

М.С. БАРИЛКО¹, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ², В.Г. РАДЧЕНКО², А.А. МУРЗИНА²¹ ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

КОРРЕКЦИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В настоящее время огромное внимание уделяется изучению влияния кишечного микробиоценоза на развитие ряда заболеваний внутренних органов, в том числе хронической болезни почек. Так, изменения качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза в сторону увеличения протеолитической флоры – источника образования уремических токсинов, эндотоксинемии, системного воспаления, вторичного иммунодефицита и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы – способствуют усугублению течения и прогрессированию хронической болезни почек. В связи с этим применение препаратов, нормализующих кишечный микробиоценоз, является значимым аспектом профилактики прогрессирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, уремические токсины, эндотоксины, пробиотики, диализ.

M.S. BARILKO¹, P.V. SELIVERSTOV², V.G. RADCHENKO², A.A. MURZINA²¹ Sokolov Clinical Hospital No 122 of the Federal Bio-Medical Agency² Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AS A PREVENTIVE MEASURE FOR PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

At present, much attention is paid to the study of the influence of gut microbiota on the development of many diseases of internal organs, including chronic kidney disease. Thus, changes of gut microbiota in the qualitative and quantitative composition toward increasing the proteolytic flora, which is the source of the formation of uremic toxins, endotoxemia, systemic inflammation, secondary immunodeficiency and cardiovascular complications, contribute to the worsening of the course and the progression of chronic kidney disease. That why the use of medicines which normalize gut microbiota, is the significant aspect of preventing the progression of chronic kidney disease.

Keywords: intestinal dysbiosis, uremic toxins, endotoxins, probiotics, dialysis.

Согласно первому глобальному отчету о распространенности заболеваний почек, каждый десятый человек в мире имеет ту или иную нефрологическую патологию. Так, распространенность заболевания в Южной Азии достигает 7%, в Африке – 8%, в Северной Америке – 11%, а в Средней, Восточной Азии, Латинской Америке и Европе – 12%. Однако только в 24% всех стран мира проводятся программы по выявлению лиц с хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Также исследователи отмечают, что не во всех регионах доступно исследование на выявление ХБП. К примеру, данные о сывороточном креатинине и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) были доступны только в 18% стран, а протеинурия исследована в 8%. В то время как в 64% стран есть регистры пациентов, нуждающихся в диализе, только у 7% стран существуют регистры пациентов с острым повреждением почек и у 8% – регистры по пациентам с ХБП, которым диализ не проводится [1]. В 52% стран используются международные клинические рекомендации по ХБП, а в 27% стран, включая Россию, существуют собственные национальные рекомендации [1]. Так, в нашей стране, по данным отчета Общероссийского регистра заместительной почечной терапии, терапию диализом получают свыше 44 тыс. больных с терминальной стадией ХБП [2].

На сегодняшний день общепринято, что диагноз ХБП правомочен при наличии изменений любых лабораторно-структурных показателей, связанных с повреждением почек и наблюдающихся в течение более трех месяцев, которые не всегда удается предотвратить, диагностировать и вылечить [1, 3].

Традиционно классификация ХБП основывается на определении рСКФ – С1, С2, С3а, С3б, С4, С5 – и протеинурии/альбуминурии – А1, А2, А3, А4, А5. Помимо расчетных показателей, учитываются факторы, способствующие прогрессированию ХБП, среди которых: возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания и пр. [3].

По мере течения ХБП при отсутствии адекватной терапии происходит накопление уремических токсинов, развивается эндотоксемия, дисбиоз, системное воспаление, иммунодефицит, что способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений как со стороны других органов и систем организма, так и со стороны ХБП-ассоциированных, например, анемии, нарушений водно-электролитного баланса, белково-энергетической недостаточности, ацидоза, инсулинорезистентности и вторичного гиперпаратиреоза [3–8].

Подходы к профилактике ХБП должны быть одновременно направлены на замедление темпов прогрессирования заболевания (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция). Среди профилактических мер наиболее актуальными считаются диета с низким содержанием соли и белков; борьба с курением, злоупотреблением алкоголем и ожирением; коррекция нарушений углеводного обмена; медикаментозное сопровождение с использованием препаратов, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), статинов, антагонистов кальция и улучшающими микроциркуляцию в почках, а также своевременное выявление и адекватное лечение ХБП-ассоциированных осложнений [3].

При достижении ХБП С5 необходима заместительная почечная терапия – диализ и/или пересадка почки. Подобное лечение доступно в большинстве стран. Несмотря на то что в странах с высоким доходом только 0,1–0,2% общей популяции получают диализ или трансплантацию, государство тратит 2–3% своего бюджета, выделяемого на здравоохранение [1, 2].

В связи с этим национальные рекомендации большинства стран по лечению ХБП предлагают использовать медикаментозную терапию с двойным положительным эффектом – рено- и кардиопротективным действием, направленную на профилактику прогрессирования ХБП. Подобные схемы включают в себя антигипертензивные препараты, сорбенты, статины и пр. [3, 9–14]. К сожалению, большинство рекомендаций не учитывают воздействие на все этиопатогенетические факторы развития заболевания. Так, остается дискуссионным вопрос о роли кишечной микрофлоры, дисбиоза и кишечных эндотоксинов в развитии, прогрессировании ХБП, усугублении клинической симптоматики ее терминальной стадии, а также возможностях коррекции подобных нарушений [3, 12, 15, 16].

Существует мнение, что кишечный дисбиоз проявляется только лишь пищеварительными расстройствами – диареей, вздутием живота и дискомфортом в кишечнике. Однако это не совсем так. Клиническая картина дисбиоза достаточно многообразна и проявляется не только местными симптомами: чувством переполнения в желудке, аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, расстройством стула, метеоризмом, чувством неполного опорожнения кишечника, позывами на дефекацию, болями в области живота, хронической пищевой крапивницей, симптомами гиповитаминоза, нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке – но и системными нарушениями, возникающими вследствие транслокации кишечной микрофлоры и ее токсинов через кишечный барьер, мезентериальные лимфоузлы в системный кровоток, которые могут привести к возникновению инфекционных осложнений, вплоть до сепсиса у больных ХБП С5 на диализе [12, 17].

Следует отметить, что в международных и отечественных национальных клинических рекомендациях по лечению ХБП отсутствуют средства, влияющие на кишечный микробиоценоз. Однако в ряде исследований различной степени доказательности было продемонстрировано

превосходство схем терапии с включением препаратов, влияющих на кишечный микробиоценоз, что способствовало повышению эффективности лечения ХБП и профилактике прогрессирования заболевания [4, 6–11, 14, 15].

Сегодня известно, что порядка 1,5–2 кг микроорганизмов содержится в толстой кишке человека, среди которых наиболее распространены следующие семейства: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. К преобладающим относятся *Firmicutes* (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*) и *Bacteroidetes* (*Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Xylanibacter*) [17–19]. Изменения качественного состава – дисбиоз – связаны со снижением времени транзита по кишке, увеличением абсорбции белков, дефицитом пищевых волокон в рамках соблюдения диеты, развитием метаболического ацидоза, медикаментозной терапией (антибиотики, препараты железа, фосфатсвязывающие лекарства) [6–8, 9–12, 14, 19]. Из-за большого количества продуктов распада азота в толстой кишке происходит рост условно-патогенных бактерий, утилизирующих мочевины, уриказу, индол, p-крезол-образующие ферменты, к которым относятся *Alteromonadaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Clostridiaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Methylococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*. Вследствие этого происходит увеличение выработки уремиических токсинов, продуктов жизнедеятельности упомянутых микроорганизмов, способствующих уменьшению остаточной функции почек, что способствует поддержанию дисбиоза и усугублению ХБП [9, 10, 12, 14].

Примерно 10 г белков в толстой кишке ежедневно ферментируется микроорганизмами для образования электролитов, гормонов, аммония, аминов, фенолов, индолов, большинство из которых выводятся из организма через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки. В свою очередь, при ХБП накопление некоторых соединений, в частности уремиических токсинов, вследствие снижения гломерулярной фильтрации, тубулярной секреции и реабсорбции способствует развитию цитотоксичности, воспалению, повреждению и дисфункции ткани, что отягощает течение основного заболевания [6–9, 19].

Также с воспалением связано наличие условно-патогенных микроорганизмов и их продуктов метаболизма, что находит отражение в повышении концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), иммунной дисфункции Т-клеток, активации комплемента. Так, Niabaueg и соавт. доказали на животных моделях повышение бактериальной транслокации через кишку в мезентериальные лимфоузлы, печень и селезенку, сопровождающееся увеличением концентрации ИЛ-6, СРБ [3, 9]. В 2011 г. McIntyre и соавт. доказали наличие циркулирующего липополисахарида (ЛПС) у больных ХБП на всех стадиях ее развития с максимальной концентрацией у больных на диализе [5, 9].

Помимо системного воспаления, дисбиоз тесно связан с состоянием иммунодефицита. Так, моноциты имеют на поверхности меньше толл-рецепторов 4-го типа, выра-

батывают в небольшом количестве стимулирующие молекулы и активные формы кислорода, способствуя нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов (рис. 1) [9, 12, 14].

В связи с тем, что дисбиоз является одним из этиологических факторов прогрессирования и развития ХБП, в лечении таких больных необходимо использовать препараты, влияющие на кишечную микрофлору. Среди подобных средств сегодня применяют про-, пре-, сим- и метабиотики [4, 6–11, 14, 20].

Препараты, влияющие на кишечный микробиоценоз, уменьшают пассаж ЛПС в системный кровоток, восстанавливают нарушенную регуляцию толл-рецепторов, снижают выработку провоспалительных цитокинов и уремических токсинов, а также уровень фибриногена и холестерина, участвуют в восстановлении кишечного барьера, сокращают процесс пищеварения через отсрочку опорожнения желудка и/или транзитного времени кишечника, изменяют секрецию глюкагонподобного пептида 1, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот, способствуют росту бифидобактерий [4, 6–11, 14, 20].

Учитывая актуальность темы, нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова было проведено клиническое исследова-

ние, посвященное изучению воздействия продукта функционального питания Ламинолакт на кишечный микробиоценоз у больных ХБП на разных стадиях ее развития.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ХБП С3–С5 на преддиализном этапе – 29 женщин и 31 мужчина, средний возраст которых составил $50,5 \pm 2,2$ года, не имевших отягощающей сопутствующей патологии. У всех пациентов проводились: опрос; клинический анализ крови с оценкой гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, рСКФ, С-реактивного белка (СРБ); количественная оценка кала на дисбиоз методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентной детекцией (ПЦР-РВ) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СЗГМУ им. И.И. Мечникова, оценка качества жизни при помощи опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form-36).

Так, при опросе пациенты до начала терапии отмечали жалобы на запор, стул 1 раз в 3 дня, тип кала «твердый» – у 9 (15%), явления вздутия живота (метеоризм) – 41 (68,3%), а чувство переполнения в желудке – 18 (30%), боли в животе – 13 (21,6%), отрыжку – 27 (45%), тошноту – 13 (21,6%).

Рисунок 1. Влияние кишечной микрофлоры на течение и прогрессирование хронической болезни почек (по W. Pan, 2017)

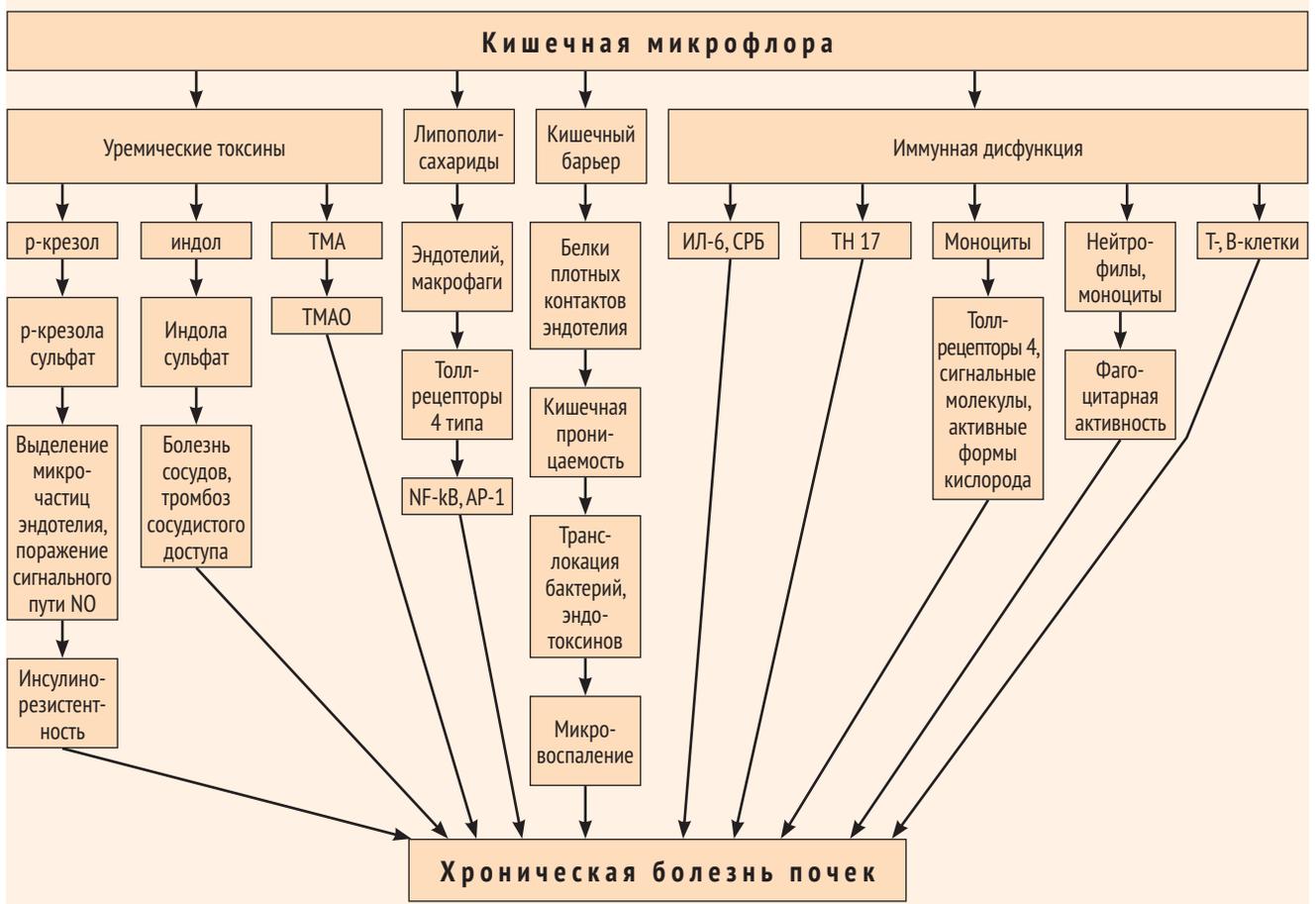
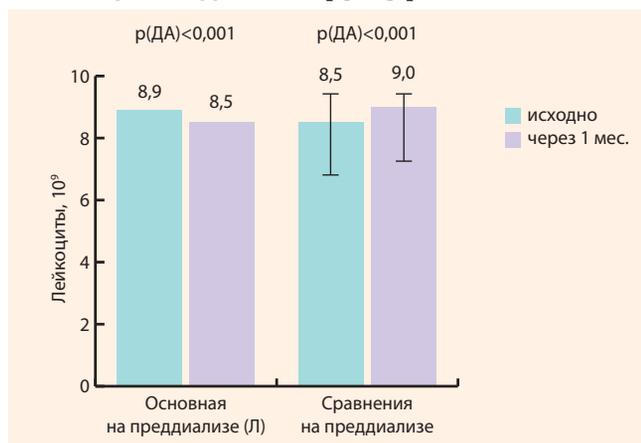


Рисунок 2. Динамика количества лейкоцитов в исследуемых группах; Me [Q1; Q3]



Все пациенты были разделены на две группы: первая, основная группа (ОГ) получала стандартную терапию, включавшую в себя антигипертензивные препараты, статины, фосфатсвязывающие препараты, медикаменты, действующие на реологию крови, препараты железа (по показаниям), кетоаналоги незаменимых аминокислот (по показаниям) и Ламинолакт по 5 драже 2 раза в день в течение 1 месяца. вторая, группа сравнения (ГС) получала только препараты стандартного лечения.

В составе Ламинолакта – живые молочнокислые бактерии (*Enterococcus faecium* L-3) в количестве 10^{6-7} КОЕ/г, овес, морская капуста, натуральный фруктовый порошок (содержащий органические кислоты, пектины, клетчатку, витамины). Штамм *Enterococcus faecium* L-3 является естественным компонентом нормальной микрофлоры кишечника здорового человека, обладает выраженным антагонизмом к патогенной и условно-патогенной микрофлоре за счет выработки бактериоцинов, стимулирует рост собственных бифидо- и лактобактерий за счет продукции факторов роста, обладает выраженной витаминообразующей активностью – продуцирует витамины B_1 , B_2 , B_{12} , PP, фолиевую кислоту, устойчив к действию соляной кислоты и желчи и к широкому спектру антибиотиков. Кроме того, этот штамм не имеет плазмид, островков патогенности, то есть генов устойчивости к антибактериальным препаратам, часто применяющимся при лечении ДП. Находящиеся в составе пребиотика являются бифидогенными и лактогенными факторами. В частности, пищевые волокна (отруби, овсяные хлопья, пектины) выполняют функцию энтеросорбентов и стимуляторов моторики ЖКТ. Овсяные хлопья содержат также растительный белок, жиры, витамины; морская капуста служит источником микроэлементов и витаминов. Производится в Санкт-Петербурге, имеет доказательный уровень безопасности у больных с вторичным иммунодефицитом, развившимся на фоне течения ХБП [20].

После курса терапии в ОГ пациенты не предъявляли жалоб, а в ГС явления запора были у 3 (5%), метеоризм – 10 (16,6%), чувство переполнения в желудке – 8 (13,3%), боли в животе – 5 (8,3%), отрыжка – 11 (18,3%), тошнота – у 6 (10%).

При анализе изменений клинического анализа крови обращало на себя внимание изменения показателей воспаления (рис. 2). Так, у пациентов обеих групп выявлены статистически значимые различия количества лейкоцитов, в то время как уровень СРБ – в пределах нормы согласно ранговому дисперсионному анализу Фридмана для связанных выборок. Лейкоцитоз уменьшился после курса терапии в ОГ по сравнению с ГС.

При оценке параметров биохимического анализа крови выявлена азотемия, снижение рСКФ, после курса терапии в ОГ креатинин, мочевины, мочевая кислота значительно уменьшаются, а рСКФ улучшается по сравнению с ГС согласно дисперсионному анализу с повторными измерениями (рис. 3–6).

При анализе результатов количественной оценки кала на дисбиоз методом ПЦР-РВ до терапии (табл. 1) обращает на себя внимание явный дефицит лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки, более преобладавший в ГС. Количество условно-патогенных микроорганизмов, таких как *E. coli enteropathogenic*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.*, исходно практически на одном уровне в обеих группах.

Рисунок 3. Динамика креатинина в исследуемых группах; $M \pm s$

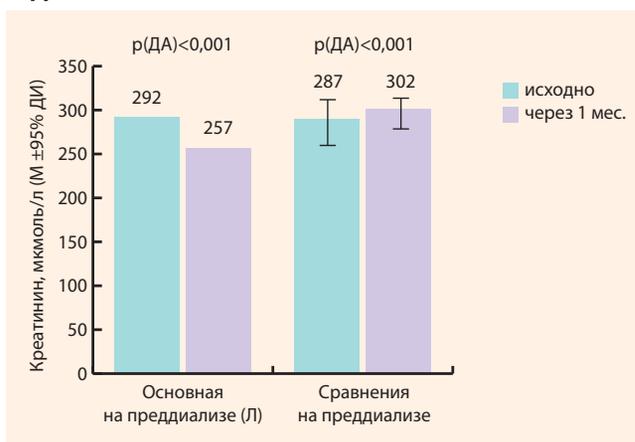


Рисунок 4. Динамика мочевины в исследуемых группах; $M \pm s$

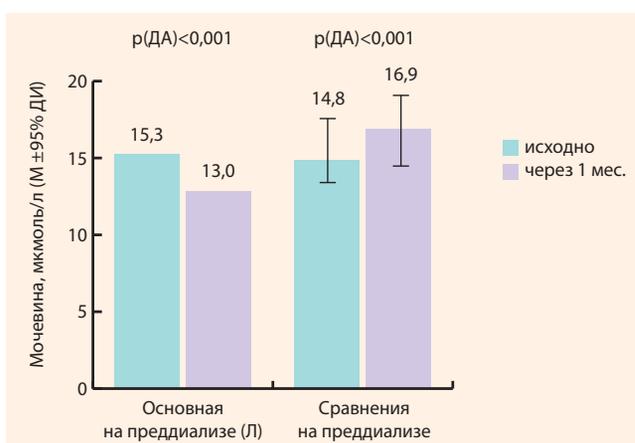
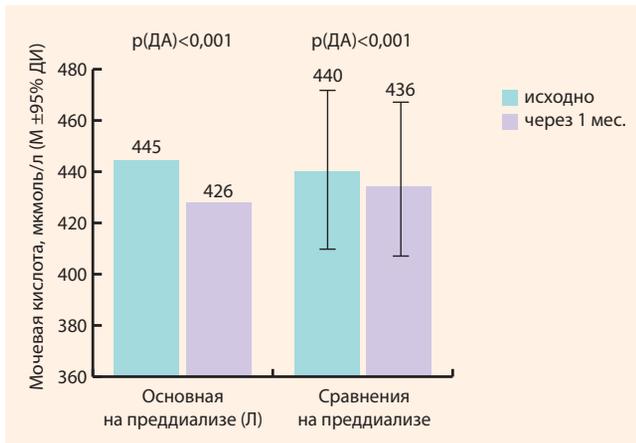
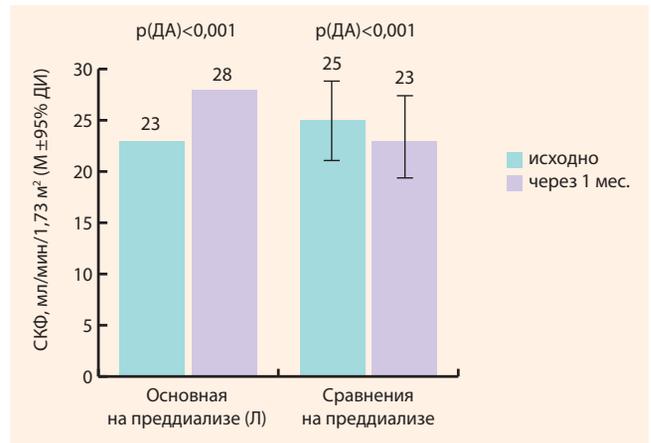


Рисунок 5. Динамика мочевого кислоты в исследуемых группах; $M \pm s$ **Рисунок 6.** Динамика рСКФ в исследуемых группах; $M \pm s$ **Таблица.** Показатели кишечного микробиоценоза, log КОЕ/л (Ме [Q1; Q3])

Микроорганизм		Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30
<i>Lactobacillus spp.</i>	исходно	5,0 [5,0; 5,5]	5,0 [5,0; 5,3]
	1 мес.	7,5 [7,3; 7,8]	5,3 [5,3; 5,5]
	p [»]	<0,001	0,0062
<i>Bifidobacterium spp.</i>	исходно	8,3 [7,0; 8,6]	7,2 [6,5; 8,0]
	1 мес.	9,4 [8,7; 9,8]	6,7 [6,0; 7,3]
	p [»]	<0,001	0,019
<i>E. coli</i>	исходно	6,7 [5,8; 7,5]	6,5 [5,7; 7,3]
	1 мес.	8,0 [7,6; 8,6]	6,4 [5,6; 6,8]
	p [»]	<0,001	0,024
<i>E. coli enteropathogenic</i>	исходно	6,9 [6,3; 8,7]	7,0 [6,3; 8,3]
	1 мес.	4,2 [3,5; 6,2]	7,3 [6,5; 8,3]
	p [»]	<0,001	0,26
<i>Enterobacter spp./ Citrobacter spp.</i>	исходно	7,5 [6,3; 8,3]	6,8 [6,0; 7,7]
	1 мес.	4,3 [3,5; 5,0]	7,7 [6,5; 7,9]
	p [»]	<0,001	0,0017

p[»] – значимость одновыборочного критерия Стьюдента (для связанных выборок).

После добавления к стандартной терапии Ламинолакта отмечено увеличение представителей сахаролитической флоры (бифидобактерии, лактобациллы) и уменьшение условно-патогенных микроорганизмов.

Изменения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника свидетельствуют о преобладании микроорганизмов с протеолитическим типом ферментации над сахаролитическим, использующих белок в качестве субстрата и являющихся активными продуцентами уремиических токсинов, способствуя прогрессированию течения ХБП, уменьшению остаточной функции почек и развитию осложнений.

Нарушение микробиоценоза выявлялось у всех пациентов, принимающих участие в исследовании, и характеризовалось дефицитом лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки, а также повышением количества условно-патогенной микрофлоры – *E. coli enteropathogenic*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.*, являющихся источником образования уремиических токсинов, что способствует усугублению течения ХБП, ее прогрессированию и снижению остаточной функции почек.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 у всех больных отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья: снижение уровня физического функционирования (PF), повышение интенсивности болевого синдрома (BP), снижение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), психического здоровья (MH). В ОГ на фоне комбинированной терапии с Ламинолактом показатели качества жизни были значимо выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление Ламинолакта в стандартную схему терапии больных ХБП на преддиализном этапе привело к нормализации качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, а также улучшению показателей азотистого обмена и сохранению остаточной функции почек, что способствовало профилактике про-

грессирования ХБП и повышению качества жизни пациентов [21].

Таким образом, у больных ХБП на преддиализном этапе выявляются качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза разной степени выраженности, которые усугубляют течение и способствуют прогрессированию основного заболевания. Подобные изменения указывают на целесообразность назначения препаратов, влияющих на кишечный

микробиоценоз, которые замедляют темпы прогрессирования ХБП и введение пациентов в ЗПТ, увеличивая трудовой потенциал больных, улучшая их качество жизни, снижая смертность от сердечно-сосудистых осложнений и финансовые затраты на медикаментозное обеспечение.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bello AK, Levin A, Tonelli M et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA*, 2017, 317(18): 1864-1881.
2. Н.А. Томилина, Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарева М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 г. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*, 2017, 4(19): 1-95. / Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkareva MB. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Substitution Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nefrologiya i Dializ*, 2017, 4 (19): 1-95.
3. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. СПб.: Издательство «Левша», 2012. 51 с. / Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Tsygin AN, Shutov AM. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention, and approaches to treatment. National guidelines. SPb.: Levsha Publishing House, 2012. 51 p.
4. Wong J, Piceno YM, De Santis TZ et al. Expansion of urease and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short chain fatty acid-producing intestinal bacteria in ESRD. *Am J Nephrol*, 2014, 39: 230-237.
5. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 133-141.
6. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*, 2013, 83: 1010-16.
7. Evenepoel P, Poesen R. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol*, 2016, 32(11): 2005-2014.
8. Meijers BKJ, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 759-761.
9. Pan W, Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol*, 2017: 1-11.
10. Sabatino A. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30: 924-933.
11. Khodor SA, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32: 921-931.
12. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции. *PMЖ*, 2016, 22(5): 157-162. / Aitbaev KA, Murkamiylov IT, Kaliev RR. Chronic kidney disease: the pathophysiological role of intestinal dysbiosis and the renoprotective effectiveness of interventions for its modulation. *PMJ*, 2016, 22 (3): 157-162.
13. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. Учебно-методическое пособие. Под ред. В.Г. Радченко, В.П. Добрица, П.В. Селиверстова, Л.А. Тетериной, Е.А. Чихачевой. СПб., 2012. 20 с. / Actual issues of correction of intestinal microbiocenosis. A study guide. Under the editorship of Radchenko VG, Dobritsa VP, Seliverstova PV, Teterina LA, Chikhacheva EA. St. Petersburg, 2012. 20 pp.
14. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 483-498.
15. Барилко М.С., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Роль микрофлоры кишечника в развитии хронической болезни почек. *Врач*, 2017, 1: 5-11. / Barilko MS, Seliverstov PV, Radchenko VG. The role of intestinal microflora in the development of chronic kidney disease. *Vrach*, 2017, 1: 5-11.
16. Барилко М.С., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Современная энтеросорбция у пациентов с хронической болезнью почек на додиализном этапе. *Фарматека*, 2016, 6: 76-83. / Barilko MS, Seliverstov PV, Radchenko VG. Modern enterosorption in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage. *Pharmateca*, 2016, 6: 76-83.
17. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минускин О.Н. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 117(5): 13-50. / Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, et al. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnosis and therapeutic correction. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 117 (5): 13-50.
18. The Human Microbiome Project consortium. Structure, function and diversity of the healthy microbiome. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-214.
19. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypert*, 2012, 21: 587-592.
20. Средства для коррекции дисбиоза: функциональное питание. Под ред. А.Н. Суворова. СПб., 2015. 15 с. / Preparations for correcting dysbiosis: functional nutrition. Ed. by Suvorov AN. SPb., 2015. 15 p.
21. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Загородникова К.А., Полякова В.В., Аলেখина Г.Г., Барилко М.С. Пат. 2646467 РФ МПК А61К 35/66, А61Р 13/12. Способ лечения больных хронической болезнью почек С3-С5 на диализном этапе, исключающая пиелонефриты, мочекаменную болезнь. №2017113189. Заявл. 17.04.2017. Опубл. 5.03.2018. Бюл. №7. 18 с. / Radchenko VG, Seliverstov PV, Zagorodnikova KA, Polyakova VV, Alekhina GG, Barilko MS. Pat. 2646467 RF IPC A61K 35/66, A61P 13/12. The method of treatment of patients with chronic kidney disease C3-C5 at the pre-dialysis stage, excluding pyelonephritis, urolithiasis. No. 2017113189. Stated 04/17/2017. Published. 03/5/2018. Bul. No. 7. 18 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барилко Марина Сергеевна – врач-терапевт ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Радченко Валерий Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Мурзина Алла Александровна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России