

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119>

Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта

Фирсова Л. А., Гурова М. М., Завьялова А. Н.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия

Для цитирования: Фирсова Л. А., Гурова М. М., Завьялова А. Н. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 110–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119

✉ Для переписки:

**Фирсова
Людмила Алексеевна**
ludmila.firsova@list.ru

Фирсова Людмила Алексеевна, студентка 4 курса Педиатрического факультета

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Завьялова Анна Никитична, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач диетолог Клиники

Резюме

В современном мире пациент все чаще имеет коморбидную патологию. Сочетание у одного больного двух и/или более хронических состояний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени отягощают течение каждого отдельного заболевания. Заболевания почек часто ассоциированы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной системы, имеют в основе единые иммунологические особенности этиологии и патогенеза. Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей сопровождается необходимостью коррекции образа жизни с первых стадий болезни, осуществление контроля над физическим развитием ребенка. В процессе усугубления патологии, при стадии ХБП С4-С5 происходит нарушение гомеостаза, увеличивается концентрация токсических веществ в крови, наблюдаются изменения со стороны других органов и систем, в частности, со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Мочевыделительная система и желудочно-кишечный тракт имеют общий план строения, функционирования и регуляции, что обуславливает общие механизмы этиологии и патогенеза. Наблюдается прямая корреляция между стадией ХБП и степенью поражения органов гастроинтестинальной системы. В данной статье рассмотрены патофизиологические механизмы поражения органов пищеварения на продвинутых стадиях ХБП С4-С5. Особое внимание уделено изменениям микробиоты желудочно-кишечного тракта, поскольку она в свою очередь влияет на течение системного воспаления, что является отягощающим фактором течения ХБП и может определять скорость прогрессирования заболевания. Акцент сделан на вовлечение гастроинтестинальной системы в той или иной степени у каждого ребенка с ХБП С4-С5.

Ключевые слова: Дети; Хроническая Болезнь Почек; Коморбидность. Поражение Органов Пищеварения; Микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119>



Chronic kidney disease and comorbid diseases of gastrointestinal tract

L. A. Firsova, M. M. Gurova, A. N. Zavyalova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

For citation: Firsova L. A., Gurova M. M., Zavyalova A. N. Chronic kidney disease and comorbid diseases of gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 110–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119

Liudmila A. Firsova, 4th year student at the Pediatric faculty; ORCID: 0000-0001-5024-1417

Margarita M. Gurova, MD, PhD, Professor at the department of Propedeutics of Childhood Diseases; ORCID: 0000-0002-2666-4759

Anna N. Zavyalova, MD, PhD, associate professor at the department of Propedeutics of Childhood Diseases, associate professor at the department of general medical practice, dietitian at the Clinic; ORCID: 0000-0002-9532-9698

✉ *Corresponding author:*

Liudmila A. Firsova
ludmila.firsova@list.ru

Summary

Nowadays the patient more often has a comorbid pathology. The combinations of two or more chronic diseases, which are either pathologically interlaced or exist simultaneously, may worsen the case of each individual disease. Kidney diseases are often associated with gastrointestinal disorders, cardiovascular and endocrine diseases, because of the same immunological features of etiology and pathogenesis. Chronic kidney disease (CKD) requires correction of lifestyle and implementation of control over the physical development in children from the first stages of the disease. CKD C4-C5 leads to unbalance in homeostasis and to increased level of toxic substances in blood, that is why doctors can see changes in different organs and systems especially in gastrointestinal tract. The urinary system and the gastrointestinal tract have a common plan of structure, functioning and regulation. It determines the general mechanisms of etiology and pathogenesis. There is a direct correlation between the stage of CKD and the damage level of the gastrointestinal system. This article covers the pathophysiological mechanisms of digestive system damage in advanced stages of CKD. Special attention is paid to changes in microbiota of the gastrointestinal tract. In turn, it affects to systemic inflammation, which is an aggravating factor in course of the CKD and its progression. The emphasis is made on involvement of the gastrointestinal tract in varying degrees in children with CKD C4-C5.

Keywords: Children; Chronic Kidney Disease; Comorbidity; Gastrointestinal Disorders; Microbiota

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Коморбидность – актуальнейшая проблема современной медицины. Коморбидные болезни отягощают течение каждого отдельного заболевания [6]. Заболевания почек, в особенности продвинутых стадий, часто ассоциированы с заболеваниями органов пищеварения, эндокринных желез, сердечно-сосудистой системы и т.д. [5, 7, 20, 21, 23, 73]; имеют в основе единые иммунологические особенности этиологии и патогенеза патологического процесса [4, 13, 15, 18, 24].

Хроническая болезнь почек (ХБП) – заболевание, при котором наблюдается снижение функции почек или их повреждение более трех месяцев [2, 38, 64]. Для диагностики заболевания предлагаются различные почечные биомаркеры [19, 22]. ХБП подразделяется на 5 стадий, однако особый интерес представляют стадии С4-С5, характеризующиеся выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и значительным изменениям гомеостатической функции, что неизбежно приводит к заместительной почечной терапии (ЗПТ) и/или пересадке органа.

В последние годы число детей, находящихся на ЗПТ растет и достигает 9 человек на миллион населения возраста 4–19 лет [27], а ежегодный уровень смертности от ХБП составляет примерно один миллион случаев во всем мире [37]. Необходимо обращать особое внимание на ХБП начальных стадий у детей, ведь их число в 50 раз больше, чем детей с хронической почечной недостаточностью [26], а раннее начало патогенетической и нефропротективной терапии значительно увеличивает вероятность благоприятного прогноза. Наличие ХБП продвинутых стадий влечет за собой тяжело корректируемые изменения во всем организме: анемию, артериальную гипертензию, нарушение роста и развития, снижение числа функционирующих нефронов и др. [25, 30, 31, 35, 39, 48, 49]. Современные авторы акцентируют внимание на взаимосвязи патологических процессов при ХБП с состоянием органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его микробиоты [33, 43]. ХБП влияет на функцию гастроинтестинальной системы и приводит к многочисленным адаптивным

и неадаптивным реакциям [50]. Замечено, что при наличии поражений со стороны органов мочевой системы гастроинтестинальная патология наблюдается у 70% больных, а при ХБП С4-С5 изменения

со стороны органов ЖКТ в разной форме наблюдаются у 100% детей. В целом у детей с манифестными формами почечной патологии поражение ЖКТ определяется в 40–100% случаев [3].

Основная часть

ЖКТ и мочевыделительная система имеют общий план строения, функционирования и регуляции, что обуславливает общие принципы развития патологического процесса [2]. Органы ЖКТ начинают участвовать в компенсации нарушений азотистого и электролитного обменов при хронической уремии еще до развития гиперазотемии. Степень вовлечения и тяжесть нарушений ЖКТ имеет прямую корреляцию со степенью ХБП: чем ярче выражено снижение СКФ, тем обширнее поражение органов, при этом правило работает и в обратную сторону – изменения со стороны гастроинтестинальной системы ускоряют прогрессирование ХБП [2]. Для поражения ЖКТ при ХБП характерно медленное развитие симптомов, выявление нарушений при инструментальных и лабораторных исследованиях. Помимо этого, происходит изменение пептидэргической регуляции гастроинтестинальных и системных функций, а также изменение кишечного микробиома [33, 42, 38]. В патологический процесс вовлекается весь ЖКТ.

Поражение верхних отделов ЖКТ. Один из путей выведения продуктов азотистого обмена – их элиминация через слюнные железы. На фоне гиперазотемии увеличивается концентрация азотсодержащих веществ в слюне, что влечет за собой снижение защитных свойств слизистой оболочки ротовой полости. Пациент может отмечать сухость во рту, потерю вкуса и стойкое отвращение к мясной пище [32]. При длительном течении ХБП может развиться стоматит и паротит.

У пациентов с ХБП отмечаются изменения и со стороны желудка [1, 28, 32, 40]. Уремическая гастропатия развивается в несколько стадий. При гиперазотемии наблюдается повышенная экскреция азотистых продуктов в полость желудка, на этом фоне увеличивается образование аммиака, и как следствие повышается рН желудочного содержимого. Повышение кислотности провоцирует еще большую стимуляцию кислотообразования и увеличение продукции гастрина G-клетками, в результате чего происходит гиперплазия обкладочных клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ). Прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений СОЖ продолжается, с течением времени развивается атрофия на фоне минимальных воспалительных изменений. Концентрация аммиака в просвете желудка растет и нейтрализует соляную кислоту, снижается рН желудочного содержимого. Снижение кислотности обуславливается гипокальциемией и приводит к снижению чувствительности обкладочных клеток к любым стимуляторам, включая гастрин [40, 53]. Уремическая гастропатия может проявляться умеренно выраженным болевым синдромом, частым выявлением эрозивно-язвенных поражений гастродуоденального сегмента [1, 40,

59], а также склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям [17]. Liang СС и соавторы установили за десятилетний период, что частота язвенной болезни (ЯБ) была в 10–12 раз выше у пациентов с ХБП, чем у пациентов без нее, в то же время риск ЯБ, скорректированный с учетом всех потенциальных осложнений, был значительно выше у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе. При этом вероятность развития ЯБ увеличивалась вместе с возрастом пациентов [51]. У 45% детей встречается поражение верхних отделов пищеварительного тракта, ЯБ у 1–18% и эрозивный гастродуоденит у 34% больных [17, 26]. При присоединении *H. pylori* (НР) гастропатия может прогрессировать до гастропареза [31, 46, 55]. Увеличивается уровень гастроинтестинальных гормонов: гастрина, холецистокинина, желудочного ингибиторного пептида. Это приводит к снижению моторной функции желудка и как следствие к диспептическим явлениям: тошноте, раннему насыщению, тяжести в эпигастральной области и симптомам гастро-эзофагиальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1, 40]. Хеликобактерная инфекция характеризуется высокой частотой (65,9–76,2%) выявления с преобладанием слабой и средней степеней микробной контаминации СОЖ.

Японский ученый Н Tokushima проводил исследования, связанные с выявлением степени инфицированности пациентов с ХПН, находящихся на диализе, бактерией НР и обнаружил, что НР наблюдался у 53,5% диализной группы и в 64,0% контрольной группы. Поражения желудка двенадцатиперстной кишки при НР-инфекции у пациентов, находившиеся на диализе, включали атрофический гастрит, поверхностный гастрит, эрозивный гастрит и язву желудка. В группе диализа концентрация аммиака в желудочном соке была выше у пациентов с НР, чем у пациентов без него ($p < 0,001$) [58]. НР ассоциируется с высокой частотой активного антрального гастрита, эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки и кровотечений. Niikuga R и соавторы пришли к выводу, что риск желудочно-кишечных кровотечений увеличивается со стартом гемодиализа, который в данном случае является фактором риска (рис. 1) [54].

В то же время Boyle JM и Johnston В. провели исследования и определили, что поражения СОЖ, по крайней мере частично из-за применения ультрачистых препаратов, являются наиболее частой причиной значительного острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ХПН [56].

Поражение нижних отделов ЖКТ. В тонкой кишке снижается активность кишечных ферментов, возникают воспалительные процессы и атрофия слизистой оболочки, что приводит к стеаторее,

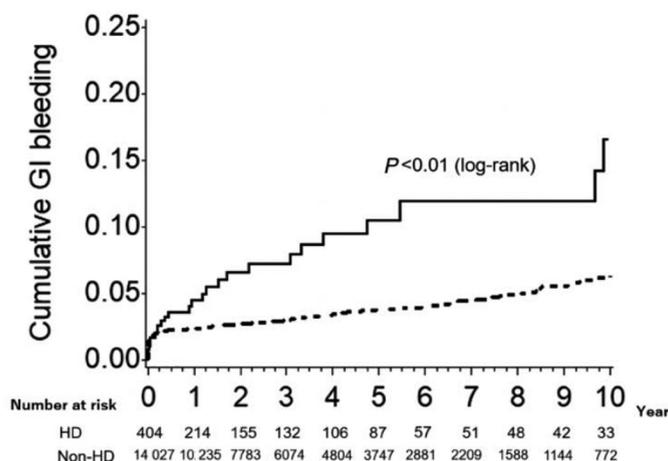


Рисунок 1.
Частота желудочно-кишечных кровотечений.

Figure 1.
Cumulative incidence of gastrointestinal bleeding.

дисбиотическим изменениям, а также к нарушению всасывания микро- и макронутриентов.

Толстая кишка играет важную роль в управлении азотистыми отходами, электролитами и минеральным балансом при заболеваниях почек. На долю кишечной экскреции приходится примерно одна треть общего клиренса мочевой кислоты в организме, в то время как на долю почечной экскреции приходится еще две трети [34]. Потеря функции почек приводит к структурно-функциональным изменениям

кишечного барьера, способствующим развитию синдрома уремии [33,34]. Для толстой кишки характерны дивертикулезы, эрозивно-язвенный энтероколит, кишечные кровотечения, а также уремический псевдоперитонит с характерным отсутствием гипертермии и сдвига лейкоцитарной формулы. У пациентов с ХБП необходимо учитывать дисрегуляцию транспортеров лекарственных средств [46], поскольку фармакокинетика лекарств пациентов потенциально может быть изменена.

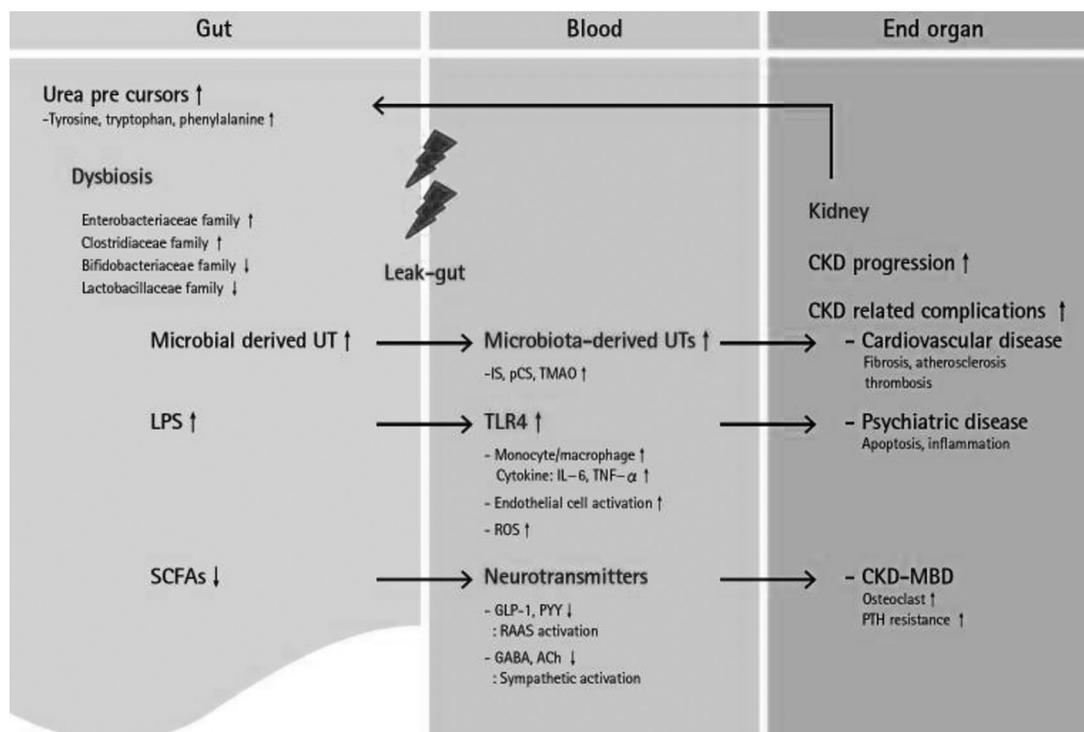


Рисунок 2.
Взаимное взаимодействие между дисбактериозом кишечника и ХБП.

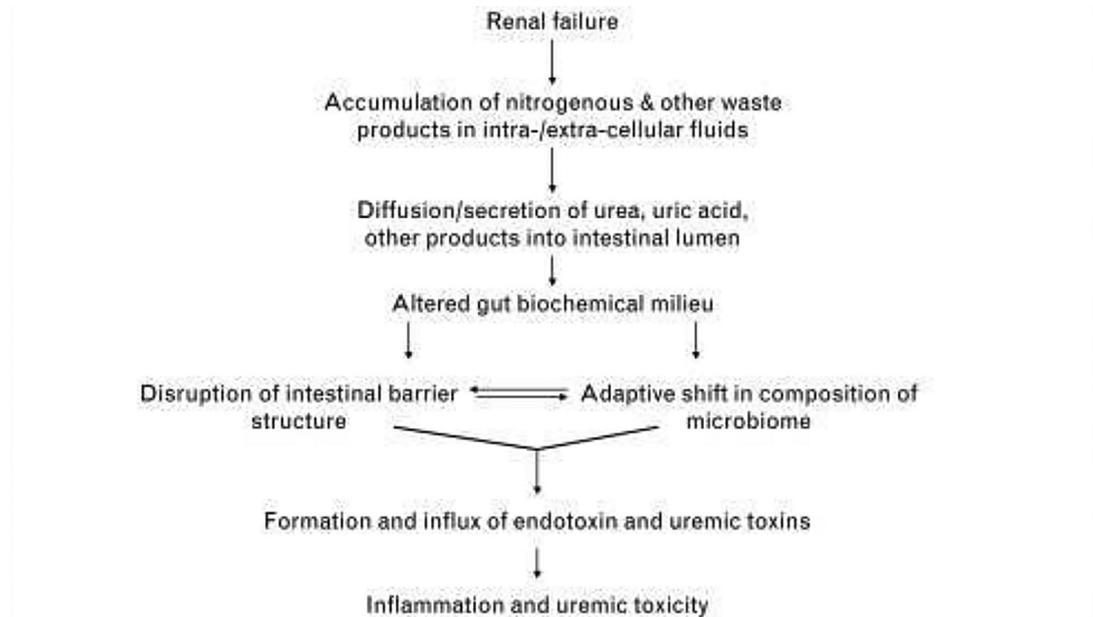
Figure 2.
The reciprocal interaction between gut dysbiosis and CKD.

UT, уремиический токсин; LPS, липополисахарид; SCFA, короткоцепочечная свободная жирная кислота; IS, индоксилсульфат; pCS, п-крезилсульфат; TMAO, N-оксид триметиламина; TLR4, toll-подобный рецептор-4; IL-6, интерлейкин-6; TNF-α, фактор некроза опухоли-α; АФК, активные формы кислорода; GLP-1, глюкагоноподобный пептид 1; PYY, пептид YY; RAAS, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ГАМК, гамма-аминомасляная кислота; АХ, ацетилхолин; ХБП, хроническая болезнь почек; МБД, нарушение минерального состава костей; ПТГ, паратиреоидный гормон.

UT, uremic toxin; LPS, lipopolysaccharide; SCFA, short-chain free fatty acid; IS, indoxyl sulfate; pCS, p-cresyl sulfate; TMAO, trimethylamine N-oxide; TLR4, toll-like receptor-4; IL-6, interleukin-6; TNF-α, tumor necrosis factor-α; ROS, reactive oxygen species; GLP-1, glucagon-like peptide 1; PYY, peptide YY; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; GABA, gamma aminobutyric acid; ACh, acetylcholine; CKD, chronic kidney disease; MBD, mineral bone disorder; PTH, parathyroid hormone [68].

Рисунок 3.
Эффект уремии на кишечный барьер и микробиоту, а также роль уремии в системном воспалении.

Figure 3.
Effects of uremia on the intestinal epithelial barrier and microbiome & their link to systemic inflammation [43].



Кишечная микробиота

К сожалению, до сих пор существует нехватка достаточных знаний о микробиоме кишечника и связанных с ним метаболитах, влияющих на прогрессирование ХБП, отчасти из-за крайне ограниченных исследований [60]. Сегодня дисбиоз кишечника рассматривается как новый фактор риска прогрессирования ХБП и ее осложнений (рис. 2) [9, 12]. Хорошо известно, что здоровая, сбалансированная микробиота толстой кишки в основном состоит из сахаролитических бактерий (т.е. бактерий, ферментирующих углеводы) [60, 75, 79]. Однако при уремии у пациентов наблюдается увеличение специфических родов и видов аэробных и анаэробных кишечных бактерий по сравнению со здоровыми людьми (рис. 3) [36, 42, 67, 68, 69, 52].

Высокая концентрация мочевины влечет за собой увеличение числа бактерий, продуцирующих уреазу, уриказу, индол и п-крезолобразующие ферменты. В просвете кишки происходит преобразование

мочевины с образованием гидроксида аммония, вследствие чего повышается кислотность кишечного сока, увеличивается концентрация щавелевой и мочевой кислоты, в результате меняется микробиом [36, 45] (рис. 4) и возникают воспалительные процессы слизистой оболочки кишки, что было описано ранее. Изменение состава микробиоты влечет за собой накопление уремических токсинов, таких как индоксил сульфат, Р-крезил-сульфат, амины, аммиак и ремителамин-N-оксид [61, 62, 76, 77, 78]. В то же время увеличивается проницаемость кишечного барьера. Состав кишечной микробиоты и их метаболическая активность влияют на иммунный ответ в подслизистой оболочке главным образом за счет пассивного и активного трансцеллюлярного транспорта растворенных веществ, регулируемого на апикальной мембране эпителиальных клеток [63]. В совокупности это приводит к системной абсорбции уремических токсинов,

Рисунок 4.
Последствия изменения кишечной микробиоты.

Figure 4.
Consequences of altered gut microbiota.

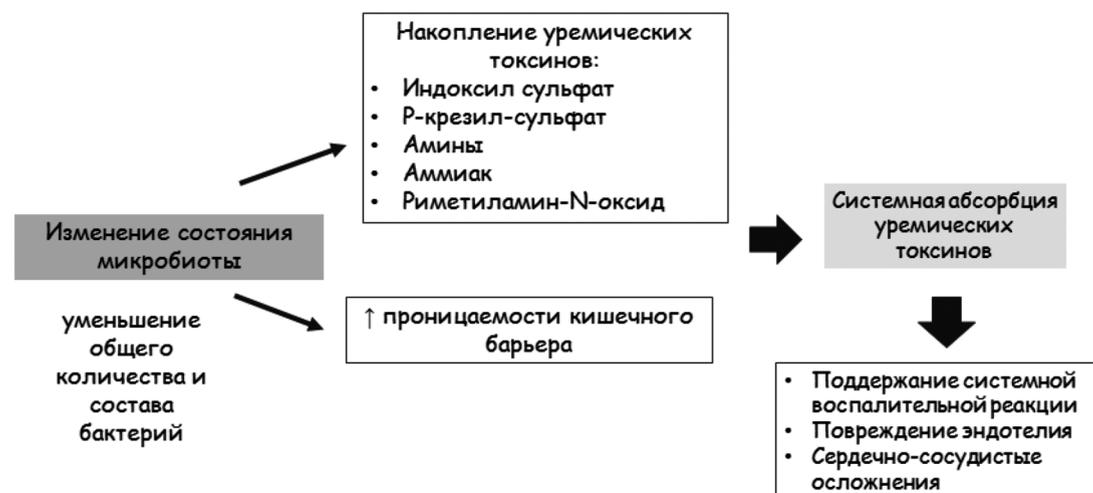




Рисунок 5. Влияние дисбактериоза кишечника на нейроэндокринные пути при ХБП.

Figure 5. Influence of intestinal dysbiosis on neuroendocrine pathways in CKD.

на фоне чего происходит поддержание системной воспалительной реакции, большее повреждение эндотелия и поражение сердечно-сосудистой системы [14]. Увеличивается число бактерий семейств Enterobacteriaceae (Enterobacter, Klebsiella, Escherichia), Enterococcaceae и вида Clostridium perfringens при этом уменьшается содержание бактерий семейств Bifidobacteriaceae, Lactobacillaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae. Наблюдается значительное снижение субпопуляций Roseburia и Faecalibacterium prausnitzii (бутиратпродуцирующие виды) [14, 29, 36, 46].

Поскольку при ХБП наблюдается изменение микробиоты кишечника и дисфункция его барьера, в кровоток проникают эндотоксины и пептидогликан бактерий [66]. Изменяется метаболизм триптофана, вследствие чего увеличивается концентрация люминального серотонина. Из-за снижения продукции микробных SCFAs снижается активация блуждающего нерва и уменьшаются холинергические противовоспалительные эффекты. В результате происходит активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) и обострение хронического воспаления в почечной ткани и изменение гомеостаза натрия и артериального давления, что неизбежно влечет прогрессирование ХБП [44]. Помимо этого, локально бактерии

вырабатывают нейротрансмиттеры и нейроактивные соединения, что приводит к изменению гомеостаза натрия и артериального давления. Эти изменения влекут за собой прогрессирование ХБП (рис. 5) [8, 36, 41].

Гастроинтестинальные проявления являются одной из причин развития нутриционной недостаточности у детей с ХБП, что требует особых подходов к диетической коррекции [10, 11, 16]. С другой стороны, диета с ограниченным количеством клетчатки, а также некоторые лекарства (например, фосфатные связующие, добавки железа, антибиотики) дополнительно способствуют изменениям в составе микробиоты кишечника у пациентов с ХБП [70]. Некоторые авторы предлагают использовать средиземноморскую диету, характеризующуюся благоприятным соотношением белков и углеводов для микробиоты кишечника, поскольку она в основном состоит из цельного зерна, орехов, фруктов и овощей, при умеренном потреблении рыбы и молочных продуктов и низким потреблении красного мяса. Хотя этот режим питания не снижал выработку уремического токсина у пациентов с ХБП, он смог увеличить содержание здоровых компонентов микробиоты кишечника и выработку SCFA у здоровых субъектов [71, 72, 80].

Поражение других органов

Тяжелая уремия, сопровождающая ХБП С4-С5, оказывает чрезвычайно серьезное влияние на поджелудочную железу. На фоне изменения биохимического состава крови развивается хронический токсический панкреатит, к проявлениям которого относят опоясывающие боли в животе, повышенное газообразование и гипермилаземия. В завершении развивается хроническая панкреатическая недостаточность, серьезно снижающая качество жизни ребенка [34]. На фоне уремии поражаются структуры печени. Первоначально возникает

токсический гепатит, а затем и хроническая печеночная недостаточность. Наблюдается прогрессирующая гипопротейнемия и гипобилирубинемия, усиление синтеза меланина и урохромов, и снижение их экскреции, помимо этого увеличивается образование триглицеридов. У таких пациентов цвет кожи приобретает желто-коричневый цвет с пепельным оттенком. Нарушается моторная функция желчевыводящих путей и изменяется состав желчи (снижается концентрация жирных кислот) [34].

Заключение

У больных с ХБП продвинутых стадий отмечаются разнообразные заболевания органов ЖКТ. При этом наблюдается прямая корреляция между стадией ХБП и степенью поражения органов гастроинтестинальной системы. В группу риска патологии ЖКТ входят пожилые пациенты и больные, получающие диализную терапию. Стоматиты, уремическая гастропатия, гастропарез, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желудочно-кишечные кровотечения – могут быть вариантами коморбидных состояний при ХБП. Помимо этого, уремические токсины, ЛПВП в виде эндотоксинов, нарушенные кишечные барьеры и иммунная дисрегуляция ответственны за двунаправленный дисбаланс, при котором ХБП предрасполагает к изменению микробных

элементов кишечника, и возникающий в результате дисбиоз кишечника вызывает прогрессирование стадии и осложнения ХБП и, следовательно, эффект попадания в порочный круг с обратной связью. Задачей современного врача-нефролога, терапевта и педиатра является раннее выявление и тщательное наблюдение за пациентами, находящимися в группах риска. Новые исследования предрасполагают менять тактику лечения таких больных и обращать внимание на изменение состава кишечной флоры, стабилизировать ее уже существующими, давно доступными методами: диеты, включающие блюда с высоким содержанием клетчатки, пребиотические, пробиотические и синбиотические добавки, а также адсорбирующие агенты.

Литература | References

1. Abdurakhmanova N. M. Gastropathies in patients with 3–4 stages of chronic kidney disease. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(10):25–28. English, Russian. PMID: 29889367.
Абдурахманова Н. М. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта у больных С 3–4 стадией хронической болезни почек. *ЭиКГ.* 2016. № 10 (134).
2. Belmer S.V., Gasilina T. V. [Comparison of the urinary and digestive systems-morphofunctional and clinical parallels]. *RMJ.* 2003.-N 20.-С.1130–1132 (in Russian)
Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем – морфофункциональные и клинические параллели. *РМЖ.* 2003.-N 20. – С. 1130–1132.
3. Gordienko L.M., Maksimova N. E., Satmukhanbetova G. K., Burkina T. S., Burkina E. S. [Clinical characteristics of combined pathology of the digestive and urinary systems of children]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburg.* 2017;1: 72–73. (in Russian)
Гордиенко Л. М., Максимова Н. Э., Сатмуханбетова Г. К., Буркина Т. С., Буркина Е. С. Клиническая характеристика сочетанной патологии пищеварительной и мочевой систем детского возраста. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017. № 1. С. 72–73.
4. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A. E., Varlamova O. N., Timohina V. I. [Features of lymphocyte differentiation in virus-associated glomerulonephritis in children]. *Sankt-Petersburg – Belye nochi.* 2016. 2016. pp. 38–39. (in Russian)
Гурина О. П., Дементьева Е. А., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Тимохина В. И. Особенности дифференцировки лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике: Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2016. 2016. С. 38–39.
5. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A. E., Varlamova O. N., Stepanova A. A., Blinov G. A. [Immunophenotype of lymphocytes in virus-associated glomerulonephritis in children]. *Sankt-Petersburg – belye nochi.* 2018. 2018. pp. 38–39. (in Russian)
Гурина О. П., Дементьева Е. А., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Степанова А. А., Блинов Г. А. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике:
6. Современная педиатрия. Санкт-Петербург – белые ночи – 2018. Материалы форума. 2018. С. 38–39.
6. Gurova M.M., Novikova V.P [Comorbidity index value in assessing the features of chronic gastroduodenitis in children]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2016; 14(2):74–75. (in Russian)
Гурова М. М., Новикова В. П. Значение индекса коморбидности в оценке особенностей течения хронического гастродуоденита у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2016. Т. 14. № 2. С. 74–75.
7. Gurova M.M., Romanova T. A., Sysoeva N.YA., Rubcova L. V., Grevceva O. M., Ivashchenko E. V., Rubanova L. E. [A case of polycystic disease in the differential diagnosis of diseases with hepatomegaly]. 2016. pp. 279–284. (in Russian)
Гурова М. М., Романова Т. А., Сысоева Н. Я., Рубцова Л. В., Гревцева О. М., Иващенко Е. В., Рубанова Л. Е. Случай поликистозной болезни в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с гепатомегалией. В сборнике: Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике. сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летию юбилею ГБУЗ «Детский санаторий – Реабилитационный центр «Детские Дюны». 2016. С. 279–284.
8. Ermakova I. V. [Modern ideas about the mechanisms of regulation of the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal system]. *Novyye issledovaniya.* 2014. № 4 (41):77–86. (in Russian)
Ермакова И. В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Новые исследования. 2014. № 4 (41): 77–86.
9. Zhiznevskaya I.I., Gurova M.M., Guseva S. P. [Experience of using probiotics in the complex treatment of acute glomerulonephritis in children]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2010, No. 3, pp. 25–26. (in Russian)
Жизневская И. И., Гурова М. М., Гусева С. П. Опыт применения пробиотиков в комплексном лечении острых гломерулонефритов у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2010. № 3. С. 25–26.
10. Ivanov D.O., Novikova V. P., Zav'yalova A.N., et al. [Principles of Nutritional Support for Children with

- Chronic Kidney Disease. Clinical guidelines (draft)]. Sankt-Peterburg, 2020. (in Russian)
- Иванов Д. О., Новикова В. П., Завьялова А. Н., Шаповалова Н. С., Яковлева М. Н., Савенкова Н. Д., Ревнова М. О., Папаян К. А., Лебедев Д. А. Принципы нутритивной поддержки детей с хронической болезнью почек. Клинические рекомендации (проект). Учебно-методическое пособие / Санкт-Петербург, 2020. Сер. Библиотека педиатрического университета
11. Ivanov D.O., Novikova V. P., Zavyalova A. N., et al. [Project. Clinical guidelines. Nutritional Support Principles for Children with Chronic Kidney Disease]. Moscow. 2021. pp. 213–298. (in Russian)
Иванов Д. О., Новикова В. П., Завьялова А. Н., Шаповалова Н. С., Яковлева М. Н., Савенкова Н. Д., Ревнова М. О., Папаян К. А., Лебедев Д. А. Проект. Клинические рекомендации. Принципы нутритивной поддержки у детей с хронической болезнью почек. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 23–25 марта 2021 г. Под общей редакцией Бельмера С. В., Ильенко Л. А. С. 213–298
 12. Karpееva YU.S., Novikova V. P., Havkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B. [Microbiota and Human Diseases: Possibilities of Diet Correction]. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korrekcii. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(5):116–125. (in Russian)
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 5. С. 116–125.
 13. Korin YU.YU., Sorokina L. S., Avrusin I. S. [Changes in immunological blood parameters in patients with ANCA-associated glomerulonephritis]. 2016. 190 P. (in Russian)
Корин Ю. Ю., Сорокина Л. С., Аврусин И. С. Изменения иммунологических показателей крови у больных ANCA-ассоциированным гломерулонефритом. В книге: Студенческая наука – 2016. Материалы форума, посвященного 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А. В. Папаяна. 2016. С. 190.
 14. Lukichev B. G., Rumyantsev A. Sh., Akimenko V. [Intestinal microbiota and chronic kidney disease. message one]. *Nefrologiya*. 2018;22(4):57–73. (in Russian) doi:10.24884/1561–6274–2018–22–4–57–73
Лукичев Б. Г., Румянцев А. Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. сообщение первое. *Нефрология*. 2018;22(4):57–73. doi:10.24884/1561–6274–2018–22–4–57–73
 15. Necheporenko N.V., Savenkova N. D., Kalinina N. M., Gurina O. P., Dement'eva E. A. [Clinical and immunological manifestations of nephrotic syndrome with atopy associated with herpesvirus infection types 1/2, 4, 5 in children]. *Pediatr*. 2016;7(2):211–212. (in Russian)
Нечепоренко Н. В., Савенкова Н. Д., Калинина Н. М., Гурина О. П., Дементьева Е. А. Клинико-иммунологические проявления нефротического синдрома с атопией, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией 1/2, 4, 5-го типов у детей. *Педиатр*. 2016. Т. 7. № 2. С. 211–212.
 16. Shapovalova N.S., Novikova V. P. [Nutritional support for young children before kidney transplantation]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020;5(1):9–26. (in Russian)
Шаповалова Н. С., Новикова В. П. Нутритивная поддержка детей раннего возраста перед трансплантацией почек. *Медицина: теория и практика*. 2020. Т. 5. № 1. С. 9–26.
 17. Ryabov S. I. [Modern approaches to the treatment of patients with chronic renal failure]. *Nefrologiya*. vol. 4, no. 2, 2000, pp. 74–75. (in Russian)
Рябов С. И. Современные подходы к лечению больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология*, vol. 4, no. 2, 2000, pp. 74–75.
 18. Papayan A.V., Ponomareva V. N., Babachenko I. V., Gurina O. P., Timohina V. I., Podosinnikov I. S. [Functional Activity of Polymorphonuclear Leukocytes in Peripheral Blood for Glomerulonephritis in Children]. 1981;26(9):22–26. (in Russian)
Папаян А. В., Пономарева В. Н., Бабаченко И. В., Гурина О. П., Тимохина В. И., Подосинников И. С. Функциональная активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при гломерулонефритах у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1981. Т. 26. № 9. С. 22–26.
 19. Prokop'eva N.E., Novikova V. P. [Modern biomarkers of kidney damage]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018;3(S):29–35 (in Russian)
Прокопьева Н. Э., Новикова В. П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика*. 2018. Т. 3. № 3. С. 29–35.
 20. Smirnova M.M., Savenkova N. D., Tyrtova L. V., Gurina O. P. [Thyroid Status In Children With Hormone Sensitive Nephrotic Syndrome]. *Nefrologiya*. 2011;15(3): 51–55. (in Russian)
Смирнова М. М., Савенкова Н. Д., Тыртова Л. В., Гурина О. П. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. *Нефрология*. 2011. Т. 15. № 3. С. 51–55.
 21. Smirnova M.M., Savenkova N. D., Tyrtova L. V., Gurina O. P. [The frequency of autoimmune thyroiditis in children with various types of glomerulonephritis]. *Pediatr*. 2012;3(3):37–41. (in Russian)
Смирнова М. М., Савенкова Н. Д., Тыртова Л. В., Гурина О. П. Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита. *Педиатр*. 2012. Т. 3. № 3. С. 37–41.
 22. Smirnova N.N., Galkina O. V., Novikova V. P., Prokop'eva N.E. [Modern biomarkers of kidney damage in pediatrics]. *Nefrologiya*. 2019;23(4):112–118. (in Russian)
Смирнова Н. Н., Галкина О. В., Новикова В. П., Прокопьева Н. Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. *Нефрология*. 2019. Т. 23. № 4. С. 112–118.
 23. Smirnova N.N., Kuprienko N. B., Novikova V. P., Havkin A. I. [Iron metabolism and chronic kidney disease]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2020;18(6):27–34. (in Russian)
Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Новикова В. П., Хавкин А. И. Метаболизм железа и хроническая болезнь почек. *Вопросы детской диетологии*. 2020. Т. 18. № 6. С. 27–34.
 24. Stepanova A.A., Savenkova N. D., Novik G. A., Gurina O. P. [The Relationship Between The Manifestations Of Kidney Damage And The Concentration Of The Amyloid Precursor Protein SAA In Blood Serum In Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis]. *Pediatr*. 2012;3(3):42–47. (in Russian)
Степанова А. А., Савенкова Н. Д., Новик Г. А., Гурина О. П. Взаимосвязь проявлений поражения почек и концентрации белка-предшественника ами-

- лоида SAA в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Педиатр*. 2012. Т. 3. № 3. С. 42–47.
25. Firsova L.A., Zavyalova A.N., Lebedev D. A. Physical development of children with chronic kidney disease. *Voprosy diyetologii*. 2020; 10(2): 5–11. (in Russian) doi: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11
Фирсова Л. А., Завьялова А. Н., Лебедев Д. А. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек. *Вопросы диетологии*. 2020; 10(2): 5–11. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11
 26. Benzo J., Matos M., Milanec C., Arminio A., Stempel C. A. Hallazgos endoscópicos del tracto digestivo superior en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal [Endoscopic findings in the upper digestive tract in patients with terminal chronic kidney failure]. *G E N*. 1994;48(1):34–38. PMID: 7926618.
 27. Coresh J., Astor B. C., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1–12. doi:10.1053/ajkd.2003.50007
 28. Harambat J., van Stralen K. J., Kim J. J., et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3):507]. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363–373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1
 29. Iorember F. M. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr*. 2018 Jun 20;6:161. doi: 10.3389/fped.2018.00161
 30. Jiang S., Xie S., Lv D., et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016;109(10):1389–1396. doi:10.1007/s10482-016-0737-y
 31. Kaplan J.M., Sharma N., Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):389. Published 2018 Jan 29. doi:10.3390/ijms19020389
 32. Ketteler, M.; Wanner, C. Chronic kidney disease – Update 2018. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2018, 143, 169–173.
 33. Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A. T., et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):605]. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137–147. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-000
 34. McDonald S.P., Craig J. C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2654–2662. doi:10.1056/NEJMoa031643
 35. Meijers B., Farré R., Dejongh S., Vicario M., Evenepoel P. Intestinal Barrier Function in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2018 Jul 19;10(7):298. doi: 10.3390/toxins10070298
 36. Nelms C.L., Shaw V., Greenbaum L. A., et al. Assessment of nutritional status in children with kidney diseases—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):995–1010. doi:10.1007/s00467-020-04852-5
 37. Jazani N.H., Savoj J., Lustgarten M., Lau W.L., Vaziri N.D. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases*. 2019;7(1):21. Published 2019 Feb 13. doi:10.3390/diseases7010021
 38. Rafeian-Kopaei M., Beigrezaei S., Nasri H., Kafeshani M. Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review. *Int J Prev Med*. 2017;8:105. Published 2017 Dec 13. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_244_17
 39. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 615–623.
 40. Stevens P.E., Levin A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
 41. Strid H., Simren M., Johansson A. C., Svedlund J., Samuelsson O., Björnsson E. S. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Chronic Renal Failure Is Increased and Associated with Impaired Psychological General Well-Being. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002;17: 1434–1439. doi:10.1093/ndt/17.8.1434
 42. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263–275. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388
 43. Vaziri N. D. 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(6):587–592. doi:10.1097/MNH.0b013e328358c8d5
 44. Vaziri N. D., Wong J., Pahl M., et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308–315. doi:10.1038/ki.2012.345
 45. Vaziri N. D., Zhao Y. Y., Pahl M. V. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):737–746. doi:10.1093/ndt/gfv095
 46. Wong J., Piceno Y. M., DeSantis T.Z., Pahl M., Andersen G. L., Vaziri N. D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):230–237. doi:10.1159/000360010
 47. Xu X., Li C., Zhou P., Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol*. 2016;54(12):3151–3155. doi:10.1080/13880209.2016.1195847
 48. Yakovenko E., Anashkin V., Ivanov A. et al. The state of gastro-esophageal mucosa and *Helicobacter pylori* infection in chronic renal insufficiency patients after kidney transplantation. *Helicobacter*. 2005. Vol. 10, pp. 515. (in Russ.)
 49. Zavyalova A. N., Firsova L. A., Popov F., Lebedev D., Novikova V.P. Nutrition Status and Physical Development of Children With Chronic Kidney Disease C3–C5. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020, Vol. 40, pp. 520–521. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.343
 50. Grant C. J., Harrison L. E., Hoad C. L., Marciani L., Gowland P. A., McIntyre C. W. Patients with chronic kidney disease have abnormal upper gastro-intestinal tract digestive function: A study of uremic enteropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;32(2):372–377. doi: 10.1111/jgh.13458
 51. Liang C. C., Muo C. H., Wang I. K., et al. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One*. 2014 Feb 3;9(2): e87952. doi: 10.1371/journal.pone.0087952
 52. Strid H., Simrén M., Stotzer P. O., Ringström G., Abrahamsson H., Björnsson E. S. Patients with chronic

- renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*. 2003;67(3):129–37. doi: 10.1159/000071292
53. Hansky J. Clinical aspects of gastrin physiology. *Med Clin North Am*. 1974 Nov;58(6):1217–30. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32067-3
 54. Niikura R., Aoki T., Kojima T., et al. Natural history of upper and lower gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients: A dual-center long-term cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):112–117. doi: 10.1111/jgh.15110
 55. Calvet X., Almirall J., López T. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis [*Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology in patient with chronic renal insufficiency undergoing dialysis]. *Nefrología*. 2002;22(4):318–24. Spanish. PMID: 12369122.
 56. Boyle J. M., Johnston B. Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med*. 1983 Sep;75(3):409–12. doi: 10.1016/0002-9343(83)90341-8
 57. Goenka M. K., Kochhar R., Mehta S. K., Nagi B., Malik A. K., Chugh K. S. Upper gastro-intestinal mucosal changes in patients with chronic renal failure. *J Assoc Physicians India*. 1989 Sep;37(9):564–6. PMID: 2632557.
 58. Tokushima H. [Role of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1995 Sep;37(9):503–10. Japanese.
 59. Sotoudehmanesh R., Ali Asgari A., Ansari R., Nouraei M. Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy*. 2003 Jun;35(6):502–5. doi: 10.1055/s-2003-39672
 60. Feng Y. L., Cao G., Chen D. Q., Vaziri N. D., Chen L., Zhang J., Wang M., Guo Y., Zhao Y. Y. Microbiome-metabolomics reveals gut microbiota associated with glycine-conjugated metabolites and polyamine metabolism in chronic kidney disease. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Dec;76(24):4961–4978. doi: 10.1007/s00018-019-03155-9
 61. Gryp T., Vanholder R., Vaneechoutte M., Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 29;9(2):52. doi: 10.3390/toxins9020052
 62. Colombo I., Aiello-Battán F., Elena R., Ruiz A., Petraglia L., Musso C. G. Kidney-gut crosstalk in renal disease. *Ir J Med Sci*. 2020 Nov 20. doi: 10.1007/s11845-020-02437-7
 63. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-Derived Metabolites and Their Role in Immune Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):245. Published 2020 Apr 11. doi:10.3390/toxins12040245
 64. Faria M., de Pinho M. N. Challenges of reducing protein-bound uremic toxin levels in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Transl Res*. 2021 Mar;229:115–134. doi: 10.1016/j.trsl.2020.09.001
 65. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021 Mar 31;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252
 66. Ramezani A., Massy Z. A., Meijers B., Evenepoel P., Vanholder R., Raj D. S. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:483–498. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.027.
 67. Meyer T. W., Hostetter T. H. Uremia. *N. Engl. J. Med*. 2007;357:1316–1325. doi: 10.1056/NEJMra071313
 68. Kang J. Y. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig. Dis. Sci*. 1993;38:257–268. doi: 10.1007/BF01307542
 69. De Andrade L. S., Ramos C. I., Cuppari L. The cross-talk between the kidney and the gut: Implications for chronic kidney disease. *Nutrire*. 2017;42:27. doi: 10.1186/s41110-017-0054-x
 70. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638. doi:10.1126/science.1110591
 71. Kandouz S., Mohamed A. S., Zheng Y., Sandeman S., Davenport A. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration. *Hemodial Int*. 2016;20(4):610–617. doi:10.1111/hdi.12414
 72. Pignanelli M., Just C., Bogiatzi C., et al. Mediterranean diet score: Associations with metabolic products of the intestinal microbiome, carotid plaque burden, and renal function. *Nutrients*. 2018;10(6):779. doi:10.3390/nu10060779
 73. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif*. 2011;31(1–3):70–6. doi: 10.1159/000321848
 74. Rodrigues F. G., Ormanji M. S., Heilberg I. P., Bakker S. J. L., de Borst M. H. Interplay between gut microbiota, bone health and vascular calcification in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2021 May 4; e13588. doi: 10.1111/eci.13588
 75. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar RD. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
 76. Lano G., Burtey S., Sallée M. Indoxyl sulfate, a uremic endotheliotoxin. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(4): 1–14. doi:10.3390/toxins12040229
 77. Barreto F. C., Barreto D. V., Liabeuf S., et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(10): 1551–1558. doi:10.2215/CJN.03980609
 78. Liabeuf S., Barreto D. V., Barreto F. C., et al. Free p-cresyl-sulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(4): 1183–1191. doi:10.1093/ndt/gfp592
 79. Swarte J. C., Douwes R. M., Hu S., et al. Characteristics and dysbiosis of the gut microbiome in renal transplant recipients. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 386. doi:10.3390/jcm9020386
 80. Pignanelli M., Just C., Bogiatzi C., et al. Mediterranean diet score: Associations with metabolic products of the intestinal microbiome, carotid plaque burden, and renal function. *Nutrients*. 2018; 10(6): 779. doi:10.3390/nu10060779