

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

РУЗМЕТОВА И.А., УСМОНАЛИЕВА Н.М.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА, ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Рузметова И.А., Усмоналиева Н.М.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется персистирующим хроническим системным воспалением, которое играет ключевую роль в формировании сердечно-сосудистых осложнений – основной причины смертности данной категории пациентов. В последние годы кишечная микробиота рассматривается как важнейший регулятор воспалительных, метаболических и иммунных процессов при ХБП. Нарушение микробного гомеостаза, дисфункция кишечного барьера, эндотоксемия и накопление уремических токсинов микробного происхождения формируют патогенетическую основу оси «кишечник – почки – сердце». В настоящем обзоре обобщены современные представления о роли кишечной микробиоты в инициации хронического системного воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП, рассмотрены диагностические подходы к изучению микробиоты и проанализированы перспективы её терапевтической модуляции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кишечная микробиота, хроническое системное воспаление, сердечно-сосудистые заболевания, уремические токсины.

SUMMARY

GUT MICROBIOTA, CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION, AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Ruzmetova I.A., Usmonaliyeva N.M.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by persistent chronic systemic inflammation, which plays a key role in the development of cardiovascular complications – the main cause of mortality in this category of patients. In recent years, the gut microbiota has been considered a crucial regulator of inflammatory, metabolic, and immune processes in CKD. Disruption of microbial homeostasis, dysfunction of the intestinal barrier, endotoxemia, and accumulation of uremic toxins of microbial origin form the pathogenetic basis of the «gut–kidney–heart» axis. This review summarizes current concepts regarding the role of the gut microbiota in the initiation of chronic systemic inflammation and cardiovascular diseases in patients with CKD, examines diagnostic approaches to the study of the microbiota, and analyzes the prospects for its therapeutic modulation.

Keywords: chronic kidney disease, gut microbiota, chronic systemic inflammation, cardiovascular diseases, uremic toxins.

XULOSA

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA ICHAK MIKROBIOTASI, SURUNKALI TIZIMLI YALLIG'LANISH VA YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI

Ruzmetova I.A., Usmonaliyeva N.M.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) davomli surunkali tizimli yallig'lanish bilan tavsiflanadi, u ushbu toifadagi bemorlarda o'limning asosiy sababi bo'lgan yurak-qon tomir asoratlarning shakllanishida muhim rol o'ynaydi. So'nggi yillarda ichak mikrobiotasi SBKda yallig'lanish, metabolik va immun jarayonlarning eng muhim regulatori sifatida qaralmoqda. Mikrob gomeostazining buzilishi, ichak to'sig'ining disfunktsiyasi, endotoksemiya hamda mikrob kelib chiqishli uremik toksinlarning to'planishi «ichak – buyrak – yurak» o'qining patogenetik asosini shakllantiradi. Ushbu sharhda SBK bilan og'rigan bemorlarda surunkali tizimli yallig'lanish va yurak-qon tomir kasalliklarining boshlanishida ichak mikrobiotasining roli haqidagi

zamonaviy qarashlar umumlashtirilgan, mikrobiotani o'rganishning diagnostik yondashuvlari ko'rib chiqilgan hamda uni terapevtik modulyatsiya qilish istiqbollari tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, ichak mikrobiotasi, surunkali tizimli yallig'lanish, yurak-qon tomir kasalliklari, uremik toksinlar.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьёзной медицинской проблемой с высокой глобальной распространённостью и растущей тенденцией [1]. Хроническое системное воспаление (ХСВ) является универсальным патогенетическим механизмом, лежащим в основе прогрессирования хронической болезни почек и развития её кардиоваскулярных осложнений. У пациентов с ХБП воспалительный фенотип формируется задолго до терминальной стадии заболевания и сохраняется независимо от заместительной почечной терапии, определяя высокий риск сердечно-сосудистой смертности [3].

Несмотря на доказанную роль нейрогуморальной активации и провоспалительных цитокинов в ремоделировании миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ХБП, источники персистирующего воспаления до недавнего времени оставались предметом дискуссии. Современные данные указывают на кишечную микробиоту как на ключевое звено, связывающее уремию, иммунную дисрегуляцию и сосудистое повреждение [7].

ХБП сопровождается глубокими изменениями биохимической среды желудочно-кишечного тракта. Повышенная секреция мочевины, мочевой кислоты и других азотсодержащих метаболитов в просвет кишечника, диетические ограничения, полипрагмазия (включая фосфатсвязывающие препараты и антибиотики) формируют условия для селективного роста протеолитической и уреазопозитивной микрофлоры [6, 9].

В результате происходит сдвиг микробного метаболизма от сахаролитического к протеолитическому типу, сопровождающийся повышенной продукцией уремических токсинов микробного происхождения – индоксилсульфата, п-крезилсульфата, триметиламин-N-оксида (ТМАО), аммиака и биогенных аминов. У здоровых лиц данные соединения эффективно элиминируются почками, тогда как при ХБП они накапливаются в системном кровотоке, оказывая цитотоксическое и провоспалительное действие [11].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСВ при ХБП является нарушение целостности кишечного эпителиального барьера. Гидролиз мочевины бактериальной уреазой с образованием аммиака приводит к повреждению белков плотных контактов, увеличению проницаемости кишечной стенки и транслокации бактериальных компонентов в системный кровоток [10]. Дисбиоз кишечной микробиоты и накопление уремических токсинов оказывают существенное влияние на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистый риск [16]. Клинические исследования демонстрируют, что синбиотики могут снижать воспаление и улучшать функцию почек у пациентов с ХБП [18]. Уремия оказывает значительное влияние на состав кишечной микробиоты и метаболитов, что подтверждает необходимость комплексного изучения оси «кишечник – почки – сердце» [19].

Эндотоксин (липополисахарид грамотрицательных бактерий) активирует врождённый иммунитет через рецептор TLR4 и корецептор CD14, инициируя каскад NF-κB- и AP-1-зависимых сигнальных путей. Это сопровождается усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов фиброза, что способствует формированию хронического воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [12].

Клинические исследования у пациентов, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, демонстрируют связь между уровнем циркулирующего эндотоксина, С-реактивного белка и маркерами оксидативного стресса, подтверждая роль субклинической эндотоксемии в патогенезе ХБП [13].

Перманентная активация лейкоцитов в условиях эндотоксемии приводит к функциональной истощаемости нейтрофилов и моноцитов, снижению их фагоцитарной активности и поддержанию хронического воспалительного фона. Наряду с этим нарушается иммунная толерантность слизистой оболочки кишечника, что способствует неадекватной системной иммунной активации [4].

Дополнительный вклад в прогрессирование ХБП вносят циркулирующие провоспалительные медиаторы микробного происхождения, включая растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), ассоциированный с повреждением подоцитов и ускоренным снижением функции почек [15].

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности пациентов с ХБП. Ожирение и метаболические нарушения у пациентов с ХБП существенно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [2]. Дисбиоз кишечной микробиоты и ассоциированное с ним воспаление играют важную роль в формировании кардиоваскулярного риска [5].

Эндотоксин-опосредованная активация воспалительных путей способствует развитию эндотелиальной дисфункции, сосудистой кальцификации, ремоделированию миокарда и прогрессированию атеросклероза. Уремические токсины микробного происхождения усиливают оксидативный стресс и нарушают регуляцию сосудистого тонуса, что дополнительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [14].

Существенное значение имеет и характер питания. Диеты с высоким содержанием насыщенных жиров ассоциированы с повышенной эндотоксемией и усилением воспалительных реакций, тогда как качественный состав жиров может модифицировать степень системного воспаления через влияние на микробиоту [4, 5].

Традиционные культуральные методы позволяют идентифицировать лишь ограниченную часть кишечной микрофлоры и не отражают её функционального потенциала. Существенный прогресс в изучении микробиоты связан с внедрением молекулярно-генетических методов, включая секвенирование 16S рРНК и метагеномный анализ [8].

Эти подходы позволяют охарактеризовать микробное разнообразие, выявить таксономические и функциональные сдвиги, а также связать их с клиническими и биохимическими параметрами. Дополнение микробиомных данных метаболомным анализом открывает возможность комплексной оценки оси «кишечник – почки – сердце» [6,8].

Модуляция кишечной микробиоты рассматривается как перспективное направление в снижении воспалительной нагрузки и сердечно-сосудистого риска при ХБП. Среди потенциальных вмешательств обсуждаются диетическая коррекция, пребиотики, пробиотики, синбиотики, а также фармакологические подходы, направленные на адсорбцию уремических токсинов или блокирование эндотоксин-опосредованных сигнальных путей [17].

Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных и небольших клинических исследований, эффективность этих стратегий в долгосрочной перспективе требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях с клинически значимыми конечными точками [17].

Заключение

Кишечная микробиота играет ключевую роль в формировании хронического системного воспаления и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек. Дисбиоз, нарушение кишечного барьера, эндотоксемия и накопление уремических токсинов формируют взаимосвязанную патогенетическую сеть, усиливающую прогрессирование ХБП и повышающую кардиоваскулярную смертность [14, 20].

Современные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение микробиомных сигнатур ХБП и разработку персонализированных подходов к модуляции кишечной микробиоты как потенциального инструмента снижения воспаления и улучшения прогноза у данной категории пациентов [17, 20].

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borges N.A., Stenvinkel P., Bergman P., Qureshi A.R., Lindholm B., Moraes C., et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: a target for intervention. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(7). P. 1509.
2. Chen D.Q., Hu H.H., Wang Y.N., Feng Y.L., Cao G., Zhao Y.Y. Natural products for the prevention and treatment of kidney disease via modulation of gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2022. Vol. 176. P. 106055.
3. Evenepoel P., Poesen R., Meijers B. The gut–kidney axis. *Nat Rev Nephrol*. 2020. Vol. 16(10). P. 673–689.
4. Feng Y.L., Cao G., Chen D.Q., Vaziri N.D., Chen L., Zhang J., et al. Microbiome–metabolomics reveals gut–kidney axis in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2023. Vol. 104(4). P. 861–875.

-
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global prevalence of chronic kidney disease in 2019 and trends since 1990: a systematic analysis. *Lancet*. 2023. Vol. 402(10397). P. 786–802.
 6. Hu J., Zhong X., Yan J., Zhou D., Qin D., Xiao X., et al. Altered gut microbiota and microbial metabolites in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020. Vol. 98(2). P. 337–349.
 7. Kaye D.M., Shihata W.A., Jama H.A., Tsyganov K., Ziemann M., Kiriazis H., et al. Deficiency of gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension in chronic kidney disease. *Circulation*. 2020. Vol. 141(12). P. 973–986.
 8. Koppe L., Fouque D. The role of the gut microbiota in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021. Vol. 17(10). P. 659–670.
 9. Lau W.L., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N.D. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021. Vol. 99(4). P. 838–848.
 10. Liabeuf S., Cheddani L., Massy Z.A. Uremic toxins and the gut–kidney axis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021. Vol. 16(3). P. 528–537.
 11. Massy Z.A., Liabeuf S. From gut dysbiosis to cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Cardiovasc Res*. 2022. Vol. 118(8). P. 2008–2021.
 12. McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T., Jefferies H.J., Szeto C.C., John S.G., et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021. Vol. 100(4). P. 775–786.
 13. Meijers B.K.I., Evenepoel P. The gut–kidney axis in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. Vol. 36(2). P. 205–213.
 14. Rossi M., Johnson D.W., Morrison M., Pascoe E.M., Coombes J.S., Forbes J.M., et al. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial. *Kidney Int*. 2020. Vol. 97(4). P. 754–765.
 15. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on gut microbiota and its consequences for cardiovascular disease. *Nutrients*. 2021. Vol. 13(7). P. 2529.
 16. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., et al. Impact of uremia on gut microbiota and metabolome in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. Vol. 36(1). P. 162–170.
 17. Sirich T.L., Meyer T.W. Gut-derived uremic toxins in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020. Vol. 97(2). P. 219–227.
 18. Stavropoulou E., Kantartzi K., Panagiotopoulos S., Papagianni A. Gut microbiota alterations and uremic toxins in chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2023. Vol. 12(2). P. 43–58.
 19. Stenvinkel P., Zoccali C., Ikizler T.A. Obesity in CKD—what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol*. 2020. Vol. 31(10). P. 2223–2233.
 20. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., Pahl M.V., Andersen G.L., Vaziri N.D. Expansion of urease- and uricase-containing bacteria in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022. Vol. 18(8). P. 479–493.