

Микробиота кишечника и воспаление при хронической болезни почек

Е. В. Кузнецова, С. Е. Уразлина, Т. В. Жданова, Т. В. Зуева

Роль микробиоты кишечника в продукции уремических токсинов (УТ), в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и развитии кардиоваскулярных осложнений вызывает большой интерес [1]. В последнее время внимание сосредоточено на УТ, которые нелегко удаляются с помощью процедур диализа, таких как белковые молекулы, полученные из кишечника [2]. Состав микробиоты кишечника зависит от внешних и внутренних факторов, ее метаболическая активность может оказывать как благоприятное, так и губительное влияние на организм человека. В последние годы существенное значение в течении ХБП отводится токсинам, вырабатываемым бактериальной флорой кишечника. В основном это конечные продукты гликирования, фенолы и индолы. Есть данные, что бактериальная нагрузка и конечные продукты метаболизма кишечной флоры являются звеном патогенеза ХБП [3]. Дисбактериоз кишечной микрофлоры является одним из факторов риска прогрессирования ХБП [4]. В этом случае желудочно-кишечный тракт становится основным инициатором системного воспаления при ХБП. Наблюдается воспаление кишечной стенки на всем протяжении пищеварительного тракта, разрушается эпителиальный барьер и происходит транслокация бактериальной ДНК и эндотоксина в кровоток [3, 5]. Уровни эндотоксина, обнаруженные в сыворотке крови пациентов с ХБП и диализом, увеличиваются при прогрессировании ХПН и коррелируют с выраженностью системного воспаления. Кроме того, диета при ХБП с низким содержанием растительных волокон и симбиотических организмов (в сочетании с низким содержанием калия, низким содержанием фосфора) может изменить нормальный микробиом кишечника, что приводит к разрастанию бактерий, производящих УТ [5]. В результате ферментации бактериями таких аминокислот, как фенилаланин, тирозин и триптофан, образуются предшественники УТ: пара-крезол (р-крезол), фенол, индол. Эти вещества, попадая в кровоток в виде материнской субстанции или в виде конъюгатов (П-крезил сульфат (ПКС), фенил сульфата, крезол глюкуронида, фенил глюкуронида, индол глюкуронида, индол сульфата), оказывают провоспалительный эффект — стимулируют лейкоцитоз и дисфункцию эндотелия [3, 6, 7]. К наиболее значимым в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений относят УТ: индоксил сульфат (ИС) и ПКС, карбоксиметил-пропил-фуранпропио-новую кислоту [8, 9]. Эти токсины индуцируют воспаление и усиливают окислительный стресс, провоцируя развитие гломерулярного склероза и интерстициального фиброза и усугубляя снижение функции почек [8–11]. ИС и ПКС являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХБП, особенно тех, кто получает терапию диализом [12]. Сыворотка крови у больных на гемодиализе очищается от ИС и ПКС уже во время первого сеанса диализа. Но их уровень имеет тенденцию возвращаться во время недельных сеансов диализа [13]. Эти протеин-связанные УТ способны индуцировать дисфункцию макрофагов, липопротеины высокой плотности при атеросклеротических повреждениях сосудов [12]. ИС и ПКС негативно коррелируют с почечной функцией. ПКС ингибирует цитокиностимулированную экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул и способствует повышению проницаемости эндотелия. Уровень ПКС связан со смертностью больных, получающих терапию гемодиализом [7].

ИС — продукт метаболизма аминокислоты триптофана. Часть триптофана в толстом кишечнике под действием триптофаназы, продуцируемой кишечной флорой, превращается в индол. Часть индола выводится с калом, а часть всасывается и с током крови попадает в печень. В печени в результате окисления и сульфатирования превращается в ИС. ИС из печени поступает в кровь, где не менее 90% его связывается с альбуминами. Путем тубулярной канальцевой экскреции большая часть ИС удаляется почками. Накапливаясь при хронической почечной недостаточности (ХПН), ИС повреждает клеточные структуры: ДНК, белки, липиды, что приводит к гибели клетки и формированию гломерулярного склероза [8, 14]. ИС — белково-связанный, крайне токсичный и трудно элиминируемый при диализе УТ [8, 10, 11]. Уровень ИС и индол-3-уксусной кислоты выше у пациентов, получающих лечение диализом, чем у больных с консервативной стадией ХБП [15]. Уменьшение альбумина сыворотки крови при прогрессировании ХБП способствует ухудшению связывающей способности белковых УТ. Высокий уровень ИС и гипоальбуминемия при ХБП прогностически неблагоприятны в отношении развития кардиальной патологии и смертности от нее [16]. ИС оказывает множественные системные эффекты в организме [10]. В последних популяционных исследованиях доказана кардиоваскулярная токсичность ИС у больных ХБП [10, 14, 17]. ИС относят к васкулярным токсинам, который инициирует окислительный стресс в клетках эндотелия, повреждая его, вызывает подавление пролиферации и регенерации эндотелия, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, повышает васкулярную жесткость, кальцификацию аорты и кардиальную смертность [8, 10, 18]. Роль активации арил-углеводородных рецепторов (AhR) в развитии воспаления и ССЗ при ХБП недостаточно определена [15]. Есть данные, что именно ИС активирует AhR и экспрессию тканевого фактора, что повышает свертываемость крови и риск возникновения атеросклероза [8, 10, 18]. Установленная взаимосвязь между индол-3-уксусной кислотой и AhR позволяет думать о важной роли УТ в клеточном пути воспаления у пациентов с ХБП [15]. Артериальный тромбоз, связанный с воздействием ИС, возникает за счет повышения уровня комплексного тканевого фактора/фактора VII, ингибитора активатора плазминогена-1

(PAI-1), активации тромбоцитов, а также снижения аортального уровня сиртуина 1 (SIRT1) и сиртуина 3 (SIRT3). Это способствует активации первичного гемостаза и усиленному образованию тромбоцитарной пробки с повышенным количеством фибрина и через факторы свертывания и фибринолиза плазмы влияет на вторичный гемостаз. Повышается кинетика и прочность образования сгустка. Таким образом, у пациентов с ХБП с высоким

уровнем ИС повышается риск тромботических осложнений [17]. В эксперименте установлено, что ИС усиливает синтез фибробластов и гипертрофию в кардиомиоцитах, уплотняет и кальцифицирует стенки сосудов, способствует развитию остеодистрофии [8, 14]. ИС усугубляет ремоделирование предсердий через окислительный стресс, воспаление и фиброз [19]. УТ больных ХБП вносят значительный вклад в воспаление астроцитов. Так, ИС играет роль в иммунном ответе и в нейродегенерации у больных ХБП. Нарастание воспаления и окислительного стресса в клетках ЦНС, через активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ) и AhR индуцируют смерть нейронов [20].

ПКС также является продуктом микробного катаболизма аминокислот тирозина и фенилаланина в толстой кишке. Микробы толстой кишки метаболизируют эти аминокислоты в п-крезол, который затем конъюгируется с сульфатом в печени. В организме большая часть п-крезола представлена его метаболитами ПКС (в стенке кишечника) и п-крезил глюкуронидом (в печени). ПКС вызывает эндотелиальную дисфункцию, обладает протромботическим эффектом и сердечно-сосудистой токсичностью у больных ХБП, в том числе на диализе [14]. ИС и ПКС при ХБП способствуют кальцификации сосудов через активацию воспалительных и коагуляционных путей, и это тесно связано с нарушением гомеостаза глюкозы [21]. Эти токсины нарушают эндотелиальную морфологию артерий. При воздействии ПКС, ИС и неорганического фосфата снижается экспрессия белков VE-кадгерина и повышается белок цитоплазматической пластинки (Zonula Occludens-1, ZO-1). Это определяет патофизиологическую роль уремии в развитии повреждений межклеточных структур и открывает новые возможности для улучшения сердечно-сосудистых исходов у больных ХБП [22].

Фенилацетилглутамин (ФАГ) – еще один продукт катаболизма микробных аминокислот. Микробы толстой кишки метаболизируют фенилаланин до фенилуксусной кислоты, которая затем конъюгируется с глутамином в печени. Высокий уровень ФАГ ассоциируется с риском развития кардиоваскулярной патологии и сердечно-сосудистой смертностью. Триметиламин N-оксид (ТМАО) также образуется под действием микробных метаболитов толстой кишки. Из четвертичных аминов (таких как холин, бетаин и карнитин) микробы толстой кишки производят триметиламин, который окисляется до ТМАО в печени. Уровни ТМАО в плазме повышаются по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и примерно в 30 раз выше у диализных пациентов, чем у здоровых. Высокие уровни ТМАО в плазме у диализных пациентов связаны с сердечно-сосудистой смертностью и риском развития первого сердечно-сосудистого события, а в эксперименте на мышах вызывают развитие атеросклероза [14]. Повышение ТМАО определяет неблагоприятные исходы у пациентов с сердечной недостаточностью и ХБП. Кинуренин – конечный продукт катаболизма триптофана. Его уровень не повышается пропорционально снижению функции почек. У диализных пациентов кинуренин связан с сывороточными маркерами гиперкоагуляции. Установлена корреляция между уровнем кинуренина и тромбозом артериовенозной фистулы и стента у пациентов с ХБП. В эксперименте на мышах в ответ на повреждение сосудов повышается уровень кинуренина в плазме, что способствует свертыванию крови [14].

Изучение роли микрофлоры кишечника в системном воспалении у пациентов с ХБП очень актуально. Дисбаланс микробиоты кишечника считается новым фактором риска ССЗ у больных ХБП, поскольку это напрямую связано с повышением выработки УТ, системным воспалением и окислительным стрессом [4–7]. Есть данные, что ухудшение функции сердца и почек нарушает первоначальный состав микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний [23]. Дисфункция кишечного барьера при ХБП способствует притоку эндотоксина и других вредных продуктов и развитию системного воспаления и уремической интоксикации [24]. УТ кишечного происхождения играют значимую роль в прогрессировании ХБП и развитии кардиоваскулярных осложнений [7]. Следовательно, нарушение микрофлоры кишечника может лежать в патофизиологии кардиоренального синдрома. Влияя на микробиоту кишечника, можно остановить этот порочный цикл и способствовать снижению хронических сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [23].

Таким образом, нарушение микробиоты кишечника и персистирующее воспаление являются значимыми компонентами патофизиологии ХБП. Однако требуются дальнейшие исследования механизмов, участвующих в патогенезе дисбиоза микрофлоры кишечника и воспаления при ХБП, и долгосрочных эффектов противовоспалительной терапии у этой группы пациентов. Несмотря на то, что разработаны некоторые стратегии по модификации образа жизни, фармакологическому лечению и оптимизации диализа, в настоящее время нет установленных рекомендаций по лечению этих осложнений у пациентов с ХБП [25]. Обсуждается роль различных диет, пребиотиков и/или пробиотиков, перорального кишечного сорбента, адсорбирующего уремические токсины, новых диализных мембран, удаляющих связанные с белком УТ [26]. Использование в лечении пребиотиков у больных с ХПН может оказать благоприятное влияние. Это многообещающая стратегия по уменьшению воспаления, оксидативного стресса, УТ и желудочно-кишечных симптомов у пациентов с терминальной стадией ХБП [27]. Предварительные клинические испытания и эксперименты на животных показывают, что биологические пробиотики из лактобацилл и бифидумбактерий, а также пребиотики, включающие инулин и галактоолигосахариды, а также адсорбенты из любипростона и активированного угля могут быть использованы для лечения больных ХБП с дисбиозом микрофлоры кишечника. Такое лечение может улучшить состояние и качество жизни больных ХБП, путем снижения сывороточного уровня УТ и ингибирования системного воспаления [4, 5]. Исследования в этом направлении актуальны. Есть данные, что применение эстрадиола блокирует уремически обусловленное воспаление и защищает эндотелий, восстанавливает гемостаз в поврежденных сосудах, препятствуя кровотечениям [28]. Использование антиокислительной терапии и/или антител против УТ не дало реальной пользы. Есть определенные предпосылки использования новых мембран для гемодиализа medium cut-off (МСО), для преимущественной очистки от УТ средней молекулярной массы без значительной потери альбумина. Но

требуются дополнительные исследования, доказывающие, что применение этих мембран снижает смертность пациентов, получающих терапию диализом [29]. Использование антигипертензивной терапии модифицирует зависимость между ИС и маркерами функции почек, воспаления, окислительного стресса и гематологическими параметрами, имеющими решающее значение в заболеваемости и смертности больных ХБП с артериальной гипертензией [11]. Эффективное удаление УТ с помощью адсорбента древесного угля и гексадецил-иммобилизованной целлюлозы является перспективной терапевтической стратегией увеличения продолжительности жизни пациентов с ХБП [12]. Перспективно альтернативное использование гидрофобного адсорбента для удаления УТ, связанных с альбумином (ИС, гиппуриновая кислота и ПКС), из плазмы больных. Такие полимеры, как полиэтилен, полиуретан, полиметилметакрилат, целлофан и политетрафторэтилен, уже используются в составе диализных мембран. Среди новых синтетических полимеров одним из идеальных адсорбционных материалов являются высокопористые микрочастицы полиэфиримида (ПЭИ). Требуются дальнейшие исследования для исключения наличия у таких синтетических полимеров воспалительного или апоптотического ответов во время диализа [30].

Литература

1. Velasquez M. T., Centron P., Barrows I., Dwivedi R., Raj D. S. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities // *Toxins*. 2018; 10 (7): 287. DOI: 10.3390/toxins10070287.
2. Castillo-Rodríguez E., Pizarro-Sánchez S., Sanz A. B., Ramos A. M., Sanchez-Niño M. D., Martin-Cleary C. et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: «Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son» // *Toxins*. 2017; 9 (4): 114. DOI: 10.3390/toxins9040114.
3. Сивков А. В., Синюхин В. Н., Арзуманов С. В., Стецюк Е. А., Коробова Т. А. Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; 2: 94–97.
4. Han W. B., Liu Y. L., Wan Y. G., Sun W., Tu Y., Yang J. J. et al. Pathomechanism and treatment of gut microbiota dysbiosis in chronic kidney disease and interventional effects of Chinese herbal medicine // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017; 42 (13): 2425–2432. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20161222.054.
5. Lau W. L., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N. D. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease // *Nephron*. 2015; 130 (2): 92–8. DOI: 10.1159/000381990.
6. Maraj M., Kusnierz-Cabala B., Dumnicka P., Gala-B??dzińska A., Gawlik K., Pawlica-Gosiewska D. et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis // *Nutrients*. 2018; 10 (1): 69. DOI: 10.3390/nu10010069.
7. 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.
8. Лукичев Б. Г., Подгаецкая О. Ю., Карунная А. В., Румянцев А. Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почки // *Нефрология*. 2014; 18 (1): 25–32.
9. Liu W. C., Tomino Y., Lu K. C. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120 // *Toxins*. 2018; 10 (9): 367. DOI: 10.3390/toxins10090367.
10. Guo C. C., Xia W. W., Zhang A. H. Research progress of the uremic toxin indoxyl sulfate in cardiovascular complication of end-stage renal diseases // *Sheng Li Xue Bao*. 2018; 70 (6): 657–662.
11. Kaminski T. W., Pawlak K., Karbowska M., Znorko B., Mor A. L., Mysliwiec M. The impact of antihypertensive pharmacotherapy on interplay between protein-bound uremic toxin (indoxyl sulfate) and markers of inflammation in patients with chronic kidney disease // *Int Urol Nephrol*. 2019; 51 (3): 491–502. DOI: 10.1007/s11255-018-02064-3.
12. Yamamoto S. Molecular mechanisms underlying uremic toxin-related systemic disorders in chronic kidney disease: focused on β 2-microglobulin-related amyloidosis and indoxyl sulfate-induced atherosclerosis-Oshima Award Address 2016 // *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23 (2): 151–157. DOI: 10.1007/s10157-018-1588-9.
13. Gomółka M., Niemczyk L., Szamotulska K., Wyczalkowska-Tomasik A., Rymarz A., Smoszna J. et al. Protein-Bound Solute Clearance During Hemodialysis // *Medical Science and Research* 2019: 69–77. DOI: 10.1007/5584_2019_336.
14. Mair R. D., Sirich T. L., Meyer T. W. Uremic Toxin Clearance and Cardiovascular Toxicities // *Toxins*. 2018; 10 (6): 226. DOI: 10.3390/toxins10060226.
15. Brito J. S., Borges N. A., Esgalhado M., Magliano D. C., Soulage C. O., Mafrá D. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation in Chronic Kidney Disease: Role of Uremic Toxins // *Nephron*. 2017; 137 (1): 1–7. DOI: 10.1159/000476074.
16. Watanabe I., Tatebe J., Fujii T., Noike R., Saito D., Koike H. et al. Prognostic Significance of Serum Indoxyl Sulfate and Albumin for Patients with Cardiovascular Disease // *Int Heart J*. 2019; 60 (1): 129–135. DOI: 10.1536/ihj.18-116.
17. Karbowska M., Kaminski T. W., Znorko B., Domaniewski T., Misztal T., Rusak T. et al. Indoxyl Sulfate Promotes Arterial Thrombosis in Rat Model via Increased Levels of Complex TF/VII, PAI-1, Platelet Activation as Well as Decreased Contents of SIRT1 and SIRT3 // *Front Physiol*. 2018; 9: 1623. DOI: 10.3389/fphys.2018.01623.
18. Karbowska M., Kaminski T. W., Znorko B., Domaniewski T., Misztal T., Rusak T. et al. Uremic Toxin Clearance and Cardiovascular Toxicities // *Toxins*. 2018; 10 (6): 226. DOI: 10.3390/toxins10060226.
19. Yamagami F., Tajiri K., Doki K., Hattori M., Honda J., Aita S. et al. Indoxyl Sulphate is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation // *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 17276. DOI: 10.1038/s41598-018-35226-5.
20. Adesso S., Paterniti I., Cuzzocrea S., Fujioka M., Autore G., Magnus T. et al. AST-120 Reduces Neuroinflammation Induced by Indoxyl Sulfate in Glial Cells // *J Clin Med*. 2018; 7 (10): 365. DOI: 10.3390/jcm7100365.

21. Opdebeeck B., Maudsley S., Azmi A., De Maré A., De Leger W., Meijers B. et al. Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate Promote Vascular Calcification and Associate with Glucose Intolerance // J Am Soc Nephrol. 2019; 30 (5): 751–766; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018060609>.
22. Maciel R. A. P., Cunha R. S., Busato V., Franco C. R. C., Gregório P. C., Dolenga C. J. R. et al. Impacts VE-Cadherin and ZO-1 Expression in Human Endothelial Cell-to-Cell Junctions // Toxins (Basel). 2018; 10 (10): 404. DOI: 10.3390/toxins10100404.
23. Onal E. M., Afsar B., Covic A., Vaziri N. D., Kanbay M. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease // Hypertens Res. 2019; 42 (2): 123–140. DOI: 10.1038/s41440-018-0144-z.
24. Vaziri N. D., Goshtasbi N., Yuan J., Jellbauer S., Moradi H., Raffatellu M. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium // Am J Nephrol. 2012; 36 (5): 438-43. DOI: 10.1159/000343886.
25. Dai L., Golembiewska E., Lindholm B., Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes // Contrib Nephrol. 2017; 191: 32–43. DOI: 10.1159/000479254.
26. Velasquez M. T., Centron P., Barrows I., Dwivedi R., Raj D. S. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities // Toxins (Basel). 2018; 10 (7): 287. DOI: 10.3390/toxins10070287.
27. Thongprayoon C., Kaewput W., Hatch S. T., Bathini T., Sharma K., Wijarnpreecha K. et al. Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Dig Dis Sci. 2019; 64 (2): 469–479. DOI: 10.1007/s10620-018-5243-9.
28. Pei J., Harakalova M., den Ruijter H., Pasterkamp G., Duncker D. J., Verhaar M. C. et al. Cardiorenal disease connection during post-menopause: The protective role of estrogen in uremic toxins induced microvascular dysfunction // Int J Cardiol. 2017; 238: 22–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.050.
29. Nlandu Y., Padden M., Seidowsky A., Hamaz S., Vilaine É., Cheddani L. [Article in French] Middle-molecule uremic toxins: A renewed interest // Nephrol Ther. 2019; 15 (2): 82–90. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.09.003.
30. Kumar R. K., Basu S., Lemke H. D., Jankowski J., Kratz K., Lendlein A., Tetali S. D. Influence of nanoporous poly (ether imide) particle extracts on human aortic endothelial cells (HAECs) // Clin Hemorheol Microcirc. 2016; 64 (4): 931–940. DOI: 10.3233/CH-168046.

Т. В. Зуева¹, кандидат медицинских наук

Т. В. Жданова, доктор медицинских наук, профессор

С. Е. Уразлина

Е. В. Кузнецова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

¹ Контактная информация: zt_2008@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.48.82.006

Микробиота кишечника и воспаление при хронической болезни почек/ Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина, Е. В. Кузнецова

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2020; Номера страниц в выпуске: 32-35

Теги: болезни почек, микробиоценоз кишечника, сердечно-сосудистые заболевания