

**ნაწლავური მიკროფლორის მნიშვნელობა თირკმლის ქრონიკული დაავადებით და
ჰემოდიალიზზე მყოფი ავადმყოფების სიცოცხლის ხარისხზე
ა.შამანაძე, ი.ჭოხონელიძე, თ.ყანდაშვილი, დ.გორდელაძე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
შინაგან დაავადებათა დეპარტამენტი # 3**

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) წარმოადგენს მსოფლიო მასშტაბის პრობლემას. ყოველწლიურად დაავადების სიხშირე 8 %-ით იზრდება. 1990 წლიდან 135%-ით არის გაზრდილი თირკმლის ქრონიკულ დაავადებებთან ასოცირებული სიკვდილიანობა. 2013 წლის მონაცემებით აშშ-ში თირკმლის ქრონიკული დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილიანობას მე-9 ადგილი ეკავა და უსწრებდა ისეთ დაავადებებს, როგორებიც არის მკერდისა და პროსტატის სიმსივნე. 122 ქვეყნის მონაცემების შესწავლით დადგენილია, რომ თქდ-ით დაავადებული პაციენტების 80% ცხოვრობს ჩრდილოეთ ამერიკაში, ევროპასა და იაპონიაში (12). 2014 წელს, ოფიციალური მონაცემებით, საქართველოში თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიაზე 1 მილიონ მოსახლეზე საშუალოდ 200 ახალი შემთხვევა დარეგისტრირდა, ხოლო 2016 წლისთვის ეს მონაცემი 210-მდე გაიზარდა. პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 58,4 წელი. 2016 წლის მონაცემებით თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიაზე იმყოფებოდა 2680 ადამიანი, რაც 1 მილიონ მოსახლეზე საშუალოდ 728-ს შეადგენს (1).

თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას უწოდებენ თირკმლის პროგრესირებად და შეუქცევად დაზიანებას, ან მისი ფუნქციის დაქვეითებას 3 თვის ან მეტი დროის განმავლობაში. ამ დროს ირლვევა არა მარტო თირკმლის ექსკრეტორული ფუნქცია, არამედ ჰემატოპოეზური და მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობა [7]. დაავადების ფართომასშტაბიანი გავრცელების მიუხედავად თქდ ხშირად რჩება არადიაგნოსტირებული, ან მისი დიაგნოსტირება ხდება ძალიან გვიან. დაავადების საწყის სტადიაზე პაციენტებს ჩვეულებრივ არ აღენიშნებათ რაიმე ჩივილი და დაავადების დიაგნოსტირება შესაძლებელია მხოლოდ სისხლისა და შარდის ლაბორატორიული გამოკვლევით.

თქდ შესაძლოა განუვითარდეს ყველა რასისა და ასაკის ადამიანს, თუმცა აფრო-ამერიკელებსა და ესპანელებში, ისევე, როგორც ქალებში, დაავადების რისკი უფრო მაღალია. ასაკის მატებასთან ერთად დაავადების განვითარების რისკიც იზრდება. 65-74 წლის ასაკის მოსახლეობაში 5-დან 1 მამაკაცს, და 4-დან 1 ქალს აღენიშნება თირკმლის პრობლემები. 75 წელზე მეტი ასაკის ადამიანების თითქმის ნახევარს სხვადასხვა ხარისხით აღენიშნება თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება, თუმცა მათ უმეტესობას არა აქვს თირკმლის დაავადება და თირკმელშიც მხოლოდ ასაკობრივი ცვლილებები ვითარდება. რაც უფრო ასაკოვანია ადამიანი, მით მეტია თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარების რისკი, რასაც აუცილებლად უნდა მიექცეს სათანადო ყურადღება, რადგან თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობამდე დაავადების პროგრესირება მიმდინარეობს ფარულად და საბოლოოდ აუცილებლად საჭიროებს დიალიზს ან თირკმლის ტრანსპლანტაციას. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ

თირკმლის ქრონიკული დაავადება კარდიოვასკულური დაავადებებისა და ინსულტის განვითარების ერთ-ერთი რისკ ფაქტორია [3].

თირკმლის ქრონიკული დაავადება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ცხოვრების ხარისხზე. დაავადების გართულებების შემცირების და პაციენტის ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით კვლევები ტარდება მრავალი მიმართულებით, თქვდ პროგრესირების პრევენციული მიმართულებებიდან ერთერთია პაციენტთა ნაწლავური ფლორის შესწავლა დაავადების მიმდინარეობაზე მისი ზეგავლენის გამოკვლევის მიზნით.

ადამიანის ნაწლავში ბინადრობს 100 ტრილიონზე მეტი მიკრობი. ნაწლავის მიკროფლორა, ძირითადად, 2 ტიპის ბაქტერიებით – *Fermicutes* და *Bacteroidetes* არის წარმოდგენილი (8; 9; 14). ნაწლავში არსებული ბაქტერიების უმეტესობა ანაერობია. ნაწლავის დისტალური ნაწილი საუკეთესო გარემოს წარმოადგენს ბაქტერიების ზრდისთვის. ნაწლავის მიკროფლორა, ძირითადად, სტაბილურია და აქვს ადაპტაციური ცვლილებების ძლიერი უნარი, გარკვეულ როლს ასრულებს ურემიული ტოქსინების მეტაბოლიზმში, რომელთა აკუმულაცია ხელს უწყობს თირკმლის ქრონიკული დაავადების პროგრესირებას. თქვდ დროს არსებული დისბაქტერიოზი აძლიერებს ზოგიერთი ურემიული ტოქსინისა და ანთებითი მედიატორის წარმოქმნას. გეგამოდინარე აქედან, ნაწლავის მიკლოფლორის შესწავლა და შემდგომი მართვა მნიშვნელოვნად შეცვლის ურემიული ტოქსინების დონეს ორგანიზმში და გააუმჯობესებს თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე, მათ შორის, დიალიზზე მყოფი პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს.

თქვდ მკურნალობის შედეგი დიდად არის დამოკიდებული ნაწლავის ფლორის შემადგენლობაზე. ზოგიერთ ნაწლავურ ბაქტერიას შეუძლია ურემიული ტოქსინების სინთეზი. თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიით ვერ ხერხდება ურემიული ტოქსინების სრული კლირენსი, ამიტომ ისინი ხელს უწყობენ ანთებითი პროცესის განვითარებას და ზრდიან კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს. ამ ტოქსინების პრეკურსორები წარმოიქმნება ნაწლავებში მიკრობთა მიერ ცილების ფერმენტაციის დროს. ცილებთან შეკავშირებული ურემიული ტოქსინები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებენ ენდოთელიუმზე: ანთებით პროცესზე, ოქსიდაციურ სტრესზე, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნაზე გავლენის, ენდოთელიუმის პროლიფერაციის ინჰიბირების საშუალებით, რაც ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებებისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელს.

ნაწლავის მიკროფლორა დინამიურად თანაცხოვრობს მასპინძელთან და ასრულებს მრავალ ფუნქციას, რის გამოც შესაძლოა იგი ჩავთვალოთ მეტაბოლურად აქტიურ ენდოგენურ ორგანოდ. ნაწლავსა და მიკროფლორას შორის სიმბიოზური ურთიერთობის და ბალანსის შესანარჩუნებლად ნაწლავებში მუდმივად ხდება სხვადასხვა იმუნორეგულატორული მექანიზმების გააქტიურება. ცნობილია, რომ ნაწლავის მიკროფლორა მონაწილეობს იმუნურ ჰომეოსტაზში, გააჩნია სხვადასხვა ინფექციისგან დაცვის უნარი და ეს პროცესი რეგულირდება არა მარტო ადგილობრივი პეიერის ფოლაქების დონეზე, არამედ ექსტრა ინტესტინალური ლიმფური ქსოვილის მიერ [2;15]. მიკროფლორა მონაწილეობს ისეთ პროცესებში, რომელთა შესრულება ორგანიზმს დამოუკიდებლად არ შეუძლია. მაგალითად, მცენარეული პოლისაქარიდების მონელებაში, ზოგიერთი ვიტამინის სინთეზში,

კონიუგირებული ნაღვლის მქავეების ბიოტრანსფორმაციაში და სხვა. პოსტნატალურ პერიოდში ნაწლავში მიკროფლორის ჩამოყალიბება ერთგვარად “ასწავლის” იმუნურ სისტემას და ამცირებს ალერგიულ რეაქციებს საკვებსა და გარემო ფაქტორებზე. თქდ-პაციენტებში ხშირია K-ვიტამინის დეფიციტი. დადგენილია, რომ *B. flagilis*, *Bifidobacteria*, *Clostridium* და *Streptococcus faecalis* მონაწილეობს K-ვიტამინის სინთეზში, რომლის შეწოვა ხდება ნაწლავის ქვედა ნაწილში. K-ვიტამინის დეფიციტის გამო ხშირია ჰემორაგია [14].

თქდ/თტუ (თირკმლის ტერმინალური უკმარისობა) მქონე პაციენტებში ფიქსირდება როგორც აერობული – *Proteobacteria* და *Actinobacteria* ასევე ანაერობული ბაქტერიების – *Fermicutes* კოლონიების ჭარბი ზრდა. თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის მქონე პაციენტებში ჭარბობს ურეაზის წარმომქმნელი მიკროორგანიზმები. ნაწლავური ბარიერის დისფუნქციაში მთავარ ფაქტორს წარმოადგენს შარდოვანა. თქდ დროს დაგროვილი შარდოვანა ადვილად გადადის ნაწლავის სანათურში, სადაც მიკრობების ურეაზის ზეგავლენით ჰიდროლიზდება და წარმოქმნის ამონიუმს. ამონიუმის ჰიდროქსიდი – ზრდის ნაწლავის pH-ს, რასაც მოყვება ლორწოვანის გაღიზიანება და დაზიანება (4; 11). უფრო მეტიც, შარდოვანამ, შესაძლოა, განიცადოს სპონტანური დისოციაცია და წარმოქმნას ციანატები. ციანატებს გააჩნიათ სისხლში კარბამილირებული ცილების კონცენტრაციის გაზრდის უნარი, რომლებიც თავის მხრივ მოიაზრება კარდიოვასკულარული დაავადებების დამოუკიდებელ პრედიქტორებად (2; 3).

ბოლო კვლევების შედეგების მიხედვით თქდ პაციენტებში, განსაკუთრებით კი მათში, ვინც ტერმინალურ სტადიაზე იმყოფება, მომატებულია ბაქტერიები, რომლებსაც აქვთ ურეაზის, ურიკაზის, ინდოლის და p-კრეზოლის წარმომქმნელი ფერმენტები და შემცირებულია ბაქტერიები, რომლებსაც შეუძლია ბუტირატის სინთეზი; ასევე, ვითარდება სისტემური ანთებითი პროცესი [5; 8]. თქდ პაციენტებში ცილის სინთეზის, დაშლისა და ოქსიდაციის პროცესები დარღვეულია, რაც ზრდის მოუნელებელი ცილებისა და, შესაბამისად, პროტეოლიზური ბაქტერიების რაოდენობას ნაწლავში [6].

ურემიულ პაციენტებში ხშირად აღინიშნება ენდოტოქსემია კლინიკურად გამოვლენილი ინფექციის გარეშე და ენდოტოქსინის წყაროს შესაძლოა სწორედ ნაწლავის ფლორა წარმოადგენდეს [13].

თქდ-ით დაავადებულებში, განსაკუთრებით ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, ყაბზობა გაცილებით უფრო ხშირია, ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში (10). ჰემოდიალიზი ზრდის ყაბზობის რისკს რამდენიმე მიზეზის გამო: პროცედურის ჩატარებისას ორგანიზმიდან სითხის გამოდევნა ზრდის ფეკალური მასების სიმკვრივეს, რაც ანელებს ნაწლავის ტრაქტში მათი გადაადგილების სიჩქარეს და, შესაბამისად, ხელს უწყობს ტოქსინების ჭარბი რაოდენობის შეღწევას ნაწლავის ლოეწოვანი გარსის ბარიერში; ყაბზობა, ასევე, ცვლის ნაწლავის ფლორას და იწვევს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების კვებითი შეზღუდვები (ბოჭკოთი ღარიბი საკვები) და მედიკამენტოზური თერაპია ხელს უწყობს დისბაქტერიოზის განვითარებას (16). ჰემოდიალიზისა და ულტრაფილტრაციის კომბინირებულად ჩატარება იწვევს ჰემოდინამიკის სისტემურ რღვევას, რის შედეგადაც ხდება ნაწლავის იშემია და ჰიპოქსია. ეს ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია დიდი მოცულობის

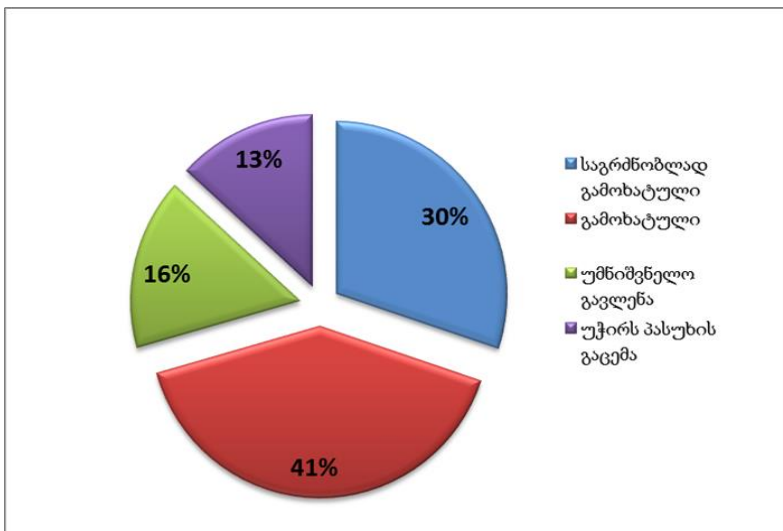
ულტრაფილტრაციის ჩატარების დროს. იშემია ნაწლავის ბარიერის დაზიანებით საგრძნობლად ზრდის მოცირკულარე ენდოტოქსინების კონცენტრაციას სისხლში.

მრავალრიცხოვანი კვლევებით დადგენილია, რომ ურემიული ტოქსინების სინთეზის შემცირებას ყველაზე უკეთ უზრუნველყოფს ბაქტერიების – *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. longum* შემცველი პრობიოტიკები.

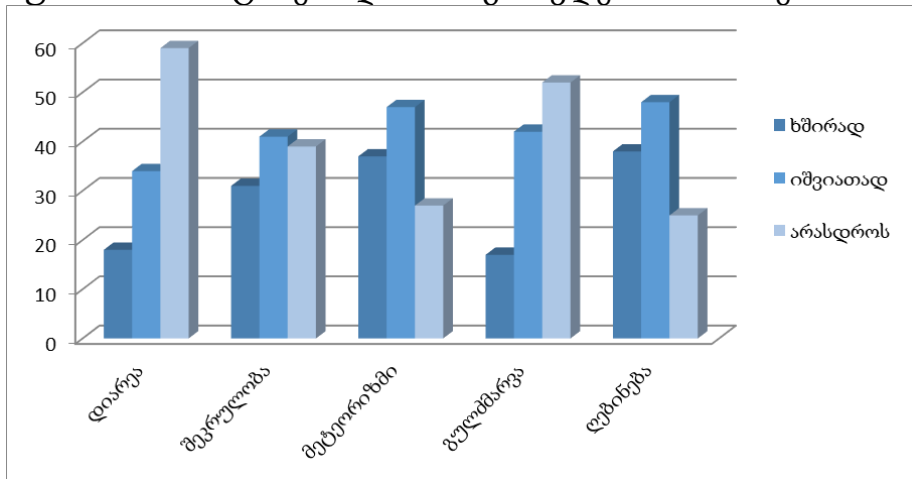
კვლევის საწყის ეტაპზე ჩვენ მიერ შედგენილი კითხვარით გამოკითხული იქნა ჰემოდიალიზზე მყოფი ერთი სადიალიზო ცენტრის 147 პაციენტი (18-და 75 წლამდე ასაკის 78 ქალი და 69 მამაკაცი). ამ პაციენტებს კვირაში სამჯერ უტარდებათ ჰემოდიალიზის 4-5 საათიანი სესიონი. პირველ სურათზე ნაჩვენებია, თუ როგორ გავლენას ახდენს გასტროინტესტინალური ჩივილები ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე. მონაცემები ცხადყოფენ აღნიშნული ჩივილების უარყოფით ზემოქმედებაზე. ასევე შევისწავლეთ ამ პაციენტებში დისბაქტერიოზთან დაკავშირებული სხვადასხვა სიმპტომების გამოვლინების სიხშირე. გამოხატული გასტროინტესტინალური ჩივილების მქონე პაციენტების კოპროლოგიურმა ანალიზმა დაადასტურა პირდაპირი კორელაცია დისბაქტერიოზის ლაბორატორიულ მონაცემებსა და კლინიკურ გამოვლინებებს შორის (სურათი 2).

ჰემოდიალიზზე მყოფი თქვენი პაციენტები საჭიროებენ ნაწლავის მიკროფლორის აღდგენას, რადგან ნაწლავის ფლორის შემადგენლობაზეა დამოკიდებული თირკმლის ქრონიკული დაავადების მკურნალობის ეფექტურობა. ზოგიერთ ნაწლავურ ბაქტერიას შეუძლია ურემიული ტოქსინების სინთეზი, რომლებიც ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში მცირე რაოდენობით გადადის სისხლში და გამოიყოფა თირკმლებით. თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიით ვერ ხერხდება ურემიული ტოქსინების სრული კლირენსი, რის გამოც იქმნება ანთებითი პროცესის განვითარების პირობები და იზრდება კარდიოვასკულური დაავადებების რისკი.

სურათი 1. გასტროინტესტინალური ჩივილების გავლენა ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე



სურათი 2. სიმპტომები და მათი გამოვლენის სიხშირე



ლიტერატურა:

1. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს სსიპ სოციალური მომსახურების სააგენტოს ჯანმრთელობის ჰემოდალიზით უზრუნველყოფის სახელმწიფო პროგრამის 2016 წლის მონაცემები.
2. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. Alice Sabatino, Giuseppe Golisti, Irene Brusasco, Aderville Cabassi, Santo Morabito and Enrico Fiaccadori.
3. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention Ron T Gansevoort, Ricardo Correa-Rotter, Brenda R Hemmelgarn, Tazeen H Jafar, Hiddo J Lambers Heerspink, Johannes F Mann, Kunihiro Matsushita, Chi Pang Wen. THE Lancet p339-352 July 2013
4. Chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora. Kidney Int 2013; 83: 308-315
5. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity, Nosratola D. Vaziri. NIH Public Access 2013 aug
6. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation
7. Essentials of clinical nephrology, 2015.
8. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. // Denise Mafra and Denis Fouque. Clinical Kidney Journal 2015 may
9. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 489: 242–249, 2012
10. Intestinal Barrier Disturbances in Haemodialysis Patients: Mechanisms, Consequences, and Therapeutic Options. BioMed Research International Volume 2017 (2016), Article ID 5765417,
11. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? Ritz E. 13th International Conference on Dialysis: Advances in Chronic Kidney Disease 2011
12. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli .
13. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. Wei Ling Lau, Kamyar Kalantar-Zadeh, Nosratola D. Vaziri. Nephron Clinical practice NCBI, 2015

14. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. Ali Ramezani, Dominic S. Raj. Journal of the American Society of Nephrology 2014
15. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. Journal of Nephrology and Therapeutics June 2013,
16. The Kidney-Gut Axis: Implications for Nutrition Care. Journal of Renal Nutrition 2015 Sept

**ნაწლავური მიკროფლორის მნიშვნელობა თირკმლის ქრონიკული დაავადებით და
ჰემოდიალიზზე მყოფი ავადმყოფების სიცოცხლის ხარისხზე
ა.შამანაძე, ი.ჭოხონელიძე, თ.ყანდაშვილი, დ.გორდელაძე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი თბილისი, საქართველო**

თირკმელების ქრონიკული დაავადება (თქდ) გლობალური პრობლემაა. ნაწლავის მიკროფლორა იცვლება თირკმელების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში და არის ჰემოდიალიზის პაციენტებში ანთების ერთ – ერთი წყარო. ჩვენს მიერ შედგენილი კითხვარით გამოკითხული იქნა ჰემოდიალიზზე მყოფი ერთი სადიალიზო ცენტრის 147 პაციენტი (18-და 75 წლამდე ასაკის 78 ქალი და 69 მამაკაცი) მათი გასტროინტესტინალური ჩივილების და ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად. ამ პაციენტებს კვირაში სამჯერ უტარდებოდათ ჰემოდიალიზის 4-5 საათიანი სეანსი. ჩატარებულმა კოპროლოგიურმა გამოკვლევამ გამოავლინა პირდაპირი კორელაცია დისბაქტერიოზის ლაბორატორიულ მონაცემებსა და კლინიკურ გამოვლინებებს შორის. მიღებული მონაცემების საფუძველზე დადასტურდა, რომ ჰემოდიალიზზე მყოფი თქდ პაციენტების ნაწლავის მიკროფლორა მოითხოვს ადდგენით მკურნალობას, რადგანაც თირკმლის ქრონიკული დაავადების მკურნალობის ეფექტურობა დიდად არის დამოკიდებული ნაწლავის ფლორის შემადგენლობაზე.

Impact of Intestinal Microbiota on Quality of Life (QoL) of Hemodialysis Patients

A. Shamanadze; T. Kandashvili; I. Tchokhonelidze; D. Gordeladze

Tbilisi State Medical University Tbilisi, Georgia.

Chronic kidney disease is a global problem. Increasing evidence suggests that interstitial microflora is altered in patients with Chronic Kidney Disease (CKD). The gut microbiome is a key driver of chronic inflammation. Many of uremic retention solutes are produced by dysbiotic intestinal microflora that may have a great impact on survival of the CKD patients.

Our sample study consisted of 147 patients (78 female, 69 male age 18-75) undergoing hemodialysis in one dialysis center. Data were collected by the completion of a specially designed questionnaire. Patients received hemodialysis therapy for 4-5 hours sessions, three times weekly using polysulfone dialyzers. It was revealed significant alteration of the colonic bacterial flora in hemodialysis patients, with the excess of the uremic toxin producing bacteria. Also, there was strict correlation between gut dysbiosis and HD patient's QoL.