

МИКРОБИОЦЕНОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ, И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.07

УДК 616.345–002.2–008.87–085–78:615.241.2

Поступила 23.07.2020 г.



И.В. Белова, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции¹;

А.Е. Хрулев, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней²;

А.Г. Точилина, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции¹;

Н.С. Хрулева, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика²;

Н.А. Лобанова, к.м.н., главный врач³;

В.А. Жирнов, к.б.н., научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции¹;

С.Б. Молодцова, научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции¹;

В.Н. Лобанов, студент 6-го курса лечебного факультета²;

И.В. Соловьева, д.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией микробиома человека и средств его коррекции¹

¹Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, 71, Н. Новгород, 603950;

²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

³«ФЕСФАРМ НН», ул. Васенко, 11, литера А, Н. Новгород, 603003

Цель исследования — изучение видового состава микробиоценоза толстой кишки больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом, и оценка эффективности его коррекции с помощью нового иммобилизованного синбиотика.

Материалы и методы. Изучен микробиоценоз толстой кишки 62 пациентов, находящихся на программном гемодиализе, до и после курса терапии, включающей диету с добавлением пробиотических компонентов, в частности иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л». Выделение микроорганизмов выполняли по разработанной авторами методике, идентификацию культур осуществляли с помощью MALDI-TOF-масс-спектрометра Autoflex speed, программы Biotyper (Bruker Daltonik, Германия). Оценку результатов бактериологического исследования проводили по предложенным авторами критериям с учетом ОСТ 91500.11.0004-2003. Эффективность применения иммобилизованного синбиотика оценивали на основании клинических данных, результатов анкетирования и бактериологического исследования.

Результаты. Анализ клинических показателей у пациентов, получающих программный гемодиализ, до начала терапии показал наличие хронического умеренного воспаления на фоне азотемии. Дисбиотические изменения микробиоценоза выявлены у 100% обследованных, при этом при отсутствии или угнетении лакто- и бифидофлоры отмечалось увеличение количества и видового разнообразия *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Collinsella spp.*, *Eggerthella spp.* и др., что согласуется с теорией функциональной избыточности микробиоты. При анкетировании установлено снижение показателей качества жизни по шести из восьми использованных шкал — до 70 баллов из 100 возможных. После комплексной терапии с использованием синбиотика «LB-комплекс Л» в основной группе у 56% обследованных микробиоценоз восстановился до нормы, дисбиоз III степени не выявлен ни у одного больного. Отмечено статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ у этих пациентов и улучшение показателей качества жизни по шкалам, отражающим физический компонент здоровья.

Заключение. У больных, получающих лечение программным гемодиализом, включение пробиотического компонента в диетотерапию не только позволяет восстановить эволюционно обусловленную структуру микробиоценоза и нормализовать его функции, но и приводит к общему улучшению состояния здоровья и качества жизни.

Ключевые слова: микробиоценоз; микробиота толстой кишки; хроническая болезнь почек; программный гемодиализ; пробиотики; синбиотики.

Как цитировать: Belova I.V., Khrulev A.E., Tochilina A.G., Khruleva N.S., Lobanova N.A., Zhirnov V.A., Molodtsova S.B., Lobanov V.N., Solovieva I.V. Colon microbiocenosis and its correction in patients receiving programmed hemodialysis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 62–70, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.07>

Для контактов: Соловьева Ирина Владленовна, e-mail: lab-lb@yandex.ru

Colon Microbiocenosis and Its Correction in Patients Receiving Programmed Hemodialysis

I.V. Belova, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction¹;
 A.E. Khrulev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases²;
 A.G. Tochilina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction¹;
 N.S. Khruleva, Assistant, Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik²;
 N.A. Lobanova, MD, PhD, Chief Physician³;
 V.A. Zhirnov, PhD, Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction¹;
 S.B. Molodtsova, Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction¹;
 V.N. Lobanov, 6th-year Student, Medical Faculty²;
 I.V. Solovieva, DSc, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction¹

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor (Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service), 71 Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

³FESFARM NN, 11A Vasenko St., Nizhny Novgorod, 603003, Russia

The aim of the investigation was to study the species composition of colon microbiocenosis in patients with chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis treatment and to evaluate the efficacy of its correction using a new immobilized synbiotic.

Materials and Methods. Samples of colon microbiota from 62 patients undergoing programmed hemodialysis were studied before and after a course of diet therapy that included probiotic components, in particular, the immobilized synbiotic LB-complex L. Isolation of microorganisms was carried out according to our original method; for bacteria identification, a MALDI-TOF Autoflex speed mass spectrometer (Bruker Daltonik, Germany) was used in the Biotyper program mode. The results were assessed using the criteria proposed by the authors and based on the OST 91500.11.0004-2003. The efficacy of the immobilized synbiotic was determined based on the clinical data, questionnaires, and bacteriological tests.

Results. In patients receiving programmed hemodialysis (before the start of the diet therapy), chronic moderate inflammation and azotemia were found. Dysbiotic changes in microbiocenosis were revealed in all the examined patients; in the absence or suppression of lacto- and bifidoflora, the number and diversity of *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Collinsella spp.*, *Eggerthella spp.* and other bacteria increased, which was consistent with the theory of functional redundancy of gut microbiota. From the answers to the questionnaires, a decrease in the quality of life was found (up to 70 points out of 100) according to six of the eight scales used. After the combined therapy using the synbiotic LB-complex L in the study group, 56% of the examined patients showed their microbiocenosis restored to normal; no grade III dysbiosis was detected in any patient. There was a significant decrease in CRP and ESR in these patients and an improvement in the quality of life by criteria reflecting physical health.

Conclusion. In patients receiving programmed hemodialysis, the addition of a probiotic component in the diet therapy restores the evolutionarily determined structure of the microbiocenosis, normalizes its functions, and leads to an overall improvement in health and quality of life.

Key words: microbiocenosis; colon microbiota; chronic kidney disease; programmed hemodialysis; probiotics; synbiotics.

Введение

У большинства больных, находящихся на V стадии хронической болезни почек (ХБП) и получающих лечение программным гемодиализом (ПГ), обнаруживаются разнообразные нарушения гомеостаза, обуславливающие формирование различных сопутствующих состояний: анемии, нарушения водно-электролитного баланса, белково-энергетической недостаточности, ацидоза, инсулинорезистентности, минерально-костных нарушений, дисбиоза. Актуальность исследования состояния здоровья таких больных определяется ежегодным увеличением

их числа [1]. По данным регистра Российского диализного общества, на 31.12.2018 г. в РФ насчитывалось около 55 тыс. пациентов с диализной стадией ХБП [2], и предполагается, что к 2040 г. их число будет увеличиваться [3].

У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии, выявляются более выраженные изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению с пациентами додиализной стадии. При этом наибольшие изменения обнаруживаются у лиц, получающих ПГ, что может быть обусловлено изменениями гемодинамики в пищеварительном тракте во время самой процедуры

диализа, постоянными колебаниями концентрации уремиических токсинов вследствие интермиттирующих процедур гемодиализа, более жесткой диетой и недостатком пищевых волокон, а также приемом ряда лекарственных средств, в том числе антибиотиков, препаратов железа, фосфатсвязывающих лекарств [4]. Кроме того, развитию дисбиоза способствуют метаболический ацидоз, отек кишечной стенки, ослабление моторики толстой кишки. Из-за большого количества продуктов распада азота в толстой кишке происходит рост условно-патогенных бактерий, утилизирующих мочевины, продуцирующих уриказу, индол, р-крезол-образующие ферменты, вследствие этого увеличивается продукция уремиических токсинов, усугубляющих состояние хронической уремиической интоксикации на фоне минимальной остаточной функции почек. Это способствует поддержанию дисбиоза и усугублению течения ХБП [5, 6]. Кишечный дисбиоз проявляется не только пищеварительными расстройствами (диареей, дискомфортом в кишечнике и вздутием живота), местными проявлениями (аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, хронической пищевой крапивницей и т.п.), но и системными нарушениями, возникающими вследствие транслокации кишечного микробиоценоза через кишечный барьер, что может привести к возникновению инфекционных осложнений, в том числе сепсиса у больных на диализе [7, 8].

В настоящее время в клинических рекомендациях по лечению пациентов с хронической болезнью почек V стадии методами гемодиализа и гемодиализации [9] отсутствуют средства, влияющие на кишечный микробиоценоз. Однако в действующих методических рекомендациях МЗ РФ «Стандарты лечебного питания» [10], в разделе «Назначение диетической терапии при заболеваниях почек и мочевыделительного тракта», указано на целесообразность использования в комплексной диетотерапии биологически активных добавок к пище как источников витаминов, минеральных веществ, незаменимых и заменимых аминокислот, пищевых волокон, пре- и пробиотиков. Кроме того, результаты ряда исследований также свидетельствуют о повышении эффективности лечения ХБП и профилактики прогрессирования заболевания при включении синбиотиков в схемы лечения [11, 12 и др.].

Исходя из вышеизложенного, **целью настоящей работы** явилось изучение видового состава микробиоценоза толстой кишки у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом, и оценка эффективности его коррекции путем включения иммобилизованного синбиотика в комплексы стандартной диетотерапии.

Материалы и методы

Включение пациентов в данное рандомизированное контролируемое клиническое исследование параллельных групп осуществляли методом сплошной

выборки. В исследовании приняли участие 62 пациента, находившихся на лечении методом ПГ в течение 1 года и более (не менее 3 сеансов в неделю, не менее 4 ч/сеанс и 720 мин в неделю, расчетный индекс адекватности диализа (коэффициент очищения Kt/V по мочеvine) — не менее 1,4), из них 36 женщин (58,1%) и 26 мужчин (41,9%). Все пациенты находились на дневном стационарном лечении, не получали антибиотикотерапии в течение 2 мес и более. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого участника исследования получено информированное согласие.

Пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения, сопоставимые по полу и возрасту. Базовая терапия пациентов диализной стадии ХБП обеих групп включала высокобелковую диету и при необходимости — назначение лекарственной терапии: антигипертензивной — β -блокаторы (биспролол), блокаторы Са-каналов (амлодипин), блокаторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и гиполипидемической — аторвастатин или розувастатин; а также лечение анемии: эритропоэтин α (или β) или метоксиполиэтилен-гликоль-эпоэтин- β ; препараты железа (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс); коррекцию минерально-костных нарушений: активные метаболиты витамина D (кальцитриол, парикальцитол), кальцимитетики (цинакальцет), фосфатсвязывающие препараты (комплекс β -железа (III) оксигидроксида); коррекцию белково-энергетической недостаточности (кетоналоги аминокислот) [13].

Основную группу составили 32 пациента диализной стадии ХБП, из них 19 женщин (59%) и 13 мужчин (41%) в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст — $57,1 \pm 7,9$ года). Диализный стаж — от 12 до 123 мес ($40,6 \pm 29,8$ мес). Они получали базовую терапию и в качестве пробиотика — новый иммобилизованный синбиотик «LB-комплекс Л». В группу сравнения вошли 30 пациентов, из них 17 женщин (57%) и 13 мужчин (43%) в возрасте от 34 до 65 лет ($54,7 \pm 8,4$ года) с сопоставимым диализным стажем. Они получали базовую терапию и плацебо.

У всех пациентов была проведена оценка характера жалоб, клинических и лабораторных данных (общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, СОЭ; биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины крови, С-реактивного белка); у каждого больного рассчитывали индекс адекватности диализа (коэффициент очищения Kt/V по мочеvine). Оценка качества жизни выполняли с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (Short form medical outcomes study) [14].

Изучение видового состава микробиоты кишечника и оценку состояния микробиоценоза проводили с помощью разработанной нами унифицированной методики и ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [15, 16].

Идентификацию микроорганизмов осуществляли на времяпролетном MALDI-TOF-масс-спектрометре Autoflex speed (Bruker Daltonik, Германия) с помощью программы Biotyper 4.1.80 RTC.

В качестве пробиотического компонента диетотерапии использовали авторский иммобилизованный мультиштаммовый синбиотик «LB-комплекс Л» (СГР RU.77.99.88.003.E.002522.06.18) [17], рекомендуемый в качестве источника пробиотических микроорганизмов (бифидобактерий и лактобацилл) и цеолитов (энтеросорбент), повышающих неспецифическую резистентность организма и оказывающих детоксифицирующее действие. Шесть штаммов, входящих в состав исследуемого синбиотика, принадлежат к видам с документально подтвержденной историей безопасного использования и разрешены для производства медицинских иммунобиологических препаратов. Они не имеют генетически модифицированных аналогов, соответствуют требованиям, предъявляемым к пробиотическим штаммам [18, 19], в частности обладают высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, недетерминированной плазмидами антибиотикорезистентностью, достаточно устойчивы к действию желудочного сока и желчи. Цеолиты Холинского месторождения, выбранные в качестве матрицы для иммобилизации пробиотических штаммов, разрешены к применению в медицинской практике (СГР KZ.16.01.78.003.E.004706.08.15 от 18.08.2015). Уникальным свойством клиноптилолитов является свойство селективного ионного обмена: они поставляют в организм недостающие макро-, микро- и ультраэлементы, если их не хватает, и убирают из организма вещества, находящиеся в избытке. Цеолиты обладают выраженными сорбционными свойствами, так как ажурность кристаллической решетки создает большой адсорбционный объем, они не разрушаются и не претерпевают никаких изменений в организме человека [20].

Статистическую обработку проводили при помощи стандартных пакетов программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel 2007. Данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m). В случае, если распределение данных в выборках не характеризовалось как нормальное, использовали непараметрические методы анализа. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни. Различия между независимыми группами считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В начале работы было проведено комплексное обследование пациентов, находящихся на ПГ, включающее определение клинико-лабораторных показателей, оценку качества жизни методом анкетирования и бактериологический анализ микробиоценоза толстой

кишки. У 82% обследованных в обеих группах определялся хотя бы один из гастроинтестинальных симптомов. Так, диспептические симптомы (тяжесть в эпигастрии, ощущение раннего насыщения) выявлялись у 52% пациентов, хронический запор (стул 1 раз в 3 дня, трудности при акте дефекации, тип кала 2 — по Бристольской шкале) — у 44%, абдоминальный дискомфорт — у 31%, метеоризм — у 20%, отрыжка — у 11%, хроническая диарея — у 7%.

При анализе лабораторных данных до применения синбиотика в обеих группах были обнаружены сопоставимые показатели: умеренное повышение СОЭ ($43,7 \pm 21,4$ и $42,4 \pm 18,9$ мм/ч) и СРБ ($6,8 \pm 3,1$ и $6,5 \pm 2,9$ г/л), нормальное содержание лейкоцитов ($(6,7-6,8) \cdot 10^9$ /л), повышение уровня мочевины крови ($19,6-19,4$ ммоль/л) и креатинина крови ($697,1-688,5$ мкмоль/л), свидетельствовавшие о наличии хронического умеренного воспаления и азотемии у пациентов, получающих ПГ. Индекс Kt/V по мочеvine составлял $1,43 \pm 0,16$ и $1,41 \pm 0,18$, что свидетельствовало об адекватности дозы проводимого диализа.

Углубленное изучение микробиоты у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, показало, что среди представителей филума *Actinibacteria* в микробиоценозе толстой кишки представители рода *Bifidobacterium* встречаются у 75% обследованных, у 43,7% из них выявленное количество бифидобактерий значительно ниже нормы (рис. 1).

От каждого больного выделяли 1–2 вида бифидобактерий, причем в видовой структуре преобладали *B. longum* — 43,75% (рис. 2).

Кроме представленных на рис. 2, с разной частотой встречались также другие представители этого филогенетического типа. Так, *Colinsella aerofaciens* обнаруживалась в 31,25% случаев, *Eggertella lenta* — в 18,75%, *Actinocorallia libanotica* — в единичных случаях.

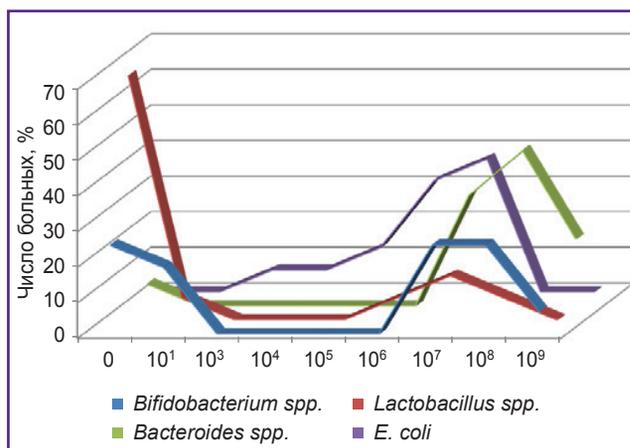


Рис. 1. Количественная характеристика различных представителей облигатной микробиоты кишечника больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ

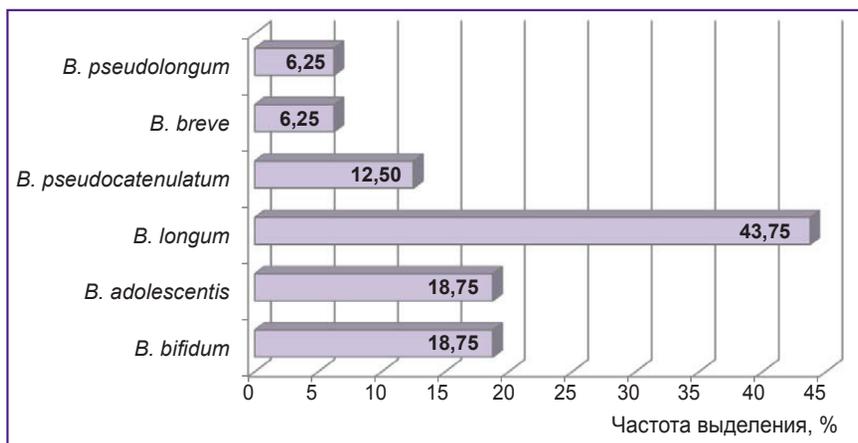


Рис. 2. Частота выделения различных представителей рода *Bifidobacterium* spp. у больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ

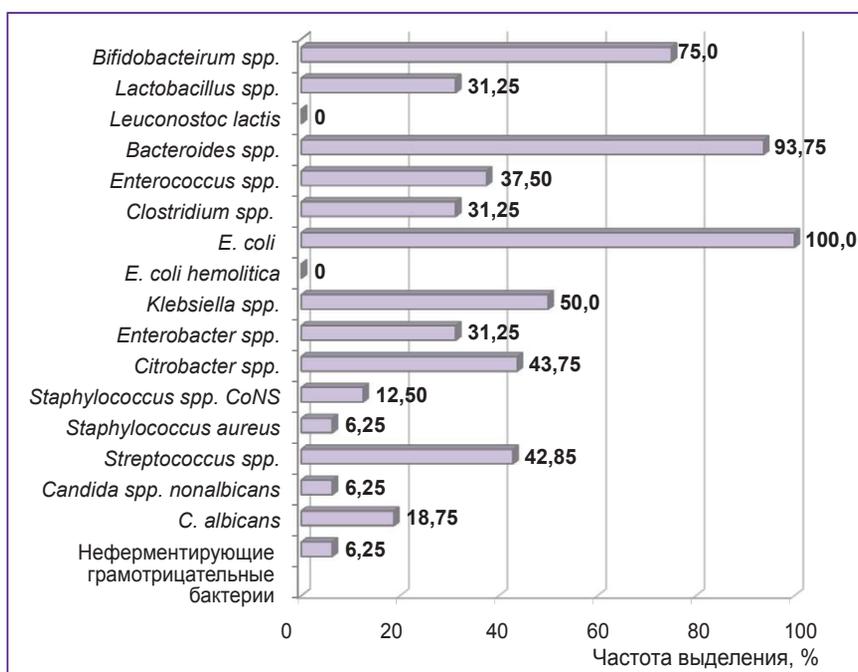


Рис. 3. Частота выделения различных представителей нормальной микрофлоры толстой кишки человека у больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ

Из представителей филума *Firmicutes* микроорганизмы рода *Lactobacillus* выделялись только у 31,25% обследованных, при этом в достаточном количестве (10^7 – 10^8 КОЕ/мл) обнаруживались только у 18,75% пациентов (рис. 3). От одного больного выделяли 1–3 вида лактобацилл, чаще всего это были *L. gasseri* (25%) и *L. rhamnosus* (12,5%). *L. salivarius*, *L. mucosae*, *L. ruminis*, *L. johnsonii* выделялись в единичных случаях.

Кроме того, филум *Firmicutes* был представлен бактериями родов *Eubacterium* (*E. limosum*), *Bacillus* (*B. acidicola*), *Clostridium* spp. (*C. innocuum*,

C. spiroforme), *Staphylococcus* spp. (*S. aureus* и группа коагулазонегативных стафилококков — *S. epidermidis*, *S. warneri*), а также микроорганизмами рода *Streptococcus* spp. (*S. gallolyticus*, *S. lutetiensis*, *S. anginosus*, *S. salivarius*, *S. parasanguinis*).

Филум *Bacteroidetes* представлен родами *Parabacteroides* spp. (*P. distansoni*) и *Bacteroides* spp. В микробиоте одного обследованного также обнаруживали 1–5 различных видов бактероидов, чаще всего *B. vulgatus* (50%), *B. uniformis* (50%), *B. ovatus* (37,5%), *B. thetaiotaomicron* (37,5%), *B. fragilis* (37,5%) (рис. 4).

Филум *Proteobacteria* широко представлен различными родами и видами семейства *Enterobacteriaceae*, а также микроорганизмами из группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (см. рис. 3). С использованием нашей методики в этом исследовании были выделены такие редко идентифицируемые виды семейства *Enterobacteriaceae*, как *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter kobei*, *Citrobacter youngae*, *Serratia liquefaciens*, *Raoultella planticola*.

Дисбиотические изменения микробиоты толстой кишки различной степени были выявлены у 100% обследованных больных (рис. 5).

В ходе анализа состава микрофлоры кишечника было отмечено, что при отсутствии или угнетении лакто- и бифидофлоры увеличивались количество и видовое разнообразие микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eggerthella* и др. Это можно объяснить с точки зрения теории функциональной избыточности микрофлоры, широко освещаемой в научной литературе [21]. Функциональная избыточность — неотъемлемое свойство микрофлоры кишечника, характеризующее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, т.е. возможность замещения одних видов другими без потери функций. Концепция функциональной избыточности была подтверждена в метагеномных исследованиях. Например, в экспериментальных моделях [22] было наглядно показано, как, с одной стороны, функциональная избыточность и, с другой стороны, — ме-

таблическая «специализация» (производство лактата и ацетата) представителей двух основных бактериальных филумов — *Firmicutes* и *Bacteroides* — позволяют обеспечить стабильность экосистемы кишечника в целом. Однако при ХБП вследствие прогрессирования почечной недостаточности увеличивается концентрация уремиических токсинов во внутри- и внеклеточных пространствах, что приводит к их притоку в желудочно-кишечном тракте. Мочевина при помощи бактериальной уреазы быстро превращается в гидроксид аммония, вызывая раздражение слизистой оболочки толстой кишки и в дальнейшем — развитие воспаления. Приблизительно 68% креатинина под действием бактерий трансформируется в креатин, а остаток с помощью количественно преобладающих протеолитических микроорганизмов (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*) превращается в 1-метилгидантоин, саркозин, метилгуанидин и т.п., признанные уремическими токсинами, что способствует усугублению проявлений почечной недостаточности [7].

Таким образом, при патологических состояниях у человека механизм функциональной избыточности микробиоты может приводить к ухудшению течения заболевания [21]. Вследствие этого восстановление микробиоценоза с помощью безусловно пробиотических микроорганизмов (лактобацилл и бифидобактерий) приобретает особое значение: из патогенеза основного заболевания (ХБП) исключаются протеолитические бактерии, при этом снижается продукция уремиических токсинов, а основная метаболическая функция филумов (продукция важнейших интермедиатов микробного метаболизма — лактата, формиата и сукцината) остается неизменной.

После комплексной терапии как в контрольной группе, так и в группе, в которой применяли синбиотик «LB-комплекс Л» [17], бифидобактерии обнаруживались в 100% случаев. Однако в основной группе они выделялись преимущественно в количествах 10^9 – 10^{10} КОЕ/г, тогда как в группе сравнения их количество составляло 10^7 – 10^8 КОЕ/г ($p < 0,05$). Лактобациллы выделялись в количествах 10^7 – 10^8 КОЕ/г у 100% пациентов основной группы и у 56,25% обследованных из группы сравнения. У 43,75% пациентов группы сравнения лактобациллы отсутствовали в составе микробиоценоза. Бактероиды определялись у 100% обследованных в количестве 10^8 – 10^9 КОЕ/г в основной группе и 10^6 – 10^7 КОЕ/г — в группе сравнения ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в основной группе после курса лечения видовой состав анаэробной флоры (*Bifidobacterium spp.*, *Collinsella spp.*, *Eggerthella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* и т.д.) был более разнообразен, чем в группе срав-

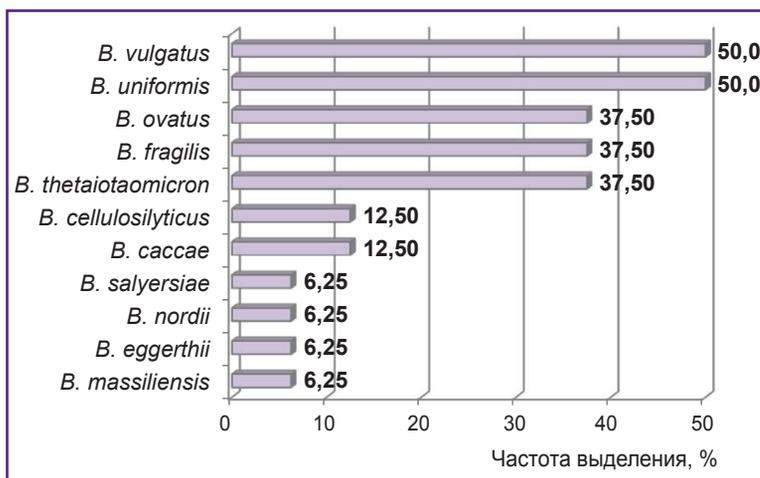


Рис. 4. Частота выделения различных представителей рода *Bacteroides spp.* у больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ

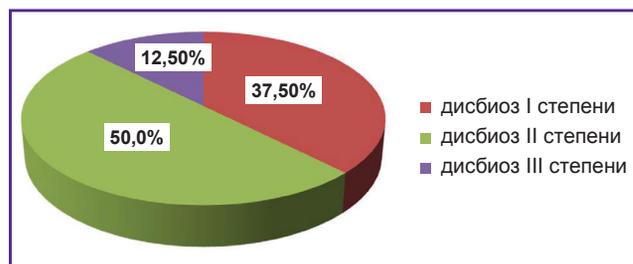


Рис. 5. Дисбиотические нарушения микробиоценоза (дисбиоз I–III степени) толстой кишки у больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ до начала лечения синбиотиком

нения. Это позволяет сказать, что анаэробный компонент микробиоценоза толстой кишки восстановился в основной группе в более полном объеме. Анализ аэробного компонента показал, что *E. coli* после лечения обнаруживалась в 100% случаев в обеих группах в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/г, при этом только в группе сравнения у 25% обследованных были обнаружены гемолитические формы. В основной группе условно-патогенные микроорганизмы после лечения обнаруживались с меньшей частотой и в меньшем количестве, чем в группе сравнения. Так, *Klebsiella spp.* выделялась у 6,25% против 50,0% в группе сравнения, *Citrobacter spp.* — у 12,5 и 56,25% соответственно. *Enterobacter spp.* не выделялись ни у одного пациента основной группы в отличие от 25% случаев в группе сравнения. *Staphylococcus spp.* обнаруживался у 6% против 18,8%. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении других условно-патогенных микроорганизмов и грибов (*Raoultella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Microbacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.* и т.д.).

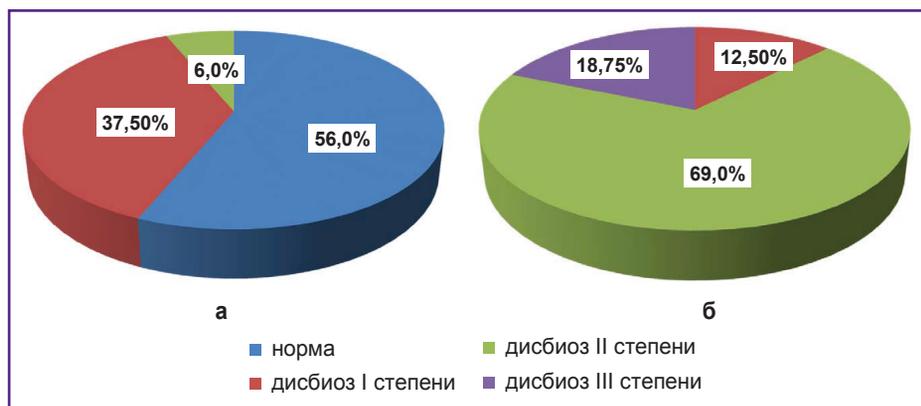


Рис. 6. Дисбиотические нарушения микробиоценоза толстой кишки у больных хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ после лечения:

а — в основной группе; б — в группе сравнения

Таким образом, в основной группе у 56% обследованных микробиоценоз восстановился, дисбиоз III степени не был выявлен ни у одного больного. В группе сравнения микробиологические показатели ухудшились: увеличилось число случаев выявления выраженных нарушений микробиоценоза II и III степени (рис. 6).

После проведенного лечения пациенты основной группы отметили улучшение клинических показателей в виде купирования диспептических расстройств: метеоризма — у 33% пациентов, диареи — у 50% пациентов, запоров — у 14% пациентов, тяжести в эпигастрии, ощущения раннего насыщения, абдоминального дискомфорта — у 10% пациентов. Частота выявления отрыжки не изменилась. Уменьшение проявлений постпрандиального дистресс-синдрома (тяжести в эпигастрии, ощущения раннего насыщения) связано с нормализацией моторики кишечника в целом и фундального отдела желудка в частности на фоне уменьшения явлений эндотоксемии и улучшения функционирования NO-зависимых нейронов, участвующих в его вегетативной иннервации. Этому способствует восстановление эволюционно обусловленного микробиоценоза, снижение количества протеолитических микроорганизмов и, как следствие, снижение уровня продукции токсинов в результате приема иммобилизованного синбиотика. Выведению токсинов способствует входящий в состав синбиотика в качестве матрицы-носителя уникальный сорбент — цеолит. Нормализация видового состава кишечного микробиоценоза также обуславливает уменьшение явлений хронической обстипации за счет улучшения перистальтики толстой кишки и снижения количества уремических токсинов. Сокращение явлений хронической диареи, метеоризма и абдоминального дискомфорта на фоне приема синбиотика связано с уменьшением явлений синдрома избыточного бактериального роста, снижением количества оппорту-

нистических микроорганизмов и увеличением числа лакто- и бифидобактерий.

В клинических и биохимических показателях крови пациентов основной группы обращает на себя внимание снижение после лечения уровня показателей воспаления — СРБ (5,3 г/л) и СОЭ (36,2 мм/ч).

Современная концепция оказания медицинской помощи требует не только восстановления биологической функции организма, но и нормализации его функционирования. При оценке качества жизни с использованием опросника SF-36 в нашем исследовании выявлено улучшение этих показателей по шкалам, отражающим физический компонент здоровья, в основной группе. В наибольшей степени положительная динамика после проведенного лечения в основной группе отмечалась по таким шкалам качества жизни, как RP — шкала ролевой деятельности, обусловленной физическим состоянием (до лечения — 39,2, после — 45,1); P — шкала интенсивности боли (65,2 и 71,3 соответственно) и GH — шкала общего состояния здоровья (52,6 и 58,8 соответственно). Улучшение показателей по шкале RP отражает влияние произошедших изменений в физическом состоянии гемодиализных пациентов на их повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Положительная динамика по шкале P отражает взаимосвязь между уменьшением болевого синдрома в исследуемой группе и улучшением способностей заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Положительная динамика по шкале GH отражает позитивную оценку диализным пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

Заключение

В результате проведенных исследований получены новые знания о видовом разнообразии и видовой пред-

ставленности *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.* и других представителей микробиоценоза просвета толстой кишки у больных хронической болезнью почек, получающих программный диализ. Включение авторского иммобилизованного мультиштаммового синбиотика «ЛВ-комплекс Л» в качестве диетической составляющей в базовую терапию позволяет не только восстановить эволюционно обусловленный микробиоценоз, но и способствует снижению активности воспалительного процесса, уменьшению проявлений постпрандиального дистресс-синдрома, повышает качество жизни пациентов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., Neal B., Patrice H.M., Okpechi I., Zhao M.H., Lv J., Garg A.X., Knight J., Rodgers A., Gallagher M., Kotwal S., Cass A., Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385(9981): 1975–1982, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9).
2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. *Нефрология и диализ* 2017; 19(4, прил.): 1–95, <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95>.
- Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists “Russian Dialysis Society”, part 1. *Nefrologia i dializ* 2017; 19(4, Suppl): 1–95, <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95>.
3. Ли Ф., Кам Т., Гарсия-Гарсия Г., Луи С.Ф., Андреоли Ш., Уинстон В., Градски А., Кумарасвами Л., Лиакопулос В., Рахимова З., Саади Г., Страни Л., Уласи И., Калантар-Заде К. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. *Нефрология и диализ* 2020; 22(1): 10–23, <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-10-23>.
- Li F., Kam T., Garsiya-Garsiya G., Lui S.F., Andreoli Sh., Uinston V., Gradski A., Kumarasvami L., Liakopulos V., Rakhimova Z., Saadi G., Strani L., Ulasi I., Kalantar-Zade K. Kidney health for everyone everywhere — from prevention to detection and equitable access to care. *Nefrologia i dializ* 2020; 22(1): 10–23, <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-10-23>.
4. Nistor I., Palmer S.C., Craig J.C., Saglimbene V., Vecchio M., Covic A., Strippoli G.F.M. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD006258, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006258.pub2>.

5. Vaziri N.D. Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Dig Dis Sci* 2014; 59(9): 2020–2022, <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3287-z>.
6. Al Khodor S., Shatat I.F. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 921–931, <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3392-7>.
7. Барилко М., Селиверстов П., Радченко В. Дисбиоз толстой кишки и хроническая болезнь почек. *Врач* 2019; 30(2): 14–19, <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-02>.
- Barilko M., Seliverstov P., Radchenko V. Colon dysbiosis and chronic kidney disease. *Vrach* 2019; 30(2): 14–19, <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-02>.
8. 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; 22(3): 157–162.
- Aytbaev K.A., Murkamilov I.T., Kaliev R.R. Chronic kidney disease: pathophysiological role of dysbiosis of intestine and renoprotective effectiveness of interventions concerning its modulation. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2016; 22(3): 157–162.
9. Строчкин А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., Денисов А.Ю., Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Шутов Е.В., Котенко О.Н., Злоказов В.Б. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации: клинические рекомендации. *Нефрология* 2017; 21(3): 92–111, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>.
- Strokov G.A., Gurevich K.Y., Ilyin A.P., Denisov A.Yu., Zemchenkov A.Yu., Andrusov A.M., Shutov E.V., Kotenko O.N., Zlokazov V.B. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 92–111, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>.
10. *Стандарты лечебного питания: методическое руководство*. М: МЗ РФ; 2017; 313 с.
- Standarty lechebnogo pitaniya: metodicheskoe rukovodstvo* [Clinical nutrition standards: methodological guide]. Moscow: MZ RF; 2017; 313 p.
11. Anders H.J., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1010–1016, <https://doi.org/10.1038/ki.2012.440>.
12. Ramezani A., Massy Z.A., Meijers B., Evenepoel P., Vanholder R., Raj D.S. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3): 48–498, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.027>.
13. Андрусев А.М., Бевзенко А.Ю., Вишневецкий К.А., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Назаров А.В., Ряснянский В.Ю., Селютин А.А., Шило В.Ю., Шутов Е.В., Ямпольский А.Ф. Рекомендации Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1): 10–19.
- Andrushev A.M., Bevzenko A.Yu., Vishnevskiy K.A., Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu., Nazarov A.V., Rysnianskiy V.Yu., Selyutin A.A., Shilo V.Yu., Shutov E.V., Yampol'skiy A.F. Recommendations of the Russian Dialysis Society for assessing the quality of medical care in preparation

for the initiation of renal replacement therapy and dialysis treatment for adult patients with stage V CKD. *Nefrologia i dializ* 2015; 17(1): 10–19.

14. Хрулев А.Е., Кудрявцева Е.С., Егорова П.А., Родионова А.Д., Сорокоумова С.Н., Суворова О.В. Качество жизни больных на программном гемодиализе. *Общая реаниматология* 2019; 15(2): 4–12, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-4-12>.

Khrulev A.E., Kudryavtseva E.S., Egorova P.A., Rodionova A.D., Sorokoumova S.N., Suvorova O.V. Quality of life of long-term hemodialysis patients. *Obshchaya reanimatologia* 2019; 15(2): 4–12, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-4-12>.

15. Точилина А.Г., Белова И.В., Соловьева И.В., Жирнов В.А., Иванова Т.П. Критерии оценки состава биоценоза просвета толстой кишки. *Справочник заведующего КДЛ* 2016; 8: 54–78.

Tochilina A.G., Belova I.V., Solov'eva I.V., Zhirnov V.A., Ivanova T.P. Criteria for evaluating the composition of the colon lumen biocenosis. *Spravochnik zaveduyushchego KDL* 2016; 8: 54–78.

16. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ №231. М.; 2003; 112 с.

Otraslevoy standart OST 91500.11.0004-2003. Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishechnika: Prikaz MZ RF No.231 [Industry standard OST 91500.11.0004-2003. Patient management protocol. Intestinal dysbiosis: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.231]. Moscow; 2003; 112 p.

17. Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Жиленкова О.Г., Мелихова А.В., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В., Жирнов В.А., Иванова Т.П. Результаты исследования безопасности нового иммобилизованного синбиотика «ЛВ-Комплекс Л» на животных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2018; 2: 85–89.

Belova I.V., Tochilina A.G., Soloveva I.V., Zhilenkova O.G., Melikhova A.V., Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Boriskina E.V., Zhirnov V.A., Ivanova T.P. The results of "LB-complex L" immobilized synbiotic safety study in animals. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2018; 2: 85–89.

18. Safety demonstration of microbial food cultures (MFC) in fermented food products. *Bulletin of the International Dairy Federation* 455/2012. URL: <http://www.ukidf.org/documents/Bulletin455.pdf>.

19. *Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Доп. и изм. 5 к СанПиН 2.3.2.1078-01: СанПиН 2.3.2.2227-07; доп. и изм. 6 к СанПиН 2.3.2.1078-01: СанПиН 2.3.2.2340-08*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008.

Gigienicheskie trebovaniya bezopasnosti i pishchevoy tsennosti pishchevykh produktov. Dop. i izm. 5 k SanPiN 2.3.2.1078-01: SanPiN 2.3.2.2227-07; dop. i izm. 6 k SanPiN 2.3.2.1078-01: SanPiN 2.3.2.2340-08 [Hygienic requirements for food safety and nutritional value. Add. and rev. 5 to SanPiN 2.3.2.1078-01: SanPiN 2.3.2.2227-07; add. and rev. 6 to SanPiN 2.3.2.1078-01: SanPiN 2.3.2.2340-08]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2008.

20. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В., Ефимов Е.И., Новикова Н.А., Иванова Т.П. Конструирование иммобилизованной формы жидкого пробиотика. *Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского* 2012; 2(3): 85–92.

Solov'eva I.V., Tochilina A.G., Belova I.V., Efimov E.I., Novikova N.A., Ivanova T.P. Construction of an immobilized form of the liquid probiotic. *Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* 2012; 2(3): 85–92.

21. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 12: 6–29.

Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Ekspierimental'naa i klinicheskaya gastroenterologia* 2015; 12: 6–29.

22. Mahowald M.A., Rey F.E., Seedorf H., Turnbaugh P.J., Fulton R.S., Wollam A., Shah N., Wang C., Magrini V., Wilson R.K., Cantarel B.L., Coutinho P.M., Henrissat B., Crock L.W., Russell A., Verberkmoes N.C., Hettich R.L., Gordon J.I. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(14): 5859–5864, <https://doi.org/10.1073/pnas.0901529106>.