечливою. Подальші дослідження розподілу і функції різних циркулюючих фракцій адипонектину в пацієнтів із СКД будуть потрібні для того, щоб визначити, чи є адипонектин корисним біомаркером у пацієнтів із СКД [25].

В оглядовій статті «Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins, B Flore Duranton» та ін. на підставі численних публікацій продемонстровано, що речовини, що затримуються в організмі внаслідок зменшення функції нирок і позиціонуються як уремичні токсини, наявні в певних концентраціях у здорових осіб.

Автори огляду розглянули оригінальні статті про уремичну токсичність, опубліковані між 2003 р. і квітнем 2011 р., і визначили всі концентрації в сироватці затриманих розчинних речовин уремичних хворих і здорових осіб (табл. 5) [5].

Як бачимо, ціла низка речовин, виведених нами в розряд токсинів, наявні в здоровому організмі. Роль і значення, наприклад, паратгормона або нікотинамиду

Таблиця 4. Уремічні токсини, особливості токсичності та терапії [26]

Молекула	Розмір (Да)	Зв'язування білка	Діалізабельність	Походження	Мішень токсичності	Механізм токсичності
Індоксилсульфат	213,2	93 % прив'язано до альбуміну	32 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм триптофану мікробами товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках. Викликають окиснювальний стрес у клітині гладкої мускулатури судин
Р-крезил-сульфат	188,2	90 % прив'язано до альбуміну	29 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм ароматичних амінокислот бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках і ендотеліальних клітинах
Гіпурова кислота	179,2	34–40 % прив'язано до альбуміну	64 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних поліфенолів бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і ендотеліальні клітини	Генерація ОС, сприяє фіброзу нирок і ендотеліальній дисфункції
Триметиламін-N-оксид	75,1	Водорозчинний	85 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних поперечників холіну, фосфатидилхоліну, L-карнітину, бетаїну бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Індукція фіброзу нирок. Посилює імунну відповідь при атеросклерозі
Асиметричний диметиларгінін	202,3	30 % прив'язано до альбуміну	20–40 % видаляється за допомогою діалізу	Непротеїногенна амінокислота синтезується шляхом посттравматичної метилації аргініну	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка, кардіоміоцити	Фіброз нирок, генерація ОС NO інгібіторів призводить до порушення сигналізації NO. Сприяють утворенню жирових макрофагів
Фактор некрозу пухлини альфа	17,3	Недоступно	Мінімально	В основному з імунних клітин (Т-лімфоцити, макрофаги, стовбурові клітини), а також клітини ендотелію судин, епітеліальні клітини канальців і мезангіальні клітини, кардіоміоцити	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка	Фіброз, гломерулосклероз, генерація супероксидів, макрофаг-інфільтрація, кальцифікація судин, атеросклероз
Інтерлейкін- 6	21,0	Недоступно	Мінімально	Гепатоцити, мегакаріоцити, імунні клітини (нейтрофіли, В- і деякі Т-клітини, моноцити/макрофаги)		Нейтралізація розчинних і мембранних зв'язаних рецепторів IL-6 (наприклад, тоцилізумаб) і gp130 (наприклад, базедоксифен)

в нормальних біологічних процесах нам відома, інших (причому їх переважна більшість) — потребують вивчення.

Обговорення

Уремічний синдром стосовно патологофізіологічного впливу розчинних речовин, що затримуються в організмі внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації, є багатофакторним станом. Ми в такому разі маємо справу з групами сполук із різними характеристиками фізіологічних чи біологічних властивостей та значень.

Слід також зазначити, що, тоді як більшість досліджень уремічних токсинів до сьогодні зосереджені на окремо взятих токсинах, у реальному житті вони наявні разом, комплексно і проявляють як окрему, так і сукупну патологічну дію на окремі системи й організм загалом. Питання комбінованої взаємодії токсинів необхідно вирішувати, хоча в такому разі серйозною проблемою може бути розчинність, коли декілька молекул об'єднані, а необхідно мати точні концентрації кожної з речовин у пацієнта з хронічною хворобою нирок.

Отримані на сьогодні дані вказують на відносно значиму відсутність клінічно важливих об'єктивних

Таблиця 5. Концентрації в сироватці крові й основні характеристики розчинних речовин, що затримуються в організмі при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, у хворих і здорових осіб

Молекула (концентрація)	Молекулярна маса	Група	Уремічні концентрації		Нормальна концентрація (у контрольній групі здорових осіб), N (SD)
			Середня концентрація в уремічних хво- рих, M (SD)	Найвища уремічна концентрація, N (SD або діапазон)	
4-піридон-3- карбоксамід-1-β-d- рибонуклеозид (мг/л)	272	Нікотинамід	—	156,1 (169,2) [7]	3,54 (1,63) [7]
8-гідрокси-2'- деоксигуанозин (мг/л)	283	Пурини	—	0,82 (0,25) [8]	0,64 (0,23) [9]
α-кетод-δ- гуанідинвалеріанова кислота (мг/л)	173	Гуанідин	—	39,8 (31,1–60,6) [10]	8,23 (0,66) [11]
Антранілова кислота (мг/л)	137		—	16,7 (6,5) [12]	4,23 (1,62) [12]
Аргінінова кислота (мг/л)	175	Гуанідин	—	57,8 (40,3–78,8) [10]	21,5 (3,5) [11]
Асиметричний диметиларгінін (мг/л)	202	Гуанідин	385,0 (288,4)	878,7 ^b (38,4) [14]	< 60,615
Цистеїн (мг/л)	121	Аміноацид	—	67,8 (3,6) [16]	43,6 (2,4) [16]
Диметиламін (мг/л)	45	Амін	—	10,3 (1,6) [5]	2,18 (0,33) [5]
Етиламін (мг/л)	45	Амін	—	69,0 (10,2) [17]	25,8 (5,8) [17]
Гуанідин (мг/л)	59	Гуанідін	—	96,2 (90,9–112,1) [10]	< 11,818
Гуанідиноцтова кисло- та (мг/л)	117	Гуанідин	—	220,0 (168,5–251,6) [10]	222,3 (79,6) [19]
Гуанідинянтарна кис- лота (мг/л)	175	Гуанідин	—	1,43 (0,99–1,72) [10]	0,03 (0,01) [18]
Гіпоксантин (мг/л)	136	Пурини	—	2,57 (1,13) [20]	1,5 (0,5) [21]
Метилгуанідин (мг/л)	73	Гуанідин	—	139,4 (72,3–218,3) [10]	< 7,318
Монометиламін (мг/л)	31	Амін	332 (351)	580 (100) [5]	320 (40) [5]
Неоптерин (мг/л)	253	Пурини	—	83,3 (10,8) [24]	1,38 (0,47) [24]
Нікотинамід (мг/л)	122	Нікотинамід	—	35,4 (29,3) [25]	3,17 (1,22) [25]
N-метил-2-піридон-5- карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	4,02 (3,28)	7,80 (3,59) [26]	1,37 (0,68) [26]
N-метил-4-піридон-3- карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	498,6 (162,8)	636,9 (471,2) [22]	39,5 (13,7) [25]
Норадреналін (мг/л)	382	Катехоламін	—	2,02 (0,88) [27]	0,25 (0,07) [28]
Оксалат (мг/л)	90		—	3,9 (0,6) [29]	0,3 (0,1) [30]
Сечова кислота (мг/л)	168	Пурини	64,4 (20,4)	83 (13) [34]	40,5 (13,9) [35]

даних у дослідженнях низки білокзв'язаних уремичних токсинів (наприклад, індоцетової, фенілоцетової, p-ОН-гіпурової, сечової кислот і цілої низки інших).

Нефрологічна спільнота має потребу в результатах і висновках рандомізованих контрольованих досліджень хронічної хвороби нирок для встановлення ролі і значення сполук, виведених нами в поняття «уремічні токсини». Важливі дослідження даних сполук в організмі як пацієнтів із хронічною хворобою нирок, так і здорових осіб, їх ролі і місця в інших процесах при хронічній хворобі нирок та їх зв'язку з фізіологічними процесами, що не обумовлені хворобою нирок. Особливу актуальність становить їх негативний вплив на прогресування безпосередньо самої ниркової недостатності.

З урахуванням наявних даних щодо негативного впливу уремичних токсинів на безпосередню саму нирку, прогресування хронічної хвороби нирок і подальшого зростання їх концентрації в організмі виникає питання доцільності їх виведення з організму на прийнятих сьогодні додіалітичних етапах лікування в програмі нефропротекції.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. When to start dialysis. In: *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(Suppl 7):10-11. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_7.10.
2. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):303-11. doi: 10.1159/000369817.
3. Bergström J, Fürst P. Uremic toxins. *Kidney Int Suppl*. 1978 Jun;(8):S9-12. PMID: 211307.
4. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.
5. Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al; European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
6. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018 Jan 8;10(1):33. doi: 10.3390/toxins10010033.
7. Meert N, Schepers E, De Smet R, et al. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations. *Artif Organs*. 2007 Aug;31(8):600-11. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00434.x.
8. Almeras C, Argilés A. The general picture of uremia. *Semin Dial*. 2009 Jul-Aug;22(4):329-33. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00575.x.
9. Sindhu KK. Uremic toxins: some thoughts on acrolein and spermine. *Ren Fail*. 2016 Nov;38(10):1755-1758. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229990.
10. Hai X, Landeras V, Dobre MA, DeOreo P, Meyer TW, Hostetter TH. Mechanism of Prominent Trimethylamine Oxide (TMAO) Accumulation in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0143731. doi: 10.1371/journal.pone.0143731.
11. Vanholder RC, Elloot S, Glorieux GL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):664-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
12. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1732-46. doi: 10.1681/ASN.2014010042.
13. Cha RH, Kang SW, Park CW, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):559-67. doi: 10.2215/CJN.12011214.
14. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. *Semin Dial*. 2009 Jul-Aug;22(4):334-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00576.x.
15. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep;25(9):1897-907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.
16. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 29;9(2):52. doi: 10.3390/toxins9020052.
17. Kawakami T, Inagi R, Wada T, Tanaka T, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Sep;299(3):F568-76. doi: 10.1152/ajprenal.00659.2009.
18. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr*. 2010 Sep;20(5 Suppl):S2-6. doi: 10.1053/j.jrn.2010.05.002.
19. Ellis RJ, Small DM, Ng KL, et al. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis and Hypertrophy in Human Kidney Proximal Tubular Cells. *Toxicol Pathol*. 2018 Jun;46(4):449-459. doi: 10.1177/0192623318768171.
20. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine*. 2013 Oct;64(1):1-10. doi: 10.1016/j.cyt.2013.06.317.
21. Jia T, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2150-6. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.024.
22. Cui J, Panse S, Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. *Clin Nephrol*. 2011 Jan;75(1):26-33.
23. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13;13(2):142. doi: 10.3390/toxins13020142.
24. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif*. 2010;29(2):130-6. doi: 10.1159/000245639.
25. Vanholder R, Bammens B, de Loor H, et al. Warning: the unfortunate end of p-cresol as a uraemic toxin. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1464-7. doi: 10.1093/ndt/gfr056.
26. de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1535-8. doi: 10.1373/clinchem.2005.050781.
27. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3430-6. doi: 10.1681/ASN.2005030310.
28. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins (Basel)*. 2016 Nov 30;8(12):358. doi: 10.3390/toxins8120358.
29. Sirich T, Meyer TW. Indoxyl sulfate: long suspected but not yet proven guilty. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):3-4. doi: 10.2215/CJN.10141110.

30. Barreto FC, Barreto DV, Stinghen AEM, Massy ZA. Comment on Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins* 2016, 8, 358. *Toxins* (Basel). 2017 Apr 17;9(4):142. doi: 10.3390/toxins9040142.
31. Hsu WL, Li SY, Liu JS, et al. High Uric Acid Ameliorates Indoxyl Sulfate-Induced Endothelial Dysfunction and Is Associated with Lower Mortality among Hemodialysis Patients. *Toxins* (Basel). 2017 Jan 6;9(1):20. doi: 10.3390/toxins9010020.
32. Wu CC, Hung SC, Kuo KL, Tarng DC. Impact of Indoxyl Sulfate on Progenitor Cell-Related Neovascularization of Peripheral Arterial Disease and Post-Angioplasty Thrombosis of Dialysis Vascular Access. *Toxins* (Basel). 2017 Jan 7;9(1):25. doi: 10.3390/toxins9010025.
33. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.
34. Ok E, Asci G, Toz H, et al; Turkish Online Haemodiafiltration Study. 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 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.

35. Morena M, Jausse A, Chalabi L, et al; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1495-1509. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.013.

36. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 1;33(4):683-689. doi: 10.1093/ndt/gfx277.

37. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875.

Отримано/Received 01.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about author

Igor Kuchma, Assistant at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: igorkuchma@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3239-4107.

I.L. Kuchma

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Uremic toxins. Back to the future

Abstract. In the review, the author returns to the topic of uremia and uremic toxins, their importance for practitioners in the treatment using renal replacement therapies, gives a modern look at their classification, place during the onset and development of pathological processes in the progression of chronic kidney disease. However, current guidelines and studies for the treatment of chronic kidney disease indicate a lack of attention to the role and importance of uremic toxins in the predialysis stages of uremia treatment, in particular to the possible damaging effects of substances retained in the body with reduced glomerular filtration, directly to the renal function. The tables with the list of uremic toxins according to their classification are presented. References are made to the results of clinical and laboratory studies of uremic toxins,

their impact on the general clinical picture of uremia and ways of their influence on the progression of chronic kidney disease and the further progression of the clinical picture of uremia. Attention is drawn to the fact that substances recognized as uremic toxins are present in healthy individuals without manifestations of their negative effects, and therefore the opinion is expressed about the need to study the physiological significance of these solvents under normal glomerular filtration. The question arises about the consideration of the factors of uremic toxins impact as a point of application in terms of the progression of chronic kidney disease and the use of this knowledge in renoprotective therapy in the predialysis stages of chronic kidney disease.

Keywords: uremic toxins; chronic kidney disease; review

Кучма И.Л.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Уремические токсины. Назад в будущее

Резюме. В обзоре автор возвращается к теме уремии и уремических токсинов, их значения для практических врачей в лечении методами почечнозаместительной терапии, дает современный взгляд на их классификацию, их место в запуске и развитии патологических процессов при прогрессировании хронической болезни почек. Вместе с тем в современных рекомендациях и исследованиях по лечению хронических заболеваний почек отмечается недостаточность внимания к роли и значению уремических токсинов в додиализных стадиях лечения уремии, в частности на возможное повреждающее действие веществ, удерживающихся в организме при снижении клубочковой фильтрации, непосредственно на функцию почек. Приведены таблицы с перечнем уремических токсинов в соответствии с их классификацией. Приводятся ссылки на результаты клинических и лабораторных исследований по

изучению уремических токсинов, их влияния на общую клинику уремии и путей их влияния на прогрессирование хронической болезни почек и дальнейшее нарастание клинической картины уремии. Обращается внимание на то, что вещества, признанные уремическими токсинами, присутствуют у здоровых лиц без проявлений их негативного влияния, в связи с чем высказывается мнение о необходимости изучения физиологического значения данных растворителей при условии нормальной клубочковой фильтрации. Возникает вопрос о рассмотрении влияния уремических токсинов в качестве точки приложения на прогрессирование хронической болезни почек и применении данных знаний в ренопротективной терапии на додиализных стадиях хронической болезни почек.

Ключевые слова: уремические токсины; хроническая болезнь почек; обзор