

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК¹

THE CONDITION OF GUT MICROBIOTE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**N. Sturov
S. Popov
I. Belikov
E. Kazantseva**

Summary. Intestinal microbiota (IM) is closely integrated into human metabolic processes. Chronic kidney disease (CKD) leads to disturbances in the composition of IM. The number of studies has shown the pathogenetic links between IM disturbances and CKD progression. This review highlights the changes in IM composition in patients with CKD and promising methods for their correction.

Keywords: chronic kidney disease, intestinal microbiota, uremic enteropathy.

Стуров Николай Владимирович

К.м.н., доцент, РУДН
sturov-nv@rudn.ru

Попов Сергей Витальевич

Д.м.н., профессор, РУДН
popov-serv@rudn.ru

Беликов Игорь Игоревич

Аспирант, ассистент, РУДН
belikov-ii@rudn.ru

Казанцева Елизавета Эдуардовна

К.м.н., ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»
kazliza@gmail.com

Аннотация. Кишечная микробиота (КМ) тесно интегрирована в метаболические процессы человека. Хроническая болезнь почек (ХБП) может обуславливать изменения состава КМ. Рядом исследований определены патогенетические взаимосвязи изменений кишечной микробиоты (КМ) с прогрессированием ХБП. В настоящем обзоре представлены данные о состоянии КМ у пациентов с ХБП, а также перспективные методы её коррекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кишечная микробиота, уреми́ческая энтеропатия.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является заболеванием, связанным с существенным экономическим и социальным бременем. Ограниченное количество данных не позволяет оценить истинную распространённость ХБП в Российской Федерации, однако рядом авторов приводится частота встречаемости заболевания 13,4%, что сравнимо с показателями Испании, Австралии и Китая [1,2]. Низкая выявляемость в амбулаторных условиях, слабая осведомлённость населения о факторах риска и ограниченное количество специалистов-нефрологов в ряде регионов приводят к тому, что больные обращаются за специализированной помощью на поздних стадиях заболевания [3]. Как следствие, в 2018 году прирост пациентов с ХБП, получающих диализное лечение, составил 13% [3–5]. Ожидается, что эпидемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 дополнительно увеличит количество пациентов с ХБП [6]. Вследствие указанных причин на сегодняшний день

затраты на трансплантацию почки и заместительную почечную терапию составляют 2–3% от совокупных затрат РФ на здоровье населения [4]. В связи с этим сохраняют актуальность как повышение выявляемости ХБП среди населения, так и разработка новых методов предупреждения прогрессирования заболевания.

Кишечная микробиота и факторы, определяющие её состав

Кишечная микробиота (КМ) — совокупность микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. К настоящему времени установлено, что в состав КМ входят бактерии, вирусы, эукариоты и археи, совокупное количество биологических видов превышает 1500 [7,8]. Состав КМ различается в зависимости от отдела, при продвижении от тонкого отдела кишечника к толстому увеличивается количество микроорганизмов, снижается количество аэробов, повышается количество анаэробов. В тощем кишечнике преобладают энтеробак-

¹ Работа выполнена в рамках НИР № 033802–0–000 «Исследование микрофлоры кишечника и методов её коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей».

тери, стрепто- и стафилококки, дрожжи и лактобациллы, общее количество составляет 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г содержимого. В толстом кишечнике количество микроорганизмов увеличивается до 10^{12} КОЕ/г, преобладают Prevotellaceae и Rikenellaceae, среди клостридий семейство Lachnospiraceae [9]. В нормальных условиях количество микроорганизмов контролируется рядом физических (эпителиальный и слизистый барьеры), биохимических (ферменты и противомикробные белки) и иммунологических (иммунные клетки подслизистого слоя и секреция IgA) факторов [9].

При ХБП нарушаются физические и биохимические факторы, вследствие чего изменяется состав кишечной микробиоты. Ятрогенное воздействие на КМ при лечении осложнений ХБП недостаточно изучено. Доказано, что дефицит пищевых волокон приводит к переключению микроорганизмов на утилизацию секретируемых муцинов, что является причиной эрозии слизистой ЖКТ. Уремическая энтеропатия у ряда пациентов определяет целесообразность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП), а снижение качества жизни вследствие хронического заболевания и действия уремических токсинов обуславливают необходимость назначения антидепрессантов. На сегодняшний день установлено, что применение ИПП и антидепрессантов приводит к сдвигам в составе КМ, однако исследований, позволяющих однозначно установить значение данных изменений в прогрессировании ХБП, проведено не было. Сахарный диабет 2 типа является ведущей причиной ХБП в мире [10], в связи с чем значительная доля пациентов вынуждена принимать пероральные сахароснижающие препараты. Терапией 1 линии является метформин, снижающий соотношение бактерий семейств Firmicutes/Bacteroides и увеличивающий количество бактерий Akkermansia muciniphila [11]. *A. muciniphila* снижает проницаемость слизистой ЖКТ, её метаболиты улучшают функциональное состояние эндотелия сосудов, снижая риски сердечно-сосудистых событий у больных [12]. Относительно новой группой сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT-2). На сегодняшний день влияние ингибиторов SGLT-2 на КМ было изучено на мышинной модели сахарного диабета. Аналогично метформину, данные препараты снижают соотношение бактерий Firmicutes/Bacteroides и увеличивают количество *A. Muciniphila* [13]. Положительное влияние ингибиторов SGLT-2 на апоптоз подоцитов обуславливает интерес к данной группе для лечения ХБП. Дальнейшие исследования влияния препарата на состав и метаболическую активность КМ возможно позволят изучить комплексное влияние такой терапии для увеличения продолжительности додиализного периода и замедления прогрессирования ХБП. Другим частым коморбидным заболеванием у данной категории пациентов является артериальная гипертензия (АГ).

В ряде исследований [14,15] было определено положительное влияние каптоприла на проницаемость кишечной стенки. Эффективность других антигипертензивных препаратов с нефропротективной активностью (блокаторов АПФ и рецепторов ангиотензина-II) на состав КМ является предметом дальнейших исследований.

Изменения КМ при ХБП, их роль в прогрессировании дисфункции почек и развитии осложнений

На стадиях ХБП С2–С3 в тонком кишечнике повышается количество бактерий *Alloscardovia omnicoles*, *Merdibacter massilie* и *E. Coli*, в толстом кишечнике снижается количество *Bacteroides eggerthii* [16]. На стадиях 4–5д в тонком кишечнике снижается количество *E. Coli*, *Lactobacillus spp*, в толстом кишечнике уменьшается *Prevotella sp. 885* и *Weissella confuse*, а также увеличивается число *Clostridium glycyrrhizinilyticum*, бактерий родов *Enterobacter* и *Citrobacter* [17,18].

Описанные изменения состава КМ приводят к ряду метаболических нарушений. Уремические токсины кишечного происхождения играют значимую роль в снижении остаточной функции почечной ткани [19,20].

Повышение уровня мочевины в крови приводит к её экскреции в просвет ЖКТ посредством аквапоринов, где мочевина подвергается гидролитическому разложению до аммиака под действием микробных уреаз. Аммиак напрямую повреждает стенки кишечника, усиливая всасывание самого себя, так и других конечных продуктов микробного метаболизма. В результате развиваются хроническая интоксикация и уремическая энцефалопатия [21]. При дальнейшем нарушении целостности слизистой ЖКТ микробные клетки транслоцируются из его просвета в кровоток, приводя к хроническому воспалительному процессу [20].

Конечные продукты белкового обмена микроорганизмов, входящих в состав КМ, являются уремическими токсинами. Наиболее изученными из них являются п-крезил сульфат, индоксил сульфат, триметиламин-N-оксид (ТМАО) и крезол. Помимо патологического воздействия на слизистую ЖКТ данные токсины способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации и ускорению прогрессирования ХБП [22,23].

Кальцификация артерий является значимым независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у больных с ХБП. Токсины, источником которых является КМ, влияют на активацию протеинкиназы сыворотки крови, что ускоряет процессы кальцификации сосудов, особенно в условиях нарушения минерального обмена при ХБП [24].

Возможности коррекции нарушений КМ при ХБП

Проблема коррекции нарушений КМ является актуальной для замедления прогрессирования ХБП и пролонгирования додиализного периода у пациентов данной категории [25]. К методам коррекции КМ относят: низкобелковую диету, применение адсорбентов, пре-, син- и пробиотиков, трансплантацию фекальной микробиоты [26].

Влияние диеты на нарушение КМ у пациентов с ХБП было продемонстрировано в нескольких клинических исследованиях. Перевод пациентов на средиземноморскую диету или диету с очень низким содержанием белка приводит к восстановлению ферментирования углеводов микроорганизмами, снижению уровня уремических токсинов и уменьшению патологической проницаемости кишечной стенки [27,28].

Пробиотики — живые бактерии, ассоциированные со здоровым состоянием ЖКТ, оказывающие положительное влияние на состояние человека и его КМ [29]. При приёме пробиотиков происходит колонизация ЖКТ, дальнейший рост бактерий подавляет рост условно-патогенной флоры за счёт конкуренции за питательные вещества и выработки бактериоцинов. Более того, внесённые с пробиотиками бактерии вырабатывают ряд метаболитов и улучшают утилизацию экскретируемой в просвет ЖКТ мочевины, воздействуя на ранние стадии развития патогенетических каскадов в системе «почка-ЖКТ» [30]. В исследовании Simeoni M. и соавторов [31] было показано, что применение комбинированных пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* позволило добиться снижения уровней С-реактивного белка и паратиреоидного гормона, повышения уровней железа, ферритина и сатурации трансферрина. Таким образом, коррекция нарушений КМ нормализует не только состояние слизистой ЖКТ, но и костно-минерального обмена, а также эритропоэза при ХБП.

Пребиотики — компоненты пищи, не усваиваемые организмом человека, но усваиваемые бактериями КМ. Механизм действия пребиотиков заключается в стимуляции роста микроорганизмов, утилизирующих токсичные продукты обмена или вырабатывающих низкомолекулярные метаболиты, нормализующие обменные процессы. В исследовании El Amouri A. и соавторов было показано снижение уровня уремических токсинов в крови у детей с ХБП на фоне приёма пребиотиков с пищевыми волокнами [32]. В другом исследовании было показано, что применение пребиотиков у пациентов с ХБП повышает синтез противовоспалительных низкомолекулярных соединений (например, короткоцепочечных жирных кислот) [33].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является новым подходом к коррекции нарушений КМ. Сущность метода заключается во введении фекалий здорового донора в ЖКТ реципиента. В настоящее время единственным показанием к проведению ТФМ является рецидивированный *Clostridium difficile*-ассоциированный колит. В настоящее время также проводятся исследования эффективности ТФМ пациентам с ХБП для коррекции нарушений КМ [34].

Заключение

Кишечная микробиота играет определенную роль при прогрессировании ХБП и её осложнениях. Повышенное содержание мочевины в просвете ЖКТ приводит к нарушению целостности его стенки, изменениям в качественном и количественном составе КМ. В свою очередь, это приводит к всасыванию конечных продуктов микробного обмена и ЛПС, транслокации бактерий через кишечную стенку, снижению выработки низкомолекулярных противовоспалительных модуляторов и короткоцепочечных жирных кислот. В настоящее время данные о структурных и функциональных изменениях КМ при ХБП ограничены, дальнейшие работы в этой области могут определить возможности влияния на течение заболевания и продления додиализного периода у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. 2019.
2. Coresh J. Update on the burden of CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Т. 28, № 4. С. 1020–1022.
3. Габаев М. Хроническая болезнь почек. Влияние нефропротективной терапии на качество жизни пациентов в контексте стандартизации системы здравоохранения // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2019. № 5–6. С. 58–62.
4. Томилина Н.А., Андрусев, А.М., Перегудова, Н.Г. Шинкарева М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 г. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. // *Нефрология и диализ.* 2017. Т. 4, № 19. С. 1–95.
5. Мильчаков К.С., Габаев М.И., Шилов Е.М. Профилактическая помощь больным хронической болезнью почек в Российской Федерации: аналитический обзор распространенности и существующих программ // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019. Т. 15, № 1. С. 24–28.

6. Nadim M.K. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup // *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. Т. 16, № 12. С. 747–764.
7. Zhernakova A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity // *Science* (80-). American Association for the Advancement of Science, 2016. Т. 352, № 6285. С. 565–569.
8. Шендеров Б., Голубев В., Данилов А. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // *Поликлиника*. 2016. № Спецвыпуск № 1. С. 7–15.
9. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. Микробиота различных локусов организма. Москва: Российская Академия Наук, 2017. 38 С.
10. Tang W.H.W., Kitai T., Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ. Res.* Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Т. 120, № 7. С. 1183–1196.
11. Lee H., Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota // *Appl. Environ. Microbiol.* American Society for Microbiology, 2014. Т. 80, № 19. С. 5935–5943.
12. Li J. et al. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} Mice // *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Т. 133, № 24. С. 2434–2446.
13. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 Diabetes // *Arch. Pharm. Res.* Pharmaceutical Society of Korea, 2013. Т. 36, № 2. С. 208–222.
14. Yang T. et al. Sustained captopril-induced reduction in blood pressure is associated with alterations in Gut-Brain axis in the spontaneously hypertensive rat // *J. Am. Heart Assoc.* American Heart Association Inc., 2019. Т. 8, № 4.
15. Santisteban M.M. et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut // *Circ. Res.* Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Т. 120, № 2. С. 312–323.
16. Wu I.W. et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease // *Theranostics*. Ivyspring International Publisher, 2020. Т. 10, № 12. С. 5398.
17. Лукичев Б., Румянцев А., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 4. С. 57–73.
18. Shah N.B. et al. Blood microbiome profile in CKD: A pilot study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Т. 14, № 5. С. 692–701.
19. Armani R.G. et al. Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease // *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. Т. 19, № 4. С. 1–8.
20. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 3.
21. Vaziri N.D., Zhao Y.Y., Pahl M.V. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.* Oxford University Press, 2016. Т. 31, № 5. С. 737–746.
22. Moraes C. et al. Trimethylamine N-Oxide From Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease Patients: Focus on Diet // *J. Ren. Nutr.* 2015. Т. 25, № 6. С. 459–465.
23. Liu Y. et al. Disorder of gut amino acids metabolism during CKD progression is related with gut microbiota dysbiosis and metagenome change // *J. Pharm. Biomed. Anal.* Elsevier B.V., 2018. Т. 149. С. 425–435.
24. Yin L. et al. Role of gut microbiota-derived metabolites on vascular calcification in CKD // *J. Cell. Mol. Med.* Blackwell Publishing Inc., 2020.
25. Зуева Т. et al. Микробиота кишечника и воспаление при хронической болезни почек // *Лечащий врач*. 2020. Т. 1. С. 32–35.
26. Барилко М. et al. Коррекция кишечного микробиоценоза как мера профилактики прогрессирования хронической болезни почек // *Медицинский совет*. 2018. № 14. С. 84–89.
27. Di Iorio B.R. et al. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease (Medika study) // *J. Clin. Med.* 2019. Т. 8, № 9.
28. Montemurro E. et al. What Would You Like to Eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! // *Kidney Blood Press. Res.* Karger Publishers, 2014. Т. 39, № 2–3. С. 114–123.
29. Caggiano G. et al. Microbiome modulation to correct uremic toxins and to preserve kidney functions // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* Lippincott Williams and Wilkins, 2020. Т. 29, № 1. С. 49–56.
30. Evenepoel C., Poesen R., Meijers B. The gut–kidney axis // *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag, 2017. Т. 32, № 11. С. 2005–2014.
31. Simeoni M. et al. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD) // *Eur. J. Nutr.* Springer, 2019. Т. 58, № 5. С. 2145.
32. El Amouri A. et al. Dietary fibre intake is low in paediatric chronic kidney disease patients but its impact on levels of gut-derived uraemic toxins remains uncertain // *Pediatr. Nephrol.* 2021. Т. 36, № 6. С. 1589–1595.
33. Pan W., Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies // *International Urology and Nephrology*. 2018. Т. 50, № 2. С. 289–299.
34. Yoshifuji A. et al. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Т. 31, № 3. С. 401–412.

© Стуров Николай Владимирович (sturov-nv@rudn.ru), Попов Сергей Витальевич (popov-serv@rudn.ru),

Беликов Игорь Игоревич (belikov-ii@rudn.ru), Казанцева Елизавета Эдуардовна (kazliza@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»