

## РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**М. Барилко,**  
**П. Селиверстов,** кандидат медицинских наук,  
**В. Радченко,** доктор медицинских наук, профессор  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
**E-mail:** seliverstov-pv@yandex.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается в мире у 10% взрослого населения. Тактика ведения пациентов с ХБП зависит от скорости клубочковой фильтрации. Так, на ранних стадиях заболевания осуществляется нефропротективная терапия, заключающаяся в соблюдении малобелковой диеты, борьбе с артериальной гипертензией, атеросклерозом, хроническими инфекциями. На терминальной стадии почечной недостаточности пациенты нуждаются в заместительной почечной терапии – диализе и (или) трансплантации почки. Поскольку нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в той или иной степени выявляется у большинства пациентов с ХБП, одним из перспективных направлений нефропротективной терапии на всех стадиях заболевания должно стать применение препаратов, влияющих на кишечный микробиоценоз, что позволит замедлить процесс прогрессирования ХБП и стабилизировать остаточную функцию почек.

**Ключевые слова:** нефрология, дисбиоз кишечника, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, нефропротективная терапия, хроническая болезнь почек, микробиота.

Организм человека содержит триллионы микроорганизмов, общее количество которых более чем в 10 раз превышает число его собственных клеток. Известно, что самым многочисленным по видовому и количественному составу является микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в котором количество микробных тел составляет  $10^{14}$ – $10^{15}$  [1, 10, 12, 13, 22, 23]. Наиболее распространенными представителями микробиоценоза кишечника являются 5 типов бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Euryarchaeota* [1, 37].

Доказано, что нарушения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры – дисбиоз – способствует развитию таких заболеваний, как метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет типа 2, воспалительные заболевания кишечника и дислипидемия. Изменения кишечного микробиоценоза в виде избыточного роста грамотрицательных факультативных анаэробов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов – *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Proteus*, а также снижение количества грамположительных микроорганизмов – *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* – выявляются у большинства пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), что способствует прогрессированию основного заболевания [11, 45, 58].

ХБП встречается у 10% взрослого населения и, согласно данным ВОЗ, входит в двадцатку лидирующих причин смерти

в мире [20, 25, 26]. В России ежегодная частота терминальной стадии ХБП — >50 случаев на 1 млн населения, а ее распространенность достигает 250 на 1 млн [25].

ХБП классифицируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ на С1, С2, С3а, С3б, С4, С5 и индекса альбуминурии/протеинурии на А0, А1, А2, А3, А4, причем С1–С3 ХБП целесообразно индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии [2, 3].

На ранних стадиях заболевания лечение ХБП сводится к нефропротективной терапии: соблюдение малобелковой диеты (0,6–0,8 г/кг/сут); борьба с артериальной гипертензией, атеросклерозом, хроническими инфекциями [2, 21, 24, 27]. На терминальной стадии ХБП, при которой  $СКФ_{СКД-ЕРІ} < 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, лечение базируется на заместительной почечной терапии (ЗПТ) — диализ и (или) трансплантация почки [2, 3, 24].

В настоящее время ЗПТ в России получают >38 тыс. пациентов. Средний возраст больных, находящихся на диализе, — около 47 лет, т.е. страдает трудоспособная часть населения [3]. В последние годы число больных, впервые начавших лечение диализом, увеличилось по сравнению с предыдущими годами и составило свыше 7 тыс. человек. Так, 6713 (91%) человек начали лечение программным гемодиализом (ГД) и 663 (9%) — перитонеальным диализом (ПД) [5]. Согласно данным по Санкт-Петербургу на декабрь 2015 г., ЗПТ диализом получали 1805 пациентов, в том числе ПД — 161 больной.

Считается, что ПД является наиболее приемлемым методом лечения терминальной стадии ХБП ввиду более длительного сохранения остаточной функции почек по сравнению с ГД, низкой степени инфицирования вирусными гепатитами, отсутствия необходимости формирования сосудистого доступа, низкой себестоимости и отсутствия необходимости в предоставлении койко-места в отделении [6, 21, 29].

К сожалению, ЗПТ требует больших материальных затрат. Так, по ориентировочным оценкам, во всем мире на проведение программы диализа ежегодно тратится >75 млрд долларов [4, 7, 30–32].

Дабы уменьшить финансовые затраты на лечение больных ХБП, на конгрессе нефрологов, проходившем в Австрии в мае 2016 г., активно обсуждались новые возможности профилактики прогрессирования ХБП и снижения уровня смертности от сердечно-сосудистых осложнений, вызванных выработкой уремических токсинов патогенной микрофлорой толстой кишки, в связи с чем нормализация кишечного микробиоценоза является перспективным направлением терапии ХБП [11].

Так, еще чешский патологоанатом Treitz в 1859 г. выдвинул теорию повреждающего действия мочевины, компенсаторно выделяющейся железами желудка и кишечника при уремии [8]. Нефрологи тогда были убеждены в том, что «продукты кишечного гниения», рассматриваемые сегодня как уремические токсины и обнаруженные в крови пациентов с ХБП, играли важную роль в развитии почечной недостаточности. Впоследствии в 1929 г. Volhard и Vecher доказали, что концентрация индикана выше в крови у пациентов с уремией, чем в группе контроля; обнаружены были также другие ароматические вещества — фенолы, крезолы и ароматические оксикислоты, производные тиазола и хантопротеина, которые и способствуют прогрессированию ХБП [33].

В то время в нефрологии происхождение кишечной диспепсии у больных с заболеваниями почек традиционно объяснялось развитием разной степени выраженности уремического колита, обусловленного элиминацией азотистых шлаков из организма. Так, в 1934 г. Jaffe и Laing на большом секционном материале обнаружили дифтерические язвы в разных отделах пищеварительной трубки у 19,8% лиц, погибших от уремии. По их данным, язвы чаще всего встречались в подвздошной и толстой кишке, в просвете которых больше представлена бактериальная флора. Кроме того, они высказали сомнения в правомерности теории Treitz, рассматривая нарушения структуры слизистых оболочек ЖКТ как проявление геморрагического диатеза [8]. Затем в 1952 г. в клинике Мейо Mason на аутопсийном материале (265 лиц, погибших от уремии) вновь показал, что анатомические изменения слизистых ЖКТ встречаются у 60% обследованных в виде отека и кровоизлияний в слизистой и подслизистой оболочках толстой кишки, а также язв и псевдомембранозного некроза. Наиболее часто поражения ЖКТ обнаруживались у больных, страдавших нефросклерозом с распространенными дегенеративными сосудистыми изменениями. Уремические язвы часто определялись у лиц старших возрастных групп [8].

Со временем кишечник отчасти выпал из поля зрения нефрологов; обсуждая уремию, о нем забывали [34]. Кишечному микробиоценозу не уделяли внимания в течение нескольких десятков лет из-за непонимания его роли в развитии и прогрессировании ХБП. И только в 2011 г. P. Aronov и соавт. продемонстрировали, что уремические токсины имеют «толстокишечное» происхождение, показав их наличие у пациентов, получавших ГД и имевших толстую кишку [57]. Теперь кишечная микробиота рассматривается как метаболически активный эндогенный «орган»; воздействие на него снижает темпы прогрессирования осложнений ХБП и риски их возникновения [36].

Развитие дисбиоза кишечника при нарушении функции почек обусловлено множеством причин. Главная из них заключается в том, что мочевина является ключевым фактором в патогенезе дисфункции кишечного барьера. Снижение СКФ и последующее увеличение концентрации мочевины во внутри- и внеклеточных пространствах приводит к ее притоку в ЖКТ. В просвете кишки мочевина подвергается гидролизу спонтанно или при помощи бактериальной уреазы, образуя большие количества аммония, который быстро превращается в гидроксид аммония, вызывающий, в свою очередь, раздражение слизистой кишки и развитие энтероколита.

Другой фактор, вызывающий дисфункцию кишечного барьера, — секреция больших количеств мочевой кислоты и оксалатов кишечным эпителием, что является адаптивным ответом на уменьшение количества этих веществ или снижение их выведения почками [11, 37, 39]. Из-за большого количества продуктов распада азота в кишечнике происходит рост условно-патогенных бактерий, утилизирующих мочевины, уреазу, индол, р-крезол-образующие ферменты, к которым относятся *Alteromonadacea*, *Cellulomonadacea*, *Clostridiaceae*, *Dermabacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadacea*, *Methylococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*, а они, в свою очередь, являются продуцентами уремиических токсинов, влияющих на темпы прогрессирования ХБП и уменьшение остаточной функции почек [39, 46].

Еще в 1971 г. Brown и соавт. отметили значительное повышение активности фекальной уреазы при уремии, а так-

же увеличение синтеза фермента анаэробными штаммами микроорганизмов в толстой кишке. Это имеет значение для предотвращения рециклирования азота мочевины у пациентов с почечной недостаточностью и является положительным прогностическим фактором при лечении больных ХБП [8].

К другим факторам, способствующим развитию кишечного дисбиоза при ХБП, относятся снижение потребления пищевых волокон в рамках соблюдаемой диеты, замедленный транзит содержимого ЖКТ по толстой кишке, метаболический ацидоз, отек кишечной стенки, прием препаратов железа *per os*, фосфорсвязывающих лекарств, антибиотиков [11].

Таким образом, накоплено множество фактов, доказывающих роль дисбиоза кишечника в транслокации бактерий и эндотоксинов у больных ХБП. Однако анатомический путь, по которому бактерии и их метаболиты поступают из кишечника к органам и тканям, остается неизвестным. С одной стороны, существует мнение, что кишечная микрофлора через лимфатические сосуды попадает в мезентериальные лимфатические узлы и далее, получая доступ в грудной лимфатический проток, распространяется по всему организму. С другой стороны, кишечная микрофлора с кровью через портальную вену попадает непосредственно в печень, где не инактивируется вследствие иммуносупрессии и явлений незавершенного фагоцитоза, а затем — в системный кровоток. Но прежде чем оказаться в органах и сосудах, микроорганизмы, подвергшиеся транслокации, поглощаются и уничтожаются макрофагами. На животных моделях показано, что наличие бактериальных ДНК фиксируется в крови, печени, селезенке только в том случае, если микроорганизмы не уничтожены с помощью иммунных механизмов в лимфе или ретикулоэндотелиальной системой печени. Например, считается, что *Escherichia coli* — один из наиболее часто встречающихся видов бактерий, подвергающихся транслокации (возможно, причина этого — их способность плотно прикрепляться к кишечной слизи). Известно, что бактерии вызывают воспаление путем разных механизмов. Так, короткие бактериальные ДНК-фрагменты и токсичные вещества, такие как липополисахариды, липотейхоевая кислота, экзотоксины, суперантигены, энтеротоксины и инвазин, вызывают секрецию провоспалительных цитокинов и запускают системный воспалительный ответ. На животных моделях показано, что в группе мышей с уремией уровни интерлейкина-6, С-реактивного белка в плазме значительно выше, чем в контроле. Таким образом, транслокация бактерий и их метаболитов поддерживает воспалительный статус у больных ХБП [15, 37, 39, 41, 42, 58].

Гистологическое исследование образцов тканей, взятых из желудка, двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки, выявило истончение кишечной стенки, увеличение иммунной активности у мышей с ХБП по сравнению с таковыми у здоровых животных. Значительное уменьшение количества окклюдинов и клаудина-1 в стенке кишки у мышей с уремией связано с повышенной кишечной проницаемостью и «утечкой» просветных бактериальных эндотоксинов. Плазма, взятая у пациентов с уремией, имела низкий уровень белков малой зоны (ZO-1), окклюдинов и полное отсутствие клаудина-1. Более того, значимое уменьшение количества основных белков, являющихся основой межклеточных эпителиальных контактов, связано со снижением трансэпителиальной резистентности, которая подразумевает увеличенную проницаемость и дисфункцию эпителиального барьера [28, 35, 37, 40–44].

В зависимости от природы нутриентов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов, условно выделяют бактерии с преимущественно сахаролитической активностью, основным энергетическим субстратом которых являются углеводы. Таковы, например, сапрофитная флора с преимущественной протеолитической активностью, использующая белки для энергетических целей, представители патогенной и условно-патогенной флоры со смешанной активностью. Соответственно преобладание в пище тех или иных нутриентов, нарушение их переваривания будут стимулировать рост разных микроорганизмов [1]. Так, у больных на диализе, соблюдающих высокобелковую диету (1,1–1,5 г/кг/сут), в толстой кишке преобладает флора с преимущественно протеолитическим типом ферментации — *Clostridium*, *Proteus*, *Enterobacteriaceae*, а дефицит пищевых волокон отразится в уменьшении количества микроорганизмов с преимущественно сахаролитическим типом ферментации — *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, у пациентов же на додиализном этапе, соблюдающих малобелковую диету (0,6–0,8 г/кг/сут), будет отмечаться дефицит микроорганизмов с преимущественно сахаролитическим типом ферментации — *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* [1, 27, 38, 39, 48, 49].

Дисбиоз кишечника является также одним из факторов, снижающих детоксикационную функцию печени. Нарушение взаимосвязи печени и кишечника способствует как взаимным структурным, так и функциональным изменениям в них самих и в организме в целом. Сниженная детоксикационная функция микробиоты при дисбиозе толстой кишки способствует усилению нагрузки на ферментную систему, приводя к формированию в ней структурных и метаболических изменений. У больных ХБП вследствие азотемии возникают изменения состава протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов, образует большое количество окончательных продуктов метаболизма белка и газообразного аммиака. Из-за снижения способности печени обезвреживать аммиак в глутаминсинтетазной реакции и орнитинового цикла, а также в результате портосистемного шунтирования крови развивается гипераммония, что усугубляет и без того сниженную функцию почек, приводя к прогрессированию ХБП и развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

Таким образом, у пациентов с ХБП на всех стадиях развития заболевания изменяется качественный и количественный состав кишечной микробиоты, для нормализации которого применяются следующие группы препаратов: пробиотики, пребиотики, симбиотики, синбиотики, метабиотики и антибиотики [1, 9, 10, 14, 16, 18, 39].

Так, в 1996 г. в рандомизированном простом слепом перекрестном исследовании Bliss и соавт. было показано снижение уровня азота в крови и увеличение экскреции азота с калом и общей бактериальной массы у 16 пациентов с ХБП на фоне приема 25 г гуммиарабика в 150 мл сока 2 раза в день в течение 8 нед. В 1996 г. Hida и соавт. в нерандомизированном контролируемом исследовании доказали снижение уровня р-крезола и индикана в крови и кале у 20 пациентов, получавших ГД, на фоне приема лебенина, содержащего *B. infantis*, *L. acidophilus*, 2 раза в день в течение 1 мес; используя традиционный культуральный метод исследования образцов фекалий, авторы отметили повышенный уровень аэробных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*) и анаэробных (*Clostridium perfringens*) и снижение количества бифидобактерий [39, 47]. В 2003 г. Takayama и соавт. в нерандомизированном контролируемом исследо-

вании показали снижение уровня индола сульфата в крови у 22 пациентов на ГД, получавших в течение 5 нед Bifina – гастрорезистентные бесшовные капсулы, содержавшие бифидобактерии [39]. В 2009–2010 гг. N. Ranghanathan и соавт. в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проводившемся в 4 странах и включавшем 46 пациентов, продемонстрировали снижение уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты у пациентов с ХБП С3–С4 на фоне приема Kibow Biotics, содержавшего *L. acidophilus KB27*, *B. longum KB31*, *S. thermophilus KB19*, по 90 млрд КОЕ в день в течение 6 мес [48, 49]. В 2010 г. В. Meijers и соавт. в нерандомизированном контролируемом исследовании показали снижение уровня и скорости генерации р-крезола у 22 пациентов, получавших ГД на фоне приема ORAFITISynergy 1, содержавшего олигофруктозу с линейными фруктанами; дозу ступенчато повышали в течение 1 мес [50]. В 2011 г. I. Nakabayashi и соавт. в нерандомизированном контролируемом исследовании доказали снижение уровня р-крезола и нормализацию количества и консистенции стула у 9 пациентов на ГД на фоне приема 2 раза в день в течение 1 мес SYN, содержавшего *L. casei*, *B. breve* в сочетании с галактоолигосахаридами [51]. Впервые в 2012 г. I. Wang и соавт. проанализировали кишечный микробиоценоз у пациентов на ПД с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и продемонстрировали снижение количества *B. species*, *B. catenulatum*, *B. longum*, *B. bifidum*, *L. plantarum*, *L. paracasei* у больных по сравнению со здоровыми добровольцами [52]. В 2013 г. Y. Salmean и соавт. в нерандомизированном простом слепом перекрестном исследовании доказали снижение уровня мочевины и креатинина и увеличение СКФ у 13 пациентов с ХБП на фоне регулярного питания в течение 6 нед, обогащенного пищевыми волокнами [53]. В 2013 г. N. Vaziri и соавт., используя микрочипы, наблюдали значительные различия 190 микробных таксономических единиц у здоровых добровольцев и пациентов на ГД, у которых отмечался повышенный уровень *Enterobacteriaceae*; особенно отличались таксономические единицы, содержавшие кластеры последовательностей *E. coli* [40]. В 2014 г. Y. Cruz-Mora и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании доказали увеличение количества *Bifidobacterium* у 18 пациентов, получавших ГД, на фоне приема в течение 2 мес пробиотика, содержавшего *L. acidophilus*, *B. breve* ( $2 \cdot 10^{12}$  КОЕ), 2,31 г инулина, 1,5 г омега-3 жирных кислот и витаминов (В, Е, фолиевая и аскорбиновая кислоты) [54].

В 2014 г. N. Vaziri и соавт. показали уменьшение прогрессирования ХБП, оксидативного стресса и воспаления

кишечной стенки у мышей с уремией при использовании в качестве пребиотика диеты, обогащенной крахмалом [55]. В 2014 г. А.В. Сивков и соавт. в нерандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировали снижение уровня р-крезола у 18 пациентов на ГД на фоне приема линекса, содержавшего *L. acidophilus*, *B. infantis*, *E. faecium* (по 2 капсулы 3 раза в день в течение 1 мес) [17]. В 2015 г. Vagros и соавт. обнаружили, что среднее количество бактериальных семейств, выявленных денатурирующим разделительным электрофорезом, не имеет существенных различий у пациентов на додиализной стадии и здоровых добровольцев [56].

Учитывая изложенное, мы на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова провели исследование роли изменения качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза у больных ХБП на разных стадиях ее развития.

В исследование включили 45 человек – 20 мужчин и 25 женщин, средний возраст которых составил  $35,0 \pm 5,8$  года. В зависимости от СКФ пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 23 пациента с ХБП на додиализном этапе, во 2-ю – 22 пациента на ПД.

У всех пациентов проводились: респрос с акцентом на нефрологические жалобы; клинический анализ крови с определением гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с оценкой уровня общего белка, мочевины, креатинина, СКФ; ПЦР-РВ с флуоресцентной детекцией на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СЗГМУ им. И.И. Мечникова; оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.

Главным образом пациенты обеих групп жаловались на слабость, повышенную утомляемость, боли в животе, поясничной области, голове, тошноту, дизурические явления, метеоризм в отличие от здоровых добровольцев (табл. 1). Проблем с актом дефекации не выявлено; оценивая форму стула по Бристольской шкале кала, у большинства больных определялись 3-й и 4-й типы кала, как и в контрольной группе.

Как видно из представленных данных (табл. 2, 3), у пациентов обеих групп выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) показателей клинического анализа крови и параметров биохимического исследования крови с такими в контроле. Так, у пациентов 1-й группы на додиализном этапе в общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ, что свидетельствует о воспалительном процессе, а у пациентов 2-й группы (на ПД) имела анемия как осложнение ХБП по сравнению с контролем. Биохимический анализ крови выявил у больных 2-й группы более выраженную азотемию, чем в 1-й группе и контроле; у них в отличие от больных 1-й группы и группы контроля отмечалась гипопротейнемия.

При диагностике кишечного микробиоценоза методом ПЦР-РВ, проведенной 22 пациентам на ПД, у 59% из них отмечалось увеличение общей бактериальной массы до уровня  $> 10^{12}$ . Дефицит *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. выявлен у 27,3% больных. Снижение количества *E. coli* определено у 31,8% пациентов, а повышение количества *E. coli enteropathogenic* до уровня  $> 10^4$  обнаружено у 90,9% пациентов. Выявлены микроорганизмы родов *Enterobacter* и *Citrobacter* у 72,7% обследованных. Наличие анаэробного дисбаланса (количество бактериоидов значительно превыша-

Таблица 1

**Основные клинические показатели у больных обеих групп; n (%)**

Симптом	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=22)
Боль в животе и пояснице	9 (60,0)	4 (26,6)
Астенический синдром	15 (100,0)	15 (100,0)
Дизурические проявления	7 (46,7)	2 (13,3)
Тошнота	5 (33,3)	7 (46,6)
Периодическая рвота	3 (20,0)	1 (6,6)
Головная боль	10 (66,7)	8 (53,3)
Метеоризм	3 (20,0)	8 (53,3)



ет количество *F. prauznitzii*) зафиксировано у 59% больных. У 27,3% пациентов присутствовали *Fusobacterium*. Подобные изменения качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза свидетельствуют о преобладании бактерий с протеолитическим типом ферментации над сахаролитическим; первые являются активными производителями аммиака и уремических токсинов, что способствует усугублению течения ХБП и ее прогрессированию, уменьшению остаточной функции почек. Клинически эти изменения проявлялись метеоризмом у половины больных ( $r=0,5$ ;  $p<0,05$ ). С помощью корреляционного анализа выявлена линейная зависимость между уровнем мочевины в крови и количеством бактериоидов в кале ( $r=0,52$ ) при  $p<0,05$ , что свидетельствует о роли дисбиоза в развитии и прогрессировании ХБП [19].

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья: был снижен уровень физического функционирования (PF), повышена интенсивность болевого синдрома (BP), снижены жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF) и психическое здоровье (MH), вследствие чего снижен уровень ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и соответственно – общего состояния здоровья – GH (см. рисунок).

Полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь патологии почек и психоэмоционального статуса пациентов с ХБП на разных стадиях ее развития.

Нарушение кишечного микробиоценоза выявлено у 22 больных, получавших ПД; оно характеризовалось анаэробным дисбалансом, дефицитом лактобацилл и бифидобактерий, повышенным уровнем энтеропатогенной кишечной палочки, энтеробактерий, являющихся активными продуцентами аммиака и уремических токсинов, что способствует утяжелению течения ХБП, ее прогрессированию, уменьшению остаточной функции почек, клинически проявляется метеоризмом и напрямую зависит от показателей азотистого обмена. Состояние уремии влияет на степень дисбиоза: чем выше показатели азотемии, тем выраженнее проявления дисбиоза кишечника. Качественное и количественное нарушение кишечной микробиоты, в свою очередь, ведет к большей выработке уремических токсинов, которые влияют на течение, прогрессирование и развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

У больных ХБП на разных стадиях ее развития выявляются качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза, воздействие на который является общепризнанной парадигмой лечения ХБП. Препараты, влияющие на кишечный микробиоценоз, представляют собой обязатель-

Таблица 2

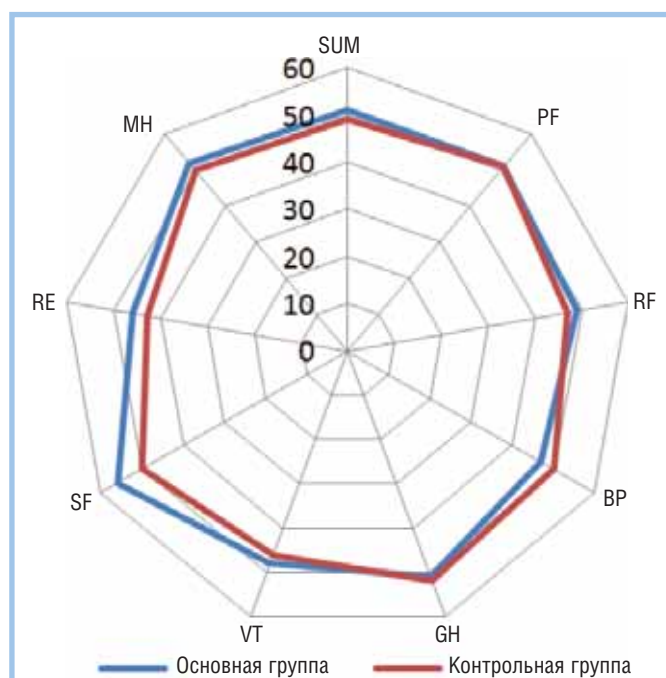
Показатели клинического анализа крови в исследуемых группах (M±s)				
Показатель	Контроль (n=15)	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=22)	p
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,5±0,4	4,5±0,4	3,66±0,46	<0,05
Гемоглобин, г/л	139,7±16,0	143,8±9,6	110,0±12,7	<0,05
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	7,8±1,1	7,8±1,8	8,2±2,4	>0,05
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	272,8±93,7	225,3±38,3	272,0±46,0	<0,05
СОЭ, мм/ч	12,1±6,8	16,8±8,3	13,3±2,3	<0,05

Таблица 3

Биохимические показатели крови в исследуемых группах (M±s)			
Показатель	Контроль (n=15)	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=22)
Общий белок, г/л	72,4±4,5	70,5±3,2	57,6±6,13
Мочевина, ммоль/л	14,5±5,9	16,4±2,9	21,5±5,86
Креатинин, мкмоль/л	153,1±6,2	155,4±9,2	645,0±171,2
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	92,5±4,2	73,2±6,3	10,0±3,8

**Примечание.** Различия между показателями статистически значимы при  $p<0,05$ .

ный компонент нефропротективной терапии при ХБП. Они позволяют замедлить темпы прогрессирования почечной недостаточности, отсрочить начало ЗПТ, увеличить трудовой стаж больных, улучшить качество их жизни, снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений ХБП и затраты на их лекарственное обеспечение.



Показатели качества жизни (SF-36) пациентов обеих групп; PF – физическое функционирование; RF – ролевое физическое функционирование; BP – боль; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность (вitalность); SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психическое здоровье

## Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2015; 117 (5): 13–50.
2. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / СПб: Левша, 2012; 51 с.
3. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей. Под ред. проф. Е.М. Шилова / М., 2012; 71 с.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. – 2009; 11 (3): 144–233.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Краткий отчет Регистра Российского Диализного общества о состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. (с предварительными данными за 2014 г.) / СПб, 2015.
6. Шутов Е.В. Перитонеальный диализ / М., 2010; 153 с.
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек // Нефрология. – 2006; 10 (1): 7–13.
8. Хроническая почечная недостаточность. Под ред. проф. С.И. Рябова / Л.: Медицина, 1976; 624 с.
9. Королюк А.М. Микробиота человека: использование научных достижений в медицинской практике. Актовая речь на заседании №112 Общества православных врачей им. Святителя Луки (Войно-Ясенецкого) 9 февраля 2016 г.
10. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова / СПб: СпецЛит, 2007; 238 с.
11. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции // Рос. мед. журн. – 2016; 22 (3): 157–62.
12. Шендеров Б.А. Индигенная микробиота и эпигеномика человека – молекулярные основы клинической медицины. Материал II Российского конгресса (18–20.05.2012). 2012; с. 86–8.
13. Селиверстов П.В., Ерофеев Н.П., Радченко В.Г. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочных жирных кислот в норме и при патологии / М.: ООО «4ТЕ АРТ», 2012; 56 с.
14. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А. и др. Микроорганизмы пробиотиков и индигенной микрофлоры человека и животных: характер взаимодействия при совместном культивировании на плотной питательной среде // Кишечная микрофлора: взгляд изнутри. – 2013; 2: 54–60.
15. Марьянович А.Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2016; 126 (2): 64–9.
16. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С. и др. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* // Кишечная микрофлора: взгляд изнутри. – 2013; 2: 12–6.
17. Сивков А.В., Синюхин В.Н., Арзуманов С.В. и др. Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника // Эксперим. и клин. урол. – 2014; 2: 94–7.
18. Тетерина, Л.А. Особенности изменения микробиоценоза у больных хроническими заболеваниями печени с проявлением латентной печеночной энцефалопатии. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2013; 198 с.
19. Барилко М.С., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. и др. Хроническая болезнь почек и микробиоценоз кишечника. V Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум», 2016; с. 14–5.
20. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века // Клин. медицина. – 2014; 5: 5–10.
21. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. Под ред. С.И. Рябова. Т. 2. Почечная недостаточность / СПб: СпецЛит, 2013; 232 с.
22. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2014; 107 (7): 72–85.
23. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клин. медицины. – 2015; 40: 12–34.
24. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013; 3: 1–150.
25. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. – 2013; 382: 260–72.
26. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2013; 380: 2095–128.
27. Beto J., Ramirez W., Bansal V. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist // J. Acad. Nutr. Diet. – 2014; 114 (7): 1077–87.
28. Sekirov I., Russell S., Caetano L. et al. Gut microbiota in health and disease // Physiol. Rev. – 2010; 90: 859–904.
29. Roszkowska-Blaim M., Skrzypczyk P. Residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis // Scientific World J. – 2013; 24: 153–4.
30. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002; 17 (Suppl. 11): 8–12.
31. Schiepati A., Remuzzi G. Chronic kidney disease as a public health problem: Epidemiology, social and economics implications // Kidney Int. – 2005; 68 (Suppl. 98): 7–10.
32. Xue J., Ma J., Louis T. et al. Forecast of number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001; 12: 2753–8.
33. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? // Blood Purif. – 2011; 31: 70–6.
34. Schepers E., Glorieux G., Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? // Blood Purif. – 2010; 29: 130–6.
35. Arumugan M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. – 2011; 473: 174–80.
36. Anders H., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease // Kidney Int. – 2013; 83: 1010–6.
37. Vaziri N. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity // Curr. Opin. Nephrol. Hypert. – 2012; 21: 587–92.
38. Scott K., Gratz S., Sheridan P. et al. The influence of diet in gut microbiota // Pharmacol. Res. – 2012; 69: 52–60.
39. Sabatino A. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015; 30: 924–33.
40. Vaziri N., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora // Kidney Int. – 2013; 83: 308–15.
41. Vaziri N., Yuan Y., Rahimi A. et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012; 27: 2686–93.
42. Vaziri N., Goshtasbi N., Yuan Y. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium // Am. J. Nephrol. – 2012; 36: 428–33.
43. Vaziri N., Yuan Y., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in CKD // Am. J. Nephrol. – 2013; 37: 1–6.
44. Vaziri N., Yuan Y., Nazertehrani S. et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction // Am. J. Nephrol. – 2013; 38: 99–103.
45. Vaziri N., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora // Kidney Int. – 2013; 83: 308–15.
46. Wong J., Piceno Y., De Santis T. et al. Expansion of urease and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short chain fatty acid-producing intestinal bacteria in ESRD // Am. J. Nephrol. – 2014; 39: 230–7.
47. Mafra D., Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients // Clin. Kidney J. – 2015; 0: 1–3.
48. Ranganathan N., Friedman E., Tam P. et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada // Curr. Med. Res. Opin. – 2009; 25: 1919–30.
49. Ranganathan N. et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease // Adv. Ther. – 2010; 27: 634–47.
50. Meyjers B., Preter V., Verbeke K. et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in hemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010; 25: 219–24.
51. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K. et al. Effects of symbiotic treatment on serum level of p-cresol in hemodialysis patients: a preliminary study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011; 26: 1094–8.

52. Wang I., Lai H., Yu C. et al. Real-time PCR Analysis of the intestinal microbiota in peritoneal dialysis patients // Appl. Environ. Microbiol. – 2012; 78 (4): 1107–12.

53. Salmean Y., Segal M., Langkamp-Henken B. et al. Foods with added fiber lower serum creatinine levels in patients with chronic kidney disease // J. Ren. Nutr. – 2013; 23: 29–32.

54. Cruz-Mora J., Martinez-Hernandez N., del Campo-Lopez F. et al. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease // J. Ren. Nutr. – 2014; 24: 330–5.

55. Vaziri N., Liu S., Lau W. et al. High amylase resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease // PLoS One. – 2014; 9: e114881.

56. Barros A., Bordes N., Ferreira D. et al. Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients? // Future Microbiol. – 2015; 10: 517–26.

57. Aronov P., Luo F., Plummer N. et al. Colonic contribution to uremic solutes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011; 22 (9): 1769–76.

58. Wang F., Zhang P., Jiang H. et al. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia // Dig. Dis. Sci. – 2012; 57: 2856–62.

## **THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**M. Barilko; P. Seliverstov**, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Radchenko**, MD

*North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg*  
Today chronic kidney disease (CKD) can be found in 10% of the adult population in the different countries. The management of patients with CKD depends on the glomerular filtration rate (GFR). So there is renal protection therapy including in low-protein diet, the fight against hypertension, atherosclerosis, chronic infections to patients on non-dialysis stages. The patients on the end-stage CKD need to carry out the renal replacement therapy (RRT) – dialysis and/or kidney transplantation. Whereas the qualitative and quantitative changes of gut microbiota in a varying degree are detected at all (majority) patients with CKD so the one of the perspective directions of renal protection therapy at all stages of CKD must be the use of the medicines modulating gut microbiota, allowing to slow the progression of CKD and to stabilize the residual renal function.

**Key words:** nephrology, dysbiosis, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, renal protection therapy, chronic kidney disease, microbiota.