

Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

Ф.У. Дзгоева[✉], О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить роль уремического токсина индоксил сульфата (ИС) и воспаления в развитии кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследованы 115 пациентов в возрасте от 25 до 68 лет с ХБП стадии С3–С5Д. Сывороточную концентрацию ИС, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α), тропонина I, паратгормона определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия).

Результаты. Выявлено увеличение сывороточной концентрации ИС, ИЛ-6, ФНО- α , достоверно связанное с ухудшением функции почек и изменениями морфофункциональных показателей сердца и аорты.

Заключение. Высокие концентрации ИС, ИЛ-6, ФНО- α , тесно связанные с нарастанием почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, свидетельствуют об их существенной роли в кальцификации сосудов, лежащей в основе поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, индоксил сульфат, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , кальцификация сердца и аорты

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии. Терапевтический архив. 2023;95(6):468–474. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202267

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease

Fatima U. Dzgoeva[✉], Oleg V. Remizov, Victoria G. Goloeva, Zarina R. Ikoeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Aim. To clarify the role of the uremic toxin indoxyl sulfate (IS) and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. One hundred fifteen patients aged 25 to 68 years with CKD stage C3–C5D were examined. Serum concentrations of IS, interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α), troponin I, parathyroid hormone were determined by enzyme immunoassay using kits from BluGene biotech (Shanghai, China), Cloud-Clone Corp. (USA), ELISA Kit (Biomedica, Austria).

Results. An increase in the serum concentration of IS, IL-6, TNF- α was revealed, which was significantly associated with a deterioration in renal function and changes in the morphological and functional parameters of the heart and aorta.

Conclusion. High concentrations of IS, IL-6, TNF- α , which are closely associated with an increase in renal failure and cardiovascular complications, indicate their significant role in vascular calcification, which underlies the damage to the cardiovascular system in CKD.

Keywords: chronic kidney disease, indoxyl sulfate, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , calcification of the heart and aorta

For citation: Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoeva ZR. Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):468–474. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202267

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5. Тел: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

[✉]Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Oleg V. Remizov. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Голоева Виктория Герсановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Victoria G. Goloeva. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Zarina R. Ikoeva. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Введение

Кальцификация сосудов (КС) является распространенным осложнением атеросклероза, сахарного диабета, старения и артериальной гипертензии, повышает жесткость сосудов и значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При нарастании почечной недостаточности многие соединения, экскретируемые почками, накапливаются в крови и становятся уремическими токсинами (УТ). В последние годы особое внимание привлекают УТ, образующиеся при изменении нормальной микробиоты кишечника. Уремия разрушает барьерный слой из плотно соединенных клеток эпителия кишечника, изменяет состав и метаболическую

активность микрофлоры кишечника и приводит к увеличению образования токсинов, всасывающихся в кровь и вызывающих системное воспаление [2]. При этом преобладание аэробных бактерий, таких как *Escherichia coli*, приводит к несбалансированности кишечной экосистемы и дальнейшему образованию УТ. Установлено, что индоксил сульфат (ИС), УТ, связанный с альбумином, образуется в результате метаболизма пищевого белка триптофана. В норме кишечные бактерии метаболизируют триптофан в индол, превращающийся после кишечной абсорбции в ИС в печени. При нарастании уремии ИС накапливается в крови и может, как считают, действовать как сосудистый токсин, непосредствен-

Таблица 1. Клинические показатели у больных (n=115) и здоровых лиц (n=15) на момент обследования

Table 1. Clinical parameters in patients (n=115) and healthy individuals (n=15) at the time of the examination

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. (%)	71 (61,7)	10 (66,6)	0,072
Возраст, лет	45,0 (25,0–68,0)	39,0 (24,0–53,0)	0,371
Нб, г/л	106 (88–139)	121 (114–149)	<0,05
АГ	101 (87,83)	–	–
ИММЛЖ, г/м ²	134,4±12	104,6±11	<0,002
ФВ, %	44,3±1,4	69,4±2,5	<0,002
Тропонин I, нг/мл	0,81±0,003	0,51±0,003	0,039
Vps, см/с	115,8±2,2	73,11±2,4	<0,002
Аналоги витамина D	27 (23,5)	–	–
Статины	27 (23,5)	–	–
Фосфатбиндеры	27 (23,5)	–	–
Антигипертензивные препараты	110 (95,65)	–	–
pСКФ СКD-EPI, мл/мин на 1,73 м ²	39,2 (9,4–110,5)	85,4 (71,3–119,5)	<0,002
Стадии ХБП: C1/C2/C3A/C3B/C4/C5, %	8,6/13,6/12,7/15,5/26,2 /23,4	–	–
Ca, ммоль/л	2,24 (1,49–2,79)	2,24 (1,39–2,72)	0,359
Фосфор, ммоль/л	1,14 (0,59–2,36)	0,9 (0,19–1,36)	<0,002
иПТГ, пг/мл	49,0 (16,00–459,00)	26,0 (21,00–64,00)	<0,01
ИС, мг/л	8,95 (5,78–13,19)	0,49 (0,19–0,76)	<0,001
ИЛ-6, нг/л	7,21 (4,15–9,36)	3,9 (2,46–3,88)	<0,05
ФНО-α, нг/л	24,7 (15,3–28,4)	7,3 (6,4–8,86)	<0,002

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, Нб – гемоглобин, ФВ – фракция выброса, СКD-EPI – формула для определения pСКФ; стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты n (%).

Таблица 2. Параметры костно-минерального метаболизма, воспаления и ИС в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=115)

Table 2. Parameters of bone-mineral metabolism, inflammation and indoxyl sulfate (IS) in groups of patients identified depending on the stage of chronic kidney disease – CKD (n=115)

Показатели	C1–C2 (n=26)	C3A (n=14)	C3B (n=18)	C4 (n=30)	C5–C5Д (n=27)	p
Фосфор, ммоль/л	0,89 (0,68–1,41)	1,31 (1,12–1,39)	1,42 (1,21–1,49)	1,28 (1,21–1,49)	1,47 (1,39–1,68)	<0,05
Ca, ммоль/л	2,22±0,13	2,24±0,02	2,39±0,03	2,46±0,02	2,57±0,05	0,229
иПТГ, пг/мл	69,0 (31,0–71,0)	76,0 (9,1–89,4)	81,0 (29,6–141,8)	88,0 (39,4–131,6)	189,0 (121,4–621,9)	<0,01
ИС, мг/л	1,03 (0,68–1,74)	3,65 (3,09–4,75)	5,73 (4,26–8,42)	7,01 (5,25–13,11)	11,16 (7,21–16,25)	<0,01
ИЛ-6, нг/л	3,25 (2,96–4,01)	4,86 (3,28–5,15)	5,78 (4,92–7,25)	8,16 (6,15–9,11)	9,61 (6,24–10,22)	<0,05
ФНО-α, нг/л	6,87 (5,24–8,16)	8,36 (6,24–11,32)	12,46 (10,22–14,65)	15,81 (12,36–18,21)	29,61 (25,34–33,16)	<0,05

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение.

но стимулирующий пролиферацию и остеобластную трансформацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) [3–5].

Хроническую болезнь почек (ХБП) расценивают как хроническое слабовыраженное воспалительное состояние, характеризующееся повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ)-6, С-реактивного белка, биомаркеров врожденного иммунитета, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Выделяют ряд причин микровоспаления при ХБП, в том числе уремическую среду, инфекции, окислительный стресс и измененную микробиоту кишечника [6, 7]. Предполагают, что ИС является одним из ведущих факторов КС, усиливающим процессы воспаления и оксидативного стресса, на разных стадиях ХБП.

Цель исследования – уточнить роль УТ ИС и воспаления в развитии КС и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

Материалы и методы

Обследованы 115 больных в возрасте от 25 до 68 лет с ХБП стадии С3–С5Д и 15 здоровых лиц. Сывороточную концентрацию ИС, ИЛ-6, ФНО- α , тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия). При определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) гипертрофией ЛЖ считали увеличение ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² – для женщин. Для определения пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps), косвенно характеризующей толщину, эластичность стенки и величину просвета аорты, применяли дуплексное сканирование с использованием эффекта Доплера.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская

Таблица 3. Зависимость параметров костно-минерального обмена, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α от значений ИММЛЖ у пациентов с ХБП

Table 3. Dependence of the parameters of bone and mineral metabolism, IS, IL6 and tumor necrosis factor α on the values of left ventricular mass index in patients with CKD

Показатели	ИММЛЖ (n=115)		ОШ [95% ДИ]	p
	<160 г/м ² (n=38), абс. (%)	≥160 г/м ² (n=77), абс. (%)		
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,22	12 (28,95)	23 (29,87)	1	
2,22–2,27	16 (44,74)	38 (49,35)	0,71 [0,49–1,41]	0,55
≥2,27	10 (25,91)	16 (20,78)	0,96 [0,54–1,81]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,81	10 (26,32)	27 (35,06)	1	
0,81–1,29	18 (47,36)	32 (41,57)	0,71 [0,42–1,29]	0,41
≥1,29	10 (26,32)	18 (23,37)	0,69 [0,41–1,29]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<37	12 (34,21)	16 (20,78)	1	
37–99	17 (42,11)	34 (44,16)	1,19 [1,67–2,43]	0,05
≥99	9 (23,68)	27 (35,06)	2,161 [1,39–4,38]	
<i>ИС, мг/л</i>				
<4,31	16 (42,10)	18 (23,38)	1	
4,31–8,56	11 (28,95)	24 (31,17)	2,46 [1,41–4,96]	0,0001
>8,56	11 (28,95)	35 (45,45)	5,28 [2,64–10,21]	
ИС (медиана), мг/л	3,92 (3,01–4,23)	7,54 (4,29–8,66)	1,32 [2,43–3,49]	0,0002
<i>ИЛ-6, нг/л</i>				
<4,92	7 (18,42)	16 (20,78)	1	
4,92–6,24	19 (50,00)	25 (32,47)	2,68 [1,73–4,02]	0,0002
>6,24	12 (31,58)	36 (46,75)	3,75 [2,04–6,84]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	4,24 (3,15–5,42)	6,18 (3,92–8,12)	3,37 [2,16–7,24]	
<i>ФНО-α, нг/л</i>				
<10,22	8 (21,05)	18 (23,39)	1	
10,22–14,65	18 (47,37)	27 (35,06)	2,86 [1,05–4,32]	0,0002
>14,65	12 (31,58)	32 (41,56)	4,31 [1,21–4,68]	
ФНО- α (медиана), нг/л	9,26 (7,34–11,45)	13,34 (12,19–14,31)	2,19 [1,76–3,15]	0,0001

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Таблица 4. Зависимость параметров костно-минерального обмена, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α от значений Vps у пациентов с ХБП**Table 4. Dependence of parameters of bone and mineral metabolism, IS, IL6 and TNF- α on Vps values in patients with CKD**

Показатели	Vps (n=115)		ОШ [95% ДИ]	p
	Vps<110 см/с (n=46), абс. (%)	Vps>110 см/с (n=69), абс. (%)		
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,19	14 (30,44)	20 (28,88)	1	
2,19–2,27	18 (39,13)	26 (37,68)	0,59 [0,41–1,42]	0,49
\geq 2,27	14 (30,44)	23 (34,34)	0,87 [0,49–2,70]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,86	13 (28,26)	14 (21,75)	1	
0,86–1,25	23 (50,00)	35 (46,37)	0,65 [0,38–1,32]	0,04
\geq 1,25	10 (21,74)	20 (31,88)	0,71 [0,29–2,19]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<35	15 (32,61)	19 (27,42)	1	
35–99	19 (41,30)	29 (42,13)	1,19 [0,68–3,01]	0,05
\geq 99	12 (26,09)	21 (31,45)	2,39 [1,31–4,44]	
<i>ИС, мг/л</i>				
<4,31	12 (31,11)	14 (20,21)	1	
4,31–8,56	20 (43,82)	25 (36,31)	2,84 [1,31–4,5]	0,0002
>8,56	12 (28,09)	30 (43,48)	5,16 [2,34–10,19]	
ИС (медиана), мг/л	3,92 (3,01–4,46)	7,26 (4,09–8,15)	1,36 [2,83–3,54]	
<i>ИЛ-6, нг/л</i>				
<4,92	10 (21,75)	18 (26,09)	1	
4,92–6,24	21 (45,65)	21 (30,43)	3,04 [1,23–4,18]	0,0002
>6,24	15 (32,60)	30 (43,48)	3,15 [2,26–6,31]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	4,64 (3,18–5,21)	6,15 (3,96–8,09)	4,28 [2,16–7,19]	
<i>ФНО-α, нг/л</i>				
<10,22	11 (23,91)	15 (21,74)	1	
10,22–14,65	24 (52,18)	22 (31,88)	2,75 [1,24–4,41]	0,0001
>14,65	11 (23,91)	32 (46,38)	2,95 [1,16–4,21]	
ФНО- α (медиана), нг/л	10,18 (6,25–12,15)	13,29(11,34–15,23)	2,29 [1,64–4,05]	

государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019) в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ произвели с применением программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США) с помощью стандартной описательной статистики: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения \pm стандартное отклонение) и частоты n (%), корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена r) и регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные обследованных больных ($n=115$) и здоровых лиц ($n=15$) представлены в **табл. 1**.

Изменения показателей костно-минерального обмена, воспаления и ИС в зависимости от стадий ХБП (табл. 2)

Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора ($p < 0,05$) и ПТГ ($p < 0,01$) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также установлено увеличение концентрации ИС, ИЛ-6 и ФНО- α во всех группах пациентов, наиболее выраженное на поздних стадиях ХБП – С4–С5Д ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Взаимосвязь между показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) и маркерами воспаления и ИС

В соответствии с тяжестью поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), пациентов разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными

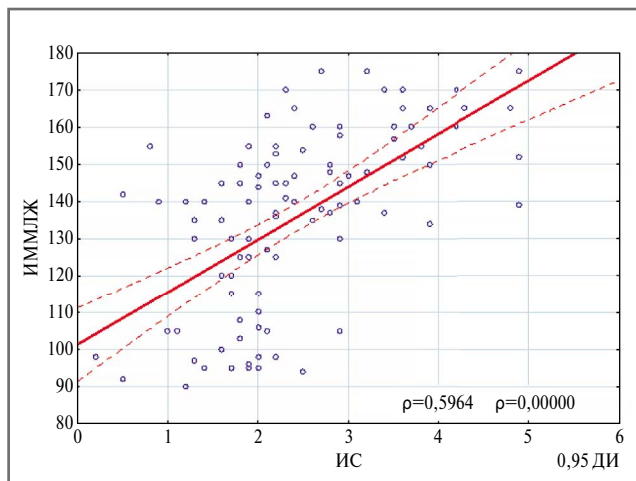


Рис. 1. Взаимосвязи между уровнем ИС и ИММЛЖ в группе больных в целом (n=115). Выявлена сильная прямая корреляция, особенно выраженная в группе высоких концентраций ИС и тяжелых изменений ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

Fig. 1. Relationships between the level of IS and left ventricular mass index in the group of patients as a whole (n=115). A strong direct correlation was found, especially pronounced in the group of high concentrations of IS and severe changes in LVMI (Spearman analysis).

ми и тяжелыми отклонениями. Из 115 больных у 38 (33%) установлена относительно небольшая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м²), и у 77 (67%) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (≥ 160 г/м²; табл. 3). Из 115 пациентов у 46 (40%) установлено относительно небольшое повышение Vps (< 100 м/с), и у 69 (60%) пациентов выявлено выраженное повышение Vps от умеренного до тяжелого (≥ 100 м/с; табл. 4). Каждый показатель костно-минерального обмена, а также значения ИЛ-6, ФНО-α и ИС, связанные с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4), разделены на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средние выраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

Наиболее выраженные изменения ИММЛЖ связаны с наиболее высоким уровнем ИС, ИЛ-6 и ФНО-α, а также с высокой концентрацией интактного ППТГ – иПТТГ (≥ 99 пг/мл). Медианы ИС, ИЛ-6 и ФНО-α в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно отличались от таковых в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ($p=0,0001$, $0,0001$ и $0,0001$ соответственно).

В табл. 4 показаны взаимосвязи между параметрами минерально-костного метаболизма, воспаления, ИС и Vps. Высокие уровни Vps достоверно прямо коррелировали с высокими значениями иПТТГ, ИС, ИЛ-6 и ФНО-α.

Медианы ИС, ИЛ-6 и ФНО-α в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличались от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями Vps ($p=0,0002$, $0,0002$, $0,0001$ соответственно).

Взаимосвязи показателей воспаления (ИЛ-6 и ФНО-α) и микробиоты кишечника (ИС) в процессах развития кардиоваскулярной кальцификации при ХБП

При оценке величин расчетной СКФ (рСКФ), ИММЛЖ и Vps, ИС, ИЛ-6 и ФНО-α выявлено, что снижение рСКФ

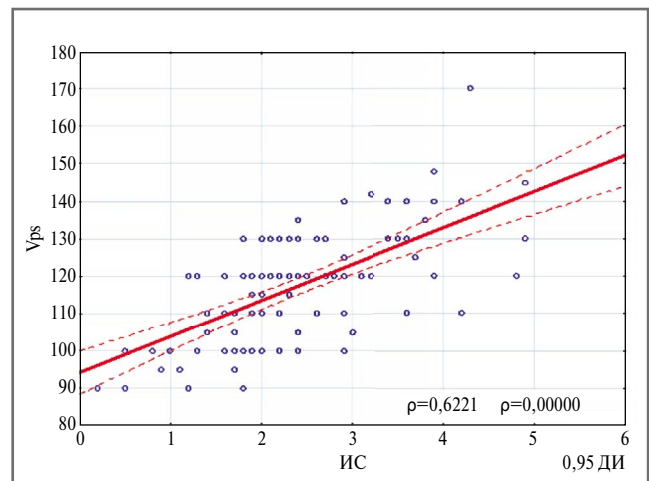


Рис. 2. Взаимосвязи между уровнем ИС и Vps в группе больных в целом (n=115). Выявлена сильная прямая корреляция, особенно выраженная в группе высоких концентрации ИС и тяжелых изменений Vps (анализ по Спирмену).

Fig. 2. Relationships between the level of IS and Vps in the group of patients as a whole (n=115). A strong direct correlation was found, especially pronounced in the group of high concentrations of IS and severe changes in Vps (Spearman analysis).

достоверно коррелирует с ростом концентрации ИС, ИЛ-6 и ФНО-α при их высоких сывороточных концентрациях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля – $\rho=-0,38$; $p<0,0001$, $\rho=-0,42$; $p<0,0002$ и $\rho=-0,42$; $p<0,0001$ для ИС, ИЛ-6 и ФНО-α соответственно). Также выявлена прямая корреляция сывороточных концентраций ИС, ИЛ-6 и ФНО-α с ростом ИММЛЖ ($\rho=0,44$; $p<0,0002$ для ИС, $\rho=0,36$; $p=0,0005$ для ИЛ-6 и $\rho=0,46$; $p<0,0001$ для ФНО-α) и увеличением Vps ($\rho=0,38$; $p<0,0001$ для ИС, $\rho=0,44$; $p=0,0002$ для ИЛ-6 и $\rho=0,42$; $p<0,0002$ для ФНО-α).

На рис. 1, 2 показаны достоверные прямые корреляции уровней ИС с ИММЛЖ и с Vps соответственно в группе больных в целом (n=115). Аналогичные, но менее сильные связи установлены при оценке корреляций между сывороточным содержанием медиаторов воспаления с Vps и ИММЛЖ также в группе больных в целом. Принимая во внимание возможные связи показателей воспаления и состояния микробиоты кишечника (ИС), установили, что ИС прямо коррелировал с ИЛ-6 и ФНО-α ($\rho=0,28$; $p=0,0421$ и $\rho=0,36$; $p=0,0416$ соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами выявлена прямая корреляция между сывороточной концентрацией ИС, ИЛ-6 и ФНО-α и прогрессированием уремии, морфологических и функциональных изменений сердца и аорты (ИММЛЖ и Vps), а также изменениями показателей костно-минерального обмена – основы уремической КС на разных стадиях ХБП. Также выявлена прямая связь между содержанием ИС и параметров воспаления (ИЛ-6 и ФНО-α). При этом наиболее выраженные изменения параметров сердца и аорты связаны с наиболее высокими концентрациями ИС, ИЛ-6 и ФНО-α.

Исследованиями последних лет установлено, что распространенность КС достигает 65% в когорте больных с хронической почечной недостаточностью и 74% – в попу-

ляции с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [8]. Выявлено, что в патогенезе КС особое значение приобретают УТ, и прежде всего токсины, связанные с нарушением микробиоты кишечника. Неблагоприятное действие УТ связано с атеросклерозом, воспалением сосудов и в конечном счете с КС. Экспериментальное удаление УТ, в том числе низкомолекулярных (фосфат, триметиламин-N-оксид), крупномолекулярных (фактор роста фибробластов-23, цитокины – ИЛ-1, 6 и 18, ФНО- α и конечные продукты повышенного гликирования белков) и связанных с белками УТ (ИС, п-крезилсульфат – п-КС), уменьшает выраженность КС [9]. Ряд недавних исследований показал, что воздействие ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферона индуцирует кальцификацию КГМС на клеточных моделях и что данный процесс обратим при противовоспалительном лечении [10, 11]. Совокупное воздействие крупномолекулярных УТ объясняет повышенный риск васкулопатии, особенно КС, наблюдаемой у пациентов с ХБП и ТПН [12].

Связанные с белками УТ являющиеся одними из наиболее неблагоприятных факторов КС, включают несколько прототипов, таких как ИС и п-КС. Триптофан, поступающий с пищей, микробами толстой кишки превращается в индол, который далее метаболизируется печенью в ИС. Как ИС, так и п-КС действуют как типичные УТ, оказывая прямое цитотоксическое действие на клетки печени, миокарда и почечных канальцев в экспериментальных и клинических исследованиях [13, 14].

Решающая роль связанных с белками УТ (ИС и п-КС) в патогенезе КС признается все больше. Помимо стимуляции активности различных НАДФН-оксидаз (Nox) и подавления уровня антиоксидантов, ИС вызывает усиление окислительного стресса и изменяет пролиферативную способность/выживаемость кардиомиоцитов и КГМС, создавая тем самым фон для последующего появления КС у пациентов с уремией [15, 16]. Также обнаружено, что в условиях уремии ИС индуцирует процессы гиперметилирования с участием фактора Klotho в КГМС, подавляя в них данные ингибиторы кальцификации и предрасполагая к развитию КС. Вазоактивные микро РНК, включая микроР-29b и микроР-125b, подавляются, что приводит к повышению уровня активации сигнального пути Wnt-7b/-катенина, задействованного в процессах КС и запускаемого ИС, что показано в экспериментальных моделях [17]. Прогрессирующие фенотипические изменения в КГМС, способствующие их превращению в остеобластоподобные клетки при воздействии ИС, также включают активацию сигнального пути PI 3 K/Akt. Кроме того, ИС активирует провоспалительные макрофаги посредством передачи сигналов Notch для ускорения атерогенеза и КС [18]. Также продемонстрировано, что у крыс с ХБП, подвергавшихся длительному кормлению п-КС, наблюдалась более выраженная кальцификация аорты и периферических артерий, что сопровождалось активацией коагуляционного каскада и усугублением воспаления [19]. Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследова-

ний свидетельствуют о том, что связанные с белками УТ, сывороточные уровни которых приближаются к таковым у пациентов с ТПН, по-видимому, являются основной движущей силой сохранения КС и усугубления ее тяжести.

Заключение

Таким образом, выявленные нами высокие концентрации УТ ИС, связанного с изменениями микробиоты кишечника, а также медиаторов воспаления цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , коррелирующие со снижением функции почек и выраженностью кардиоваскулярных осложнений, свидетельствуют о существенной роли УТ и воспаления в развитии сердечно-сосудистой кальцификации, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, Protocol 9.2, 09.11.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

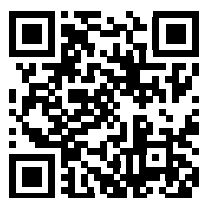
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
иПТГ – интактный паратгормон
ИС – индоксил сульфат
КГМС – клетки гладкой мускулатуры сосудов
КС – кальцификация сосудов
ОШ – отношение шансов
п-КС – п-крезилсульфат

ПТГ – паратгормон
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН – терминальная почечная недостаточность
УТ – уремические токсины
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
Vps (peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Villain C, Metzger M, Combe C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):827-36. DOI:10.1093/ndt/gfy277
2. Tian N, Yan Y, Chen N, et al. Relationship between gut microbiota and nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):1572-83. DOI:10.1038/s41598-023-27919-3
3. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, et al. Perturbed gut microbiome and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*. 2023;11(1):3-11. DOI:10.1186/s40168-022-01443-4
4. Chao CT, Lin SH. Uremic Vascular Calcification: The Pathogenic Roles and Gastrointestinal Decontamination of Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):812-8. DOI:10.3390/toxins12120812
5. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):202. DOI:10.3390/toxins10050202
6. Li F, Wang M, Wang J, et al. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:206. DOI:10.3389/fcimb.2019.00206
7. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):84-92. DOI:10.1159/000368940
8. Filipka I, Winiarska A, Knysak M, Stompór T. Contribution of Gut Microbiota-Derived Uremic Toxins to the Cardiovascular System Mineralization. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):274. DOI:10.3390/toxins13040274
9. Gao Y, Li Y, Duan X, et al. Research progress on the relationship between IS and kidney disease and its complications. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(11):2881-90. DOI:10.1007/s11255-022-03209-1
10. Koppe L, Soulage CO. The impact of dietary nutrient intake on gut microbiota in the progression and complications of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(4):728-39. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.025
11. Das S, Gnanasambandan R. Intestinal microbiome diversity of diabetic and non-diabetic kidney disease: Current status and future perspective. *Life Sci*. 2023;316:121414. DOI:10.1016/j.lfs.2023.121414.
12. Tourontzis T, Lioulios G, Fylaktou A, et al. Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1513. DOI:10.3390/life12101513
13. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, et al. Perturbed gut microbiome and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*. 2023;11(1):3. DOI:10.1186/s40168-022-01443-4
14. Mao ZH, Gao ZX, Liu DW, et al. Gut microbiota and its metabolites – molecular mechanisms and management strategies in diabetic kidney disease. *Front Immunol*. 2023;14:1124704. DOI:10.3389/fimmu.2023.1124704
15. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):590. DOI:10.3390/toxins12090590
16. Lun H, Yang W, Zhao S, et al. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease. *Microbiologyopen*. 2019;8(4):e00678. DOI:10.1002/mbo3.678
17. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211-7. DOI:10.1152/ajprenal.00298.2018
18. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):252. DOI:10.3390/toxins13040252
19. Bhargava S, Merckelbach E, Noels H, et al. Homeostasis in the Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2022;14(10):648. DOI:10.3390/toxins14100648

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU