

© Б.Г. Лукичев, А.Ш. Румянцев, И.Ю. Панина, В. Акименко, 2019

УДК 616.34-008.87 +616.61-036.12

Для цитирования: Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Панина И.Ю., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе. Нефрология 2019; 23 (1): 18–31. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-18-31

For citation: Lukichev B.G., Romyantsev A.Sh., Panina I.Yu., Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases intestinal microbiota and chronic kidney disease. Part II. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 18–31 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31

*Б.Г. Лукичев^{*1}, А.Ш. Румянцев^{1,2}, И.Ю. Панина¹, В. Акименко¹*

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ ВТОРОЕ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; ²кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

B.G. Lukichev¹, A.Sh. Romyantsev^{1,2}, I.Yu. Panina¹, V. Akimenko¹

COLONIC MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASES INTESTINAL MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART II

¹Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov St-Petersburg State Medical University, ²Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ

Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек является традиционным. Он послужил, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота. Возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня уремических токсинов, активности окислительного и воспалительного стресса. Вторая часть обзора литературы на эту тему посвящена вопросам применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. Подробно изложены современные трактовки терминов. Дана классификация средств, используемых при хронической болезни почек. Представлены потенциальные механизмы их действия. Обсуждены позитивные и негативные результаты экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

Interest in studying the role of the gastrointestinal tract in maintaining homeostasis in chronic kidney disease is a traditional one. It served, in particular, as a starting point for the creation of enterosorbents. However, if earlier the main attention was paid to the mechanical removal of a number of potentially dangerous biologically active substances, recently an intestinal microbiota has become an object of interest. The first part of the review of the literature on this topic is devoted to questions of terminology, the normal physiology of the colon microbiota. A detailed description of dysbiosis is given. The features of the main groups of microorganisms are reflected. The hypothetical and confirmed interrelations of the intestine-kidney axis are presented. The pathogenetic mechanisms of the influence of colon dysbiosis on the processes of local and systemic inflammation are discussed. The influence of dysbiosis on the state of the kidney parenchyma and its participation in the progression of CKD are debated.

Keywords: microbiota, dysbiosis, chronic kidney disease

В первой части обзора литературы мы показали, что микробиота кишечника активно участвует в генерации уремических токсинов (УТ), концентрация которых в содержимом кишечника нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В свою очередь, УТ оказывают не только местное, но и системное действие, вызывая развитие функциональных и структур-

ных изменений в кишечнике с соответствующими патофизиологическими последствиями в виде повреждения плотных контактов эпителиоцитов, нарушения микроциркуляции кишечной стенки, а в случае тяжёлого уремического состояния – транслокацию бактерий в системный кровоток. Системное воспаление, тесно связанное с дисбиозом кишечника при ХБП вносит свой вклад в представленную картину.

Настоящее сообщение посвящено вопросам возможного воздействия на микробиоту при ХБП.

*Лукичев Б.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65

В последнее время возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня УТ, активности окислительного и воспалительного стресса [1]. Признание роли изменений микробиоты в патогенезе системного воспаления при ХБП требует изучения возможностей их терапевтической коррекции. N.D. Waziri [2] выделяет следующие возможные направления коррекции микробиоты:

1. Введение живых микроорганизмов в количествах, оказывающих положительное влияние на состояние здоровья (пробиотики).

2. Применение углеродных сорбентов для удаления токсинов, продуцируемых микроорганизмами.

3. Использование селективно ферментированных ингредиентов, которые образуются при специфических изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, и, таким образом, оказывают положительное действие на состояние здоровья хозяина (пребиотики).

4. Сочетание пребиотиков и пробиотиков (синбиотики).

К этому можно было бы добавить нормализацию времени транзита химуса по кишечнику [3]. Теоретически любое из перечисленных воздействий может способствовать уменьшению повышенной проницаемости кишечного барьера и содействовать улучшению клинической симптоматики, а также пищевого статуса пациентов [4]. В данном сообщении мы не будем касаться вопросов использования энтеросорбентов, трансплантации микробиоты, симптоматических мероприятий по нормализации стула.

Среди причин количественных и качественных микробиоты важное значение при ХБП придают

особенностям питания больных, включая снижение квоты белка, потребления пищевых волокон, изменения транзита химуса, а также полипрагмазию [5–8]. С течением времени вышеперечисленные факторы начинают играть значимую роль в прогрессировании атеросклероза и других осложнений при ХБП [9, 10].

ПРЕБИОТИКИ

Предпосылкой возникновения понятия пребиотиков стала идея бифидус-фактора. В 1960-е годы был выявлен компонент женского молока, который стимулировал развитие бифидобактерий в кишечнике ребенка. Было установлено, что бифидус-фактор женского молока представляет собой сложный комплекс различных олигосахаридов и гликанов [11]. В дальнейшем бифидус- (или бифидогенными) факторами стали называть вещества, которые способствовали росту бактерий рода *Bifidobacterium* не только *in vivo*, но и *in vitro*. Бифидогенный эффект был отмечен при применении лактулозы, галакто- и фруктоолигосахаридов.

Концепция использования пребиотиков впервые была предложена G.R.Gibson и M.B. Roberfroid в 1995 г. [12], т.е. значительно позже по сравнению с пробиотиками. Ее оригинальность во многом связана с тем, что данные вещества не перевариваются в желудочно-кишечном тракте хозяина и при этом оказывают благоприятное воздействие на состав его микрофлоры. Пребиотики – это в основном некрахмальные полисахариды и олигосахариды пищи. В повседневной жизни они входят в состав круп, печенья, шоколада, молочных и многих других продуктов. Наиболее изученными являются [13–15]:

- олигофруктоза;

Таблица 1 / Table 1

Изменения в научной трактовке термина «пребиотик» с момента его появления Changes in the scientific interpretation of the term «prebiotic» since its inception

Год	Определение	Авторы
1995	Неперевариваемые компоненты пищи, которые улучшают здоровье хозяина, избирательно стимулируя рост и/или активность одного или ограниченного числа видов бактерий в толстой кишке	[12]
2003	Неперевариваемые вещества, которые оказывают положительное физиологическое воздействие на организм хозяина, избирательно стимулируя благоприятные рост или активность ограниченного числа бактерий, обитающих в кишечнике в естественных условиях	[16]
2004	Избирательно ферментированные ингредиенты, которые вызывают специфические изменения как в составе, так и/или в активности микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что приносит благотворно влияет на здоровье хозяина	[17]
2008	Нежизнеспособные компоненты пищи, которые приносят пользу для здоровья хозяина за счет модуляции микробиоты	[18]
2010	Избирательно ферментированные ингредиенты, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности микробиоты пищеварительного тракта и приносят пользу здоровью хозяина	[19]
2015	Неперевариваемые соединения, которые принимают участие в метаболизме микроорганизмов в кишечнике, за счет чего модулируют состав и/или активность микробиоты кишечника, оказывая благоприятное физиологическое воздействие на организм хозяина	[13]

- инулин;
- галакто-олигосахариды;
- лактулоза;
- соевые олигосахариды;
- ксилоолигосахариды;
- пиродекстрины;
- олигосахариды грудного молока.

Приходится признать, что единого мнения о критериях и классификации пребиотиков в настоящее время нет. В табл. 1 представлены изменения в научной трактовке термина с момента его появления.

Таким образом, понятие «пребиотик» становится более широким, и фокус смещается на его функциональные возможности. Перефразируя официальное определение, можно рассматривать пребиотики как неперевариваемые в верхних отделах пищеварительного тракта углеводы, которые ферментируются бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в качестве конечных продуктов [20]. При этом необходимо учитывать сложность состава кишечной микробиоты, недостаточное понимание взаимодействия разных видов и штаммов при метаболизме пребиотиков, неопределенности понятий «полезных» и «вредных» микроорганизмов, а также проблем с трактовкой понятия «польза для здоровья» [13, 21].

Несмотря на перечисленные дидактические трудности, есть общее понимание того, что пребиотик должен соответствовать нескольким критериям:

- не гидролизуется пищеварительными ферментами и не всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- является селективным субстратом для одного или нескольких родов полезных бактерий;
- обладает способностью изменять баланс кишечной микрофлоры в сторону более благоприятного для организма хозяина состава;
- обладает системными эффектами, т.е. индуцирует полезные влияния на уровне организма в целом.

Основным в современной характеристике пребиотиков является их избирательное стимулирование развития полезных для человеческого организма представителей кишечной микрофлоры, к которым в первую очередь относят бифидобактерии и лактобациллы. Все пребиотики можно классифицировать по нескольким признакам (табл. 2) [22].

В отличие от научных формулировок правительственные и общественные структуры, отвечающие за здравоохранение, используют одно

Таблица 2 / Table 2

Классификация пребиотиков Classification of prebiotics

Признак	Вид
По происхождению	Природный Натуральный Искусственный
По своей химической структуре	Углевод Белок Витамин Производное
По длине молекулы	Мономерный Димерный Олигомерный Полимерный
Для олигомерных и полимерных пребиотиков по основному типу химической связи	β -1-3 связь, β -1-6 связь, β -1-4 связь и т.д. по пропорциональным соотношениям этих связей в сложных молекулах
По способу получения	Выделение из природных источников (соя, сахарный тростник, сахарная свекла, топинамбур, цикорий, молочная сыворотка, водоросли, грибы и актиномицеты, злаковые и др.) Ферментативный или кислотный гидролиз Химический синтез

из следующих определений: пищевые волокна и пребиотики (табл. 3).

В настоящее время всем критериям классификации пребиотиков отвечают только бифидогенные неперевариваемые олигосахариды (в частности, инулин, продукт его гидролиза – олигофруктоза и транс- галактоолигосахариды) [25]. Применение пребиотиков теоретически может быть потенциально полезным в связи со следующими эффектами [26]:

1. Увеличение популяции бифидобактерий и лактобактерий.
2. Продукция метаболитов, необходимых для физиологических реакций.
3. Увеличение абсорбции кальция.
4. Снижение образования токсичных продуктов обмена белка.
5. Снижение количества патогенных бактерий.
6. Снижение риска аллергических реакций.
7. Нормализация проницаемости кишечного барьера.

Ферментация белка из непереваренных или эндогенных источников белка в отсутствие сбраживаемых углеводов может привести к образованию и накоплению потенциально вредных метаболитов, таких как сульфиды, амины, аммиак и различные фенолы [27]. В отсутствие сбраживаемых углеводов концентрация КЦЖК снижается, а pH среды увеличивается, что приводит к созданию

благоприятных условий в дистальном отделе толстой кишки для эффективной ферментации белка, выработке жирных кислот с разветвленной цепью, а также различных фенолов и индолов. Увеличение сахаролитической, а не протеолитической ферментации имеет ряд потенциальных преимуществ для здоровья. V. De Preter и соавт. [28] на фоне приема лактулозы в дозе 15 г/сут однократно или 10 г × 2 раза/сут обнаружили снижение аммиака в моче, тогда как концентрация аммиака в фекалиях не менялась. Такой же эффект был отмечен в отношении уровня п-крезола в моче [29]. Четырехнедельное применение инулина при (5 г × 3 раза/сут) сопровождалось снижением концентрации аммиака как в моче, так и в фекалиях [30].

Слизистая оболочка кишечника и микробиота являются ключевыми игроками, препятствующими инвазии *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Campylobacter* и других патогенных бактерий в желудочно-кишечном тракте. Пять потенциально реализуемых ими механизмов включают [31]:

- кислые конечные продукты метаболизма (кислоты), которые сдвигают рН толстой кишки ниже пороговых уровней патогенных бактерий;
- конкурентные эффекты из-за ограничений в количестве мест колонизации;
- антагонизм через ингибирующие пептиды (продуцируемые молочнокислыми бактериями);
- конкуренцию за компоненты питания;
- активацию иммунной системы.

Клетки кишечного эпителия продуцируют муцины, которые образуют гидратированный гель, препятствующий контакту крупных частиц (большинства бактерий) непосредственно с эпителиальным клеточным слоем. Однако даже при этом в среднем около 4 % крупных белковых молекул (например ферментов) проходят транскишечный барьер и попадают в кровь в неизменном виде [32].

Практически все белки являются антигенами, стимулирующими иммунную систему. При этом небольшие полипептидные молекулы с молеку-

Таблица 3 / Table 3

Определения терминов «пищевые волокна» и «пребиотики», используемые в разных странах

Definitions of the terms «dietary fiber» and «prebiotics» used in different countries

Пищевые волокна	
FDA	Неусваиваемые растворимые и нерастворимые (как изолированные, так и синтетические) неперевариваемые углеводы, которые содержат не менее 3 мономерных единиц и обладают полезными для здоровья человека физиологическими эффектами.
WHO/FAO	Пищевые волокна (клетчатка) представляют собой углеводные полимеры с 10 мономерными единицами или более, которые не гидролизуются эндогенными ферментами, обнаруживаемыми в тонкой кишке человека, и относятся к нижеуказанным категориям: 1. Пищевые углеводные полимеры, встречающиеся в природе в потребляемой пище. 2. Углеводные полимеры, которые были получены из пищевого сырья физическими, ферментативными или химическими способами. 3. Синтетические углеводные полимеры. Пищевые волокна имеют физиологическую пользу для здоровья, что подтверждается общепринятыми научными данными компетентных органов
Пребиотики	
FDA, не имеет собственного определения пребиотиков	Относятся к продуктам комплементарной и нетрадиционной медицины, подлежат регулированию FDA. Пребиотики включены в «биологически-основанную» группу продуктов, регулирующую Центром комплементарного и интегративного здоровья (подмножество NIH), используя определение 1995 года. Производители также могут самостоятельно подтвердить статус «Generally Recognized as safe» (GRAS, FDA) для продуктов, помеченных как пребиотики [23]
EFSA, не имеет собственного определения пребиотиков	Используют определение FAO: «Нежизнеспособные компоненты пищи, которые приносят пользу для здоровья хозяина за счет модуляции микробиоты» [24]
Canada Food Inspection Agency	Термин «пребиотик» допускается только для продуктов, которые удовлетворяют требованиям подтвержденной заявки в области охраны здоровья
FOSHU	Термин «пребиотик» не используется, используется определение – «продукты для модификации состояния желудочно-кишечного тракта. Под этим понимают продукты питания/ингредиенты: олигосахариды, лактоза, бифидобактерии, молочнокислые бактерии, неперевариваемые декстрины, полидекстроза, гуаровая камедь, подорожника семя и т. д.

Примечания. FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA, US FDA), правительственное агентство, подчинённое министерству здравоохранения США. WHO – Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO). FAO – Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, FAO). FOSHU – Food For Specified Health Uses (продукты питания для конкретных целей здравоохранения – терминология, принятая в Японии).

лярной массой менее 5 кДа, как правило, низкоиммуногенны. Минимальный расчетный размер олигопептида, способный индуцировать иммунный ответ, составляет 6–12 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 450 Да. Как правило, размеры такой молекулы превышают 5–6 А, в связи с чем она не может пройти через плотное соединение эпителиоцитов.

Для оценки проницаемости кишечника у лиц с нормальной скоростью клубочковой фильтрации широко используют тест с маннитолом и лактулозой. Маннитол (молекулярная масса 182 Да) путем пассивного транспорта полностью реабсорбируется, тогда как лактулоза (молекулярная масса 342 Да) через плотные контакты практически не проходит. Поэтому в норме в моче отношение «маннитол/лактюлоза» составляет менее 0,03. Увеличение этого соотношения расценивают как диагностический признак повышенной проницаемости кишечника («leaky gut» синдром, синдром «дырявой кишки»). Однако при снижении скорости клубочковой фильтрации данный тест неприменим. Поэтому при ХБП ориентируются на изменение концентрации УТ в сыворотке крови.

Барьерные механизмы эпителиальной выстилки пищеварительного тракта во многом определяются рядом белков плотных соединений, в частности, клаудином, окклюдинам, белком зоны окклюдина-1. Их продукцию можно модулировать при помощи изменения рациона. Так, применение диет с высоким содержанием жира, фруктозы, а также употребление алкоголя сопровождаются снижением синтеза перечисленных белков [33]. Аналогичным эффектом обладает изменение микробиоты со снижением образования КЦЖК [34–36].

Применение индивидуально подобранных комбинированных смесей с КЦЖК у крыс сопровождалось увеличением трансэпителиального электрического сопротивления и уменьшением маркеров параклеточного транспорта в стенке слепой кишки [37]. Использование олигофруктозы способствовало селективному увеличению популяции *Bifidobacterium spp.*, с чем исследователи связывали активацию выработки эндогенного глюкагоноподобного пептида-2, улучшего барьерную функцию кишечника [38].

Влияние первичных и вторичных метаболитов, которые образуются при прямой или косвенной ферментации отдельных соединений на здоровье человека, является предметом пристального внимания. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – жирные кислоты с алифатической це-

пью менее шести атомов углерода синтезируются микробиотой из углеводов, аминокислот и других нутриентов, которые не абсорбируются в проксимальном отделе тонкой кишки. 90–95 % из них представлены ацетатом, пропионатом и бутиратом. Ацетат является предпочтительным источником обменной энергии для мышц [39]. Пропионат и бутират негативно взаимосвязаны с активностью воспаления слизистой оболочки кишки [40]. Стоит отметить, однако, что даже между здоровыми лицами в ответ на прием одного и того же пищевого волокна продукция КЦЖК широко варьирует [41].

Снижение риска остеопороза и переломов костей является критически важной проблемой во всем мире: в США более 28 миллионов человек страдают остеопорозом или низкой костной массой, а у каждого восьмого гражданина Евросоюза старше 50 лет ежегодно регистрируют спонтанные переломы позвоночника [42]. Повышение биодоступности и усвоения кальция при приеме пребиотиков является критической целью для здоровой структуры костей, по крайней мере у подростков и пожилых людей [43]. Дистальный отдел кишечника является одним из основных участков усвоения кальция, и его абсорбция стимулируется химическими изменениями содержимого, а также увеличением кислотной ферментации пищевых волокон различными бактериями. Клинические исследования по измерению абсорбции минералов в разных популяциях показали неоднозначные результаты. В 4 исследованиях было показано, что инулин, олигофруктоза, галактоолигосахариды и короткоцепочечные фруктоолигосахариды не оказывали существенного влияния на усвоение кальция, когда участники употребляли пребиотики в широком диапазоне 1–17 г/сут [44–47].

Вместе с тем, в нескольких клинических исследованиях с использованием пребиотиков в дозе 8–40 г/сут было показано значительное увеличение абсорбции кальция [48–51]. Такие разные результаты могут быть связаны с особенностями формирования групп воздействия: возраст, гендерное соотношение, перименопаузальный период у женщин, вариация состава микробиоты.

Потребление пребиотиков трудно измерить, так как они встречаются в разных пищевых группах, в широком диапазоне пищевых добавок, и для них не разработаны как единые аналитические тесты, так и универсально согласованные методы определения. Тем не менее, по оценкам аналитиков, рост рынка пребиотиков продолжит расти, превысив 7,5 млрд долларов к 2023 году [52].

В Бельгии было проведено 16-недельное рандомизированное, плацебо-контролируемое поперечное исследование, в котором 20 практически здоровых добровольцев принимали смеси инулина и фруктоолигосахаридов в объемном соотношении 50/50 («Synergy 1», «Orafti», Бельгия), *Lactobacillus casei* Shirota и *Bifidobacterium breve* Yakult. Прием пребиотиков сопровождался снижением в моче концентрации п-Кр и ^{15}N параллельно увеличению уровня п-Кр в фекалиях. Однако при приеме препарата более 1 мес этот эффект исчезал, несмотря на увеличение содержания бифидобактерий. Применение *Lactobacillus casei* Shirota и *Bifidobacterium breve* Yakult сопровождалось лишь тенденцией к снижению экскреции с мочой только ^{15}N [53]

Другим способом снижения образования бактериальных токсинов является ограничение или изменение соотношения доступных углеводов к азоту, которое отражает бактериальный метаболизм аминного азота. Поэтому для того, чтобы снизить выработку токсичных метаболитов, возникающих в результате ферментации белка, важно увеличить доступность углеводов в толстой кишке. Одним из возможных подходов к этому является модификация диеты с использованием фруктов и овощей, являющихся важными источниками пищевых волокон. Вегетарианская диета значительно снижает экскрецию с мочой индоксилсульфата и п-Кр [54]. Однако эти продукты, как правило, богаты калием, в связи с чем возможности их применения при ХБП весьма ограничены. Другая диетическая модификация, традиционно применяемая при дисфункции почек для уменьшения образования уремических токсинов, – ограничение потребления белка. Стоит отметить, что строгое ее выполнение с учетом практически отсутствия диетологов, знающих особенности ведения нефрологических больных, не всегда достаточно результативно и может в ряде случаев способствовать развитию белково-энергетической недостаточности.

Поэтому для изменения скорости ферментативных реакций, селективной стимуляции роста или активности определенных видов микроорганизмов по типу конкуренции за источники питания предпочтительным представляется применение официальных пребиотиков. Так, применение олигофруктозного инулина в дозе 10 г/сут в течение 4 нед у пациентов с ХБП С5д способствовало росту штаммов рода *Bifidobacteria* и *Lactobacilla* и сопровождалось снижением концентрации п-крезола в сыворотке крови на 20 % [55].

D.Z. Bliss и др. [56] в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 16 пациентов с ХБП установили, что добавление к малобелковой диете гуммиарабика пребиотика («TICACEL MC HV», «TIC Gums, Belcamp, MD») в дозе 25 г × 2 раза/сут в течение 4 нед привело к увеличению экскреции фекального азота и снижению азота мочевины в сыворотке крови более чем в 1,5 раза по сравнению с группой плацебо.

T.L. Sirich и др. [57] в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в течение 6 нед изучали влияние перорального приёма кукурузного амилопектина («Hi-maize-260», «Ingredion Incorporated», Великобритания) у 56 диализных пациентов. Группа сравнения получала перевариваемый кукурузный крахмал. Пищевые волокна пациенты получали в дозе 15 г/сут в виде саше однократно в течение первой недели и по 2 саше – в течение последующего времени. 5 пациентов в группе лечения и 5 пациентов в группе контроля сократили прием до одного саше в связи с появлением метеоризма и/или неоформленного на 3–5-й неделе наблюдения. В группе лечения сывороточная концентрация азота мочевины снизилась с 65 ± 22 до 56 ± 14 мг/дл, п-крезола – с $3,3 \pm 1,5$ до $2,9 \pm 1,6$ мг/дл, индоксил сульфата – с $3,5 \pm 0,9$ до $2,9 \pm 1,4$ мг/дл. В группе контроля изменений не произошло. N.D. Vaziri [2], комментируя результаты цитируемой выше работы, отмечает кратковременный период наблюдений и, вероятно, недостаточную дозу пребиотика, что, в целом, затрудняет однозначную оценку полученного эффекта.

Американские исследователи моделировали интерстициальный нефрит у 24 крыс линии Спрэг-Доули, используя кормление 0,7 % аденином в течение 2 нед. Далее 6 крыс получали стандартную диету, 9 – с добавкой перевариваемого кукурузного крахмала и 9 – с добавкой кукурузного амилопектина («Hi-maize-260», «Ingredion Incorporated», Великобритания). У крыс, потреблявших пищу с низким содержанием клетчатки, наблюдали активацию синтеза провоспалительных, прооксидантных и профиброзных маркерных молекул; подавление ферментов антиоксидантной защиты и повреждение плотных контактов эпителия толстой кишки. Применение «Hi-maize-260» значительно ослабляло выраженность окислительного и воспалительного стресса, способствовало улучшению состояния кишечного эпителия [58].

Возможным подходом к увеличению содержания углеводов в кишечнике является применение

ингибитора альфа-гликозидазы (акарбозы). Данный фермент участвует в метаболизме углеводов. Его супрессия в тонкой кишке сопровождается последующей их ферментацией бактериями толстой кишки и снижением уровня п-крезола в моче, плазме и фекалиях у лиц с нормальной функцией почек. В связи с этим можно предположить, что прием акарбозы может привести к снижению продукции микробно-связанных уремиических токсинов у пациентов с ХБП [59].

ПРОБИОТИКИ

В 2014 году Международная научная ассоциация по пробиотикам и пребиотикам приняла консенсусное заявление, уточняющее сферу применения и надлежащее использование термина «пробиотик» [60]. В соответствии с ним пробиотики представляют собой природные или генетически модифицированные микроорганизмы, экспрессирующие специфические экзогенные ферменты и способные выживать в желудочном соке и желчи, повышать концентрацию симбиотонов в толстой кишке и приносить пользу для здоровья. С сожалением приходится признать, что, несмотря на это, термин «пробиотик» часто используется неправильно для маркетинга продукции, которая не соответствует приведенным выше критериям.

Механизмы, регулирующие реакции кишечного эпителия на пробиотики, сложны и плохо изучены. Некоторые штаммы могут блокировать проникновение патогена в эпителиальную клетку, обеспечивая физический барьер (устойчивость к колонизации) и конкуренцию за зону обитания, тем самым исключая сайт для репликации патогенов. Например, *Lactobacillus helveticus* обладает гидрофобными свойствами и, следовательно, способен неспецифически связываться с клетками эпителия [61]. Кроме того, большинство пробиотиков способствуют созданию барьера слизи за счет увеличения синтеза и секреции муцина бокаловидными клетками [62].

Пробиотики могут повышать выживаемость клеток и уменьшать активность апоптоза при различных неблагоприятных воздействиях. В частности, было обнаружено, что растворимые факторы, секретируемые *Lactobacillus rhamnosus*, активируют протеинкиназу В и предотвращают индуцированный цитокинами апоптоз в клетках кишечника человека и мыши [63]. На монослое клеток эпителия кишечника было показано, что добавление к культуре белков, выделенных из *Lactobacillus Rhamnosus* (LGG-s 1–10 мкг/мл; р40 0,1–1,0 мкг/мл; р75 0,1–1,0 мкг/мл), защищает кишечный ба-

рьер от повреждения, вызванного перекисью водорода [64].

Пробиотики поддерживают целостность кишечного эпителия путем увеличения стабильности межклеточных апикальных плотных соединений за счет усиления регуляции экспрессии белка зоны окклюдина-1 или путем предотвращения перераспределения белка в данной зоне [65]. Защитные эффекты пробиотиков на функцию кишечника были подтверждены в исследованиях *in vivo* с использованием инфекции *Citrobacter rodentium* на мышинной модели бактериального инфекционного колита [19]. Это наблюдение следует учитывать в клинических исследованиях у пациентов с ХБП, у которых часто наблюдается хроническое воспаление ЖКТ и где пробиотики могут усиливать барьерную функцию слизистой оболочки.

В нескольких исследованиях было подтверждено, что пробиотики могут повышать резистентность к пищевым инфекциям [66]. Это представляет особый интерес, поскольку пациенты с ХБП подвергаются более высокому риску инфекции *Clostridium difficile* [67]. Было показано, что некоторые пробиотические штаммы продуцируют сложные антибактериальные соединения, называемые бактериоцинами или антимикробными пептидами. Данные соединения могут действовать в качестве агентов, облегчающих конкуренцию пробиотика с резидентной микробиотой, как агенты, уничтожающие патогены, или служить сигнальными пептидами для других бактерий или иммунной системы. Аналогично функционируют лактобациллы, продуцирующие молочную кислоту, которая оказывает антимикробное действие, снижая местный рН в просвете кишечника. [68], а также стимулируя продукцию β -дефенсина энтероцитами [69].

Уменьшение присутствия патобионтов при применении пробиотиков позволяет предполагать, что с их помощью можно усиливать как врожденные, так и адаптивные силы иммунной системы хозяина. Например, некоторые пробиотические штаммы обладают способностью стимулировать дифференцировку В-клеток и увеличивать продукцию секреторного IgA. Полимерный IgA включается в слой слизи, покрывающей эпителий кишечника, и связывается с патогенными микроорганизмами, тем самым снижая их способность получать доступ к эндотелиальным клеткам. Другие пробиотические штаммы стимулируют систему врожденного иммунитета, передавая сигналы дендритным клеткам, которые затем перемещаются в брыжеечные лимфатические

узлы, где индуцируют регуляторные Т-клетки (FoxP3⁺) и продуцируют противовоспалительные цитокины (интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-β). Было показано, что *Saccharomyces boulardii* уменьшает активность воспаления кишечника за счет модуляции Т-клеточного ответа и уменьшения транспорта Th1-клеток, что приводит к снижению уровня провоспалительного цитокина-интерферона-γ [70]. Пробиотики также могут модулировать активацию провоспалительного ядерного фактора κВ для предотвращения утечки липополисахарида и уменьшения секреции интерлейкина-8, который является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов в местах повреждения кишечника [71].

Пробиотики способны влиять на метаболизм не только местно, но и на уровне организма. Штаммы *Lactobacillus* улучшают гомеостаз глюкозы и уменьшают активность воспаления и развитие стеатоза печени [72]. В эксперименте на мышах производили колонизацию кишечника трансформированной бактерией, которая увеличивает активность гидролазы желчных солей, влияет на метаболические процессы хозяина, уменьшает количество тауро-βета-муриколовой кислоты, мощного антагониста рецептора фарнезоида X. Это приводило к синтезу холестерина в печени [73]. Поскольку многочисленные известные пробиотики повышают активность гидролазы желчных солей, это может частично объяснять их аналогичные метаболические эффекты [74].

В недавних исследованиях было показано, что *Akkermansia muciniphila* увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот и улучшает гомеостаз глюкозы/инсулина, а также липидный

обмен путем соединения со специфическими рецепторами, связанными с G-белком 41/43, увеличивая выработку глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY энтероэндокринной системой. клетки или противовоспалительное действие на выработку иммунных клеток [75].

К сожалению, рандомизированных клинических испытаний по применению пробиотиков при ХБП не проводилось. В отдельных исследованиях изучали суррогатные конечные точки, такие как изменения концентрации в сыворотке крови или экскреции с мочой ряда биомаркеров, например, уремических токсинов и цитокинов. Твердые клинические конечные точки не изучались. Объем и дизайн исследований, как правило, не соответствовали принципам доказательной медицины [76]. Кроме того, одним из ограничений для пробиотической терапии является отсутствие данных об устойчивом выживании пробиотиков в толстой кишке у пациентов с ХБП [77].

Однако существует мнение о благотворном влиянии пробиотиков на течение ХБП. В одной из ранних работ показано, что пероральный прием *Lactobacillus acidophilus* у 8 пациентов на гемодиализе сопровождался умеренным улучшением аппетита, увеличением калорийности рациона, массы тела, окружности мышц плеча, уровня альбумина в сыворотке крови. При этом отмечено снижение концентрации в сыворотке крови диметиламина с 224±47 до 154±47 мкг/дл и нитрозодиметиламина с 178±67 до 83±49 нг/кг [78].

N. Ranganathan и др. моделировали ХБП в эксперименте у 36 крыс линии Спрэг-Дуоли путем 5/6 нефрэктомии. Назначали *Bacillus pasteurii* и *Lactobacillus sporogenes* в течение 16 нед в дозе 5 г/сут. Отмечали замедление нарастания уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, увеличение продолжительности жизни в среднем на 30 сут [79]. В последующем эта группа авторов опубликовала результаты исследований о воздействии смеси пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*) в течение 12 нед на пациентов с ХБП С3–4 стадии. В частности, 86 % обследуемых отмечали улучшение качества жизни, зарегистрировано снижение уровня креатинина (у 43 %), мочевины (у 63 %) и мочевой кислоты (у 33 %) в сыворотке крови. Эти изменения носили характер тенденции [80, 81].

I.K. Wang и др. [82] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 39 больных, получавших заместительную почечную терапию перитонеаль-

Таблица 4 / Table 4

Представители микробиоты кишечника, обладающие уреазной активностью, как фактором вирулентности [87]
Representatives of the intestinal microbiota with urease activity as a virulence factor [87]

Бактерии	Грибы
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp.	<i>Actinomyces naeslundii</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Coccidioides posadasii</i>
<i>Klebsiella</i> spp	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus</i> spp.	
<i>Salmonella</i> spp.	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>Ureoplasma urealyticum</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	

Таблица 5 / Table 5

**Экспериментальные и клинические исследования с использованием
пре- и пробиотических составов при ХБП**
Experimental and clinical studies using pre- and probiotic formulations in CKD

№ пп	Авторы	Тип вмешательства	Профиль пациентов	Результат
1	Hida M. et al., 1996 [88]	Лебенин	25 больных на ГД	Снижение индикана в фекалиях и сыворотке крови. Снижение п-крезола в фекалиях
2	Simenhoff M.L. et al., 1996 [78]	Lactobacillus acidophilus	8 больных на ГД	Снижение диметиламина и нитрозодиметиламина в сыворотке крови
3	Prakash S., Chang T.M., 1996 [89]	Генетически модифицированная E.coli	Нефрэктомированные крысы	Снижение мочевины в сыворотке крови
4	Swanson K.S. et al., 2002 [90]	Фруктоолигосахариды или Lactobacillus acidophilus	Здоровые лица n=68	Уменьшение количества уремических токсинов в фекалиях при приеме фруктоолигосахаридов и увеличение при приеме Lactobacillus acidophilus
5	Ando Y. et al., 2003 [91]	Bifidobacterium longum	27 больных с ХБП	Замедление прогрессирования ХБП у пациентов с уровнем в сыворотке крови креатинина >4 мг/дл
6	Takayama F. et al., 2003 [92]	Bifidobacterium longum	22 больных на ГД	Снижение индоксилсульфата в сыворотке крови
7	Ranganathan N. et al., 2005 [79]	Различные комбинации пробиотиков	Нефрэктомированные крысы	Увеличение продолжительности жизни. Снижение уровня азота мочевины в сыворотке крови
8	Taki K. et al., 2005 [93]	Bifidobacterium longum	27 больных на ГД	Снижение в сыворотке крови индоксилсульфата, гомоцистеина и триглицеридов
9	de Preter V. et al., 2008 [94]	Олигофруктоза-инулин	5 здоровых добровольцев	Уменьшение выведения п-крезола с мочой
10	Ranganathan N. et al., 2009 [80]	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium. longum	16 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации азота мочевины, мочевой кислоты. Повышение качества жизни
11	Ranganathan N. et al., 2010 [81]	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium. longum	46 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации азота мочевины. Повышение качества жизни
12	Meijers B.K. et al., 2010 [55]	Олигофруктоза-инулин	22 больных на ГД	Снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови
13	Nakabayashi I. et al., 2011 [95]	Lactobacillus casei shirota, Bifidobacterium breve Yakult, галактоолигосахариды	9 больных на ГД	Снижение в сыворотке крови концентрации п-крезола
14	Ogawa T. et al., 2012 [96]	Bifidobacterium longum и олигосахариды	15 больных на ГД	Снижение концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови
15	Alatriste M.P.V. et al., 2014 [97]	Lactobacillus casei shirota	30 больных с ХБП С3–4	Снижение концентрации мочевины в сыворотке крови
16	Cruz-Mora J. et al., 2014 [98]	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis и инулин	18 больных на ГД	Увеличение числа бифидобактерий и снижение числа лактобактерий в фекалиях
17	Guida B. et al, 2014 [99]	Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei subsp. rhamnosus, Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus sporogenes, Streptococcus thermophilus, инулин и крахмал тапиоки	30 больных с ХБП С3–4 стадии	Снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови
18	Natarajan R. et al., 2014 [100]	Streptococcus thermophilus Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum	22 больных на ГД	Нет улучшения качества жизни, тенденция к снижению индоксилглиукуронида, СРБ и лейкоцитоза
19	Wang I.-K. et al., 2015 [82]	Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium catenulatum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus plantarum	39 больных на перитонеальном диализе	Снижение концентрации в сыворотке крови TNF- α , IL-5, IL-6 и эндотоксина Повышение концентрации в сыворотке крови IL-10 Сохранение остаточной функции почек
20	Viramontes-Hörner D. et al., 2015 [101]	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, инулин	42 больных на ГД	Тенденция к снижению концентрации в сыворотке крови to diminish levels СРБ, TNF- α . Улучшение ЖКТ-симптомов
21	Pavan M., 2016 [102]	Streptococcus thermophiles, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, фруктоолигосахариды	24 больных с ХБП С3–4 стадии	Замедление прогрессирования ХБП
22	Rossi M. et al., 2016 [83]	Lactobacillus, bifidobacteria, Streptococcus generates, inulin, Fructooligosaccharides, galactooligosaccharides	37 больных с ХБП С4–5 стадии	Снижение концентрации в сыворотке крови п-крезилсульфата, увеличение числа бифидобактерий и снижение числа руминококков в фекалиях. Нет изменений показателей воспалительного и оксидативного стресса. Тенденция к увеличению концентрации альбумина в сыворотке крови

ным диализом. Пациенты в течение 6 мес принимали смесь пробиотиков (*Bifobacterium bifidum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*). Выявлено значительное снижение содержания эндотоксина и провоспалительных цитокинов, а также увеличение уровня противовоспалительного интерлейкина-10 в сыворотке крови и сохранение остаточной функции почек на фоне 6-месячной пробиотической терапии.

Однако не все исследователи столь оптимистичны. Ряд авторов весьма осторожно относятся к идее применения пробиотиков при ХБП. Возражения сводятся к нескольким обстоятельствам:

1. Возможность восстановить нормальную микроэкологию кишечника путем введения соответствующих микробов вызывает определенные сомнения и требует более серьезного подтверждения [83, 84].

2. Изменение состава микробиоты при ХБП заранее трудно предсказать с высокой точностью. Ряд микроорганизмов обладают уреазной активностью (см. табл. 1) и увеличение их популяции будет сопровождаться повышением концентрации внутрикишечного аммиака, а следовательно – увеличением риска повреждения плотных контактов и нарушением проницаемости гистогематического барьера кишечника [85].

3. Эффективность восстановления желаемого микробиома путём введения определённых микроорганизмов без одновременного улучшения биохимической среды кишки представляется сомнительной [86].

Учитывая полярность мнений, нам представилось целесообразным ознакомить читателя (табл. 5) с результатами применения пробиотиков при ХБП.

СИНБИОТИКИ

Несомненный интерес в рамках обсуждаемой темы вызывает новая группа средств – синбиотики. Это продукты, которые содержат одновременно пребиотики и пробиотики. В аптечной сети они представлены следующими препаратами:

- «Бифилиз» (*Bifidobacterium bifidum*, Лизоцим), Россия.

- «Бифидум–мульти-1» (мальтодекстрин, мультипробиотический комплекс 6 штаммов бифидобактерий, относящихся к видам *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*), Россия.

- «Бифидум–мульти-2» (Пектин яблочный, Инулин, Олигофруктоза, Мультипробиотический комплекс бифидобактерий 6 штаммов, относя-

щихся к видам: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*), Россия.

- «Бифидум–мульти-3» (Пектин яблочный, Инулин, Олигофруктоза, Мультипробиотический комплекс бифидобактерий 6 штаммов, относящихся к видам: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*), Россия.

- «Нормоспектрум» (мультипробиотический комплекс 9 штаммов бифидобактерий и лактобацилл, относящихся к видам *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*; премикс витаминно-минеральный, стандартизованный по составу – витамины: E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамид, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин; минеральные вещества: цинк, селен; инулин; олигофруктоза), Россия.

- «Нормофлорин-Б» [*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и их метаболиты – незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины C, E, PP, H и группы B; микроэлементы (K, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); лактит], Россия.

- «Нормофлорин-Л» [*Lactobacillus acidophilus* и их метаболиты – незаменимые аминокислоты; органические кислоты; витамины C, E, PP, H и группы B; микроэлементы – K, Na, Ca, Fe, Mg, Cu, Zn, F); лактит], Россия.

- «Бифилар» (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, фруктоолигосахариды, рисовый мальтодекстрин, стеарат магния), Россия.

- «Максилак» (Лиофилизат пробиотических бактерий: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, олигофруктоза), Польша.

Известны результаты трёх исследований применения симбиотического вмешательства у пациентов с ХБП.

Наиболее представительным из них, по нашему мнению, является исследование «SYNERGY» [83]. Дизайн исследования спланирован как одноцентровое двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование. Целью явилось изучение эффективности применения симбиотиков для уменьшения микробного производства п-крезола и индоксилсульфата путём изменения формы и функции микробиоты кишечника. Отбор пациентов был произведён в узком диапазоне СКФ с исключением лиц, перенёсших трансплантацию почки, оперативное вмешательство

на желудочно-кишечном тракте, с заболеваниями кишечника, включая синдром раздражённой кишки, предшествующее применение пробиотиков и антибиотиков. Дизайн исследования состоял из 2-недельного вводного периода, во время которого проводили занятия с диетологом, направленные на стандартизацию потребления белка и клетчатки. Для уменьшения влияния микронутриентов в день, предшествующий забору крови, пациентам предоставляли стандартный ужин. Рандомизация производилась посредством специальной компьютерной программы внешним консультантом с защищённого сервера. Приём симбиотика/плацебо проводили в течение 6 нед с последующим забором крови, затем следовал 4-недельный период «вымывания», когда пациенты, находясь на стандартной диете, не получали симбиотик/плацебо с забором крови в конце данного периода, затем повторный 6-недельный курс приёма симбиотик/плацебо с контрольным забором крови. Дополнительно определяли концентрации воспалительных биомаркёров, показатели оксидативного стресса, профиль микробиоты стула и показатели общего здоровья. Пребиотический компонент симбиотической терапии состоял из комбинации высокомолекулярного инулина, фруктоолигосахаридов, галактоолигосахаридов. Пробиотический компонент включал девять различных штаммов *Laktobacillus*, *Bifidobacteria* и *Streptococcus*. Пребиотик был представлен в виде порошка, пробиотик в виде капсулы. В аналогичном виде представлено плацебо.

В результате исследования было установлено, что симбиотическая терапия достоверно снижала концентрацию п-крезола в сыворотке крови, но не влияла на индоксилсульфат. Авторы отметили максимальную эффективность применения симбиотиков при меньшей выраженности дисфункции почек. Зарегистрирован существенный сдвиг в составе микробиоты стула с 5-кратным увеличением количества бифидобактерий, снижение количества руминококков в фекалиях. Причём достигнутое изменение микробиоты сохранялось только на фоне терапии симбиотиком. Авторы поддерживают высказанную ранее гипотезу о том, что *Bifidobacterium spp.* регулирует рост бактериальных видов с высокими ферментативными способностями для продуцирования индоксилсульфата и п-крезола [12]. В кратком виде суть гипотезы в том, что способность симбиотиков снижать концентрации индоксилсульфата и п-крезола зависит от содержания в них бифидобактерий.

В двух других исследованиях [95, 99] эффек-

тивности применения симбиотиков также зарегистрировано значимое снижение концентрации п-крезола в сыворотке крови у пациентов с ХБП. Авторы считают, что поскольку высокие концентрации п-крезола в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП являются достоверным признаком более быстрого снижения дисфункции почек, то применение симбиотиков может способствовать замедлению темпов прогрессирования ХБП.

Основным недостатком про- и симбиотической терапии является отсутствие устойчивой выживаемости введенных микробов в дисбиотической среде толстой кишки. Данное мнение разделяют все авторы. Далеко не во всех публикациях содержатся сведения о переносимости симбиотической терапии, о возможных её взаимовлияниях с лекарственной терапией и, наконец, об возможных осложнениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературных источников, касающихся применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков, свидетельствуют о том, что, несмотря на определённые успехи в целенаправленной разработке и создании новых препаратов, решение вопроса ещё весьма далеко от завершения. Тем не менее, следует отметить достаточно глубокое изучение патофизиологических звеньев взаимоотношений микробиоты и хозяина с нарушением функции почек. Можно считать установленным, что чрезмерное поступление мочевины в пищеварительный тракт стимулирует рост числа бактерий с уреазной активностью, что приводит к избыточной продукции аммиака и растворимых солей аммония в толстой кишке и, соответственно, к сдвигу pH кишечного содержимого в щелочную сторону, а также угнетению бактерий, производящих КЦЖК, являющиеся энергетическим субстратом колоноцитов. Практически все вышеперечисленные факторы потенцируют эндотоксикоз, приводя к повышению проницаемости кишечного барьера для микробов и продуцируемых им веществ.

К сожалению, качество и доказательная база многих исследований являются дискуссионными, а результаты – противоречивыми. Однако это не означает, что попытки воздействия на микробиоту кишечника при ХБП бессмысленны. Тем более, что ряд авторов получили вполне оптимистичные результаты. Следовательно, можно говорить о перспективности данного направления с уровнем доказательств 2 и силы рекомендаций на уровне C–D. Необходимы хорошо продуманные, достаточно мощные рандомизированные

плацебо-контролируемые испытания, выполненные в сопоставимых группах, например, по выраженности дисфункции почек, в стандартизованных условиях потребления пищи, комплайенса и других влияющих факторах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 657–670. Doi:10.1681/ASN.2013080905
- Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199–201. Doi: 10.2215/CJN.13631215
- Wu MJ, Chang CS, Cheng CH et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 322–327
- Guldris SC, Parra EG, Amenos AC. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017; 37 (1-2): 9–19 Doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008
- Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)* 2018; 10 (7): 300. Doi:10.3390/toxins10070300
- Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The Role of Gut Microbiota and Diet on Uremic Retention Solutes Production in the Context of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018; 10(4):155. Doi:10.3390/toxins10040155
- Jakobsson HE, Jemberg C, Andersson AF et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE* 2010; 5: e9836. Doi: org/10.1371/journal.pone.0009836
- Jemberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impact of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223. Doi: 10.1099/mic.0.040618-0
- Aron-Wisniewsky JA, Clement K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 169–181. Doi: 10.1038/nrneph.2015
- Mafra D, Lobo JC, Barros F et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014; 9: 399–410. Doi: org/10.2217/fmb.13.165. 10.2217/fmb.13.165
- Coppa GV, Bruni S, Morelli L et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38, suppl. 6: S80–S83
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–1412
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 303–310
- Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902: 119–142. Doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9
- Singla V, Chakkaravarthi S. Applications of prebiotics in food industry: A review. *Food Sci Technol Int* 2017 Dec; 23(8): 649–667. Doi: 10.1177/1082013217721769
- Reid G, Sanders M, Gaskins H. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Invest* 2003; 113(2): 105–118
- Gibson GR, Probert HM, Van Loo J et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004; 17(2): 259–275
- Pineiro M, Asp N-G, Reid G et al. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S156–159
- Gibson GR, Scott KP, Rastall RA et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2010; 7(1): 1–19
- Bird AR, Conlon MA, Christophersen CT et al. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes* 2010; 1: 423–431. Doi: 10.3920/BM2010.0041
- Hutkins RW, Krumbek JA, Bindels LB et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol* 2016; 37: 1–7
- Тарасенко НА, Филиппова ЕВ. Кратко о пребиотиках: история, классификация, получение, применение. *Фундаментальные исследования*; 2014; (6-1): 45–48
- United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry on Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). Off Commun Training, Manuf Assist 2007
- van Loveren H, Sanz Y, Salminen S. Health claims in Europe: probiotics and prebiotics as case examples. *Annu Rev Food Sci Tech* 2012; 3: 247–261
- de Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1–66
- Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr* 2018; 2: nzy005. Doi: 10.1093/cdn/nzy005
- Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(1): 184–196. Doi: 10.1002/mnfr.201100542
- De Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Effect of lactulose and *Saccharomyces boulardii* administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(7): 963–974
- De Preter V, Coopmans T, Rutgeerts P, Verbeke K. Influence of long-term administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii* on the colonic generation of phenolic compounds in healthy human subjects. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(6): 541–549
- Geboes KP, De Hertogh G, De Preter V et al. The influence of inulin on the absorption of nitrogen and the production of metabolites of protein fermentation in the colon. *Br J Nutr* 2006; 96(6): 1078–1086
- Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Br J Nutr* 2005; 93(Suppl 1): S31–34
- Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen in to the blood of adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation of antibodies. *Scand J Immunol* 1985; 22: 83–92
- Shimizu M. Interaction between food substances and the intestinal epithelium. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 232–241
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 Nov; 9(11): 799–809. Doi: 10.1038/nri2653
- Patel S, Behara R, Swanson GR et al. Alcohol and the intestine. *Biomolecules* 2015; 5: 2573–2588
- Raybould HE. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. *J Physiol* 2012; 590: 441–446
- Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008; 100(2): 297–305
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091–1103
- Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC et al. Ovid: colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Clin Gastroenterol* 2006; 40(3): 235–243
- Machiels K, Joossens M, Sabino J et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63(8): 1275–1283
- Carlson J, Esparza J, Swan J et al. In vitro analysis of partially hydrolyzed guar gum fermentation differences between six individuals. *Food Funct* 2016; 7(4): 1833–1838
- Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 2): S169–177
- Whisner CM, Martin BR, Schoterman MHC et al. Galacto-

oligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls: a double-blind cross-over trial. *Br J Nutr* 2013;110(7): 1292–1303. Doi: 10.1017/S000711451300055X

44. Ellegard L, Andersson H, Bosaeus I. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or the excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe, or bile acids but increases energy excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(1):1–5

45. van den Heuvel EG, Schoterman MH, Muijs T. Transgalactooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130(12):2938–2942

46. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J et al. Effect of short-chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):449–457

47. Lopez-Huertas E, Teucher B, Boza JJ et al. Absorption of calcium from milks enriched with fructo-oligosaccharides, caseinophosphopeptides, tricalcium phosphate, and milk solids. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):310–316

48. van den Heuvel EG, Schaafsma G, Muys T et al. Non-digestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3): 445–451

49. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J et al. Five-week intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16(11):2152–2160

50. Griffin I, Davila P, Abrams S. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 2):S187–191

51. Abrams S, Griffin I, Hawthorne K. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):471–476

52. Global Market Insights. Prebiotics market size by ingredient (inulin, GOS, FOS, MOS), by application (animal feed, food & beverages [dairy, cereals, baked goods, fermented meat, dry foods], dietary supplements [food, nutrition, infant formulations]), industry analysis report, regional outlook, application potential, price trends, competitive market share & forecast, 2017–2024 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/prebiotics-market>

53. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Effects of Lactobacillus casei Shirota, Bifidobacterium breve, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen–protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G358–G368

54. Patel K, Luo F, Recht N et al. A vegetarian diet reduces production of colon-derived uremic solutes [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 488A

55. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K et al. P-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 219–224

56. Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 392–391

57. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD et al. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9: 1603–1610. Doi: 10.2215/CJN.00490114

58. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9: e114881. Doi.org/10.1371/journal.pone.0114881

59. Vaziri ND, Zhao Y, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31(5):737–746. Doi: 10.1093/ndt/gfv095. Doi: 10.1093/ndt/gfv095

60. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus docu-

ment. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506–514. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66

61. Johnson-Henry KC, Hagen KE, Gordonpour M et al. Surface-layer protein extracts from Lactobacillus helveticus inhibit enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol* 2007; 9: 356–367

62. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827–833

63. Yan F, Cao H, Cover TL et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562–575

64. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1060–G1069

65. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140–G1149

66. Power SE, O'Toole PW, Stanton C et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014; 111: 387–402. Doi: 10.1017/S0007114513002560

67. Keddis MT, Khanna S, Noheria A et al. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1046–1053. Doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.025

68. Fayol-Messaoudi D, Berger CN, Coconnier-Polter M-H et al. pH-, Lactic acid-, and non-lactic acid-dependent activities of probiotic Lactobacilli against Salmonella enterica Serovar Typhimurium. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 6008–6013

69. Schlee M, Harder J, Kotten B et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 528–535

70. Dalmasso G, Cottrez F, Imbert V et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology* 2006; 131: 1812–1825

71. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 411–420

72. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639–646. Doi: 10.1038/nrendo.2011.126

73. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225–235. Doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003

74. Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 1729–1738

75. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066–9071. Doi.org/10.1073/pnas.1219451110

76. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full rep)* 2011;2000;1–645

77. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B et al. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3): 483–498. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.027

78. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried Lactobacillus acidophilus. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 92–96

79. Ranganathan N, Patel B, Ranganathan P et al. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *Scientific World Journal* 2005; 5: 652–660

80. Ranganathan N, Friedman EA, 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: 1919–1930

81. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010; 27:634–647

82. Wang IK, Wu Y, Yang YF et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015; 6(4):423–430. doi: 10.3920/BM2014.0088

83. Rossi M, Johnson DW, Morrison M et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2):223–231

84. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: A bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J* 2015; 8: 168–179

85. Mishima E, Fukuda Sh, Mukawa Ch. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney International* 2017; 92 (2): 634–645

86. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 587–592

87. Mora D, Arioli S. Microbial urease in health and disease. *PLoS Pathog* 2014; 10(12):e1004472. doi: 10.1371/journal.ppat.1004472; Rutherford JC. The emerging role of urease as a general microbial virulence factor. *PLoS Pathog* 2014; 10(5):e1004062. doi:10.1371/journal.ppat.1004062

88. Hida M, Aiba Y, Sawamura S et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 74:349–355

89. Prakash S, Chang TM. Microencapsulated genetically engineered live *E. coli* DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nat Med* 1996; 2: 883–887

90. Swanson KS, Grieshop CM, Flickinger EA. Fructooligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* modify bowel function and protein catabolites excreted by healthy humans. *J Nutr* 2002; 132: 3042–3050

91. Ando Y, Miyata Y, Tanba K et al. Effect of oral intake of an enteric capsule preparation containing *Bifidobacterium longum* on the progression of chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2003; 45:759–764

92. Takayama F, Taki K, Niwa T. *Bifidobacterium* in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxylsulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:S142–145

93. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of *Bifidobacteria* in a gastro-resistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15:77–80

94. de Preter V, Vanhoutte T, Huys G et al. Baseline microbiota activity and initial *bifidobacteria* counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 504–513

95. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant*. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3):1094–1098. doi: 10.1093/ndt/gfq624

96. Ogawa T, Shimada M, Nagano N et al. Oral administration of *Bifidobacterium longum* in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clin Kidney J* 2012; 5:373–374

97. Alatraste MPV, Arronte UR, Espinosa GCO et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2014; 29:582–590

98. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F et al. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal. *J Ren Nutr* 2014 Sep; 24(5): 330–335. doi: 10.1053/j.jrn.2014.05.006

99. Guida B, Germano R, Trio R et al. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: A randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1043–1049

100. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014:568–571

101. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F et al. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium Lactis* + Inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25:284–291

102. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nephrol* 2016; 68(2):222–226

Сведения об авторах:

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65
Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy
Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Проф. Панина Ирина Юревна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65
Affiliations: Prof. Irina Yu. Panina MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Акименко Вера
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, студент. Тел.: (812)-234-01-65
Akimenko V.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.11.2018
Принята в печать: 17.01.2019
Article received: 12.11.2018
Accepted for publication: 17.01.2019