

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ანა შამანაძე

ნაწლავური ფლორის კორექცია თირკმლის ქრონიკული
დაავადებების დროს ჰემოდიალიზზე მყოფი
პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი

2023

ნაშრომი შესრულებული თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის შინაგან დაავადებათა № 3 დეპარტამენტში, კლინიკური ნაწილი „ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკური ცენტრ“-ში.

სამედიცინო ხელმძღვანელები:

- თსსუ შინაგან დაავადებათა № 3 დეპარტამენტის ხელმძღვანელი პროფესორი თამარ ყანდაშვილი.
- თსსუ შინაგან დაავადებათა № 2 დეპარტამენტის ხელმძღვანელი პროფესორი ირმა ჭოხონელიძე.

ექსპერტები:

-თსსუ შინაგან დაავადებათა 1 დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორის ირმა მამაცაშვილი

-მედიცინის აკადემიური დოქტორი,

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი მერაბ სუთიძე

ფიზიკური მედიცინისა და რეაბილიტაციის ფაკულტეტის, ზოგადი თერაპიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი მარინა ტულუში.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა- ფშაველას გამზ., 29)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2023 წლის 17 მაისი თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ადმინისტრაციული კორპუსის პირველ სართულზე (ვაჟა- ფშაველას გამზ. 33).

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY

Anna Shamanadze

**Correction of Intestinal Microbiota of the
Hemodialysis Patients to improve their quality of life (QoL)**

To earn The Academic Degree of Doctor in medicine

TBILISI

2023

The research has been carried out by Tbilisi State Medical University
In the Department of Internal Diseases № 3, the clinical part in “ Nephrology
Development Clinical Center”.

Scientific supervisors:

-Head of Internal Diseases № 3 Department of TSMU

Professor Tamara Kandashvili.

-Head of Internal Diseases № 2 Department of TSU

Professor Irma Tchokhanelidze.

EXPERTS:

- MD, PhD Irma Mamatcashvili

-MD, PhD Merab Sutidze

-MD, PhD Marina Tugushi

The thesis is available in Tbilisi State Medical University Library (29, Vazha-pshavela Ave.,
Tbilisi, Georgia)

Dissertation Defense will be held on th 1st floor of the Tbilisi State Medical University
Administration Building (33, Vazha-pshavela Ave., Tbilisi, Georgia)

At ---17 .05. 2023

სარჩევი

ტექსტში გამოყენებული შემოკლებები - - - - -	-6
1. შესავალი და საკითხის აქტუალობა - - - - -	-7
2. კვლევის მიზანი და ამოცანები - - - - -	10
3. თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა - - - - -	11
4. თავი II. მასალა და მეთოდები - - - - -	33
5. თავი III. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა - - - - -	39
6. თავი IV. დასკვნა - - - - -	60
7. თავი V. რეკომენდაციები - - - - -	61
8. გამოყენებული ლიტერატურა - - - - -	62
9. დანართი - - - - -	84
10. თეზისი ინგლისურ ენაზე - - - - -	89
11. გამოქვეყნებული ნაშრომები - - - - -	

ტექსტში გამოყენებული შემოკლებები

1. თქდ- თირკმლის ქრონიკული დაავადება
2. თუ - თირკმლის უკმარისობა
3. გფს- გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე
4. UI - გაურკვევლობის ინტერვალით
5. ჰდ – ჰემოდიალიზი
6. MDRD - modification of diet in renal disease
7. CKD- epi -Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
8. ROS- reactive oxygen spices
9. RNS - reactive nitrogen spices
10. MVQOLI - Missoula VITAS Quality of life index
11. TMAO -ტრიმეთილამინის N-ოქსიდი
12. TMA - ტრიმეთილამინის
13. URR -შარდოვანას შემცირების თანაფარდობა
14. TRIS - ტრიჰიდროქსილმეთილამინომეთანის
15. GLDH - გლუტამატდეჰიდროგენაზა

შესავალი და საკითხის აქტუალობა

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) მიეკუთვნება არაგადამდები დაავადებების ჯგუფს, რომელიც წარმოადგენს მთელ მსოფლიოში სწრაფად მზარდ პრობლემას და მოიცავს მოსახლეობის საშუალოდ 10-12%-ს [1]. ეს დაავადება უარყოფით გავლენას ახდენს ადამიანის სიცოცხლის ხარისხსა და გამოსავალზე და, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია, ქვეყნის ჯანდაცვის ბიუჯეტზე [2]. მრავალი მიმართულებით ტარდება კვლევები, რომელთა მიზანია თირკმლის ქრონიკულ დაავადებასთან დაკავშირებული გართულებების შემცირება და პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება [3, 4].

თირკმლის ქრონიკული დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ვითარდება თირკმლის უკმარისობა (თუ). ეს მდგომარეობა ხასიათდება ურემიული ტოქსინების დაგროვებით, რომლის სამკურნალოდ გამოიყენება თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპია (ჰემო- და პერიტონეული დიალიზი). თუმცა ვერც დიალიზით მიიღწევა ურემიული ტოქსინების ელიმინაცია, რაც ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას და კარდიოვასკულური დაავადებების რისკის გაზრდას. ამ ტოქსინების პრეკურსორები წარმოიქმნება ნაწლავში მიკრობების მიერ ცილების ფერმენტაციის დროს [5]. ცილასთან ბმული ურემიული ტოქსინები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებენ ენდოთელიუმზე: ანთებითი პროცესისა და ოქსიდაციური სტრესის გაზრდა, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნაზე ზეგავლენა და ენდოთელიუმის პროლიფერაციის ინჰიბირება [4]. ყოველივე ეს ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების რისკს და სიკვდილობის მაჩვენებელს [6, 7, 8, 9]

ურემიის მქონე პაციენტის მკურნალობის ეფექტურობა გარკვეულწილად დამოკიდებული ნაწლავის ფლორის შემადგენლობაზე. ნაწლავში არსებული ბაქტერიების უმეტესობა ანაერობია. ნაწლავის დისტალური ნაწილი საუკეთესო გარემოს წარმოადგენს ბაქტერიების ზრდისთვის. ნაწლავის მიკროფლორა, ძირითადად, სტაბილურია და აქვს ადაპტაციის ძლიერი უნარი [10]. ის გარკვეულ როლს ასრულებს ურემიული ტოქსინების მეტაბოლიზმში, რომელთა აკუმულაცია ხელს უწყობს თქდ-ის პროგრესირებას. თქდ-ის დროს ადგილი აქვს დისბაქტერიოზს. ის ამღიერებს ურემიული ტოქსინებისა და ანთებითი მედიატორების წარმოქმნას [11]. ამიტომ, ნაწლავის მიკროფლორის შესწავლა და შემდგომი მართვა მნიშვნელოვნად

შეცვლის ურემიული ტოქსინების დონეს ორგანიზმში და გააუმჯობესებს თქედ-ს მქონე, მათ შორის, დიალიზზე მყოფ პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხს.

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ფიქსირდება როგორც აერობული – Proteobacteria და Actinobacteria, ასევე ანაერობული ბაქტერიების – Firmicutes კოლონიების ჭარბი ზრდა. თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ჭარბობს ურეაზის წარმომქმნელი მიკროორგანიზმები. დღესდღეობით შარდოვანა წარმოადგენს ერთ-ერთ მთავარ ფაქტორს ნაწლავური ბარიერის დისფუნქციაში [11].

თირკმლის უკმარისობის მქონე, განსაკუთრებით ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, ყაზობა გაცილებით უფრო ხშირია, ვიდრე, ზოგადად, პოპულაციაში [12]. ყაზობა 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. ჰემოდიალიზისა და ულტრაფილტრაციის კომბინირებულად ჩატარება იწვევს ჰემოდინამიკის სისტემურ დარღვევას, მნიშვნელოვანად მცირდება გულის წუთმოცულობა, სისტოლური მოცულობა (stroke volume), ფილტვის არტერიის წნევა და პლაზმის მოცულობა, შიძლება განვითარდეს ჰიპოვოლემია, ჰიპოტენზია, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქცია ან პერიფერიული რეზისტენტობის "რღვევა" [12, 13, 14, 15]. დიალიზის პროცედურისას განვითარებულმა ჰიპოტენზიამ კი, თავის მხრივ, შეიძლება განაპირობოს გულის, ტვინის ან ნაწლავების იშემია [15, 16].

ადამიანის ნაწლავის მიკროფლორა კომპლექსურია, ეს არის ორგანიზმთა ძალიან აქტიური ერთობრიობა, ფერმენტების მრავალფეროვანი კომპლექსით, რომლებიც ასრულებენ უკიდურესად მრავალფეროვან, როგორც სასარგებლო, ასევე მავნე ფუნქციებს. დელიკატური – მყიფე, მაგრამ კრიტიკული ბალანსი შენარჩუნებულია ბაქტერიების ამ უზარმაზარ პოპულაციებს შორის, რაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არა მხოლოდ ნაწლავის ჯანმრთელობის, არამედ ზოგადად, ორგანიზმის ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში [17]. სხეულის იმუნური სისტემის დაახლოებით 80% ლოკალიზებულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, რაც მიუთითებს ნაწლავის აქტიურ როლზე. ნაწლავი გვთავაზობს იმუნური პასუხის

რეგულირების უნიკალურ შესაძლებლობას აღნიშნულ ორგანოში წარმოქმნილი დაავადებების პრევენციის ან/და მკურნალობის დროს [18, 19].

დადგენილია, რომ ურემიული ტოქსინების სინთეზის შემცირებას ყველაზე უკეთ უზრუნველყოფს ბაქტერიები – *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. longum* განსაზღვრული რაოდენობით ($\geq 45 \cdot 10^9$ CFU) შემცველი პრობიოტიკები [20,21,22].

სადღეისოდ დიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც სხვადასხვა ობიექტური და სუბიექტური მიზეზების გამო ვერ ხერხდება თირკმლის ტრანსპლანტაცია, გაუმჯობესებას საჭიროებს. პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ანთებითი პროცესების პრევენციასა და მკურნალობაზე [23]. ნაწლავის ფლ ორის დისბაქტერიოზი ოქსიდაციური სტრესისა და ანთებითი პროცესის ერთ-ერთი წყაროა, რომლის შესწავლაც დროთა განმავლობაში სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას იძენს.

მთელ მსოფლიოში ჯერ კიდევ არასაკმარისია კვლევები, რომლებიც ეძღვნება დიალიზზე მყოფ პაციენტთა მიკროფლორის თავისებურებების შესწავლას. დღეის მდგომარეობით საქართველოში გვამური ტრანსპლანტაციის პროგრამა არ ამოქმედებულა, ხოლო ცოცხალი დონაციით ჩატარებული ტრანსპლანტაცია მხოლოდ 30-35-შემთხვევაა წელიწადში მაშინ, როდესაც დიალიზზე მყოფ პაციენტთა რაოდენობა პროგრესულად იზრდება - 200-250 ახალი შემთხვევა ყოველწლიურად. შესაბამისად, დიალიზზე ხანგრძლივად მყოფ პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად მიმართული კვლევა განსაკუთრებულ აქტუალურობას იძენს ჩვენს რეალობაში.

კვლევის მიზანი და ამოცანები. კვლევის მიზანია ჰემოდიალიზზე მყოფი, თქვადმყოფების სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება ნაწლავის ფლორის აღდგენის გზით.

კვლევის მიზნის მისაღწევად შესრულებული იქნა შემდეგი სამუშაოები:

1. სადიალიზო ცენტრის პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება სპეციალური კითხვარის გამოყენებით (Missoula VITAS Quality of life index – MVQOLI), მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ (იხ. დანართი № 2)
2. სადიალიზო ცენტრის პაციენტების გასტროინტესტინური ჩივილების გამოვლენა ჩვენს მიერ სპეციალურად შექმნილი კითხვარის საშუალებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. (იხ. დანართი № 1)
3. კითხვარებზე დაყრდნობით შერჩეულ საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზი მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.
4. საკვლევი ჯგუფის პაციენტების მკურნალობა პრობიოტიკების კომპლექსის გამოყენებით, დღიური დოზით $\geq 80 \cdot 10^9$ CFU, 12 კვირის განმავლობაში (კომპლექსის შემადგენლობაში სხვებთან ერთად შედიოდა *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. Longum*, 20×10^9 CFU)

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) წარმოადგენს მსოფლიო პრობლემას ყოველწლიურად დაავადების სიხშირე 8-10 %-ით იზრდება. თირკმლის ქრონიკულ დაავადებასთან ასოცირებული სიკვდილობა 1990 წლიდან 2017-მდე 135% არის გაზრდილი [24], ბოლო მონაცემებით მსოფლიო მოსახლეობის 10% აღენიშნება თქდ [25]. "Global Burden of Disease" კვლევის მიხედვით 1990 წელს თქდ-ს მსოფლიო მასშტაბით სიკვდილიანობის მაჩვენებლით 27-ე ადგილი ეკავა, 2012 წელს – მე-14, დღესდღეობით კი ამ მაჩვენებელმა უფრო მეტად წაიწია წინ [26, 27]. 2017 წელს მსოფლიოში დაფიქსირდა თქდ-ის 697.5 მილიონი ახალი შემთხვევა (ყველა სტადიის), რაც შეესაბამება გლობალური გავრცელების მაჩვენებელს 9.1 [28]. ამავე წელს გარდაიცვალა 1.2 მილიონი ადამიანი (95%-იანი გაურკვევლობის ინტერვალით [UI] 1.2-დან 1.3-მდე) [29].

თქდ-ს მკურნალობა მოითხოვს მაღალტექნოლოგიურ სამედიცინო სერვისს, დიალიზს, რაც მძიმე ტვირთად აწევს სახელმწიფოს ჯანდაცვის ბიუჯეტს მისი მაღალი ფინანსური ღირებულების გამო. ბევრი ქვეყნის ჯანდაცვის ბიუჯეტის 2-3% სწორედ დიალიზს ხმარდება. ბევრად უფრო მძიმეა განვითარებად ქვეყნებში, სადაც არ არსებობს თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის სათანადო დონის უზრუნველყოფის ეკონომიკური შესაძლებლობები [30].

ამჟამად, თქდ ერთ-ერთი ყველაზე ხარჯიანი დაავადებაა, განსაკუთრებით, თირკმლის უკმარისობის შემთხვევაში, როდესაც პაციენტს დიალიზი ან/და თირკმლის გადანერგვა ესაჭიროება. არსებული საკითხი განსაკუთრებით პრობლემატურია განვითარებადი ქვეყნებისათვის, სადაც ეკონომიკური რესურსები შეზღუდულია [30, 31, 32].

მსოფლიოში, განსაკუთრებით კი განვითარებად ქვეყნებში, დიალიზის პროგრამის ხარჯები ბოლო 10 წლის განმავლობაში ჯანდაცვისთვის გამოყოფილი სახსრების 6%-დან 12%-მდე გაიზარდა და კვლავაც განაგრძობს ზრდას [27; 30].

ხაზი უნდა გაესვას თქდ-ით გამოწვეული სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელს. 2013 წლის მონაცემებით ამერიკის შეერთებულ შტატებში თირკმლის ქრონიკული დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილობას მე-9 ადგილი ეკავა და უსწრებდა ისეთ დაავადებებს, როგორებიც არის მკერდის და წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნე. 122 ქვეყნის მონაცემების შესწავლით დადგენილია, რომ თქდ დაავადებული პაციენტების

80% ცხოვრობს ჩრდილოეთ ამერიკაში, ევროპასა და იაპონიაში [27]. 2019 წლის მონაცემებით თქდ-ის სავარაუდო პრევალენტობა არის 13.4% (11.7-15.1%), ხოლო თირკმლის დაავადების ტერმინალურ სტადიაზე მყოფი იმ პაციენტებს რაოდენობა, რომლებიც თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიას საჭიროებენ, სხვადასხვა შეფასებით 4.902-დან 7.083 მილიონამდე მერყეობს [33].

2014 წლის ოფიციალური მონაცემებით საქართველოში თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიაზე, ყოველ 1 მილიონ მოსახლეზე, საშუალოდ, 200 ახალი შემთხვევა იყო დარეგისტრირებული, 2016 წლისთვის ეს მონაცემი 210-მდე გაიზარდა, პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 58,4 წელი [34]. 2016 წლის მონაცემებით ჰემოდიალიზი უტარდებოდა 2320 ადამიანს, რაც მილიონ მოსახლეზე, საშუალოდ, 630-ს შეადგენს, 2021 წლის მონაცემებით კი – 2670 ადამიანს, რაც მილიონ მოსახლეზე, საშუალოდ 716-ს შეადგენს [35].

თქდ ყველა რასისა და ასაკის ადამიანს შეიძლება განუვითარდეს, მაგრამ 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 თირკმლებშიც მხოლოდ ასაკობრივი ცვლილებები ვითარდება [36]. რაც უფრო ასაკოვანია ადამიანი, მით მეტია თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარების რისკი. ამას აუცილებლად უნდა ექცეოდეს სათანადო ყურადღება, რადგან დაავადება ფარულად პროგრესირებს თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობამდე, რაც საბოლოოდ, აუცილებლად საჭიროებს დიალიზს ან თირკმლის ტრანსპლანტაციას. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ თირკმლის ქრონიკული დაავადება კარდიოვასკულური დაავადებებისა და ინსულტის განვითარების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორია [37, 38].

თქდ-ს ზრდის ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლოა იყოს ისეთ არაგადამდებ დაავადებათა ზრდა, როგორცაა, მაგალითად მე-2 ტიპის დიაბეტი [39], ჰიპერტენზია [40], სიმსუქნე [41, 42], გლომერულონეფრიტები, თირკმლის აუტოსომური დომინანტური პოლიკისტური დაავადება და სხვადასხვა ტუბულურ-ინტერსტიციული ნეფროპათიები. ასევე, სისტემური დაავადებებთან ასოცირებული

ნეფრიტები, მემკვიდრეობითი დაავადებები, თირკმლის ამილოიდოზი და სხვა. არანაკლებ მნიშვნელოვანია გარემო ფაქტორებიც: დაბინძურებული ჰაერის, პესტიციდების, დაბინძურებული სასმელი წყლისა და ა.შ. ზეგავლენა [43, 44].

თქდ-ს განვითარება დამოკიდებულია როგორც გენეტიკურ წინაპირობებზე, ასევე გარემო ფაქტორებზე. რომელიმე თაობაში თქდ-ს სიჭარბე მოწმობს თირკმელზე მოქმედი გარემო ფაქტორის დომინანტურ როლზე. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გარემო ფაქტორია საკვები, თუმცა აქამდე მიჩნეული იყო, რომ საკვები მხოლოდ მეტაბოლიზმზე მოქმედებდა და არ ექცეოდა ყურადღება მის გავლენას ნაწლავის ფლორაზე [45].

დაავადების ფართომასშტაბიანი გავრცელების მიუხედავად თქდ ხშირად რჩება დაუდგენელი, ან მისი გამოვლენა ხდება ძალიან გვიან. დაავადების საწყის სტადიაზე პაციენტებს არ აღენიშნებათ არანაირი ჩივილი და დიაგნოზის დადგენა შესაძლებელია მხოლოდ სისხლისა და შარდის ლაბორატორიული გამოკვლევით. მაგალითად, ტაილანდში გამოკვლეული 500 000 ადამიანის 12%-მა არც კი იცოდა, რომ დაქვეითებული ჰქონდა თირკმლის ფუნქცია [27, 46].

თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას, რომელიც პროგრესირებს და საბოლოოდ თირკმლების უკმარისობა ყალიბდება, საფუძვლად უდევს თირკმლის მრავალრიცხოვანი, როგორც პირველადი, ასევე მეორადი დაავადებები. აღსანიშნავია ეტიოლოგიური მნიშვნელობის დაავადებათა მრავალფეროვნება, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს ანთებითი და არაანთებითი ტიპის გლომერულური, სისხლძარღვოვანი თუ ტუბულურ-ინტერსტიციული დაზიანება [47].

მსოფლიოში თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტთა რიცხვი სულ უფრო იზრდება, რაც სიცოცხლის ხარისხის დაბალ მაჩვენებლებთან და, ასევე, დიდ ეკონომიკურ დანახარჯთან ასოცირდება [31, 48]. ადამიანის სიცოცხლის ხარისხი კომპლექსური ცნებაა და სოციალურ, სულიერ და ფსიქოლოგიურ კეთილდღეობას, ასევე, უსაფრთხოებას, ჯანმრთელობას, ეკონომიკურ უზრუნველყოფას აერთიანებს [49] ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია სიცოცხლის ხარისხს განსაზღვრავს პიროვნების მიზნების, მოლოდინების, ნორმებისა და საზრუნავების შესაბამისად, ცხოვრებაში თავისი მდგომარეობის აღქმას, იმ კულტურისა და ფასეულობათა სისტემის კონტექსტში, რომელშიც ის ცხოვრობს [50]. ეს განსაზღვრება ავსებს დიალიზის ESRD პაციენტების დაავადების ტრანექტორიას, რომელიც კ. იაბლონსკის

მიერ არის აღწერილი, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ პაციენტების დიალიზთან შეგუების პროცესში იცვლება მათი სიცოცხლის ყველა სფერო, რასაც „კრიზისის“ ფაზა ეწოდება [51,52,53,54,55].

ურემიული სინდრომის დროს ვითარდება: აზოტოვანი ცვლის პროდუქტების შეკავება, თირკმელში წარმოქმნილი ჰორმონების ნაკლებობა, როგორცაა ერითროპოეტინი და ვიტამინი D (ანემია და თირკმლისმიერი ოსტეოდისტროფია) და მჟავა-ტუტოვანი დისბალანსი (აციდოზი) [56]. ურემიულ პაციენტში ოქსიდაციური სტრესი ვითარდება იმის გამო, რომ ირღვევა ბალანსი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნისა და ენდოგენური ანტიოქსიდანტური მექანიზმით მათი ნეიტრალიზების პროცესებს შორის. თავისუფალი რადიკალები ორგანიზმში ძირითადად წარმოდგენილია აერობული მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი ჟანგბადის რეაქტიული ფორმებით (reactive oxygen species – ROS) შედარებით მცირე რაოდენობით ვხვდებით აზოტის დერივატებს – რეაქტიული აზოტის ფორმებს (reactive nitrogen species – RNS). საბოლოოდ ადგილი აქვს ჟანგბადისა და აზოტის რადიკალების ჭარბ სინთეზს, და მათ არასაკმარის ნეიტრალიზაციას, რასაც მოსდევს ორგანიზმში თავისუფალი რეაქტიული რადიკალების აკუმულირება [66, 57]. თავის მხრივ, ოქსიდაციური სტრესი ააქტიურებს იმუნიტეტს, რითაც ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას, ხოლო ანთება იწვევს ოქსიდაციური სტრესის კიდევ უფრო მეტად გაღრმავებას [58, 59].

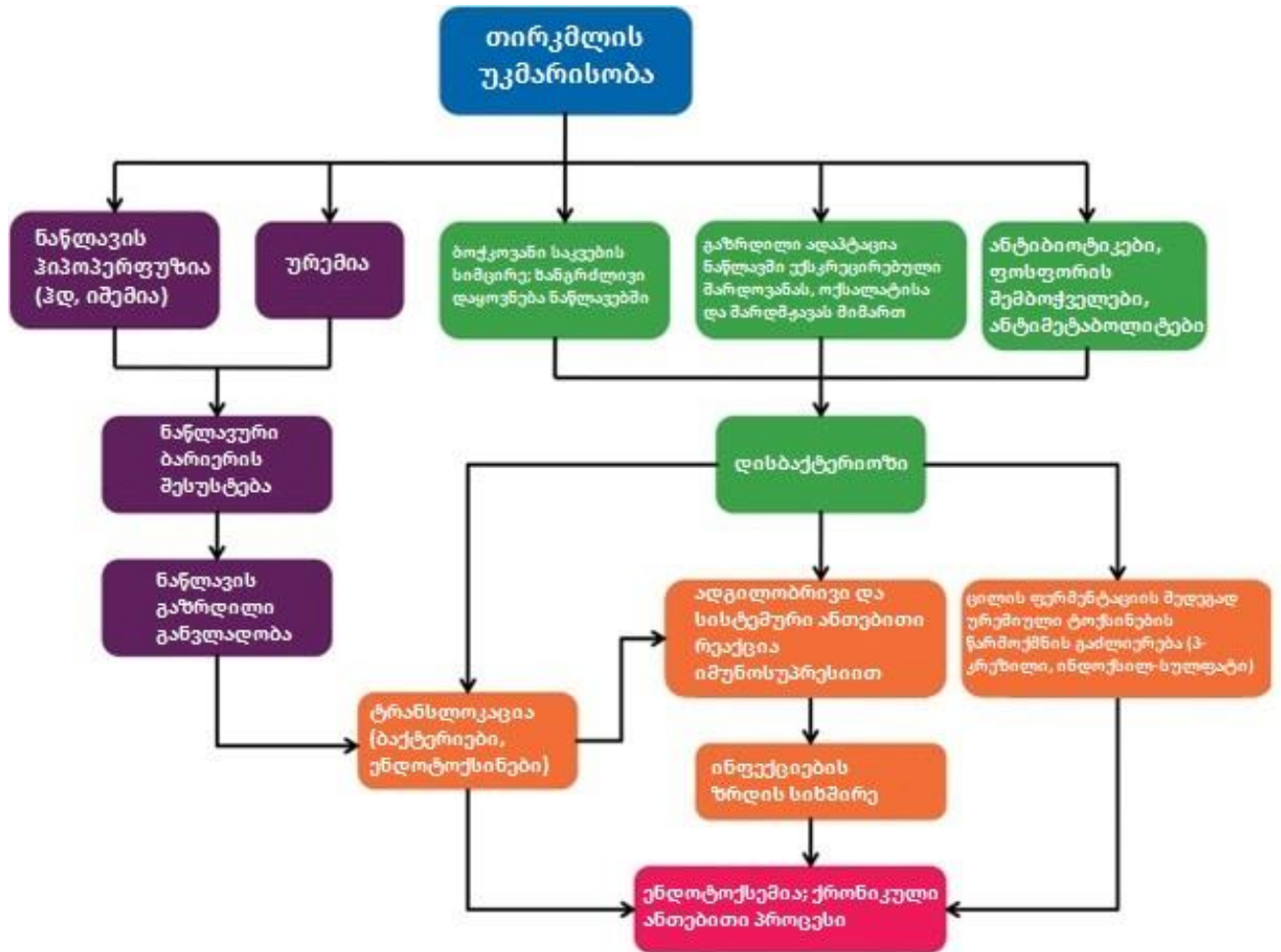
ბოლო კვლევების შედეგების მიხედვით [58, 60, 61] თქვით დაავადებულ, განსაკუთრებით კი მის ტერმინალურ სტადიაზე მყოფ პაციენტებში მომატებულია ბაქტერიები, რომლებსაც აქვთ ურეაზის, ურიკაზის, ინდოლისა და კრეზოლის წარმომქმნელი ფერმენტები და შემცირებულია ბაქტერიები, რომლებსაც შეუძლიათ ბუტირატის სინთეზი; ამასთან ერთად, ვითარდება სისტემური ანთებითი პროცესი [58, 60, 61, 62]. თქვ პაციენტებში ცილის სინთეზის, დაშლისა და ოქსიდაციის პროცესები დარღვეულია, რაც ზრდის ნაწლავში მოუნელებელი ცილებისა და, შესაბამისად, პროტეოლიზური ბაქტერიების რაოდენობას [63].

ურემიულ პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ ენდოტოქსემია კლინიკურად გამოვლენილი ინფექციის გარეშე. შესაძლოა, რომ სწორედ ნაწლავის ფლორა წარმოადგენდეს ენდოტოქსინის წყაროს [58, 62, 64, 64].

თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის დროს ხდება აზოტემიის ცვლის საბოლოო პროდუქტების გამოყოფის, წყალ-მარილოვანი და მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის დარღვევა (სურათი 1) [56, 63].

სურათი 1.

თქედ/თუ-ს უარყოფითი გავლენა ნაწლავის ბარიერსა და მოკროფლორაზე



ურემიული ტოქსინების სრული კლირენსი თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიით ვერ ხერხდება [67, 68, 69], რის გამოც ვითარდება ანთებითი პროცესი განვითარებას და იზრდება კარდიოვასკულური დაავადებების რისკი. ამ ტოქსინების პრეკურსორები წარმოიქმნებიან ნაწლავში მიკრობების მიერ ცილების ფერმენტაციის დროს. ცილასთან მიერთებული ურემიული ტოქსინები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებენ ენდოთელიუმზე: ანთებითი პროცესის, ოქსიდაციური სტრესის, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნაზე გავლენის, ენდოთელიუმის პროლიფერაციის ინჰიბირების საშუალებით, რაც ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებებისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელს [37, 38, 70, 71]. ტრადიციული კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორები 2-4-

ჯერ იზრდებიან თირკმლის ფუნქციის გაუარესებასა და შარდში ალბუმინის კონცენტრაციის მატებასთან ერთად. ხშირად, კარდიოვასკულური დაავადებები არ არის დიაგნოსტირებული და საკმარისად ნამკურნალები თქვ პაციენტებში და სწორედ ამიტომ, ბევრად მეტ ყურადღებას საჭიროებენ. აღსანიშნავია, რომ თუ გფს ≤ 60 მლ/წთ-მდე დაქვეითებასთან ერთად იზრდება ინსულტის, პერიფერიული არტერიების დაავადებების, გულის კორონარული დაავადების, წინაგულოვანი ფიბრილაციის რისკი. კვლევებით დადგინდა, რომ ურთიერთკავშირი თქვ-სა და კარდიოვასკულური დაავადებებს შორის არ არის დამოკიდებული პაციენტის ასაკზე, სქესსა და ეთნიკურ კუთვნილებაზე [63].

არსებული ინფორმაციიდან გამომდინარე ნათელია, რომ თქვ დიდ გავლენას ახდენს ადამიანის სიცოცხლის ხარისხზე, გამოსავალზე და რაც აგრეთვე მნიშვნელოვანია, ჯანდაცვის ბიუჯეტზე. ამდენად, თირკმლის დაავადების პროგრესირების შეჩერება აქტუალური საკითხია მთელ მსოფლიოში. ცნობილია, რომ მიმდინარეობს კვლევები მრავალი მიმართულებით, რათა შემცირდეს თქვ-სთან დაკავშირებული გართულებები, გაუმჯობესდეს პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხი და თქვ-ს მართვა უფრო ნაკლებ ხარჯიანი გახდეს [72, 73, 74, 75].

პაციენტებში თირკმლის უკმარისობით (თუ)სიცოცხლის ხარისხის ოპტიმალური მაჩვენებლის შენარჩუნება საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევას წარმოადგენს [76, 77, 78]

თირკმლის უკმარისობა გავლენას ახდენს არა მხოლოდ ავადმყოფის ჯანმრთელობაზე, არამედ იწვევს ავადმყოფისა და მისი ოჯახის ემოციური, სოციალური და ეკონომიკური ბალანსის სერიოზულ დარღვევას [77, 78, 80, 81, 82].

მიუხედავად იმისა, რომ გაიზარდა თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელი (survival), კვლავა აღინიშნება ისეთი გართულებები, როგორებიც არის, მაგალითად, გულ-სისხლძარღვთა და ფილტვის პრობლემები, ელექტროლიტური და ძვლის მინერალიზაციის დარღვევები, ასევე ნეიროპათია, ანემია, დეპრესია, შფოთვა და სხვა [83, 84, 85].

ცნობილია, რომ ქრონიკული დიალიზის პროცედურა იწვევს ან აძლიერებს სიმპტომებს, რომლებიც სიცოცხლის ხარისხს აუარესებს, მათ შორის, ძილის დარღვევას, მოძრაობის შეზღუდვას, ყოველდღიური აქტივობის შემცირებას, დაღლილობის შეგრძნებას, დეპრესიას, ტკივილს, არტერიული წნევის ცვალებადობას

და გასტროინტესტინურ ჩივილებს, მაგალითად, კუჭის ტკივილს, შეკრულობას. ამავე დროს, შეიძლება განვითარდეს კუნთების სპაზმი, ჰიპოტენზია, თავბრუსხვევა. პაციენტები ხშირად განიცდიან ნეგატიურ ემოციებს, შფოთვის და აგრესიას [86, 87, 88, 89, 90, 91]

თქვამდნენ და კორონარული არტერიის დაავადების მქონე პაციენტების ინვალიდობა ხშირად იწვევს მათ სოციალურ იზოლაციასა და თვითიზოლაციას – მდგომარეობას, რომელიც ცნობილია როგორც „სოციალური სიკვდილი“ [78]. ამრიგად, ჩვენი საზოგადოება დგას მათი სოციალური ადაპტაციისა და რესოციალიზაციის პრობლემის წინაშე [92].

რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ექიმთან რეგულარული წინასწარი ვიზიტები ხელს უწყობს პაციენტის განათლებას და ამით ეხმარება გართულებების შემცირებას, რაც მოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე [93, 94]. ეს შედეგები დადასტურდა Lii-სა და სხვათა მიერ ჩატარებული კვლევით, რომელმაც დაასკვნა, რომ პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს ფსიქო-სოციალური დახმარება, შემცირდა დეპრესიის შემთხვევები, და მათი სიცოცხლის ხარისხი უკეთესი იყო, ვიდრე იმ პაციენტებისა, რომლებიც ფსიქო-სოციალურ დახმარებას არ იღებდნენ [95, 96, 97]

გასათვალისწინებელია, ასევე, მრავლობითი კვებითი შეზღუდვები და მედიკამენტების სიმრავლე, ე. წ. პოლიფარმაცია [98]. ჰემოდალიზზე მყოფი პაციენტების „გადარჩენა“ დამოკიდებულია ჰემოდალიზის ადეკვატურობაზე, რაც შეიძლება მიღწეულ იქნას დიალიზის დროის გახანგრძლივებით და/ან სიხშირის გაზრდით [99, 100, 101]. ჰემოდალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი დამოკიდებულია თითოეული ქვეყნის სოციალურ და ეკონომიკურ სტრუქტურაზე, პაციენტის ასაკზე, სქესზე და განათლების დონეზე [102]. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა რომ ჰემოდალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტების [103], თირკმელგადანერგილი პაციენტებისა და ჯანმრთელი ადამიანების სიცოცხლის ხარისხზე უფრო დაბალია [104, 105] და დამოკიდებულია ისეთ ფაქტორებზე, როგორებიც არის დროული სამედიცინო დახმარება და რეგულარული სამედიცინო მეთვალყურეობა, ძირითადი დაავადება ან თანმხლები დაავადებები, მკურნალობასთან დაკავშირებული ფაქტორები [106, 107, 108, 109]. ის ადგილიც კი, სადაც მკურნალობა ტარდება (ბინაზე ან საავადმყოფოში) მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიცოცხლის ხარისხზე [108, 110, 111].

სიცოცხლის ხარისხის შეფასება ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასების მნიშვნელოვანი ელემენტია და ეხმარება შესაბამისი ზომების მიღებას თირკმლის უკმარისობით დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად. R. Zhang და სხვების მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად, დიალიზზე მყოფ პაციენტებში (როგორც ჰემოდიალიზის, ასევე პერიტონეალური დიალიზის დროს) ვხვდებით ისეთ გართულებებს, როგორებიც არის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, პერიტონიტი და ა. შ., რაც, თავის მხრივ, მნიშვნელოვნად მოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე და აუარესებს მას. მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ ინფორმირებულობის ნაკლებობის გამო, პაციენტები დროულად არ იწყებენ დიალიზს, არ იწყებენ მანამდე, სანამ არ განვითარდება უფრო მძიმე თანმხლები დაავადებები [112, 113].

მარტა დაბროვსკა ბენდერისა და თანაავტორების კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტები, რომლებსაც სისტემატურად უტარდებოდათ ჰემოდიალიზი, დიდ ცვლილებებს განიცდიდნენ ყოველდღიურ ცხოვრებაში [91]. რაც, უპირველეს ყოვლისა, მუშაობის ან სწავლის გაგრძელებასა (41%) და სამომავლო გეგმებზე (72%) დიალიზის გავლენით იყო განპირობებული [91]. ასევე ნაჩვენებია, რომ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებს ნაკლებად აღენიშნებათ ძილის პრობლემები, ვიდრე იმ პაციენტებს, რომლებსაც პერიტონეალური დიალიზი უტარდებოდათ [114, 115]. ბ. ჯ. საპილაკი და თანაავტორები 3 წლის განმავლობაში აკვირდებოდნენ ჰემოდიალიზზე მყოფ 418 პაციენტს. მათ დააფიქსირეს სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვანი დაქვეითება, რაც, ძირითადად, ფიზიკური აქტივობებისა და ყოველდღიური საქმიანობის მკვეთრი ცვლილებით იყო განპირობებული [116]. გარდა ამისა, გარსია-ლლანა ჰ. და თანაავტორების, ასევე, არენას ვ. გ. და თანაავტორების კვლევებიდან გამომდინარეობს, რომ ყველაზე დაბალი ფიზიკური აქტივობა ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ჯგუფშია, რაც თავის მხრივ, აისახება სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებელზე [117, 118]. ქრონიკულ დიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შესწავლა მრავალი კვლევის საგანია. გამოქვეყნებული მონაცემების უმეტესობა, მათ შორის ჩვენს მიერ ზემოთ მოყვანილი ნაშრომები, აჩვენებს სიცოცხლის ხარისხის საგრძნობ დაქვეითება-გაუარესებას.

თქდ-ს თანმხლები დაავადებები, როგორებიც არის ანემია [119], დიაბეტი [120], ჰიპერტენზია [121], დისლიპიდემია [122], ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება [123, 124]

და სხვა, მნიშვნელოვნად ამცირებენ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს [125].

მკვლევარები აღნიშნავენ ფსიქოსოციალური პრობლემებს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში. დადგენილია, რომ ყველაზე ხშირად პაციენტები განიცდიდნენ სასოწარკვეთას, მორჩილებასა და მოწყვლადობას (despondency, resignation and helplessness), რაც დეპრესიის დამახასიათებელი ფაქტორებია [116, 126].

დეპრესია თირკმლის უკმარისობით დაავადებულ და ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ფსიქოლოგიური გართულებაა და ასოცირებულია სიცოცხლის ხარისხის (QoL) დაქვეითებასთან. ზოგიერთი მონაცემით მისი პრევალენტობის სიხშირეა 20-44%-ის ფარგლებშია [127, 128, 129], ხოლო DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) კვლევის მიხედვით, რომელიც 12 ქვეყანაში ჩატარდა, დეპრესიის პრევალენტობა 39.3%-დან 62.3%-მდე მერყეობს. ამ კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სხვადასხვა ქვეყანაში მძიმე დეპრესია აღენიშნებოდა კვლევაში მონაწილეთა 5-22%-ს, მსუბუქი და ზომიერი დეპრესია კი – 17.7-25%-ს. ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში ყველაზე ხშირად ე.წ. ძირითადი დეპრესიული აშლილობის (MDD) ტიპის დარღვევებს ვხვდებით [130]

ჰემოზიალიზზე მყოფ პაციენტებში დეპრესია უფრო ხშირია, ვიდრე პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში [131]. რაც შეიძლება გამოწვეულია იმით, რომ ჰემოდიალიზით მკურნალობა მოითხოვს მუდმივ კავშირს კლინიკასთან (სტრესული პირობები: ხშირი ვიზიტები და ხანგრძლივი ლოდინის დრო განყოფილებაში და ა.შ), მედპერსონალთან, ჰემოდიალიზის აპარატთან. ასევე, აღსანიშნავია პროცედურის თავისებურება, რის გამოც პაციენტები განიცდიან სერიოზულ შეზღუდვებს, ძილის დარღვევებს, დისტრესს ღამით, დიალიზის წინ. საკმაოდ მაღალია სუიციდის მცდელობების მაჩვენებელი ჰემოდიალიზით მკურნალობის ჯგუფში. დეპრესია ჰემოდიალიზზე მყოფ თირკმლის უკმარისობის პაციენტებში დიდი ყურადღებას მოითხოვს და სიცოცხლის დაბალ ხარისხთან არის დაკავშირებული [131, 132, 133].

Byock და Merriman განუკურნებელი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შესაფასებლად შექმნეს სიცოცხლის ხარისხის ინდექსის გამოსათვლელი კითხვარი Missoula-VITAS (MVQOLI) [134]. MVQOLI განკუთვნილია დაავადების ტერმინალური სტადიაზე სიცოცხლის ხარისხის შესახებ ინფორმაციის შესაგროვებლად. სიცოცხლის

ოპტიმალური ხარისხის შენარჩუნება პალიატიური მედიცინის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზანია, MVQOLI კითხვარით შეგროვებული ინფორმაცია კი ეხმარება ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლებს, დაადგინონ პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე მოქმედი ფაქტორები [135]. კითხვარი MVQOLI გამოიყენება ჯანდაცვის სხვადასხვა სფეროში, მათ შორის, ჰოსპისებში, საავადმყოფოებში, ბინაზე მომსახურების, გრძელვადიანი ზრუნვის, ამბულატორიული პალიატიური ზრუნვის დროს, დაავადებების მართვისა და ჰოსპისის მოსამზადებელ პროგრამებში [82].

ჰდ პაციენტების ფსიქოსოციალური პრობლემები, კონფლიქტური ურთიერთობები მედ პერსონალთან, შეიძლება აიხსნას ჰდ მკურნალობის ტიპთან დაკავშირებული გარემოებებით. დეპრესია თირკმლის უკმარისობით დაავადებულ და ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში შეიძლება იყოს გამოწვეული, არა მხოლოდ სიცოცხლის დაბალი ხარისხით, არამედ ურემიული ტოქსინების ზემოქმედებით განპირობებული. თუმცა, სამეცნიერო ლიტერატურაში მწირია მონაცემები უშუალო კავშირზე დეპრესიასა და ურემიული ტოქსინების დონეს შორის.

ურემიული ტოქსინების დონის შემცირების ერთერთ გზად განიხილება ნაწლავის მიკლოფლორის შესწავლა და შემდგომი მართვა, რაც მნიშვნელოვნად შეცვლის ურემიული ტოქსინების დონეს ორგანიზმში და გააუმჯობესებს თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხსა და გამოსავალს.

ადამიანის ნაწლავში დაახლოებით 10^{11} მიკრობი ბინადრობს. ფიზიოლოგიურ პირობებში, როგორც წესი, ნაწლავის მიკროფლორა წარმოდგენილია 2 ტიპის ბაქტერიებით: *Firmicutes* და *Bacteroidetes*; ხოლო სხვა მიკროორგანიზმებს რაოდენობა, მათ შორის *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes*, *TM7*, შედარებით მცირეა [60, 136].

საჭმლის მომნელებელი სისტემის ყოველ სეგმენტს საკუთარი, მისთვის დამახასიათებელი მიკროფლორა აქვს. ნაწლავის ფლორის გავრცელება და შემადგენლობა, ძირითადად, ასეთია: კუჭის – *Lactobacillus*; *Helicobacter* – 10^1 ; თორმეტგოჯა ნაწლავის – *Streptococcus*; *Staphylococcus*; *Lactococcus* – 10^3 ; მღვივი ნაწლავის – *Enterococcus*; *Streptococcus*; *Lactobacillus* – 10^4 ; თეძოს ნაწლავის – *Enterobacteriaceae*; *Bacteroides*; *Clostridium*; *Segmented Filamentous bacteria* – 10^7 ; სწორი ნაწლავის – *Firmicutes*; *Bacteroidetes*; *Actinobacteria*; *Lactobacillaceae*; *Proteobacteria*; *Prevotellaceae*; *Clostridium*; *Fusobacteria*, *TM7* – 10^{12} [136].

ნაწლავში არსებული ბაქტერიების უმეტესობა ანაერობია, ამიტომაც ნაწლავში ჟანგბადის კლებასთან ერთად მათი რაოდენობა მატულობს და მაქსიმუმს აღწევს სწორ ნაწლავში. ნაწლავის დისტალური ნაწილი წარმოადგენს საუკეთესო გარემოს ბაქტერიების ზრდისთვის. საკვები დიდ გავლენას ახდენს მიკრობებზე. ნაწლავის ფლორა, ძირითადად, სტაბილურია და აქვს ადაპტაციის ძლიერი უნარი [137, 138, 139].

ნაწლავის მიკროფლორა გარკვეულ როლს ასრულებს ურემიული ტოქსინების მეტაბოლიზმში, რომელთა აკუმულაცია ხელს უწყობს თქდ-ს პროგრესირებას. თქდ-ს ნაწლავური დისბაქტერიოზი, ნიშნავს ნორმალური ნაწლავური ფლორის დისბალანსსა და ტრანსლოკაციას, ზრდის გარკვეული ურემიული ტოქსინებისა და ანთებითი მედიატორების წარმოქმნას [140, 141].

ნაწლავის მიკროფლორა დინამიურად თანაცხოვრობს მასპინძელთან და მრავალ ფუნქციას ასრულებს, რის გამოც შეიძლება ჩავთვალოთ მეტაბოლურად აქტიურ ენდოგენურ ორგანოდ. ნაწლავსა და მიკროფლორას შორის სიმბიოზური ურთიერთობის – მათი ბალანსის შესანარჩუნებლად მუდმივად ხდება ნაწლავებში სხვადასხვა იმუნორეგულატორული მექანიზმის გააქტიურება. ცნობილია, რომ ნაწლავის მიკროფლორა მონაწილეობს იმუნურ ჰომეოსტაზში, გააჩნია სხვადასხვა ინფექციისგან დაცვის ეფექტი და ეს ყველაფერი რეგულირდება არა მარტო ადგილობრივი პეიერის ფოლაქების, არამედ ექსტრინტესტინალური ლიმფური ქსოვილის დონეზე [63, 142]. სიმბიოზური ურთიერთობა ნაწლავის მიკრობიოტასთან აუცილებელია როგორც ლოკალური, ასევე სისტემური იმუნიტეტისათვის [143], რომლის დროსაც მიკრობიოტა არის ე.წ. „გარედან შემოსული ტიპის“ მოდიფიკატორი, და გავლენას ახდენს T-უჯრედებისა და ბუნებრივი მკვლეელი უჯრედების ქვეჯგუფებზე [45, 60, 142, 144]

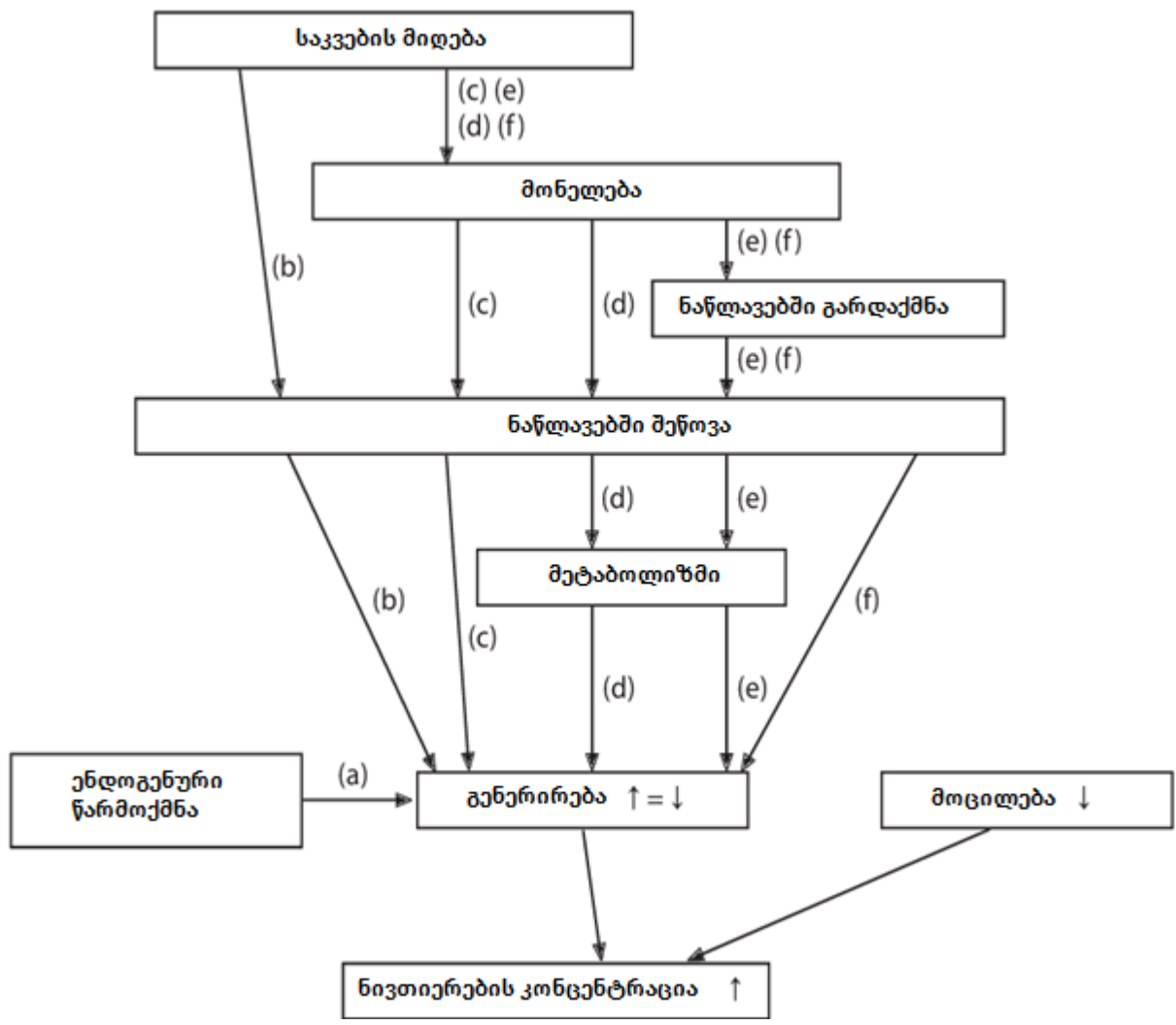
მიკროფლორა იმგვარ პროცესებში მონაწილეობს, რომელთა შესრულება ორგანიზმს დამოუკიდებლად არ შეუძლია. მაგალითად, მცენარეული პოლისაქარიდების მონელებაში, ზოგიერთი ვიტამინის სინთეზში, კონიუგირებული ნაღვლის მჟავების ბიოტრანსფორმაციაში და სხვა [145]. პოსტნატალურ პერიოდში ნაწლავში მიკროფლორის ჩამოყალიბება ერთგვარად „ასწავლის“ იმუნურ სისტემას და ამცირებს ალერგიულ რეაქციებს საკვებსა და გარემო ფაქტორებზე [146]. 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 [147, 148].

სურათ 2.

ურთიელ ტუქსინების წარმოქმნის სხვადასხვა მექანიზმები. [56]

- (a) ენდოგენური წარმოქმნა ნაწლავის ჩარევის გარეშე;
- (b) საკვების მიღება და მყისიერი შეწოვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტად;
- (c) საკვების მიღება და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მისი მონელების შემდგომი შეწოვა;
- (d) საკვების მონელების შემდგომი შეწოვის შედეგად მეტაბოლიზმში ჩარევა;
- (e) მიღება, მონელება, ნაწლავში გარდაქმნა, შეწოვა და მოღვაწეობა;
- (f) მიღება, მონელება, ნაწლავში გარდაქმნა, შეწოვა შემდგომი მოღვაწეობის გარეშე,



ნაწლავის ფლორის დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და პრევენციის მიზნებისთვის გამოსაყენებლად საჭიროა მისი შედარებითი შესწავლა ინდივიდებში. ჯ. ფაიტი და თანაავტორები 296 კვირის განმავლობაში სწავლობდნენ 37 ჯანმრთელი ზრდასრული ადამიანის ნაწლავის მიკროფლორას [149]. მიკროფლორის

შემადგენლობა, ძირითადად, სტაბილური იყო და უმნიშვნელოდ იცვლებოდა როგორც კონკრეტული ინდივიდებისთვის, ასევე მათი ოჯახის წევრებისთვის, თუმცა განსხვავდებოდა არანათესავეების მიკროფლორისგან. ეს ფაქტი მოწმობს ნაწლავის ადრეული კოლონიზაციის მნიშვნელობაზე და მასზე გარემო ფაქტორების, მათ შორის მშობლებისა და და-ძმების ზეგავლენაზე [136].

საკვები, რომელიც ვერ გადამუშავდება წვრილ ნაწლავში, ფერმენტირდება მსხვილ ნაწლავში ბაქტერიების მიერ. არსებობს ბაქტერიული ფერმენტაციის 2 ძირითადი ტიპი: საქაროლიზური (ნახშირწყლოვანი) და პროტეოლიზური (ცილოვანი) [150].

ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში, უპირატესად, ხდება ნახშირწყლოვანი ფერმენტაცია, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნება ორგანიზმისთვის სასარგებლო მოკლე ჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები (ბუტირატები, პროპიონატები, აცეტატები) [151].

მე-2 სურათზე სქემატურად არის ნაჩვენები ურემიული ტოქსინების წარმოქმნის სხვადასხვა მექანიზმები [62].

მოკლე ჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები არამარტო ნაწლავის ეპითელიუმისთვის არის მნიშვნელოვანი, მათ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტიც გააჩნიათ. რაც შეეხება ცილოვან ფერმენტაციას, ცნობილია, რომ ის ბევრ ტოქსიკურ მეტაბოლიტს, მათ შორის ნეფროვასკულ-ურემიულ ტოქსინს, ინდოქსილსულფატს, 3-კრეზილსულფატს წარმოქმნის. საქაროლიზური და პროტეოლიზური ფერმენტაციების თანაფარდობის რეგულირება შესაძლებელია კვების რაციონში ნახშირწყლების და ცილის შემცველობის რეგულირებით. საკვების ფერმენტაციაზე, ასევე, გავლენას ახდენს მსხვილ ნაწლავში დაყოვნების დროც [152]. მიკრობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნაწლავში ინტერსტიციული ანთებითი პროცესის სუპრესიაში. Toll-like რეცეპტორები (TLR), კერძოდ TLR4 და TLR2, რეაგირებენ მიკრობების მიერ წარმოქმნილ მოლეკულებზე [153].

აბსორბციის გარდა ნაწლავის ეპითელიუმი ქმნის ერთგვარ ბარიერს, რათა ანტიგენები და ტოქსინები არ მოხვდეს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში. ნაწლავის ლორწოვანი ბარიერი შედგება შემდეგი კომპონენტებისგან: ლორწოვანი შრე, ეპითელიური უჯრედები, ბაზალური მემბრანა და იმუნური სისტემის უჯრედები. ჯერ-ჯერობით უცნობია, ძირითადად რომელი ნაწილის დარღვევა განაპირობებს ნაწლავური ბარიერის განვლადობის ზრდას [154].

გასტროინტესტინური სისტემა წარმოადგენს ბარიერს სისხლსა და ნაწლავებში არსებულ, პოტენციურად ტოქსიკურ ნივთიერებებს შორის. თქვდ-ს დროს ჰისტოლოგიურად გამოხატულია: ნაწლავის ხაოების გასადავება, კრიპტების დაგრძელება, შემაერთებელი გარსის ინფილტრაცია ანთებითი უჯრედებით [157]. ურემია ზრდის ინტესტინალურ განვლადობას, ირღვევა მჭიდრო შეერთება, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს ბაქტერიების და ტოქსინების გადასვლა სისხლში [151]. Ali Ramezani, Dominic S. Raj მონაცემებით თავგების კუჭში, თორმეტგოჯა და მლივ ნაწლავში მკვეთრად მცირდება claudin-1, occluding, ZO1 რაოდენობა [136, 158]. მიკრობები მეზენტერულ ლიმფურ კვანძებშიც არის ნანახი. ჰემოდალიზით გამოწვეული სისტემური სტრესი და რეკურენტული რეგიონალური იშემია, შესაძლოა, დამოუკიდებლად აზიანებდეს ნაწლავის ბარიერს [136].

ნაწლავის ეპითელიუმი შედგება ცილინდრული ეპითელური უჯრედების ერთი შრისგან, რომელიც ერთმანეთისგან გამოყოფს სანათურს და შემაერთებელ ქსოვილოვან გარსს. ეს უჯრედები ერთმანეთთან მჭიდრო ბმებითაა დაკავშირებული. მიკრობული ფლორა სხვადასხვაგვარად ინარჩუნებს ნაწლავის მთლიანობას: აღადგენს მჭიდრო შენაერთებს ცილის სტრუქტურასთან; იწვევს ეპითელური სითბური შოკის ცილების ინდუცირებას; მუცინის გენების (Mucin Genes) ჭარბ ექსპრესიას; ერთგვარად „ეჯიბრება“ პათოგნომურ მიკრობებს ინტერსტიციურ უჯრედებთან მიერთებაში; აწარმოებს ანტიმიკრობული პოლიპეპტიდების სინთეზს [136, 155, 156].

ზოგიერთ ინტესტინურ ბაქტერიას შეუძლია ურემიული ტოქსინების სინთეზი, რომლებიც ნორმალურ მდგომარეობაში სისხლში გადადის და თირკმლებით გამოიყოფა [63, 136]. ცილის ფერმენტაციით სხვადასხვა ნივთიერებები წარმოიქმნება, მათ შორის, ფენოლი და ინდოლი. ინდოქსილ სულფატი და პ-კრეზოლი არიან პროტოტიპები იმ დიდ ცილებთან დაკავშირებული ურემიული ტოქსინების ჯგუფისა, რომელთა გამოყოფა დიალიზით ვერ ხერხდება. პ-კრეზოლი არის ამინომჟავების – თიროზინისა და ფენილალანინის ფერმენტაციის პროდუქტი, მისი უმეტესი ნაწილი მეტაბოლიზდება ან ნაწლავის კედელში პ-კრეზილ სულფატის სახით ან ღვიძლში პ-კრეზილ გლუკონატის სახით. მიკრობები ტრიპროფანაზასაც შეიცავენ, რომელიც ტრიპტოფანს ინდოლად გარდაქმნის და, თავის მხრივ, მეტაბოლიზდება ღვიძლში

ინდოქსილ სულფატად. ინდოქსილ სულფატი და 3-კრეზილ სულფატი უარყოფით კორელაციაშია თირკმლის ფუნქციასთან [159, 160, 161, 162, 163]

თქდ/თუ სხვადასხვა პათოფიზიოლოგიური მექანიზმით მოქმედებს ნაწლავის დისბაქტერიოზზე, კერძოდ: ხდება ნაწლავის ბარიერზე ზეგავლენა, იცვლება ნაწლავის ფლორა. გავლენას ახდენს, ასევე, კვებითი შეზღუდვები და დაავადების სპეციფიკური თერაპია [164].

ურემიის დროს ნაწლავის ბარიერის ცვლილება დადგენილია კვლევით: შედარებულ იქნა თქდ/თუ მქონე და ჯანმრთელი თაგვების კუჭის, მსხვილი ნაწლავის, წვრილი ნაწლავის და მსხვილი ნაწლავის ფლორა. თქდ-ს მქონე თაგვების ნაწლავის კედელი არის გასქელებული, ასევე გაზრდილია იმუნური აქტივობა. მკვეთრად არის შემცირებული ოკლუდინი და კლაუდინ-1 ცილების კონცენტრაცია ურემიული თაგვების ნაწლავის კედელში, რაც გამოწვეულია იმით, რომ ნაწლავი უფრო გამავალი ხდება ბაქტერიების ენდოტოქსინებისა და სხვა მავნე ნივთიერებებისთვის [165, 166]. ურემიული პაციენტის პლაზმაში მნიშვნელოვნად არის შემცირებული ZO-1 ცილა (ზონული ოკლუდინი ჯგუფის ცილა), თითქმის არ არის კლაუდინ-1 (კლაუდინი, 16 ცილისგან შემდგარი ოჯახია, რომლებიც ქმნიან წრფივი ფიბრილების სერიას მჭიდრო კვანძებში) და შემცირებულია ოკლუდინი ცილები. ეპითელური მჭიდრო კავშირის წარმომქმნელი ძირითადი ცილების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, თავის მხრივ, ამცირებს ტრანსეპითელურ რეზისტენტობას, რაც საბოლოოდ იწვევს ეპითელური ბარიერის დისფუნქციას და ზრდის განვლადობას [167].

ნაწლავის განვლადობაზე ჰემოდიალიზის ზეგავლენა, არ არის შეფასებული in vivo ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში. თუ შესაძლებელი იქნება ჰემოდიალიზით გამოწვეული ნაწლავის განვლადობის დარღვევის დემონსტრირება, ინტერვენციები შეიძლება იყოს მიმართული ჰემოდიალიზის პროცედურაზე, რათა მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი პროცედურის ეს უარყოფითი ეფექტი [168].

დიალიზზე მყოფ პაციენტებში ნაწლავის განვლადობის შესახებ კვლევების ნაკლებობა სავარაუდოდ გამოწვეულია ამ პოპულაციაში ნაწლავის განვლადობის გაზომვის ჩვეულებრივი მეთოდის გამოყენების სირთულეებით. ნაწლავის განვლადობა იზომება in vivo პერორალურად მიღებული საკვლევი ნივთიერებების გამოყოფის განსაზღვრით შარდში. ეს ნივთიერებები, როგორც წესი, შედგება დისაქარიდისა და მონოსაქარიდის, შარდში ორივეს კონცენტრაციების

თანაფარდობით ითვლება სპეციფიკურ ინდექსი. ვინაიდან დიალიზზე მყოფი პაციენტების მნიშვნელოვანი ნაწილის აღენიშნება ანურია არსებული კვლევის ჩატარება გამძნელებულია [169].

შედარებულ იქნა ჯანმრთელი და ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების განავალი [167]. აღმოჩნდა, რომ დიალიზზე მყოფ პაციენტში მკვეთრად, დაახლოებით 100–ჯერ არის მომატებული აერობული ბაქტერიების – ენტერობაქტერიებისა და ენტეროკოკის სახეობების რაოდენობა. ამასთანავე შეცვლილია, ანაერობული ფლორა: შემცირებულია ბიფიდობაქტერიების, და გაზრდილია *Clostridium perfringens*-ის რაოდენობა [136, 170, 171].

თქვ/თუ მქონე პაციენტებში ფიქსირდება როგორც აერობული – *Proteobacteria* და *Actinobacteria*, ასევე ანაერობული – *Fermicutes* ბაქტერიების კოლონიების ჭარბი ზრდა. თირკმლის უკმარისობის სტადიაზე მყოფ პაციენტებში ჭარბობს ურეაზის წარმომქმნელი მიკროორგანიზმები [172]. შარდოვანა წარმოადგენს მთავარ ფაქტორს ნაწლავური ბარიერის დისფუნქციაში. თქვ-ს 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 [71, 154, 16173]. უფრო მეტიც, შარდოვანამ, შესაძლოა, სპონტანური დისოციაცია განიცადოს და ციანატები წარმოქმნას. იზრდება ინდოლი, 3-კრეზოლი და ბუტირატის წარმომქმნელი ბაქტერიების რაოდენობაც. ციანატებს აქვს სისხლში კარბამილირებული ცილების კონცენტრაციის გაზრდის უნარი, რომლებიც, თავის მხრივ კარდიოვასკულური დაავადებების დამოუკიდებელ პრედიქტორებად მოიაზრება [63].

მნიშვნელოვანია ცილასთან დაკავშირებული ურემიული ტოქსინები, რომელთა სრული კლირენსი თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიით ვერ ხერხდება [174]. ეს ტოქსინები გავლენას ახდენენ ანთებაზე და ზრდიან კარდიოვასკულური რისკს. მათი პრეკურსორები წარმოიქმნება გასტროინტესტინურ ტრაქტში მიკრობებით ცილების ფერმენტაციისას. ყველაზე კარგად არის შესწავლილი 3-კრეზოლი (*p-cresyl sulphate*-ის პრეკურსორი) და ინდოლი (ინდოლის სულფატის პრეკურსორი). ორივე პროდუქტი თავისუფლად გამოიყოფა თირკმელების მიერ. ხოლო თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებასთან ერთად იზრდება ამ პროდუქტების კონცენტრაცია სისხლში.

კერძოდ, დიალიზით მათი დაახლოებით 10% გამოიყოფა [175]. ცილასთან დაკავშირებული ურემიული ტოქსინები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებენ ენდოთელიუმზე: ანთებითი პროცესი, ოქსიდაციური სტრესი, ენდოთელიუმის პროლიფერაციის დათრგუნვა, რაც ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების რისკსა და სიკვდილიანობას [176, 177].

ამჟამინდელი წარმოდგენით სისტემური ანთებას თქვ/თუ პაციენტებში იწვევს ურემიული ტოქსინების პირდაპირი ზემოქმედება, ოქსიდაციური სტრესი, თირკმელებში ციტოკინის ექსკრეცია/დეგრადაცია, კათეტერთან დაკავშირებული ინფექციები, დიალიზისთვის გამოიყენებული წყლის/სითხეების დაბინძურება და ა.შ [141, 178]. სისტემური ანთება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მნიშვნელოვანი რისკის ფაქტორი და დაკავშირებულია სხვა გართულებებთან, რასაც საბოლოოდ ადრეული სიკვდილიანობის რისკს მკვეთრად ზრდის [178].

მას შემდეგ, რაც დადგინდა, რომ დიალიზის დროს ნაწლავის ჰიპოპერფუზიის გამო ირღვევა კარდიოვასკულური სტაბილურობა, მკვეთრად გაიზარდა ინტერესი თქვ-ს დროს ნაწლავის როლის შესახებ [154].

268 პაციენტზე ჩატარებულმა ობსერვაციულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ინდოქსილ სულფატი და 3-კრესილ სულფატის საბაზისო დონე თქვ-ს პროგრესის პრედიქტორია. ურემიულ თაგვებში ინდოქსილ სულფატის ინფუზიით ხდება გენების ექსპრესია – TGF- β 1, მეტალოპროტეინაზების ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი და pro- α 1, რასაც მოჰყვება ტუბულოინტერსტიციური ფიბროზი, მცირდება თირკმლის ფუნქცია [142, 179].

ტრიმეთილამინის N-ოქსიდი (TMAO) წარმოადგენს საკვებით მიღებული, ტრიმეთილამინის (TMA) შემცველი ისეთი ნივთიერების ბაქტერიული მეტაბოლიზმის პროდუქტს, როგორცაა ფოსფატიდილქოლინი და კარნიტინი [65]. ბაქტერიული ლიაზების მიერ წარმოებული TMA ეფექტურად შეიწოვება ნაწლავში და შემდგომ ფლავინის შემცველი მონოქსიგენაზა 3-ის (FMO3) საშუალებით მასპინძლის ღვიძლში TMAO-დ გადაიქცევა. ბოლო წლების განმავლობაში TMAO ათეროსკლეროზის განვითარების ახალ ფაქტორად არის მიჩნეული და ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს სხვა დაავადებების, მათ შორის თქვ-სა და გულის უკმარისობის განვითარების პროცესში მისი ჩართულობის შესასწავლად [180].

Wang და თანაავტორების მიერ მიზნობრივი სკრინინგის საშუალებით პირველად იქნა დადგენილი TMAO-ს არსებობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მაღალი რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტებში. შემდგომ დიდ პროსპექტულ ჯგუფზე ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ უზმოზე მომატებული TMAO დონე უარყოფით გავლენას ახდენს კარდიოვასკულურ სისტემაზე [181]. TMAO ძირითადად თირკმელებით გამოიყოფა თქდ-ს დროს თირკმლის კლირენსის შემცირება იწვევს TMAO-ს დაგროვებას, ხოლო თირკმლის გადანერგვის შედეგად ხდება პლაზმური TMAO-ს მკვეთრი შემცირება [182].

ბოლო დროს ჩატარებული მრავალი სხვადასხვაგვარი კვლევით გამოიკვეთა ნაწლავის ფლორის მეტაბოლური პოტენციალის დიდი მნიშვნელობა და წინ წამოაწია დიეტის (კვებითი რეგულაციების) როლი მრავალი დაავადების, მათ შორის თქდ-ს მკურნალობაში [183].

თქდ-ით დაავადებულებში, განსაკუთრებით კი ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, ყაბზობა გაცილებით უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე ზოგადად პოპულაციაში [184, 185]. ჰემოდიალიზი ზრდის ყაბზობის რისკს რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველ რიგში იმის გამო, რომ პროცედურის ჩატარებისას ორგანიზმიდან სითხის გამოდევნა ზრდის ნაწლავის შიგთავსის სიმკვრივეს, რაც ანელებს ნაწლავის ტრაქტში მათი გადაადგილების სიჩქარეს და, შესაბამისად, ხელს უწყობს ტოქსინების ჭარბი რაოდენობის შელწევას ნაწლავის ბარიერში. ეს, თავის მხრივ, შესაძლოა, უარყოფითად მოქმედებდეს სისხლის წმენდის ხარისხზე [186]. ასევე, ყაბზობა ცვლის ნაწლავის ფლორას და იწვევს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას [187]. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების კვებითი შეზღუდვები (ბოჭკოთი ღარიბი საკვები) და მედიკამენტოზური თერაპია ხელს უწყობს დისბაქტერიოზის განვითარებას [188].

ჰემოდიალიზისა და ულტრაფილტრაციის კომბინირებულად ჩატარება იწვევს ჰემოდინამიკის სისტემურ რღვევას, რასაც შედეგად მოსდევს ნაწლავის იშემია და ჰიპოქსია. ეს ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია დიდი მოცულობის ულტრაფილტრაციის ჩატარების დროს. იშემია აზიანებს ნაწლავის ბარიერს და საგრძნობლად ზრდის მოცირკულირე ენდოტოქსინების კონცენტრაციას სისხლში [189].

მრავალი კვლევით არის დადასტურებული, რომ ენდოტოქსინების კონცენტრაციისა და მათ მიერ ორგანიზმისთვის მიყენებული ზიანის შემცირების ერთ-ერთ საშუალებას პრობიოტიკებით მკურნალობა წარმოადგენს [190, 191].

2002 წელს გაეროს სურსათისა და სოფლის მეურნეობის ორგანიზაციამ და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ პრობიოტიკები განსაზღვრა, როგორც „ცოცხალი მიკროორგანიზმები, რომლებიც საკმარისი რაოდენობით მიღების შემთხვევაში, მასპინძელს ჯანმრთელობის სარგებელს აძლევს" [192].

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის 2009 წლის განსაზღვრებით ტერმინი პრობიოტიკები არის პათოგენული და პირობით პათოგენური ბაქტერიების მიმართ ანტაგონისტური აქტივობის მქონე, ადამიანისთვის არაპათოგენური ბაქტერიები, რომლებიც ნორმალური მიკროფლორის აღდგენას უზრუნველყოფს [193].

პრობიოტიკური მიკრობები მრავლადაა რძის პროდუქტებში, როგორცაა, მაგალითად, მაწონი, იოგურტი, კეფირი, ყველი, ასევე სხვა სახის ფერმენტირებულ საკვებში. ამიტომაც გახდა პრობიოტიკები სამედიცინო კვლევის საგანი. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიკრობებს ათწლეულების განმავლობაში ფართოდ იყენებდნენ საკვები და სასმელი პროდუქტების წარმოების ტექნოლოგიებში, მათი მეცნიერული გამოკვლევა ჯერაც საწყის სტადიაზეა [190, 194].

პრობიოტიკების სასარგებლო ეფექტების შესახებ კვლევები ეხება კუჭ-ნაწლავის ფლორის გაუმჯობესებას, იმუნური სისტემის გაძლიერებას, საკვები ნივთიერებების ბიოლოგიურ შეღწევადობას, ლაქტოზის აუტანლობის სიმპტომების შემცირებას, მგრძნობიარე პირებში ალერგიის შემცირებასა [195] და კიბოს რისკის გარკვეულ შემცირებას [196].

უცნობია, თუ როგორია პრობიოტიკების მოქმედების მექანიზმი. შესაძლოა, ეს იყოს ნაწლავის მჟავიანობის ცვლილება, პათოგენის ჩანაცვლება რეცეპტორებზე, კონკურენცია საკვები ნივთიერებებისთვის და მავნე მუტაგენებისა და კანცეროგენების მიერთება [63].

ბოლო 12 წლის განმავლობაში, Kibow Biotech Inc. (Newtown Square, PA, აშშ) მუდმივად იკვლევს ორალური სორბენტების და არაპათოგენური პრობიოტიკების, როგორც თირკმელების ქრონიკული დაავადების დამხმარე საშუალებების გამოყენებას. მიუხედავად იმისა, რომ სულ უფრო მეტი მტკიცებულებაა პრობიოტიკებით მკურნალობის კლინიკური ეფექტურობის შესახებ, მათი ფართოდ

გამოყენება მაინც არ ხდება. პრობიოტიკები ჯერ კიდევ არ არის ჩაყენებული დაავადების პრევენციის, მკურნალობის ან ჯანმრთელობის შენარჩუნების კლინიკური არსენალში.

Kibow Biotech-ის მიერ ბოლო წლებში ჩატარებული *in vitro* და *in vivo* გამოკვლევების თანახმად, კონკრეტული-სპეციფიური პრობიოტიკური შემადგენლობის პერორალურად მიღებას შეიძლება ჰქონდეს რენოპროტექტორული ეფექტი და გავლენა მოახდინოს თირკმლის ქრონიკული დაავადების მე-3 და მე-4 სტადიებზე მყოფი პაციენტების ნაწლავებში ფორმირებულ ურემიულ ტოქსინებზე [197, 198].

პრობიოტიკები სიცოცხლისუნარიანი ორგანიზმებია, ეს ის დამხმარე ნივთიერებებია, რომლებიც აუმჯობესებს ნაწლავის მიკრობულ ბალანსს, მაგალითად, ააქტიურებს *L. acidophilus* და ბიოაქტიურ ცილებს [199]. ნაჩვენებია, რომ ამ და სხვა ბიოაქტიურ ცილებს (მაგალითად ინსულინს, შრატის ცილასა და სხვადასხვა ფერმენტებს) სხვადასხვაგვარი ბიოლოგიური აქტივობა ახასიათებს. წლების განმავლობაში ჩატარებული ემპირიული მტკიცებულებები უკავშირდება ფერმენტირებული რძის პროდუქტების გამოყენებას. დადგენილია, რომ *L. acidophilus* ხელს უშლის პათოგენური ბაქტერიების ზრდას და ჯანმრთელი ბაქტერიების ტოქსიკურად გადაქცევას. სწორი შტამის არჩევა ხელს შეუწყობს პოპულაციის ბალანსის, ან მიკროორგანიზმების სხვადასხვა ფორმას შორის ბალანსის დამყარებასა და შემდგომ შენარჩუნებას, მათი პოტენციური ჭარბი ზრდის შეჩერებასა და პათოგენურობის შემცირებას [199]. *Bifidobacterium* კიდევ ერთი პრობიოტიკური ორგანიზმია, რომელიც ბუნებრივად გვხვდება ადამიანის ნაწლავში, *Bifidobacterium infantis* ერთ-ერთი პირველი მიკრობია, რომელის კოლონიზაციაც ხდება ძუძუთი კვებაზე მყოფ ახალშობილში [200].

კვლევებმა დაადასტურა ბიფიდობაქტერიების რამდენიმე სასარგებლო ეფექტი ახალშობილებში გამოყენებისას, მაგალითად, მათი ეფექტურობა ენტეროპათოგენური *Escherichia coli*-ის გარკვეული შტამების წინააღმდეგ [201, 202], ნაწლავის ინფექციების პროფილაქტიკა [188] და *Candida albicans*-ის ზრდის შემცირება ნაწლავებში [203]. ბიფიდობაქტერიები აწარმოებენ ორგანულ მჟავებს, რომლებსაც შეუძლია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკროგარემოს მჟავიანობის გაზრდა და ამით მჟავის მიმართ მგრძობიარე ბაქტერიების, მათ შორის, ნაწლავის პათოგენების ინჰიბირება.

ლაქტობაცილები, რომლებიც ხშირად სხვა მიკროორგანიზმებზე მეტად უძლებენ მჟავა გარემოს, წარმოქმნიან რძემჟავასა და წყალბადის ზეჟანგს. გარდა ამისა, ლაქტობაცილების ზოგიერთ სახეობას ძმარმჟავისა და ბენზოინის მჟავის წარმოქმნაც შეუძლია. ბიფიდობაქტერიები წარმოქმნიან მოკლეჯაჭვიან ცხიმოვან მჟავებს – ძმარმჟავას, პროპიონმჟავას, ამინოერბომჟავას, რძემჟავას, ჭიანჭველამჟავას [204].

ბიფიდობაქტერიების მიერ წარმოებული ყველაზე გავრცელებული მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავა არის ძმარმჟავა, რომელსაც ანტიმიკრობული მოქმედების ფართო სპექტრი გააჩნია როგორც საფუარისა და ობის სოკოს, ასევე სხვა პათოგენური ბაქტერიების წინააღმდეგ [205, 206].

მჟავების წარმოქმნის გარდა, ლაქტობაცილებს შეუძლია გამოყოფონ მრავალი მეტაბოლიტი ან ენდოტოქსინი, რომლებიც კლავს პათოგენურ ბაქტერიებს [36-40]. იზოლირებულია სხვადასხვა ანტიბაქტერიული ან საფუარის საწინააღმდეგო ნივთიერებები, როგორცაა ლაქტოციდინი, ლაქტობიცილინი, ლაქტობაცილი და აციდოლინი [207, 208].

პრობიოტიკებში, როგორც წესი, გამოიყენება ბაქტერიების ის სახეობები, რომლებიც ტრადიციულად უსაფრთხოდ ითვლება; *Lactobacillus* და *Enterococcus* თითქმის ყოველდღიურად მოიხმარება [209]. 70 წელზე მეტი ხანია, რაც *L. acidophilus* უსაფრთხოდ ითვლება და აქტიურად გამოიყენება ფერმენტირებულ საკვებში [2010]. რძემჟავის წარმომქმნელი ბაქტერიების (LAB) რიცხვშია სტრეპტოკოკებისა და ენტეროკოკების რამდენიმე შტამი.

L. acidophilus შტამი NCFM TM (Danisco Inc., Madison, Wis., აშშ) გამოყენებულია დიალიზით დაავადებულ პაციენტების წვრილ ნაწლავში ბაქტერიათა ჭარბი ზრდის შესაჩერებლად [211]. იაპონიაში თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებს ხშირად უნიშნავენ ბიფიდობაქტერიების ზოგიერთ შტამს (ძირითადად ფენოლის, ინდოლისა და მასთან დაკავშირებული არომატული მეტაბოლური ურემიული ტოქსინების მოსაცილებლად). მრავალ ქვეყანაში პრობიოტიკები ჩვილების საკვებსა და საკვებ დანამატებში შეაქვთ.

Streptococcus thermophilus (მიკრობიურეაზის მაღალი შემცველობით), ძირითადად, გვხვდება გადადუღებულ-ფერმენტირებულ საკვებში, განსაკუთრებით – სხვადასხვა იოგურტებსა და მათზე საფუძველზე დამზადებულ პროდუქტებში. მრავალი კვლევაა ჩატარებული იოგურტისა და LAB-ის თერაპიულ და

პროფილაქტიკურ მოქმედებაზე სიმსივნური დაავადებების, ინფექციების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევების და ასთმის დროს [212].

თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპია თირკმლის უკმარისობის დიაგნოზის მქონე პაციენტების მკურნალობის ერთადერთი თერაპიული საშუალებაა. მაგრამ პროცედურა ვერ უზრუნველყოფს დიდი ზომის ან/და ცილასთან შეკავშირებული ურემიული ტოქსინებისგან ორგანიზმის სათანადო წმენდას. შეიძლება განვიხილოთ მკურნალობის 3 ძირითადი სტრატეგია:

ა. თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიის მოდიფიცირებით გაიზარდოს ამ ნივთიერებების ექსკრეცია;

ბ. მოხდეს ბაქტერიების რაოდენობის მოდულირება საქაროზული ბაქტერიების ზრდის ხარჯზე;

გ. მოხდეს ნაწლავებში ტოქსინების აბსორბციის პრევენცია, რაც შეამცირებს მათ კონცენტრაციას სისხლში.

დიეტის ცვლილება და სათანადო თერაპია გავლენას ახდენს ფლორაზე. როგორც ვიცით, მოუნელებელი ნახშირწყლების ძირითადი წყაროა ხილი და ბოსტნეული. მათი მიღება თქვდ პაციენტებში მკვეთრად შემცირებული ჰიპერკალემიის მაღალი რისკის გამო. თქვდ პაციენტებში დარღვეულია ცილის სინთეზი, დაშლა და ოქსიდაციის პროცესები. იზრდება მოუნელებელი ცილების რაოდენობა ნაწლავში, რაც, თავის მხრივ, ზრდის სწორ ნაწლავში პროტეოლიზური ბაქტერიების რაოდენობას [63].

ბაქტერიების რაოდენობის მოდიფიცირება საკმაოდ ძვირადღირებული სტრატეგიაა, რომლის დროსაც გამოიყენება როგორც პრებიოტიკები, ასევე პრობიოტიკები. ბაქტერიების სელექციისთვის შესაძლოა ანტიბიოტიკების დამატებაც.

აღსანიშნავია, რომ ადრეულ ეტაპზე თქვდ შესაძლებელია, შექცევადი იყოს. ჰიპერტენზიისა და პროტეინურიის მკურნალობა, განსაკუთრებით კი რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორებით, ანელებს დაავადების პროგრესს როგორც დიაბეტიან, ასევე არადიაბეტიან პაციენტებში. მარტივ მკურნალობას შეუძლია თირკმლის დაავადების პროგრესის შენელება, გართულებების პრევენცია და **სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება** [213].

თავი 2. კვლევის მასალები და მეთოდები

კვლევის პირველ ეტაპზე ჩვენს მიერ სპეციალურად, გასტროინტესტინური ჩივილების დადგენის მიზნით შედგენილი კითხვარისა (კითხვარი მოცემულია № 1 დანართში) და MVQOLI კითხვარის (კითხვარი მოცემულია № 2 დანართში) დახმარებით გამოვიკითხეთ ერთი სადიალიზო ცენტრის 273 პაციენტი (შპს “ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკური ცენტრი”, თბილისი).

კითხვარის შევსებისას გასათვალისწინებელია შემდეგი:

- MVQOLI შექმნილია იმისთვის, რომ დაეხმაროს ექიმებს გააცნობიერონ პაციენტების მოთხოვნილებები, რათა ხელი შეუწყოს პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას.
- პაციენტს უფლება აქვს, თვითნებურად უარი თქვას კითხვებზე პასუხის გაცემაზე, ან შეწყვიტოს კითხვარის შევსება მაშინ, როდესაც ეს უსიამოვნო გახდება მისთვის.
- MVQOLI შეიძლება ჩატარდეს ნებისმიერ დროს.
- კლინიკური ჯგუფის ნებისმიერ წევრს შეუძლია აწარმოოს კითხვარის შევსება.

როგორც ნებისმიერი კლინიკური ჩარევისას, პაციენტები უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი მიზნის შესახებ და შეეძლოთ კითხვების დასმა.

ჩვენს მიერ სპეციალურად, გასტროინტესტინური ჩივილების დადგენის მიზნით შედგენილი კითხვარი აფასებს ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების გასტროინტესტინურ ჩივილებს, მათი გამოვლენის სიხშირესა და სიმძიმეს (დანართი № 1). ამ კითხვარის გათვალისწინებით შერჩეულ იქნა საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტები, რომლებიც, ამასთანავე, კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს აკმაყოფილებდნენ.

MVQOLI კითხვარი პაციენტებს აფასებს სიცოცხლის ხარისხის ხუთი მახასიათებლის: სიმპტომების, ფუნქციების, პიროვნებათაშორისი კომუნიკაციის, კეთილდღეობისა და ტრანსცენდენტულობის მიხედვით და მათი ერთობლიობით ადგენს სიცოცხლის ხარისხის ინდექსს. ინსტრუმენტი სპეციალურად არის შექმნილი პაციენტების პირადი გამოცდილების შესაფასებლად თითოეული ამ მახასიათებლის მიხედვით შედეგები არ არის ხილული პაციენტებისთვის. ეს ყველაფერი აღწერს სიცოცხლის ხარისხის ხარისხობრივ და სუბიექტურ გაგებას ისე, რომ ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლებმა სწრაფად შეძლონ მისი განმარტება.

თითოეული ასპექტი განისაზღვრება პაციენტის აღქმითა და გამოცდილებით, და არა მომვლელის (ოჯახის ან ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლის) შეფასებით.

სიმპტომები, ანუ ფიზიკური დისკომფორტის განცდა, რომელიც ასოცირდება პროგრესირებად დაავადებასთან.

ფუნქციის განსაზღვრით ვიღებთ ინფორმაციას იმის თაობაზე, თუ რამდენად შეუძლია პაციენტს შეასრულოს ყოველდღიური ფუნქციები და საქმიანობა და რამდენად არის კმაყოფილი არსებული ვითარებით.

პიროვნებათაშორისი კომუნიკაცია, ანუ ურთიერთობები ოჯახის წევრებთან, მეგობრებთან და ახლობლებთან ჯანმრთელობის არსებული მდგომარეობის ფონზე და ამ ურთიერთობათა აღქმის ხარისხი.

კეთილდღეობა, ანუ შინაგანი მდგომარეობის თვითშეფასება, ემოციური მდგომარეობის სუბიექტური განცდა.

სტაბილურ კონცეფციასთან დაკავშირებული **ტრანსცენდენტური გამოცდილების**, ანუ სიცოცხლის არსისა და მიზნის სუბიექტური აღქმა.

MVQOLI კითხვარის თითოეული კითხვა ფასდება ლაიკერტის ხუთ პუნქტიანი შკალით. ყველაზე დაბალი ქულა ყოველთვის მიუთითებს ყველაზე ნაკლებად სასურველ მდგომარეობაზე და პირიქით.

პირველი კითხვა ზოგადია და პაციენტისგან მისი სიცოცხლის ხარისხის ზოგად შეფასებას მოითხოვს და MVQOLI კითხვარის კონვერგენციული ვალიდობის შესაფასებლად გამოიყენება.

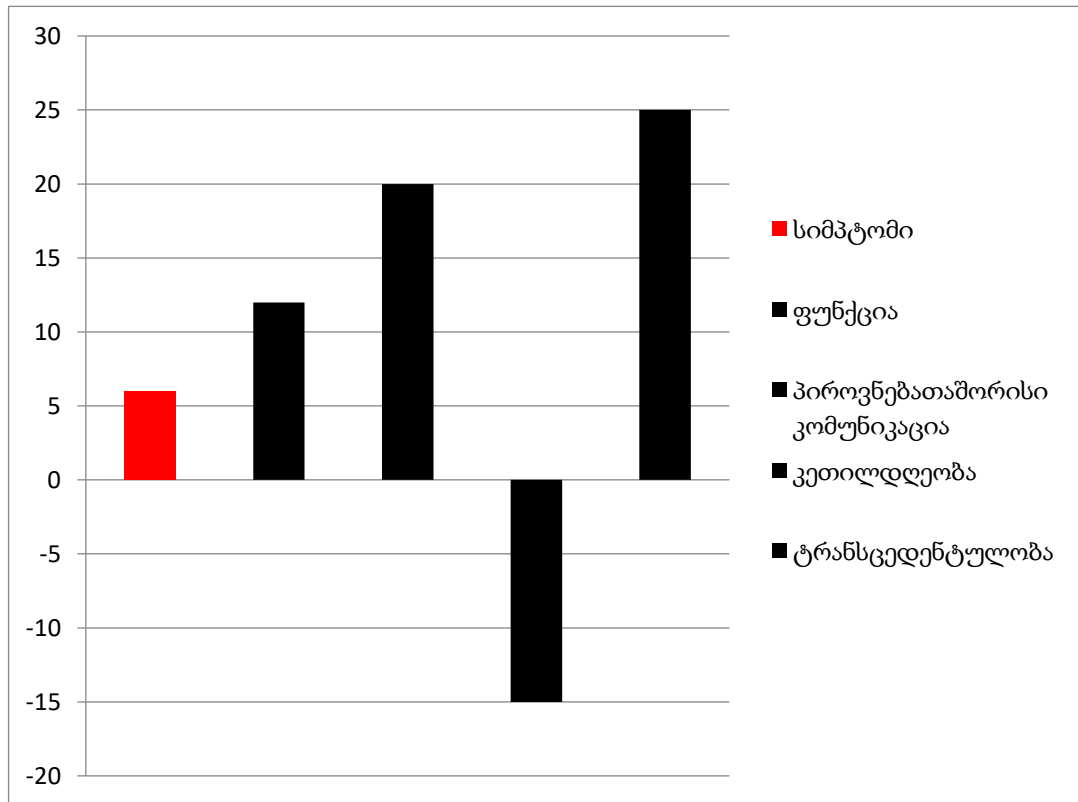
MVQOLI კითხვარის ყველა დანარჩენი კითხვა იმ სფეროებზე ინფორმაციის მიღებას ემსახურება, რომლებიც აუმჯობესებს ან აუარესებს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხს.

MVQOLI კითხვარის ორი ვერსია არსებობს: 15- და 25-კითხვიანი. საიმედოობისა და ვალიდობის ორიგინალური კვლევის მონაცემების გამოყენებით შეიქმნა 15-კითხვიანი ვერსია, რომლის კორელაციის კოეფიციენტი 25-კითხვიან ვერსიასთან 0.93-ის ტოლია. რაც ნიშნავს, რომ 15-კითხვიანი ვერსიის გამოყენებისას მცირე ინფორმაცია იკარგება. MVQOLI კითხვარის შეიძლება გამოითვალოს EXCEL პროგრამის გამოყენებით ან მის გარეშე. კითხვარის შეფასების ოქმი შექმნილია თვისებრივი ინფორმაციიდან რაოდენობრივი ინფორმაციის მისაღებად, რომლის ინტერპრეტაციაც ბევრად უფრო ადვილია. ამგვარი შეფასების სისტემას შეუძლია

გვაჩვენოს, თუ რომელი მახასიათებელი და როგორ მოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე. თითოეული მახასიათებლის საბოლოო ქულა ასახავს ამ სფეროს საერთო გავლენას სიცოცხლის ხარისხზე.

დაგრამა 1.

MVQOLI კითხვართიილბულ შედეგების დაგრმულ გამოსახულება



თითოეული პაციენტის MVQOLI კითხვარის მონაცემების დამუშავებით ვიღებდით ჯამურ ქულას თითოეული მახასიათებლისთვის, რომლებიც +30-დან -30-მდე დიაპაზონში მდებარეობს. მათი გამოყენებით ვადგენდით ე. წ. სიცოცხლის ხარისხის პროფილს – ჰისტოგრამას. მახასიათებლების ქულები და, შესაბამისად, ამ მონაცემებით აგებული გრაფიკი თვალსაჩინოდ ასახავს, თუ რომელი მახასიათებელი როგორ გავლენას ახდენს კონკრეტული პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე. (ნიმუში ნაჩვენებია 1-ელ დიაგრამაზე) [121].

კითხვარების, პაციენტებთან გასაუბრებისა და მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი კვლევის საფუძველზე შევქმენით თქვდ პაციენტების საკვლევი (გასტროინტესტინური ჩივილების მქონე) და საკონტროლო (გასტროინტესტინური ჩივილების გარეშე) ჯგუფები.

დაკვირვებისთვის შევარჩიეთ დისბაქტერიოზის დადასტურებული დიაგნოზისა და გასტროინტესტინური სიმპტომატიკის მქონე 50 პაციენტი,

რომლებსაც გეგმიური ჰემოდიალიზის პროცედურა უტარდებოდათ. კვლევაში არ ჩავრთეთ ის ურემიული პაციენტები, რომლებსაც კვლევის დაწყების მომენტისთვის აღენიშნებოდათ აქტიური ანთებითი დაავადებები, სისხლდენები და სხვა გასტროინტესტინური ქრონიკული დაავადებები, ვირუსული ჰეპატიტები, ანამნეზში ჰქონდათ მძიმე ფსიქიური დაავადებები და ონკოლოგიური პრობლემები. პარალელურად, საკონტროლოდ შეირჩა 10 პაციენტი, რომელთაც არ ჰქონდათ გასტროინტესტინური ჩივილები, სხვა მხრივ კი აკმაყოფილებდნენ კვლევაში ჩართვა-გამორთვის კრიტერიუმებს.

კვლევისთვის შევარჩიეთ ორივე სქესის, 18-65 წლის ასაკის პაციენტები, რომლებსაც დიალიზი, სულ მცირე, 6 თვის განმავლობაში უტარდებოდათ და სენსის ხანგრძლივობა კვირაში 13 საათი ჰქონდათ. თითოეული პაციენტის კვლევას ვაწარმოებდით ინდივიდუალური დროითი გრაფიკით, ერთი და იმავე სქემით, 12 კვირის განმავლობაში. მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ვსწავლობდით: ნაწლავის ფლორას, სიცოცხლის ხარისხის ცვლილების დინამიკას MVQOL კითხვარის საშუალებით, ვახდენდით გასტროინტესტინური ჩივილების შეფასებას და დიალიზის წმენდის ხარისხს დიალიზამდე და დიალიზის შემდეგ შარდოვანას კლების კოეფიციენტის (urea reduction ratio – URR) განსაზღვრით. URR შარდოვანის კლების კოეფიციენტი ასახავს დიალიზის შედეგად შარდოვანას წმენდის ხარისხს. აქვე აღსანიშნავია, რომ კვლევაში არ ჩავრთეთ პაციენტები, თუ $URR < 65\%$, ანუ არაადექვატური დიალიზის პირობებში შარდოვანას და მიკროფლორის ურთიერთკავშირს არ განვიხილავდით.

URR-ის განსაზღვრა ჩატარდა „თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტისა და ინგოროყვას მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების საუნივერსიტეტო კლინიკის“ ლაბორატორიაში.

ტესტების ჩასატარებლად გამოყენებული იყო შემდეგი მოწყობილობა:

ანალიზატორები Roche/Hitachi cobas c 311, და cobas c 501/502

ტესტის ჩასატარებლად გამოიყენება შემდეგი რეაქტივები:

1-ლი რეაგენტი: 9%-იანი ფიზიოლოგიური ხსნარი (0,9% NaCl);

მე-2 რეაგენტი მზადდებოდა 220 mmol/L კონცენტრაციისა და pH 8.6 მქონე TRIS ბუფერის საფუძველზე და მის შემადგენლობაში შედიოდა შემდეგი კომპონენტები: 73 mmol/L 2-ოქსოგლუტარატი; 2.5 mmol/L

ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდის H ფორმა (NADH); 6,5 mmol/L ADP: ურეაზა (jack bean – *Canavalia ensiformis*) $\geq 300\mu\text{kat/L}$; GLDH (მიღებული მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის ღვიძლიდან) $\geq 80 \mu\text{kat/L}$; კონსერვანტი, ქიმიურად ინერტული სტაბილიზატორები.

მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორას თვისობრივად და რაოდენობრივად ვაფასებდით მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზით, რომლითაც ვადგენდით რომელი და რა რაოდენობის ბაქტერიები იყო მსხვილ ნაწლავში, როგორ იცვლებოდა მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის შემადგენლობა მკურნალობის შედეგად.

მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივ და რაოდენობრივ ანალიზს ვატარებდით „თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტისა და ინგოროყვას მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების საუნივერსიტეტო კლინიკაში“.

ანალიზის ჩასატარებლად გამოყენებული იყო შემდეგი სტანდარტული მიკრობიოლოგიური მოწყობილობები: მიკროსკოპი, თერმოსტატი $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ და $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, წყლის აბაზანა, სასწორი, საწონი 1 გ, ავტოკლავი, სტანდარტული ლაბორატორიული ჭურჭელი. ანალიზი ტარდებოდა სტანდარტული საკვები ნიადაგების, რეაქტივებისა და დამხმარე მასალების გამოყენებით.

საიდენტიფიკაციო ბაქტერიების ჩამონათვალი:

- *Escherichia coli* (ტიპიური, სუსტად მაფერმენტირებელი, ჰემოლიზური);
- *Bifidobacterium*;
- *Lactobacillus*;
- *Enterococcus*;
- *Staphylococcus aureus*;
- პირობით პათოგენური ენტერობაქტერიები (*Klebsiella*, *Enterobacter*’ *proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia* და სხვები);
- *Candida*-ს გვარის საფუარის მსგავსი სოკოები.

გამოკვლევის პირველ ეტაპზე ფეკალური მასა (კონსერვანტების გარეშე) წინასწარ იწონება ერთი გრამის ოდენობით სტერილურ ჭურჭელში, ემატება სტერილური ფიზიოლოგიური ხსნარი (განზავება 1:10) და მსხვილი ნაწილაკების დასალექად არევის შემდეგ ჩერდება 5 წუთის განმავლობაში. საწყისი განზავებიდან (1:10) იწარმოება სერიული განზავებები 10^{11} განზავების ჩათვლით. მიღებული

განზავებებიდან თითოეული ბაქტერიისთვის, შესაბამისი მეთოდის გამოყენებით მზადდება ნიმუშები, გადაიტანება შესაბამის ნიადაგზე და 24-48 საათის განმავლობაში, 37°C ტემპერატურაზე ტარდება ინკუბაცია ანაერობულ (Bifidobacterium, Lactobacillus) და აერობულ პირობებში (Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus).

გამოკვლევის მეორე ეტაპზე გაზრდილი კოლონიების რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლებისა და განზავების ხარისხის გათვალისწინებით ისაზღვრება თითოეული მიკრობის რაოდენობა.

მრავალრიცხოვანი კვლევებით [42, 43, 44] დადგენილია, რომ ურემიული ტოქსინების სინთეზის შემცირებას ყველაზე უკეთ უზრუნველყოფს ბაქტერიების – *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. longum* განსაზღვრული რაოდენობით ($\geq 45 \cdot 10^9$ CFU) შემცველი პრობიოტიკები.

მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტისგან ვილებდით ინფორმირებულ თანხმობას დადგენილი პროცედურის მიხედვით.

თითოეული პაციენტის მკურნალობას ვატარებდით პრობიოტიკებით. პრობიოტიკის თითოეული კაფსული შეიცავდა: *L. acidophilus* KB27, *B. longum*–KB31 და *S. thermophilus* KB19, სულ 20×10^9 CFU. პრობიოტიკის შემადგენლობა განვსაზღვრეთ ლიტერატურაზე დაყრდნობით [34]. მკურნალობის სქემა: 12 კვირის განმავლობაში ყოველდღიურად, ორ-ორი კაფსული დღეში ორჯერ ჭამის დროს, დღიური დოზით 80×10^9 CFU.

განხორციელდა მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი მონაცემების, სიცოცხლის ხარისხის მახასიათებლებისა და გასტონტესტინური ჩივილების სტატისტიკური დამუშავება, რამაც საშუალება მოგვცა დაგვედგინა, არის თუ არა სარწმუნო კავშირი ორ ამონარჩევს (მკურნალობამდე და მკურნალობის შედეგად მიღებულ სიდიდეებს) შორის და რა გავლენას ახდენს მკურნალობის აღნიშნული მეთოდი სხვადასხვა მაჩვენებლებზე.

შედეგების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებულ იქნა სტატისტიკური პროგრამა SPSS. მიღებული შედეგები გათვალისწინებულია დასკვნებში.

თავი III შედეგების განხილვა

კვლევის პირველ ეტაპზე Byock-ისა და Merriman-ის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსის გამოსათვლელი კითხვართ -MVQOLI [47] შევაფასეთ პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი.

გამოკითხულ იქნა ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკურ ცენტრში ჰემოდიალიზზე მყოფი 272 პაციენტი. მათგან კითხვარის შევსებას დათანხმდა 253 პაციენტი, 19 პაციენტმა კი უარი განაცხადა (ცხრილი 1).

ცხრილ 1.

	პაციენტები	
	რაოდენობა	%
სულ	272	100
თანხმობა	253	93.1
ურო	19	6.99

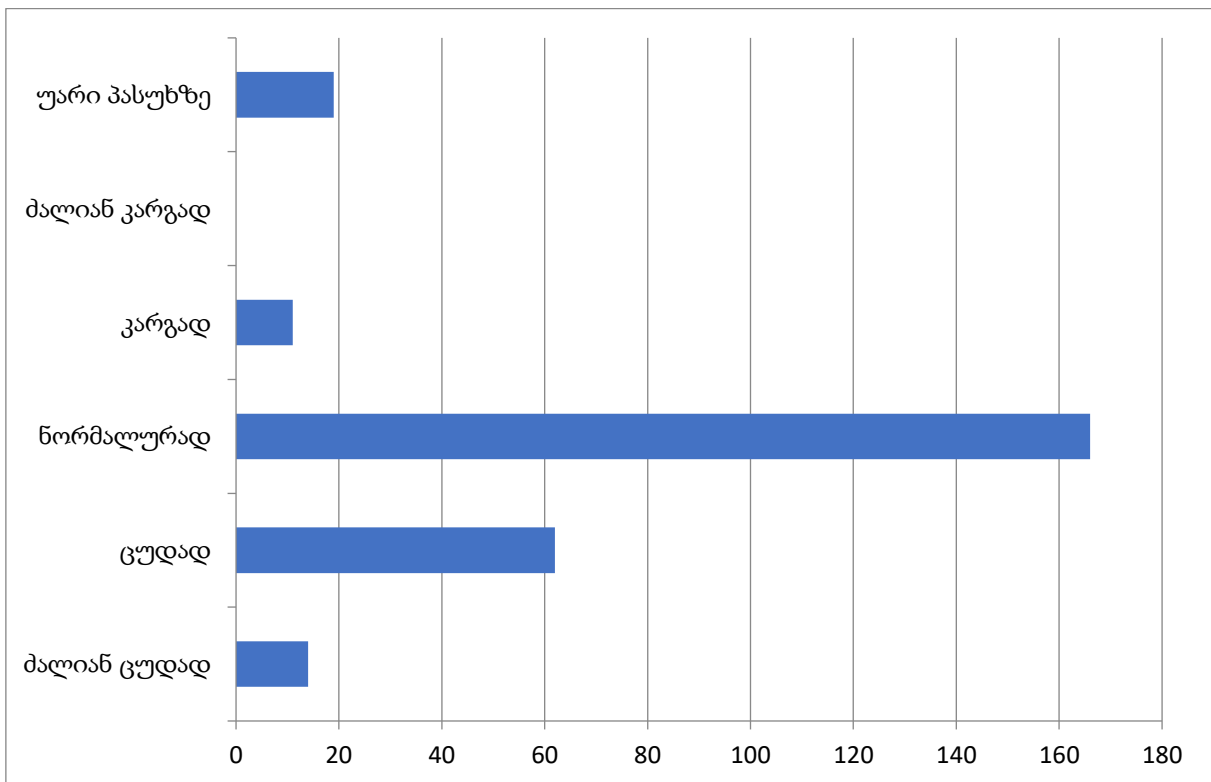
ცხრილ 2. ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების მიერ სიცოცხლის ხარისხის თვითშეფასება (253 პაციენტი)

როგორ შეაფასებდით ზოგად თქვენი სიცოცხლის ხარისხს?	რაოდენობა	%
ძალიან ცუდად	14	5.53
ცუდად	62	24.51
დამაკმაყოფილებლად	166	65.61
კარგად	11	4.35
ძალიან კარგად	0	0.00

მე-2 ცხრილი აჩვენებს ამ კითხვარის პირველი – ზოგადი კითხვის შედეგებს. როგორც ცხრილში მოტანილი შედეგებიდან ჩანს, პაციენტების უმრავლესობა (65.61%) თავისი სიცოცხლის ხარისხს საშუალოდ, დამაკმაყოფილებლად აფასებს. კარგად კი მხოლოდ გამოკითხულთა 4,35% აღიქვამს თავის ცხოვრებას. რაც შეეხება გამოკითხულთა დანარჩენ ნაწილს, მათი 24,51% თვლის, რომ მისი სიცოცხლის ხარისხი დაბალია და მხოლოდ 5.53% აღიქვამს თავის სიცოცხლეს ძალიან ცუდად.

აღსანიშნავია ისიც, რომ არცერთი პაციენტი არ აფასებს თავის მდგომარეობას ძალიან კარგად, როგორც მოსალოდნელი იყო დაავადების სიმძიმიდან გამომდინარე (ცხრილი 2, დიაგრამა 2). მიღებული შედეგები MVQOLI კითხვარის კონვერგენციული ვალიდობის შესაფასებლად იქნა გამოყენებული. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ბულგარეთში ჩატარებული კვლევის მონაცემების მსგავსია [72], მის თანახმად, ისევე როგორც ჩვენი სადიალიზო ცენტრის პაციენტების უმრავლესობა, მათი პაციენტების უმრავლესობაც საკუთარი ცხოვრების ხარისხს აფასებს, როგორც ნორმალურს ("fair").

დაგრამა 2.



მესამე ცხრილში მოყვანილია MISSOULA-VITAS® სიცოცხლის ხარისხის ინდექსის 15-კითხვიანი კითხვარის (დანართი № 2) თხუთმეტივე კითხვიდან თითოეულ კითხვაზე გაცემული პასუხების რაოდენობა და მათი პროცენტული გამოსახულება. ეს ინფორმაცია საშუალებას იძლევა დადგინდეს, თუ როგორ აღიქვამენ ზოგადად პაციენტები და თითოეული პაციენტი – ინდივიდუალურად იმ სფეროებს, რომლებსაც კითხვარი ეხება. კითხვარი შესაძლებლობას მისცემს ექიმს, მეტი ყურადღება მიაქციოს კითხვარში შესულ მახასიათებლებს და საჭიროების შემთხვევაში სათანადო ღონისძიებები გაატაროს.

ცხრილი 3.

	სავსებით ვეთანხმები	ვეთანხმები	ნაწილობრივ ვეთანხმები	არ ვეთანხმები	სრულად ვეთანხმები
1	9	28	105	106	5
%	3.56	11.07	41.50	41.90	1.98
2	30	170	44	5	4
%	11.86	67.19	17.39	1.98	1.58
3	22	46	69	103	13
%	8.70	18.18	27.27	40.71	5.14
4	49	117	50	31	6
%	19.37	46.25	19.76	12.25	2.37
5	40	120	44	34	15
%	15.81	47.43	17.39	13.44	5.93
6	27	127	57	32	10
%	10.67	50.20	22.53	12.65	3.95
7	75	140	24	9	5
%	29.64	55.34	9.49	3.56	1.98
8	47	104	49	48	5
%	18.58	41.11	19.37	18.97	1.98
9	55	134	41	19	4
%	21.74	52.96	16.21	7.51	1.58
10	51	80	59	52	11
%	20.16	31.62	23.32	20.55	4.35
11	7	33	13	122	78
%	2.77	13.04	5.14	48.22	30.83
12	67	160	14	8	4
%	26.48	63.24	5.53	3.16	1.58
13	13	67	44	95	34
%	5.14	26.48	17.39	37.55	13.44
14	19	33	40	103	58
%	7.51	13.04	15.81	40.71	22.92
15	63	154	21	10	5
%	24.90	60.87	8.30	3.95	1.98

ცხრილი 4

კითხვა	ვეთანხმები + სავსებითვეთანხმები			ნაწილობრივ ვეთანხმები			არვეთანხმები + სრულად არვეთანხმები	
	M	F		M	F		M	F
	n/%	n/%		n/%	n/%		n/%	n/%
	total 145	total108		total 145	total108		total 145	total108
1	20 / 13.79%	17 / 15.74%		57/ 39.31%	48/44.44%		68 /46.9%	43/39.81%
2	117 / 80.69%	83 / 76.85%		24/ 16.55%	20/18.52%		4 /2.76%	5/4.63%
3	33 /22.76%	35 / 32.41%		46 /31.72%	23/21.3%		66 /45.52%	50/46.3%
4	99 / 68.28%	67 / 62.04%		23 /15.86%	27/15.74%		23 /15.86%	14/12.96%
5	96 / 66.21%	64 / 59.26%		27 /18.62%	17/15.74%		22 /15.17%	27 /25%
6	97 / 66.9%	57 / 52.78%		31 /21.38%	26/24.07%		17 /11.72%	25/23.15%
7	124 / 85.52%	91 / 84.26%		13 / 8.97%	11/10.19%		8 / 5.52 %	6/5.56%
8	94 /64.83%	57 / 52.78%		19 / 13.1%	30/27.78%		32 / 22.07%	21/ 19.44%
9	111/ 76.55%	78 /72.22%		21 /14,48%	20/18.52%		13 / 8.97%	10/9.26%
10	77 /53.1%	54 /50%		38 /26.21%	21/19.44%		30 / 20.69%	33/30,56%
11	25 / 17.24%	15/13.89%		7 /4.83%	6/ 5.56%		113 /77.93%	87/80.56%
12	124/ 85.52%	103/95.37%		12 /8.28%	2/ 1.85%		9 /6.21%	3/2.78%
13	49 /33.79%	31/28.7%		24 /16.55%	20/18.52%		72 /49.66%	57/52.78%
14	29 /20%	23/21.3%		20 /13.79%	20/18.52%		96 /66.21%	65/60.19%
15	129 / 88.97%	88/81.48%		11 /7.59%	10/9.26%		5 /3.35%	10/9.26%

მე-5 ცხრილში ასახულია ასახულია სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები ხუთივე მახასიათებლის (თითოეულ მახასიათებელთან დაკავშირებულია 3 კითხვა) მიხედვით.

ცხრილ 5

მახასიათებელი	Min.	Max.	საშუალო	სტანდარტული	95% სარწმუნოების კოეფიციენტი	მედანა
სიმპტომები	-18	20	6.63	5.63	5.94; 7.32	8
ფუნქციები	-25	25	3.76	8.47	2.72; 4.8	6
პროფუნებათაშორისი კომუნიკაცია	-25	30	9.73	11.05	8.37; 11.1	12
კეთილდღეობა	-30	30	-9.03	11.89	-10.5; -7,56	-12
ტრანსცედენტულობა	-27	30	3.28	12.43	1.75; 4.81	4
ჯამური ქულა	7.9	23.8	16.43	2.84	16.1; 16.8	16.4

253 პაციენტის ინდივიდუალური კითხვარების დამუშავებამ ზოგადი წარმოდგენა შეგვიქმნა იმის შესახებ, თუ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების რომელ სფეროს უნდა მიაქციოს მკურნალმა ექიმმა განსაკუთრებით დიდ ყურადღებას.

თითოეულ კითხვაზე გაცემული პასუხები შევადარეთ ერთმანეთს პაციენტთა სქესის მოხედვით. მაგალითად:

მე-3 კითხვა შეიცავდა მტკიცებას: „ფიზიკური დისკომფორტი იმდენად დიდია, რომ მიკარგავს სიცოცხლის ხალისს“. ქალები უფრო მეტად ეთანხმებოდნენ ამ მტკიცებას, ვიდრე მამაკაცები, ანუ ქალები მეტად გამოხატავენ დიალიზთან ასოცირებულ ფიზიკურ დისკომფორტს. არსებული მონაცემიც ბულგარეთში ჩატარებული კვლევის მსგავსია [72]

მე-6 კითხვა: „რამდენადაც აქტიური ვარ და დამოუკიდებლად შემძლია საკუთარი თავის მოვლა, იმდენად ვარ ცხოვრებით კმაყოფილი“. ქალებთან შედარებით კაცების უფრო დიდ ნაწილს მიაჩნია სწორად ეს დებულება და თვლის, რომ აქტიური ცხოვრება და საკუთარი თავის დამოუკიდებლად მოვლის უნარი დიდწილად განაპირობებს მათ კმაყოფილებას.

ძირითადი დაავადების სიმძიმისა და მრავლობითი თანმხლები დაავადებების მიუხედავად, სიმპტომებისა და ფუნქციების მაღალი მახასიათებლები დადებით გავლენას ახდენს პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხზე. რაც შეეხება ჯამურ ქულას, ამ სფეროში არსებული შრომების შედარებითმა შესაწავლამ გვაჩვენა, რომ საკმაოდ დიდი მსგავსებაა ჩვენს შედეგებსა და რამდენიმე ქვეყანაში, მათ შორის, საბერძნეთსა და ბულგარეთში, ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების მიერ MWQOLI კითხვარის შევსებით მიღებულ შედეგებს შორის [118].

მე-6 და მე-7 ცხრილებში სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები შედარებულია სქესისა (ცხრილი 6) და ასაკის (ცხრილი 7) მიხედვით.

ცხრილ 6

მახასიათებლები	სქესი	სიმკტომები	ფუნქციები	პიროვნებათშორისი კომუნიკაცია	კეთილდღეობა	ტრანსცენდენტობა	ჯამური ქულა
მინიმუმი	F	-18	-25	-25	-30	-25	7.9
	M	-10	-18	-14	-30	-27	8.9
მაქსიმუმი	F	20	25	30	30	30	27
	M	16	20	30	22	30	23.8
საშუალო	F	6.07	3.65	8.94	-8.5	1.36	16.15
	M	7.02	3.81	10.3	-9.4	4.7	16.6
სტანდარტული დევიაცია	F	6.4	9.3	11	12.46	11.55	2.87
	M	4.9	7.7	11	11.45	12.86	2.78
საწინააღმდეგობის კოეფიციენტი 95%	F	4.86; 7.28	1.88; 5.42	6.87;11.01	-10.8; -6.15	-2.18; 2.18	15.6;16,7
	M	6.22; 7.82	2.55; 5.07	8.5;12.1	-11.3; -7.43	2.6; 6.8	16.1; 17.1
მედანა	F	6.5	4.5	10	-12	0	16.1
	M	8	6	15	-12	8	16.75

ცხრილ 7

მახასიათებლები	ასაკი	სიმპტომები	ფუნქციები	პიროვნებათა შორისი კომუნიკაცია	კეთილდღეობა	ტრანსცელენტულობა	ჯამური ქულა
მინიმუმი	60≤	-18	-25	-25	-30	-27	7.9
	60≥	-5	-20	-11	-30	-25	10.8
მაქსიმუმი	60≤	17	20	30	30	30	23.8
	60≥	25	25	30	30	27	23
საშუალო	60≤	6.2	4.08	8.8	-8.2	1.8	16.2
	60≥	7.17	3.33	10.7	-9.8	4.8	16.5
სტანდარტული დევიაცია	60≤	6.2	7.7	11.04	11.2	11.9	3
	60≥	4.7	9.38	11.1	12.6	12.7	2.62
საწინააღმდეგობის კოეფიციენტი 95%	60≤	5.18; 7.22	2.74; 5.26	7; 10.6	-10; -6.36	-0.13; 3.79	15.7;16.7
	60≥	6.22;7.98	1.56; 5.04	8.6; 12.8	-12.2; -7.45	2.43;7.17	15.8;16.8
მედიანა	60≤	8	6	12	-12	1	16.15
	60≥	8	6	12	-12	8	16.6

MVQOLI-15 კითხვარის გაანალიზებამ აჩვენა, რომ ყველა პარამეტრს აქვს დადებითი მნიშვნელობა, გარდა კეთილდღეობის პარამეტრისა. ჩვენი აზრით ამის მიზეზი უნდა იყოს ძირითადი დაავადების სიმძიმე და მასთან დაკავშირებული გართულებები.

ჰემოდიალიზით განპირობებულ ფიზიკურ დისკომფორტს განიცდის ყველა პაციენტი, მაგრამ სქესის მიხედვით ეს განცდა ქალებში უფრო იგრძნობა, ასაკის მიხედვით კი – 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში. მაშასადამე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ 60 წელზე მეტი ასაკის ქალებში ყველაზე მეტად არის გამოხატული ფიზიკური დისკომფორტის განცდა, რომელიც პროგრესირებად დაავადებასთან ასოცირდება.

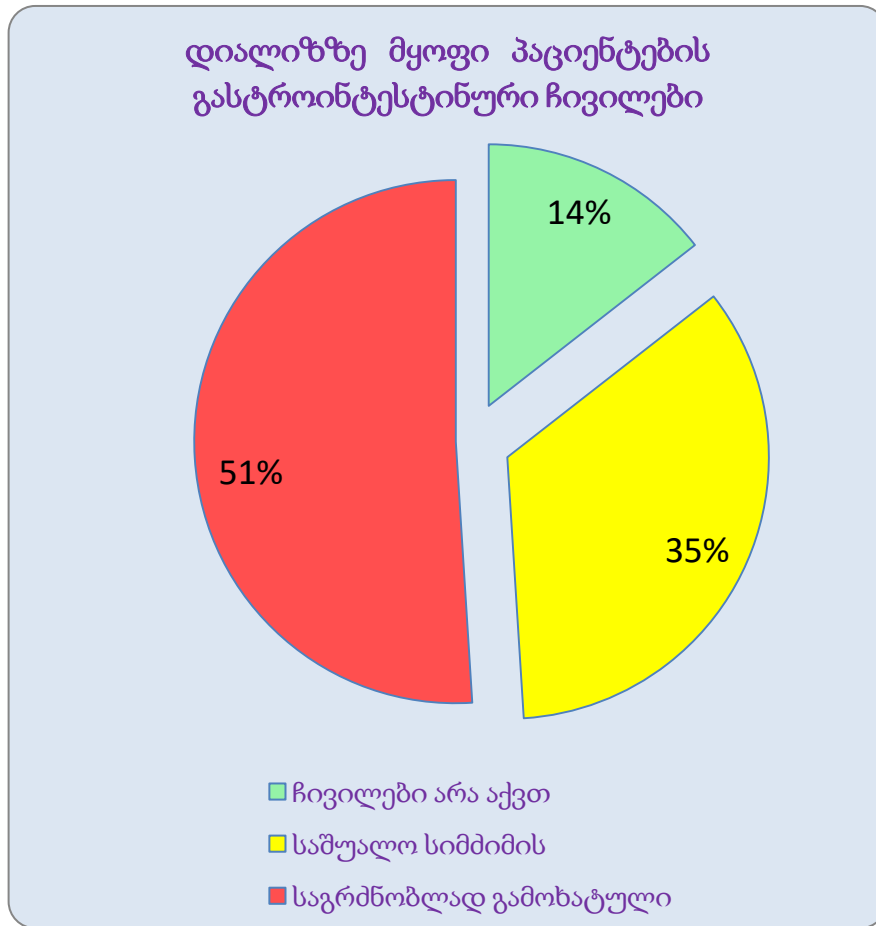
მამაკაცები როგორც ჩანს, უფრო კომფორტულად გრძნობენ თავს და ნაკლებად დისკომფორტს განიცდიან თავიანთი ყოველდღიური საქმიანობის შესრულებისას ქალებთან შედარებით.

როგორც პიროვნებათაშორისი ურთიერთობების, ასევე კეთილდღეობის აღქმაში არსებითი განსხვავება ასაკისა და სქესის მიხედვით არ ყოფილა გამოვლენილი.

ასაკისა და სქესის მიხედვით შედარებისას ყველაზე დიდი სხვაობა იყო ტრანსცენდენტური გამოცდილებაში, ანუ სხვადასხვა სქესისა და ასაკის პაციენტები განსხვავებულად აღიქვამენ სიცოცხლის არსსა და მიზანს. როგორც მოსალოდნელი იყო, ახალგაზრდა პაციენტები (<60) უკეთ უმკლავდებიან ყოველდღიურ სირთულეებს, ვიდრე ხანდაზმული პაციენტები (≥ 60).

კვლევის დაწყებამდე გასტროინტესტინური ჩივილების კითხვარით შესწავლილ პაციენტთა უმეტესობას გასტროინტესტინური პრობლემები აწუხებდა (დიაგრამა 3, ცხრილი 8), რაც ძირითადად რამდენიმე სიმპტომით გამოიხატებოდა. კერძოდ: გულისრევა, სწრაფად დანაყრების შეგრძნება, მეტეორიზმი, ფაღარათი, შეკრულობა.

დაგრმა 3.

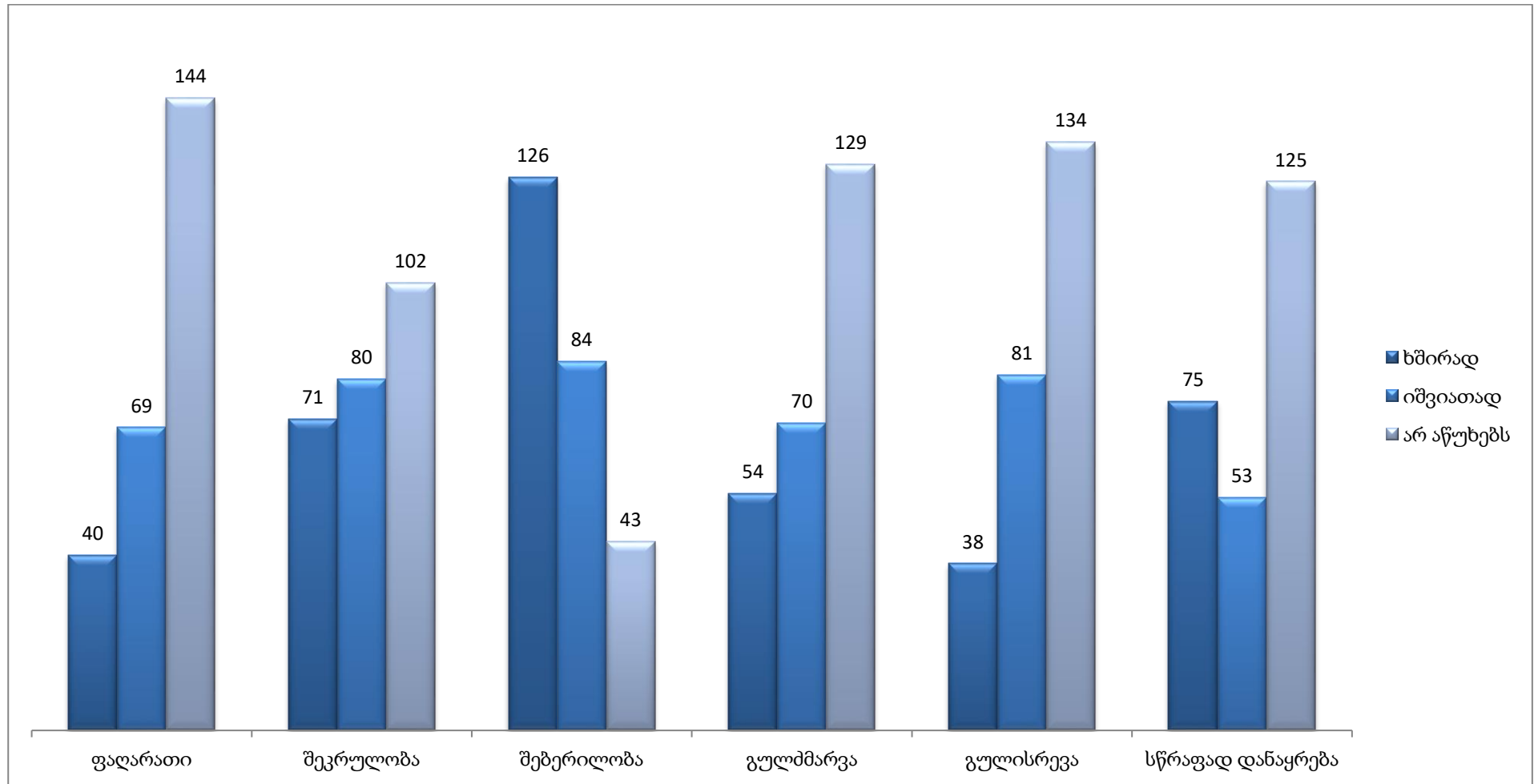


ცხრილ 8. დალიზზე მყოფი პაციენტების გასტროინტესტინური ჩივილები

	პაციენტების რაოდენობა	%
ჩივილები არ აქვთ	36	14%
საშუალოდ გამოხატული	86	35%
საგრძობლად გამოხატული	127	51%

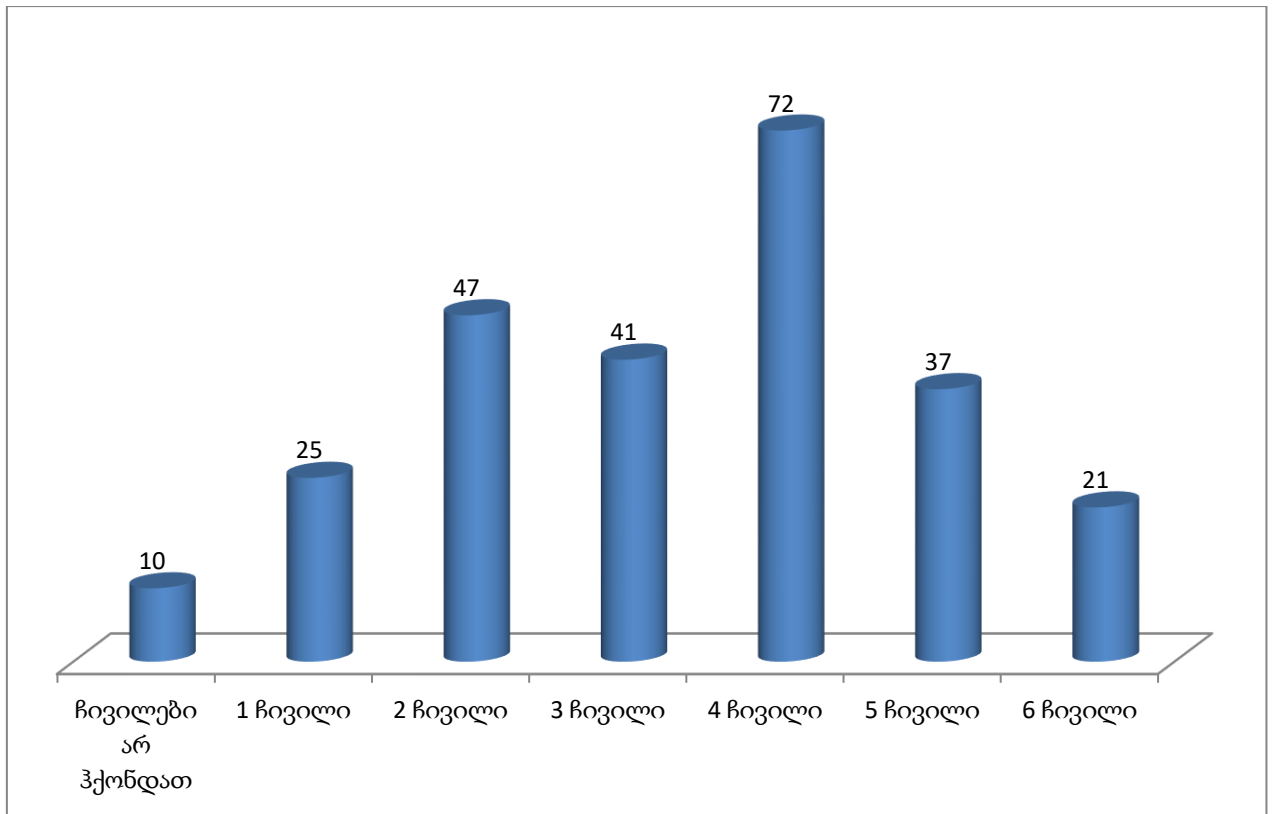
პაციენტები ყველაზე ხშირად უჩიოდნენ სხვადასხვა სიმძიმით გამოხატულ შებერილობასა (210 პაციენტი 253-დან) და შეკრულობას (151 პაციენტი 253-დან), ყველაზე ნაკლებად – ფაღარათსა (109 პაციენტი 253-დან) და გულისრევას (119 პაციენტი 253-დან), ასევე სხვადასხვა სიმძიმით გამოხატულს. მე-4 დიაგრამაზე ნაჩვენებია გასტროინტესტინური ჩივილების სიხშირე გამოკითხულ პაციენტებში.

დაგრმა 4. გამოიხილვა ცენტრში (253 პაციენტი) გამოვლენილ სიმპტომების სიხშირე



გამოკითხული 253 პაციენტიდან მხოლოდ 10 პაციენტს არ აღენიშნებოდა გასტროინტესტინური ჩივილები, ხოლო მათი უმეტესობა ერთდროულად 3 და მეტ ჩივილს აღნიშნავდა, რომელიც სხვადასხვა სიხშირით იყო გამოხატული. მე-5 დიაგრამაზე გრაფიკულად არის ნაჩვენები თუ რამდენი გასტროინტესტინური სიმპტომის ჰქონდათ გამოკვლეულ პაციენტებს ერთდროულად.

დაგრამა 5.



ამ სიმპტომებზე დაყრდნობისა და პაციენტებთან გასაუბრების საფუძველზე, რომლის დროსაც პაციენტს განემარტა ფლორის კვლევის მიზანი, მათ ჩავუტარეთ მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი კვლევა. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შევქმენით საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფები. საკონტროლო ჯგუფში შევიდა 10 პაციენტი, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ კვლევაში ჩართვა-გამორთვის კრიტერიუმებს, არ ჰქონდათ გასტროინტესტინური ჩივილები და მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორის ანალიზით დისბაქტერიოზი არ დაუდასტურდათ. საკვლევ ჯგუფში კი – დისბაქტერიოზის დადასტურებული დიაგნოზისა და გასტროინტესტინური სიმპტომატიკის მქონე 50 პაციენტი. კვლევაში არ ჩავრთეთ ის ურემიული პაციენტები, რომლებსაც კვლევის დაწყების მომენტისთვის აღენიშნებოდათ აქტიური ანთებითი დაავადებები, სისხლდენები და სხვა

გასტროინტესტინური ქრონიკული დაავადებები, ვირუსული ჰეპატიტები, ანამნეზში ჰქონდათ მძიმე ფსიქიური დაავადებები და ონკოლოგიური პრობლემები. თერაპიის დაწყებამდე პაციენტებმა ინფორმირებული თანხმობა განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობაზე და ჩაიტარეს URR ანალიზი.

საკვლევ ჯგუფს მკურნალობის დაწყებამდე ჩაუტარდა მსხვილი ნაწლავის ფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზი. თერაპიის პროცესში 2 პაციენტი გარდაიცვალა იმ მიზეზებით, რომლებიც კვლევასთან არ იყო დაკავშირებული. ხოლო 4 პაციენტისთვის ქვეყანაში არსებული კოვიდ-პანდემიის გამო ვერ შევძელით მსხვილი ნაწლავის ფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზის ჩატარება. ამიტომ ქვემოთ მოტანილი შედეგების განხილვისას გასათვალისწინებელია, რომ საწყისი ანალიზი ჩაუტარდა 50 პაციენტს, თერაპიის შემდგომ კი მხოლოდ 44 პაციენტთან მოხერხდა ანალიზის ჩატარება.

თერაპიამდე და თერაპიის შემდეგ ბიფიდობაქტერიების განსაზღვრამ აჩვენა რომ თერაპიამდე 50 პაციენტიდან 33-ს, ანუ ნახევარზე მეტს აღენიშნებოდა ბიფიდობაქტერიების ნორმაზე ნაკლები რაოდენობა, მათ შორის იყო 3 ის პაციენტი, რომლებსაც თერაპიის შემდგომი კვლევა ვერ ჩავუტარეთ ზემოაღნიშნული მიზეზების გამო. თერაპიის მოქმედების შედეგად 26 პაციენტს მაჩვენებელი ნორმაში ჩაუდგა, 3-თან უცვლელი დარჩა, ხოლო ერთთან გაუარესდა.

თერაპიამდე და თერაპიის შემდეგ რძემჟავა ბაქტერიების განსაზღვრამ აჩვენა რომ თერაპიამდე 50 პაციენტიდან 39-ს, ანუ ნახევარზე მეტს აღენიშნებოდა რძემჟავა ბაქტერიების ნორმაზე ნაკლები რაოდენობა. მათ შორის იყო 3 ის პაციენტი, რომლებსაც თერაპიის შემდგომი კვლევა ვერ ჩავუტარეთ ზემოაღნიშნული მიზეზების გამო. თერაპიის მოქმედების შედეგად 30 პაციენტს მაჩვენებელი ნორმაში ჩაუდგა, 3-თან უცვლელი დარჩა, ხოლო სამთან გაუარესდა.

თერაპიამდე და თერაპიის შემდეგ ტიპიური ნაწლავის ჩხირის განსაზღვრამ აჩვენა რომ თერაპიამდე 50 პაციენტიდან მხოლოდ 16-ს აღენიშნებოდა ტიპიური ნაწლავის ჩხირის ნორმაზე ნაკლები რაოდენობა. თერაპიის მოქმედების შედეგად 12 პაციენტს მაჩვენებელი ნორმაში ჩაუდგა, ორთან უცვლელი დარჩა, ხოლო ორთან გაუარესდა.

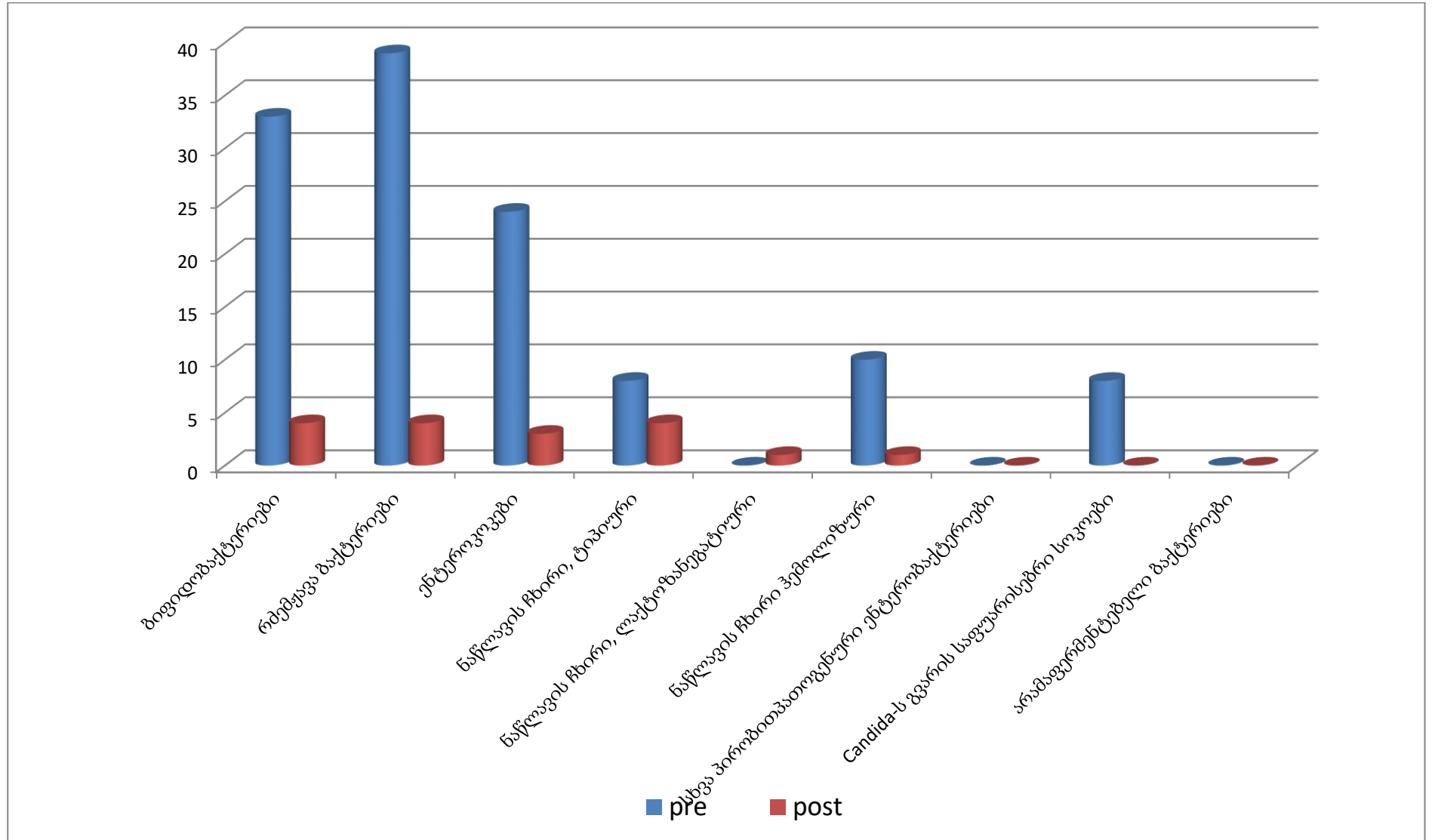
აღსანიშნავია, რომ საკვლევ ჯგუფის 50 პაციენტიდან თერაპიამდე ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირი აღმოაჩნდა 10 პაციენტს. მათგან ცხრა შემთხვევაში,

თერაპიის დასრულების შემდეგ ჩატარებულ ანალიზში მიკრობი აღარ დაფიქსირებულა, ერთ პაციენტს კი ანალიზი ვერ ჩატარდა ზემოაღნიშნული მიზეზების გამო. საინტერესოა, რომ იმ 40 პაციენტიდან, რომლებსაც მკურნალობის დაწყებამდე არ აღენიშნებოდათ ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირი, სამ პაციენტს ეს მიკრობი გაუჩნდა ნაწლავის ფლორის საერთო გაუარესებასთან ერთად.

ასევე აღსანიშნავია, რომ საკვლევი ჯგუფის 50 პაციენტიდან თერაპიამდე 8 პაციენტს აღმოაჩნდა ოქროსფერი სტაფილოკოკი. ერთ პაციენტთან განმეორებითი ანალიზი ვერ ჩატარდა ზემოაღნიშნული მიზეზების გამო. დარჩენილ 7 პაციენტიდან თერაპიის შემდგომმა ანალიზმა მხოლოდ ერთ პაციენტს გამოუვლინა ოქროსფერი სტაფილოკოკი, მაგრამ ეს მიკრობი აღმოაჩნდა 7 ისეთ პაციენტს, რომლებშიც თერაპიამდე არ ფიქსირდებოდა. საფიქრებელია, რომ უნდა ვეძიოთ ოქროსფერი სტაფილოკოკის წარმოქმნისა და განვითარების იმგვარი წყაროები, რომლებიც არ არის დაკავშირებული ჩვენ მიერ ჩატარებულ პრობიოტიკურ თერაპიასთან. ოქროსფერი სტაფილოკოკით ინფიცირება საკმაოდ სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს დიალიზზე მყოფი პაციენტისთვის.

რაც შეეხება სხვა მიკრობებს, რომელთა განსაზღვრაც სტანდარტულად ხდება მსხვილი ნაწლავის ფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზის დროს, ესენია: ლაქტოზა-ნეგატიური ნაწლავის ჩხირი, პირობით-პათოგენური სხვა ენტერობაქტერიები (კლებსიელა, ენტერობაქტერია, პროტეუსი, მორგანელა და სხვები), არამაფერმენტირებელი ბაქტერიები (ფსევდომონები, აცინეტობაქტერიები და სხვები), კანდიდას გვარის საფუარა სოკოები, კვლევის ჩატარების პროცესში მათი დარღვევები არ ყოფილა დაფიქსირებული.

დაგრმა 6.



ნაწლავის ფლორის შესწავლამ, რომელიც თერაპიის დაწყებამდე ჩავატარეთ, აჩვენა, რომ კვლევაში მონაწილე პაციენტებს ყველაზე ხშირად ბიფიდობაქტერიებისა და რძემჟავა ბაქტერიების ნაკლებობა აღენიშნებოდათ, თუმცა გვხვდებოდა სხვა ტიპის დისბაქტერიოზებიც (მაგალითად, ენტეროკოკების, ასევე ტიპური ნაწლავის ჩხირის დეფიციტი). აღსანიშნავია, ასევე, დისბაქტერიოზთან თანადროულად ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირის არსებობის შემთხვევები. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში ნაწლავის ფლორის დარღვევები არ ყოფილა დაფიქსირებული (დიაგრამა 6).

თერაპიის შედეგად მოიმატა ბიფიდობაქტერიებისა და რძემჟავა ბაქტერიების რაოდენობამ, ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირის რაოდენობა კი შემცირდა.

ნაწლავის ფლორის კვლევით მიღებული შედეგები Bifidobacteria, Enterococci, Lactic acid bacteria და E.coli typical ბაქტერიებისთვის ემთხვევა ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს [20.22].

მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დასრულების შემდეგ ნაწლავის ფლორის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზით მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დავამუშავეთ.

ნულოვანი ჰიპოთეზის შესამოწმებლად, არსებობს თუ არა განსხვავება ორ ამონარჩევს შორის, გამოყენებულ იქნა უილკოკსონი-მანნა-უიტნის U-კრიტერიუმი. სტატისტიკური კვლევის შედეგად U-კრიტერიუმის შემდეგი სიდიდეები არის მიღებული:

ბიფიდობაქტერიები $U=604.5$

რძემჟავაბაქტერიები $U =288.5$

ენტეროკოკები $U=568$

ნაწლავის ჩხირი ტიპური $U=596.5$

U კრიტერიუმის მნიშვნელობა ცხრილის მიხედვით $U_{0,05} = 808,65$ (95%-იანი ალბათობა), $n=m=44$.

ყველა შემთხვევაში $U < U_{0,05}$, რაც ადასტურებს, რომ განსხვავება ორ ამონარჩევს შორის (მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ) თითოეული მაჩვენებლის მიხედვით სარწმუნოა (ცხრილი 9).

8 პაციენტისთვის სტატისტიკურად დამუშავდა ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირის მაჩვენებელი, რომლისთვისაც U კრიტერიუმის მნიშვნელობაა **31**, U ხოლო $U_{0,05} = 13$. ამ შემთხვევაში განსხვავება ამ ორ ამონარჩევს შორის არ არის სარწმუნო. მიუხედავად

სტატისტიკურად არასარწმუნო მონაცემისა, იმედისმომცემია ის, რომ თერაპიამ დადებითად იმოქმედა იმ პაციენტებზე, რომლებსაც მკურნალობამდე ჩატარებული ანალიზით ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირი დაუდგინდა. ნაწლავის ფლორის თვისობრივმა და რაოდენობრივმა ანალიზმა, რომელიც თერაპიის დასრულების შემდგომ ჩავატარეთ, აჩვენა, რომ ამ პაციენტების ნაწლავის ფლორაში ჰემოლიზური ნაწლავის ჩხირი არ ყოფილა აღმოჩენილი.

ცხრილ 9.

	Mann–Whitney U test	
Bifidobacteria	UU = 604.5	$U < U_{0,05}$
Lactic acid bacteria	UU = 288.5	$U < U_{0,05}$
Enterococci	UU = 568	$U < U_{0,05}$
E. coli typical	UU = 596	$U < U_{0,05}$

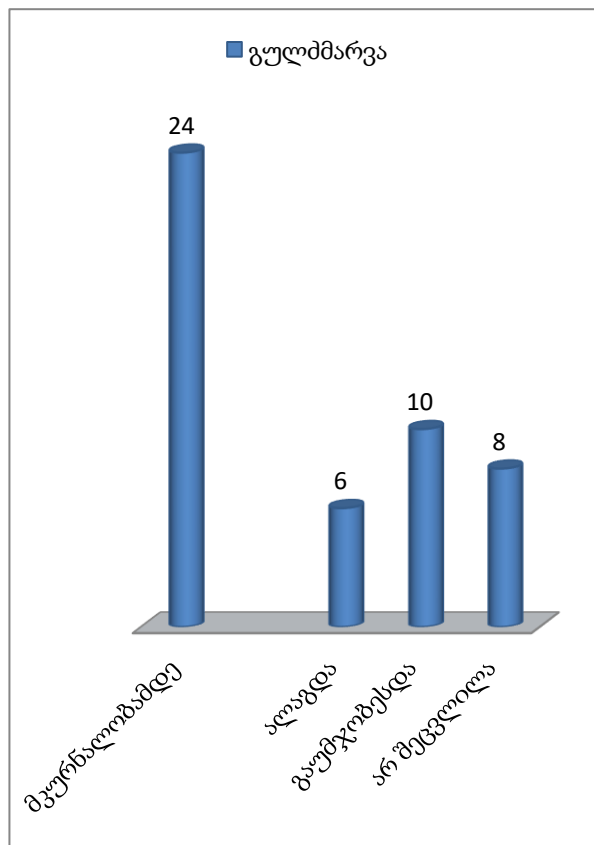
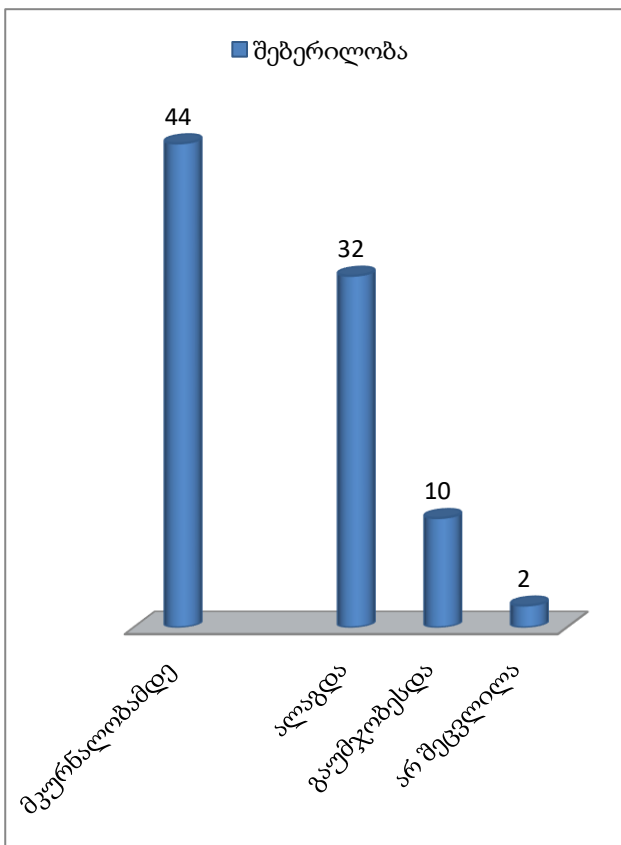
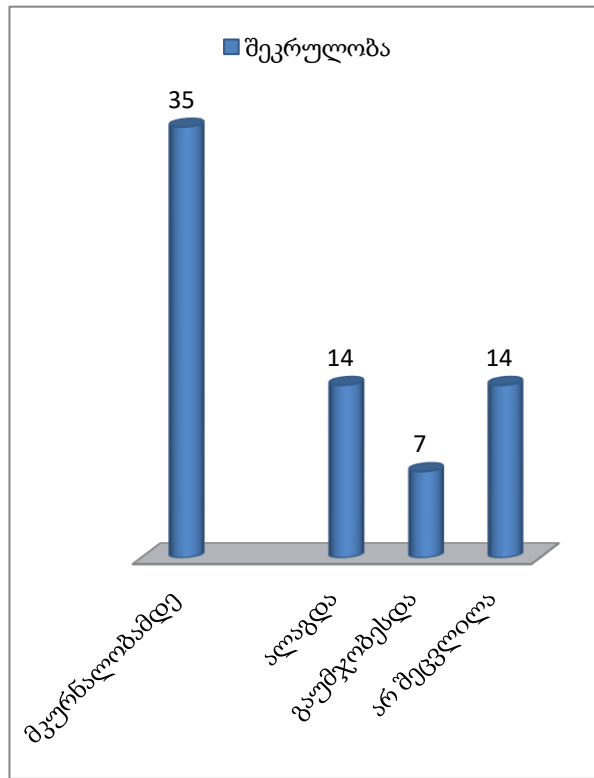
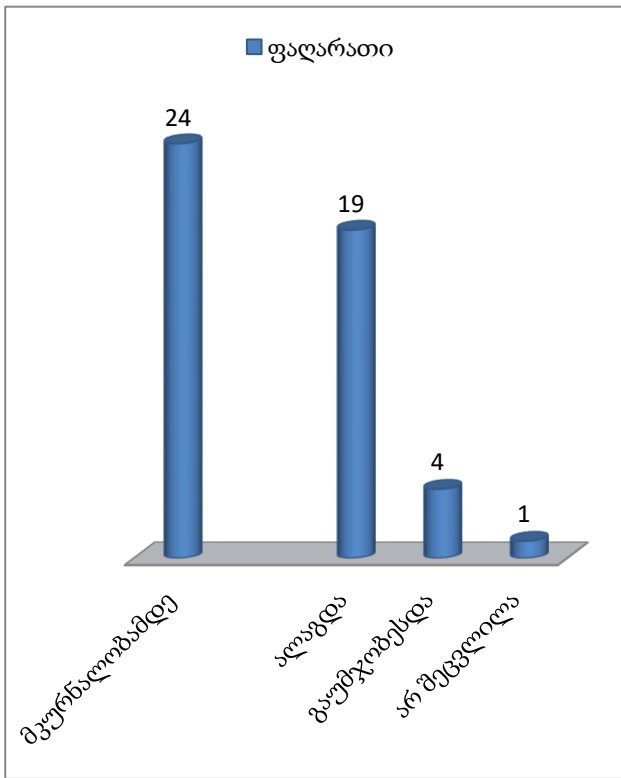
კვლევაში მონაწილე 50 პაციენტიდან, რომლებმაც კვლევაში ჩართვამდე შეავსეს ჩვენს მიერ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებად გამოყენებული ორივე კითხვარი, თერაპიის შემდგომ იგივე კითხვარები 48 პაციენტმა შეავსო (2 პაციენტი გარდაიცვალა ჩვენი კვლევისგან დამოუკიდებელი მიზეზებით).

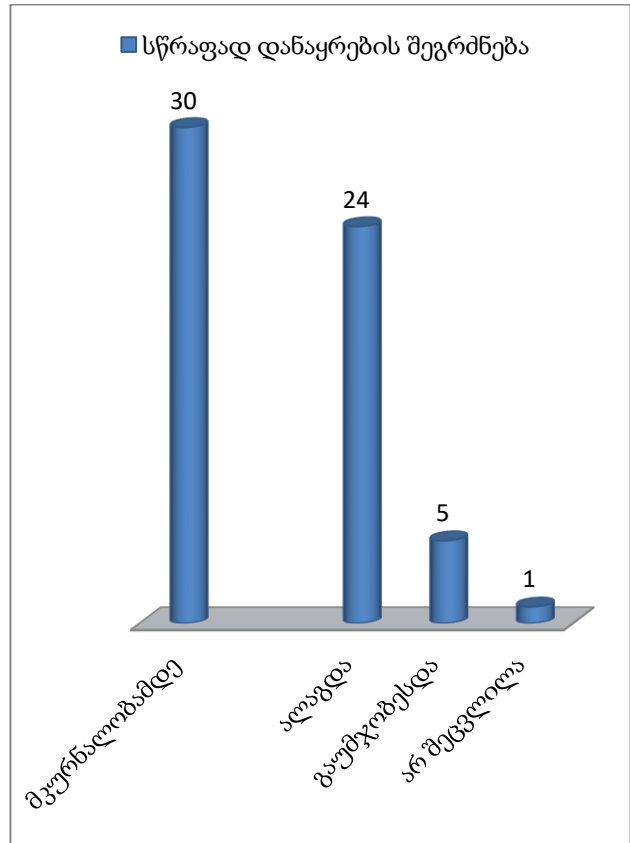
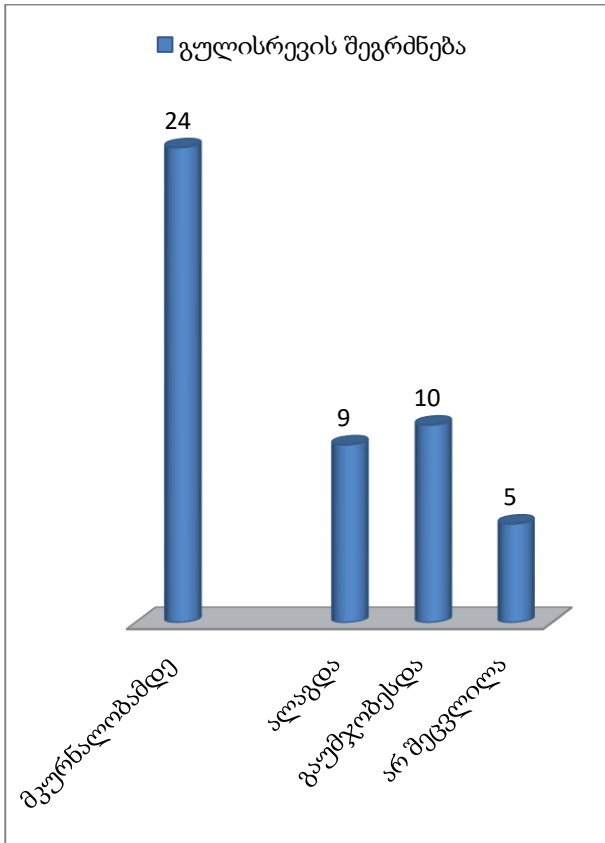
დიაგრამებზე ასახულია, თუ როგორი ზემოქმედება მოახდინა თითოეულ გასტროინტესტინურ სიმპტომზე ჩვენ მიერ შერჩეული პრობიოტიკებით ჩატარებულმა თერაპიამ.

როგორც ვხედავთ, უმეტეს შემთხვევაში თერაპია ეფექტური აღმოჩნდა. გამოკითხვისას პაციენტთა უდიდესი უმრავლესობა აღნიშნავდა სიმპტომების გაქრობას, ნაწილი – მათ შესუსტებას და მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში ჰქონდა ადგილი თერაპიის ნაკლებ ეფექტიანობას (დიაგრამები 7-12).

დაგრეზი 7-12

მკურნალბის ეფექტანობა გასტრონტესტნურსიმპტომებზე





ჩვენ მიერ შერჩეული პრობიოტიკებით ჩატარებული მკურნალობის შედეგად კლინიკური ჩივილებიდან, საგრძნობლად გამოსწორდა მეტეორიზმი, ფაღარათი და სწრაფად დანაყრების შეგრძნება. შედარებით ნაკლებად იმოქმედა ყაბზობაზე, რომელიც საკმაოდ ხშირია თქვით დაავადებულებში, მით უმეტეს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, რადგან თავად ჰემოდიალიზი ზრდის ყაბზობის რისკს რამდენიმე მიზეზის გამო. საფიქრებელია, რომ ბოჭკოვანი საკვების სიმცირე, ულტრაფილტრაცია და სხვა მედიკამენტების მიღება გავლენას ახდენს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში ყაბზობის ჩამოყალიბებაზე.

რაც შეეხება გულმმარვასა და გულისრევის შეგრძნებას, მართალია, მკურნალობის შემდეგ პაციენტთა უმრავლესობის მდგომარეობა ამ თვალსაზრისით გაუმჯობესდა, მაგრამ ამას მხოლოდ ჩვენ მიერ ჩატარებულ თერაპიით ეფექტიანობით ვერ ავხსნით, რადგან, როგორც ცნობილია, გულისრევის შეგრძნება ურემიის ერთ-ერთი კლინიკური ნიშანია და დისბაქტერიოზთან ფაქტობრივად არ არის დაკავშირებული, გულმმარვას კი კუჭ-ნაწლავის სხვა პრობლემებიც განაპირობებს.

კითხვარების მონაცემების გაანალიზებით მიღებული შედეგები სტატისტიკური მონაცემებითაც დადასტურდა.

გამოკითხვის შედეგები წარმოადგენს თვისობრივ მახასიათებლებს, რომელთა შორის დამოკიდებულების დასადგენად გამოყენებულ იქნა კორელაციის კოეფიციენტის განსაზღვრის არაპარამეტრული მეთოდი (ასოციაციის კოეფიციენტი). კვლევის შედეგები წარმოდგენილ იქნა (2×2) რიგის ცხრილის სახით, რომლის მიხედვითაც განისაზღვრა χ^2 კრიტერიუმის მნიშვნელობა $\alpha = 0.05$ მნიშვნელოვნების დონითა (95%-იანი ალბათობა) და თავისუფლების ხარისხით $\nu=1$ (არის 3,84). შემოწმდა ნულოვანი ჰიპოთეზა.

სტატისტიკური დამუშავების შედეგად მივიღეთ χ^2 კრიტერიუმის შემდეგი მნიშვნელობები:

ფაღარათი – $\chi^2=18.065$ $U_{0,01}=6.635$ ($p<0.01$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა.

შეკრულობა – $\chi^2=47.292$ $U_{0,01}=6.635$ ($p<0.01$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა.

სწრაფად დანაყრება $\chi^2=23.776$ $U_{0,01}=6.635$ ($p<0.01$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა.

გულძმარვა – $\chi^2=2.938$ $U_{0,05}=3.841$ ($p<0.05$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის.

მეტეორიზმი – $\chi^2=47.292$ $U_{0,01}=6.635$ ($p<0.01$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა.

გულისრევა – $\chi^2=1.594$ $U_{0,05}=3.841$ ($p<0.05$)

კავშირი ამ ორ მახასიათებელს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის.

სტატისტიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ χ^2 კრიტერიუმის მნიშვნელობა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ფაღარათის, შეკრულობის, სწრაფად დანაყრებისა და მეტეორიზმის მაჩვენებლებისათვის $\chi^2 > \chi^2_{0,05;1}$, ე.ი. ნულოვანი ჰიპოთეზა უარყოფილია და ამ ორ ამონარჩევს შორის განსხვავება სარწმუნოა. რაც შეეხება χ^2 კრიტერიუმის მნიშვნელობას მაჩვენებლებისათვის გულძმარვა და გულისრევა, $\chi^2 < \chi^2_{0,05;1}$, ანუ ამ ორ ამონარჩევს შორის განსხვავება არ არის სარწმუნო. მიღებული

შედეგებიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მკურნალობის აღნიშნული მეთოდი ეფექტურია ისეთი სიმპტომების მიმართ, როგორცაა ფაღარათი, შეკრულობა, სწრაფად დანაყრებისა და მეტეორიზმი.

თერაპიამდე შევსებული კითხვარით საშუალო MVQOLI-15R საერთო ქულა იყო 17,21 (SD 3,66), 6,50-დან 23,40-მდე. თერაპიის შემდეგ ყველა მონაწილემ შეავსო კითხვარი და საშუალო MVQOLI-15R-ის საერთო ქულა იყო 17,36 (SD 3,76), 6,50 – დან 24,50 – მდე.

პაციენტის **სიცოცხლის** ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებული იქნა უილკოქსონი-მანნა-უიტნის კრიტერიუმი. კორელაციის დასადგენად გამოკვლეული 48 პაციენტის U კვლევის შედეგად მიღებულია UU-კრიტერიუმის შემდეგი მნიშვნელობა:

$$U = 651,$$

$$U < U_{0,05_{48,48}} \text{ (95\%-იანი ალბათობა) } n=m=48$$

სტატისტიკური კვლევამ აჩვენა, რომ განსხვავება ორ ამონარჩევს შორის (მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ) სარწმუნოა და საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით დადგენილია მკურნალობის ეფექტურობა.

დასკვნები

1. გასტროინტესტინური ჩივილები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ჰდ-ზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხზე.
2. ჰდ მყოფ პაციენტებს ყველაზე ხშირად დისპეფსიური ჩივილებიდან გამოხატული აქვთ შეკრულობა, შებერილობა, შედარებით ნაკლებად გულისრევა და ფაღარათი .
3. ჰდ-ზე მყოფ პაციენტებისთვის ნაწლავის მიკროფლორა განიცდის მკვეთრ ცვლილებებს რაც გამოიხატება ბიფიდობაქტერიებისა და რძემჟავა ბაქტერიების ნაკლებობაში.
4. ჰდ-ზე მყოფ პაციენტებისთვის მიკროფლორის მოსაწესრიგებლად, მიზანშეწონილია ხანგრძლივი დროით (12 კვირა) გამოყენებული იქნას პრობიოტიკი შემდეგი აუცილებელი შემადგენლობით: *L. acidophilus*, *B. longum* და *S. Thermophilus*.
5. ჰდ-ზე მყოფი პაციენტების მკურნალობაში ხანგრძლივი დროით პრობიოტიკების ჩართვა მნიშვნელოვან დადებით გავლენას ახდენს ისეთ გასტროინტესტინურ ჩივილებზე, როგორებიც არის სწრაფად დანაყრების შეგრძნება, მეტეორიზმი და ფაღარათი .
6. ჰდ-ზე მყოფი პაციენტების მკურნალობაში ხანგრძლივი დროით პრობიოტიკების ჩართვა ყაბზობის სამკურნალოდ ნაკლებად ეფექტურია სხვა გასტროინტესტინური სიმპტომების მკურნალობასთან შედარებით.
7. ნაწლავის ფლორის მოწესრიგება ჰემოდალიზზე მყოფ პაციენტებში, აუმჯობესებს მათ სიცოცხლის ხარისხს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. რეკომენდირებულია ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შესაფასება MVQOLI კითხვარის გამოყენებით.
2. რეკომენდირებულია ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების გასტროინტესტინური ჩივილების დეტალური შეფასება და პაციენტების ნაწლავის მიკროფლორის გამოკვლევა.
3. რეკომენდირებულია ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტებში დისბაქტერიოზის სამკურნალოდ პრობიოტიკებით თერაპია შემდეგი შემადგენლობით : *L. acidophilus*, *B. longum* და *S. Thermophilus*.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Ellen F. Carney : The impact of chronic kidney disease on global health. Nature Reviews Nephrology volume 16, page251 (2020)
2. Ladan Golestaneh, MD, MS, Paula J. Alvarez, RPh, MPH, MBA, Nancy L. Reaven, MA, Susan E. Funk, MBA, FACHE, Karen J. McGaughey, PhD, Alain Romero, PhD, Melanie S. Brenner, PharmD, BCPS, Macaulay Onuigbo, MD, MSc, MBA: All-Cause Costs Increase Exponentially with Increased Chronic Kidney Disease Stage. AJMC June 20, 2017.
3. Giacomo Garibotto: A Changing Perspective for Treatment of Chronic Kidney Disease. J Clin Med. 2021 Sep; 10(17): 3840.
4. Gerren P. Hobby, Oleg Karaduta, Giuseppina F. Dusio, Manisha Singh, Boris L. Zybaylov: Chronic kidney disease and the gut microbiome. Am J Physiol Renal Physiol316: F1211–F1217, 2019.
5. Zhe Feng, Ting Wang, Sheng Dong, Hongli Jiang, Jianzhong Zhang, Hafiz Khuram Raza, and Genping Lei: Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. J Int Med Res. 2021 Oct; 49(10): 03000605211053276.
6. Sophie Valkenburg, Griet Glorieux, Raymond Vanholder : Uremic Toxins and Cardiovascular System. Cardiol Clin . 2021 Aug;39(3):307-318. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.002.
7. Manuel T Velasquez, Patricia Centron, Ian Barrows, Rama Dwivedi, Dominic S Raj: Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities. Toxins (Basel). 2018 Jul 11;10(7):287. doi: 10.3390/toxins10070287.
8. Shadi Ahmadmehrabi and W. H. Wilson Tang: Hemodialysis-induced Cardiovascular Disease. Semin Dial. 2018 May; 31(3): 258–267.
9. Mario Cozzolino, Michela Mangano, Andrea Stucchi, Paola Ciceri, Ferruccio Conte, Andrea Galassi: Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue suppl_3, October 2018, Pages iii28–iii34, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy174>
10. Emanuele Rinninella, Pauline Raoul, Marco Cintoni, Francesco Franceschi, Giacinto Abele Donato Miggiano, Antonio Gasbarrini and Maria Cristina Mele: What is the

- Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan; 7(1): 14.
11. Vasily A. Popkov, Anastasia A. Zharikova, Evgenia A. Demchenko, Nadezda V. Andrianova, Dmitry B. Zorov and Egor Y. Plotnikov: Gut Microbiota as a Source of Uremic Toxins. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan; 23(1): 483.
 12. Keiichi Sumida, Kunihiro Yamagata, and Csaba P. Kovesdy: Constipation in CKD. *Kidney Int Rep*. 2020 Feb; 5(2): 121–134.
 13. Jakub Ruszkowski¹, Zbigniew Heleniak, Ewa Król, Agnieszka Tarasewicz, Joanna Gałgowska, Jacek M. Witkowski¹, Alicja Dębska-Ślizień: Constipation and the Quality of Life in Conservatively Treated Chronic Kidney Disease Patients: A Cross-sectional Study. *International Journal of Medical Sciences* 17(18):2954-2963
 14. H Hampl, H Paeppler, V Unger, M W Kessel. Hemodynamics during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration. *Clinical Trial J Dial*. 1979; 3(1):51-71.
 15. M. Chaignon, Ph. Aubert, M. F. Martin, M. Lucsko, J. Guedo. Hemodynamic Effects of Hemodialysis and Hemofiltration. 1982. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1982.tb04053.x>]
 16. [Nathan W. Levin, Marcia H. F. G. de Abreu, Lucas E. Borges, Helcio A. Tavares Filho, Rabia Sarwar, Surendra Gupta, Tahir Hafeez, Shaul Lev and Caroline Williams. Hemodynamic response to fluid removal during hemodialysis: categorization of causes of intradialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant* (2018) 33: 1643–1649]
 17. Rick Conrad, Alexander Sasha Vlassov : The Human Microbiota: Composition, Functions, and Therapeutic Potential. e-ISSN 2373-2490© *Med Sci Rev*, 2015; 2
 18. Danping Zheng, Timur Liwinski & Eran Elinav: Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* volume 30, pages492–506 (2020)
 19. Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv Zongxin, Ling Lanjuan Li : The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering* Volume 3, Issue 1, February 2017, Pages 71-82
 20. Linpei Jiaa, Qiang Jiaa, Jingyan Yangb, Rufu Jiab, Hongliang Zhangc: Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.*, 31 May 2021 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.661794>

21. Secundino Cigarran Guldris, Emilio González Parrab, Aleix Cases Amenós Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)* Volume 37, Issue 1, January–February 2017, Pages 9-19
22. Mathew George, Lincy Joseph and Deepa George Role of prebiotic and probiotic in the management of chronic kidney disease patients. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, 5, 2:50-53
23. M Faugere, J-A Micoulaud-Franchi, C Faget-Agius, C Lançon, M Cermolacce, R Richieri: Quality of life is associated with chronic inflammation in depression: A cross-sectional study. *J Affect Disord* . 2018 Feb;227:494-497.
24. <http://www.humanosphere.org/science/2015/01/visualizing-the-rise-of-chronic-kidney-disease-worldwide>
25. Csaba P. Kovesdy. Epidemiology of chronic kidney disease: an update. 2022. *Kidney International Supplements* (2022)
26. Luca De Nicola, Carmine Zoccali: Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *NDT-Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2015 dec
27. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M: The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *ISN-official journal of the international society of nephrology* 2011 dec
28. Pradeep Arora, MD; Chief Editor: Vecihi Batuman, MD, FASN: What is the global prevalence of chronic kidney disease (CKD)? Jul 21, 2021
29. Thurlow J.S.a,b · Joshi M.a,b · Yan G.c · Norris K.C.d · Agodoa L.Y.e · Yuan C.M.a,b · Nee R.a,b: Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy *Am J Nephrol* . 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550. Epub 2021 Mar 22.
30. Marques Shek Nam Ng 1, Dorothy Ngo Sheung Chan 1,*, Qinqin Cheng 1, Christine Miaskowski 2 and Winnie Kwok Wei So: Association between Financial Hardship and Symptom Burden in Patients Receiving Maintenance Dialysis:A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 10;18(18):9541. doi: 10.3390/ijerph18189541.

31. Jing Liu, David W Hutton, Yonghong Gu, Yao Hu 3, Yi Li 4, Liang Ma 1, Xiaoxi Zeng 1 3, Ping Fu: Financial implications of dialysis modalities in the developing world: A Chinese perspective. *Perit Dial Int.* 2020 Mar;40(2):193-201. doi: 10.1177/0896860819893812. Epub 2020 Jan 17
32. Prabahar MR, Chandrasekaran V, Soundararajan P: Epidemic of Chronic Kidney Disease in India -What Can Be Done? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:847-53]
33. Ji-Cheng Lv, Lu-Xia Zhang: Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease Affiliations expand PMID: 31399958 DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_1
34. <https://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=1>
35. საქართველოს შრომის ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს სსიპ „სოციალური მომსახურების სააგენტოს“ ჯანმრთელობის ჰემოდიალიზით უზრუნველყოფის სახელმწიფო პროგრამის 2021 წლის მონაცემები.
36. <https://www.kidney.org>
37. Ron T Gansevoort, Ricardo Correa-Rotter, Brenda R Hemmelgarn, Tazeen H Jafar, Hiddo J Lambers Heerspink, Johannes F Mann, Kunihiro Matsushita, Chi Pang Wen.: chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention *THE Lancet* p339-352 July 2013
38. Jiro Aoki and Yuji Ikari :Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis 2017 Dec 25; 10(4): 327–337.doi: 10.3400/avd.ra
39. ი. ჭოხონელიძე, ა. თათარაძე, ლ. ბეგლარაშვილი. თირკმლის ქრონიკული დაავადების, ჰიპერტენზიის, დიაბეტის და კარდიოვასკულარული დაავადებების ადრეული აღმოჩენა და მართვა საქართველოში.
40. James L. Pirkle, MD1 and Barry I. Freedman : Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2013 Mar; 65(1): 37–50.
41. Csaba P. Kovesdy, Susan L. Furth, Carmine Zoccali, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clin Kidney J.* (2017) 10:11–8. doi: 10.1093/ckj/sfw139
42. N. Katamadze, T.Kandashvili. D.Metreveli.D. Gordeladze. THE INFLUENCE OF MICROBIOTA ON METABOLIC DISORDERS. *Cerrahiyya*, 2020 № 2 91-96

43. Vivekanand Iha, Guillermo Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki, Zuo Li, Saraladevi Naicker, Brett Plattner, Pajiv Saran, Angela Yee-Moon Wang, Chih-Wei Yang
Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *THE Lancet* p260-272
july 2013
44. Xin Xu 1, Sheng Nie 1, Hanying Ding 1, Fan Fan Hou : Environmental pollution and
kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* . 2018 May;14(5):313-324. doi:
0.1038/nrneph.2018.11. Epub 2018 Feb 26.
45. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL,
Greene T, Beddhu S. : High dietary fiber intake is associated with decreased
inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *ISN-*
official journal of the international society of nephrology 2012 Feb
46. Chi Pang Wen 1, Ting Yuan David Cheng, Min Kuang Tsai, Yen Chen Chang, Hui
Ting Chan, Shan Pou Tsai, Po Huang Chiang, Chih Cheng Hsu, Pei Kun Sung, Yi Hua
Hsu, Sung Feng Wen :All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a
prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*, 371 (2008), pp.
2173-2182
47. Paul Kimmel, Mark Rosenberg: *Chronic Renal Disease. 2nd Edition - August 28, 2019*
eBook ISBN: 9780128158777
48. Lawrencia Mushi, Paul Marschall & Steffen Fleßa: The cost of dialysis in low and
middle-income countries: a systematic review. *BMC Health Services Research* volume
15, Article number: 506 (2015)
49. სიმონ დალაქიშვილი. სიცოცხლის ხარისხით უზრუნველყოფა ღირსეული
სიბერის საფუძველია. „ღირსეული სიბერე“ -, ალექსანდრე ნათიშვილის
მორფოლოგიის ინსტიტუტის 70 წლის იუბილისადმი მიძღვნილი
კონფერენციის მასალები, 2016 წელი, თბილისი.
50. WHO Regional Office for Europe. — Женева : ВОЗ, 2009. — 110 с.
51. Beder J. Evaluation research on the effectiveness of social work intervention on
dialysis patients. *Soc Work Health Care*. 2000;30[1]:15–30
52. Young-Mun Cho, Ph.D., APN Korean J: A Structural Analysis for Psychosocial
Variables related to Sick Role Behavioral Compliance in Hemodialysis Patients Adult
Nurs. 2016 Aug;28[4]:415-423. Korean

53. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL: Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices.. *Lancet*. 2016;388[10041]:294–306.
54. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al *Clin J*: Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis outcomes and practice patterns study [DOPPS]. *Am Soc Nephrol*. 2007;2[1]:89–99.
55. Gayomali C, Sutherland S, Finkelstein FO: The challenge for the caregiver of the patient with chronic kidney disease.. *Nephrology Dialysis Transplant* 2008 Dec;23[12]:3749–3751. PubMed PMID: 19028759. Epub 2008/11/26. eng.
56. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F, et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Apr;4(4):360–73
57. MeganRossiabcKatrina L.CampbellacDavid W.JohnsonabcTonyStantonadDavid A.VeseyabJeff S.CoombeseKassia S.WestoneCarmel M.HawleyacBrett C.McWhinneyfJacobus P.J.UngererfNicoleIsbela: Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Archives of Medical Research - Journal - Elsevier* 2014; 45: 309–317
58. Nosratola D. Vaziri: Ckd impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity, NIH Public Access 2013 aug.
59. FengXia Li, MeiHong Wang, JunPing Wang, RongShan Li, YaQiong Zhang : Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation with Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease.*Frontiers in Cell Infect Microbiol*. 2019 Jun 12;9:206. doi: 10.3389/fcimb.2019.00206. eCollection 2019.
60. Denise Mafra and Denis Fouque: Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clinical Kidney Journal* 2015 may
61. Tessa Gryp, Kim De Paepe, Raymond Vanholder, Frederiek-Maarten Kerckhof, Wim Van Biesen, Tom Van de Wiele, Francis Verbeke, Marijn Speeckaert, Marie Joossens, Marie Madeleine Couttenye, Mario Vaneechoutte, Griet Glorieux : Gut microbiota

- generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease . *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1230-1242. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.028. Epub 2020 Feb 17
62. Wei Ling Lau, Kamyar Kalantar-Zadeh, and Nosratola D. Vaziri :The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015; 130: 92–98
 63. Alice Sabatino, Giuseppe Regolisti, Irene Brusasco, Aderville Cabassi, Santo Morabito, Enrico Fiaccadori :Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant .* 2015 Jun;30(6):924-33. doi: 10.1093/ndt/gfu287. Epub 2014 Sep 4.
 64. Cheuk-Chun Szeto, Bonnie Ching-Ha Kwan, Kai-Ming Chow, Ka-Bik Lai, Kwok-Yi Chung, Chi-Bon Leung and Philip Kam-Tao Li: Endotoxemia is Related to Systemic Inflammation and Atherosclerosis in Peritoneal Dialysis Patients. *CJASN* March 2008, 3 (2) 431-436; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03600807>
 65. Hauser A.B.a · Stingham A.E.M.a, b · Gonçalves S.M.a · Bucharles S.a · Pecoits-Filho R.a: A Gut Feeling on Endotoxemia: Causes and Consequences in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c165–c172 DOI: 10.1159/000321438
 66. Chih-Chien Sung, Yu-Chuan Hsu, Chun-Chi Chen, Yuh-Feng Lin, and Chia-Chao Wu. Oxidative Stress and Nucleic Acid Oxidation in Patients with Chronic Kidney Disease *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2013 (2013), Article ID 301982, 15 pages;
 67. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jan;15(1):50–7.
 68. Magdalena Madero, Karla B. Cano, Israel Campos, Xia Tao, Vaibhav Maheshwari, Jillian Brown, Beatriz Cornejo, Garry Handelman, Stephan Thijssen and Peter Kotanko: Removal of Protein-Bound Uremic Toxins during Hemodialysis Using a Binding Competitor. *CJASN* March 2019, 14 (3) 394-402; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05240418>
 69. Toshimitsu Niwa: Removal of protein-bound uraemic toxins by haemodialysis. *Blood Purif.* 2013;35 Suppl 2:20-5. doi: 10.1159/000350843. Epub 2013 May 3.

70. System Zubin J. Modi; Yee Lu; Nan Ji: Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease An Analysis of the US Renal Data March 20, 2019
71. Daniel Y Li 1, W H Wilson. Contributory Role of Gut Microbiota and Their Metabolites Toward Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease. Tang 2018 Mar;38(2):193-205
72. Ma, Deng-Yan; Chen, Chong-Cheng; Diao, Yong-Shu; Yang, Kun; Li, Y; Salerno, Steve; Fu, Ping: Efficacy of exercises in improving the quality of life for chronic kidney disease patients without dialysis. Chinese Medical Journal: July 20, 2020 - Volume 133 - Issue 14 - p 1738-1740
73. Tjaša Filipčič, Špela Bogataj, Jernej Pajek and Maja Pajek : Physical Activity and Quality of Life in Hemodialysis Patients and Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb; 18(4): 1978.
74. Neil R. : Health-Related Quality of Life in CKD—Advancing Patient-Centered Research to Transform Patient Care. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jul 7; 11(7): 1123–1124.
75. S. Abraham and A. Ramachandran: Estimation of Quality of Life in Haemodialysis Patients. Indian J Pharm Sci. 2012 Nov-Dec; 74(6): 583–587. doi: 10.4103/0250-474X.110624
76. Zyga S, Deli M, Fradelos E, Lavdaniti M, Tsougia P, Tarazi I, et al Is quality of life of hemodialysis patients affected by fatigue? Int J Health Sci Res. 2017;7:150-158.
77. Suja Abraham, Anju Venu, Anju Ramachandran, Praseetha Mundapurath Chandran, Saraswathi Raman Assessment of Quality of Life in Patients on Hemodialysis and the Impact of Counseling. September 2012 Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 23(5):953-7
78. Rositsa Dimova, Donka Keskinova, Valeri Tzekov, Gergana Ginova-Noncheva: Health-related quality of life in end-stage renal disease patients, using the Missoula-Vitas quality of life index: a multicenter study. Med Pharm Rep. 2019 Oct;92(4):374-381. doi: 10.15386/mpr-1320. Epub 2019 Oct 25.

79. Currie Moore, Lesley-Anne Carter, Sandip Mitra Suzanne Skevington and Alison Wearden: Quality of life improved for patients after starting dialysis but is impaired, initially, for their partners: a multi-centre, longitudinal study. *BMC Nephrology* volume 21, Article number: 185 [2020]
80. R. Foley, B. Curtis, P. Parfrey, "Erythropoietin Therapy, Hemoglobin Targets, and Quality of Life in Healthy Hemodialysis Patients: A Randomized Trial," *CJASN* 2009 vol. 4 726-733
81. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation-a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J.* 2010;37:37-44].)
82. Natascha J. H. Broers, corresponding author, Remy J. H. Martens, Bernard Canaud, Tom Cornelis, Tom Dejegere, Nanda M. P. Diederens, Marc M. H. Hermans, Constantijn J. A. M. Konings, Frank Stiff, Joris J. J. M. Wirtz, Karel M. L. Leunissen, Frank M. van der Sande, and Jeroen P. Kooman : Health-related quality of life in end-stage renal disease patients: the effects of starting dialysis in the first year after the transition period. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(6): 1131–1142.
83. Moldovan D, Rusu C, Kacso IM, Potra A, Patiu IM, Gherman-Caprioara M. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. *Clujul Med.* 2016;89:94-103
84. Ivanova-Genova E, Milanova V. Depression and Anxiety in Patients with Chronic Renal Disease, on Hemodialysis and Following Renal Transplantation. *Nephrology, dialysis and transplantation.* 2015;21:35-39
85. Staykova S. Diagnosis and Treatment of Bone and Mineral Disorders in Patients with Chronic Renal Disease, Undergoing Haemodialysis or Conservative Therapy. Dissertation, 2018, Medical University-Varna.]).
86. Letchmi S, Das S, Halim H, Zakariah FA, Hassan H, Mat S, et al. Fatigue experienced by patients receiving maintenance dialysis in hemodialysis units. *Nurs Health Sci.* 2011;13:6064.
87. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2487-2494

88. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:477-485.
89. Zyga S, Alikari V, Sachlas A, Fradelos EC, Stathoulis J, Panoutsopoulos G, et al. Assessment of fatigue in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: prevalence and associated factors. *Med Arch.* 2015;69:376-380.
90. McCann K, Boore JR. Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis. *J Adv Nurs.* 2000;32:1132-1142.].
91. Marta Dąbrowska-Bender, Grażyna Dykowska, Wioletta Żuk, Magdalena Milewska, Anna Staniszevska The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12: 577–583.
92. Munshi R, Winrow RM, Wu JS, Treit K, Bieber SD.: Advanced dialysis fellowship. *Hemodial Int.* 2014; 18 Suppl 1:S52-S54
93. White CA, Pilkey RM, Lam M, et al: Predialysis clinic attendance improves quality of life among haemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2002 Back to cited text no. 7
94. Sesso R, Yoshirro MM. :Time of diagnosis of chronic renal failure and assessment of quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1977;12:2111-6. Back to cited text no. 8
95. Lii YC, Tsay SL, Wang TJ. Group: intervention to improve quality of life in haemodialysis patients. *J Clin Nurs*2007;16:268-75. Back to cited text no. 9
96. Khaled AK, Larissa M, Karpov I, et al. Clin: Individual quality of life in chronic kidney disease: Influence of age and dialysis modality. *J Am Soc Nephrol* 2009;4:711-8. Back to cited text no. 10
97. Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszevska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence.* 2018 Apr 19;12:577-583. doi: 10.2147/PPA.S156356. eCollection 2018.
98. Ruben Poesen, Karen Windey, Ellen Neven, Dirk Kuypers, Vicky De Preter, Patrick Augustijns, Patrick D’Haese, Pieter Evenepoel, Kristin Verbeke and Björn Meijers : The Influence of CKD on Colonic Microbial Metabolism *JASN* May 2016, 27 (5) 1389-1399; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030279>

99. Qureshi, A. Alvestrand, C. Divino-Filho, A. Gutierrez, O. Heimbürger, B. Lindholm, J. Bergström, “Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients,” *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan; 13 Suppl 1:S28-36
100. C. Combe, P. Chauveau, M. Laville, D. Fouque, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Leverve X, Aparicio M. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S81-8.
101. Oliva, L. Roa, L. Alfonso, S. Garrido, M. Salgueira, A. Palma, A. José, “Milán, Guillermo Martín-Reyes. Survival and factors predicting mortality in hemodialysis patients over 75 years old,” *J Nephrol* 2013; 26(1): 129 – 135.]
102. Jefferson Belarmino Nunes Barbosa, Elaine Cristina Santa Cruz de Moura, Celine Lorena Oliveira Barboza de Lira, Patrícia Érika de Melo Marinho. Quality of life and duration of hemodialysis in patients with chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional study. *Fisioter. mov.* 30 (4) • Oct-Dec 2017 • <https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.004.AO13>
103. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc*. 2006;38(2):419–421,
104. Yosra Mouelhi, Elisabeth Jouve, Marine Alessandrini, Nathalie Pedinielli, Valérie Moal, Aurélie Meurette, Elisabeth Cassuto, Georges Mourad, Antoine Durrbach Bertrand Dussol and Stéphanie Gentile: Factors associated with Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients in France. Mouelhi et al. *BMC Nephrology* (2018) 19:99 <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0893-6>
105. Adnan Lutfi Sarhan, Raya H. Jarareh & Mujahed Shraim: Quality of life for kidney transplant recipients and hemodialysis patients in Palestine: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* volume 22, Article number: 210 (2021)
106. Anees M, Hameed F, Mumtaz A, Ibrahim M, Saeed Khan MN. Dialysis related factors affecting quality of life in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(1):9–14.
107. Yang SC, Kuo PW, Wang JD, Lin MI, Su S. Quality of life and its determinants of hemodialysis patients in Taiwan measured with WHOQOLBREF (TW). *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):635–641.

108. Moore C, Skevington S, Wearden A, Mitra S. Impact of dialysis on the dyadic relationship between male patients and their female partners. *Qual Health Res* 2019;30(3):1049732319869908. PubMed PMID: 31478450.
109. Mehrotra R, Rivara M, Himmelfarb J. Initiation of dialysis should be timely: neither early nor late. *Semin Dial* 2013; 26: 644–49. [PubMed] [Google Scholar]
110. Monaro S, Stewart G, Gullick J. A 'lost life': Coming to terms with haemodialysis. *Journal of Clinical Nursing*. 2014 Nov;23(21–22):3262–73. PubMed PMID: WOS:000343835300027.
111. Ekelund M-L, Andersson SI. "I need to lead my own life in any case": A study of patients in dialysis with or without a partner. *Patient Education and Counseling*. 2010 Oct;81(1):30–6. PubMed PMID: WOS:000282070900000).
112. N. Kutner, R. Zhang, H. Barnhart, A. Collins, "Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis," *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Oct;20 (10), pp. 2159-67.
113. A. Untas, J. Thumma, N. Rascle, H. Rayner, D. Mapes, A. Lopes, S. Fukuhara, T. Akizawa, H. Morgenstern, B. Robinson, R. Pisoni, C. Combe, "The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study," *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan; 6(1):142-52.
114. Ginieri-Coccosis M, Theofilou P, Synodinou C, Tomaras V, Soldatos C. Quality of life, mental health and health beliefs in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: investigating differences in early and later years of current treatment. *BMC Nephrol*. 2008;9:14
115. Gonçalves FA, Dalosso IF, Camargo-Borba JM. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peritoneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba – PR. *J Bras Nefrol*. 2015; 37(4):467–474.
116. Sapilak BJ, Kurpas D, Steciwko A, Melon M. Profil osobowości i zaburzenia nastroju pacjentów przewlekle hemodializowanych [Personality profile and mood disorders of chronic hemodialysis patients]. *Problemy Lekarskie*. 2006;45(3):94–96. Polish.

117. García-Llana H, Remor E, Selgas R. Adherence to treatment, emotional state and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Psicothema*. 2013;25(1):79–86.
118. Arenas VG, Barros NFNM, Lemos FB, Martins MA, David-Neto E. Qualidade de vida: comparação entre diálise peritoneal automatizada e hemodiálise. *Acta Paul Enferm*. 2009;22:535–539.
119. Heleen van Haalen, James Jackson, Bruce Spinowitz, Gary Milligan & Rebecca Moon: Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrology* volume 21, Article number: 88 (2020)
120. Li Chen, Jinwei Wang, Xiaoyan Huang, Fang Wang, Wei Liang, Yan He, Yumei Liao, Luxia Zhang, Minghui Zhao & Zuying Xiong: Association between diabetes mellitus and health-related quality of life among patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) Health and Quality of Life Outcomes volume 18, Article number: 266 (2020)
121. Yuanita Panma, Sri Yona, Riri Maria: Relationship between hypertension with quality of life of hemodialysis patients. The Second International Nursing Scholar Congress (INSC 2018) of Faculty of Nursing, Universitas Indonesia. páginas 885-890 (Septiembre 2019)
122. Ivana Mikolasevic, Marta Žutelija, Vojko Mavrinac, and Lidija Orlic: Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017; 10: 35–45.
123. Laura Cotoi, Florin Borcan, Ioan Sporea, Daniela Amzar, Oana Schiller, Adalbert Schiller, Cristina A. Dehelean, Gheorghe Nicusor Pop, Andreea Borlea, and Dana Stoian: Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Apr; 10(4): 245.
124. Connie M. Rhee: Thyroid Disease in End-Stage Renal Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Nov; 28(6): 621–630.
125. S. Ho, C. Ho, N. Norshazwani, K. Teoh, M. Ismail, M. Jaafar, S. Das, “Perception of quality of life amongst end stage renal failure patients undergoing haemodialysis,” *Clin Ter*. 2013;164(6):499-505.

126. Misiewicz A, Róžański J, Marchelek-Myśliwiec M, Wiśniewska M. Problemy psychospołeczne chorych przewlekle dializowanych [Psychosocial problems of chronic dialysis patients]. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010;3:188–191. Polish.
127. Daniel Cukor, corresponding author, Nisha Ver Halen, Deborah Rosenthal Asher, Jeremy D. Coplan, Jeremy Weedon, Katarzyna E. Wyka, Subodh J. Saggi, and Paul L.: *Psychosocial Intervention Improves Depression, Quality of Life, and Fluid Adherence in Hemodialysis*. Kimmel; 2014
128. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA: The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 69: 1662–1668, 2006
129. Oikonomidou G, Zlatanov D, Vayopoulos H, Hatzidimitriou H. Depression in patients with chronic renal failure. *Dialysis Living* 2005;14:22-32
130. Misiewicz A, Róžański J, Marchelek-Myśliwiec M, Wiśniewska M. Problemy psychospołeczne chorych przewlekle dializowanych [Psychosocial problems of chronic dialysis patients]. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010;3:188–191. Polish.
131. Paraskevi Theofilou: Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis Treatment. *J Clin Med Res* . 2011 May 19;3(3):132-8. doi: 10.4021/jocmr552w.
132. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, Kimmel PL: Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 484–490, 2007
133. Daniel Cukor, Mark Unruh, Susan M. McCurry & Rajnish Mehrotra; The challenge of insomnia for patients on haemodialysis. *Nature Reviews Nephrology* volume 17, pages147–148 (2021)
134. Byock IR, Merriman MP. Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. *Palliat Med* 1998;12:231-44.).
135. Measuring health: related quality of life in hemodialysis patients. Psychometric properties of the Missoula-VITAS Quality of Life Index (MVQOLI-15) in Greece Paraskevi Theofilou,¹Adamantia Aroni,² Maria Ralli,³Maria Gouzou,³ Sophia Zyga⁴
¹Centre for Research and Technology, Department of Kinesiology, Health & Quality

- of Life Research Group, Trikala, Thessaly; 2General Hospital of Molaon, Sparta; 3
General Hospital of Kalamata, Kalamata;
136. Ali Ramezani, Dominic S. Raj. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014
 137. Na Zhang, Zhongjie Ju, TaoZuo:Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition Volumes 51–52, July–August 2018, Pages 80-85*
 138. Emily R Leeming,1 Abigail J Johnson, Tim D Spector, and Caroline I Le Roy : Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. *Nutrients*. 2019 Dec; 11(12): 2862
 139. Zhi Y. Kho and Sunil K. Lal: The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.*, 14 August 2018
 140. Eva Schepers 1, Griet Glorieux, Raymond Vanholde: The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif.* 2010;29(2):130-6. doi: 10.1159/000245639. Epub 2010 Jan 8.
 141. Wang F, Zhang P, Jiang H et al. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci* 2012.
 142. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Journal of Nephrology and Therapeutics*, june 2013, www.pubmed.com, ISN-official journal of the international society of nephrology
 143. Vaziri, N.D., Yuan, J., Rahimi, A., Ni, Z., Said, H. and Subramanian, V.S. (2012) Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 2686–2693;
 144. Oscar Swift, Enric Vilar, Ken Farrington : Unexplained inflammation in end-stage kidney disease: Is the combination of enhanced gastrointestinal permeability and reticuloendothelial dysfunction its cause? *Semin Dial.* 2019 Sep; 32(5):417-423.
 145. Jin Zhao, Xiaoxuan Ning, Baojian Liu, Ruijuan Dong: Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review Ming Bai & Shiren Sun Pages 102-112 | 09 Dec 2020.
 146. Tao Yang, Elaine M Richards, Carl J Pepine, Mohan K Raizada The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jul;14(7):442-456. doi: 10.1038/s41581-018-0018-2.

147. Fusaro M· Plebani M· Iervasi G· Gallieni M: Vitamin K Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up *Am J Nephrol* 2017;45:1-3.
148. Ellen C.M. Cranenburg, Leon J. Schurgers, Herma H. Uiterwijk, Joline W.J. Beulens, Gerdien W. Dalmeijer, Ralf Westerhuis, Elke J. Magdeleyns, Marjolein Herfs, Cees Vermeer and Gozewijn D. Laverman: Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. 2012 International Society of Nephrology.
149. Jeremiah J Faith 1, Janaki L Guruge, Mark Charbonneau, Sathish Subramanian, Henning Seedorf, Andrew L Goodman, Jose C Clemente, Rob Knight, Andrew C Heath, Rudolph L Leibel, Michael Rosenbaum, Jeffrey I Gordon: The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013 Jul 5;341(6141):1237439.
150. Kaitlyn Oliphant & Emma Allen-Vercoe : Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* volume 7, Article number: 91 (2019).
151. Yuan-Yuan Chen, Dan-Qian Chen, Lin Chen, Jing-Ru Liu, Nosratola D. Vaziri, Yan Guo & Ying-Yong Zhao: Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease *Journal of Translational Medicine* volume 17, Article number: 5 (2019).
152. R J F Felizardo, I K M Watanabe, Patrizia Dardi, L V Rossoni, N O S Câmara. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids *Affiliations* expands PMID: 30639376 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.019.
153. Mingxuan Chi, Kuai Ma, Jing Wang, Zhaolun Ding, Yunlong Li, Shaomi Zhu, Xin Liang, Qinxiu Zhang, Linjiang Song, and Chi Liu: The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *Journal of Immunology Research*. olume 2021 |Article ID 5516035
154. Ritz E . : Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? 13th International Conference on Dialysis: Advances in Chronic Kidney Disease 2011
155. Jacek Rysz, Beata Franczyk, Janusz Ławiński, Robert Olszewski, Aleksanda Giałkowska-Rysz and Anna Gluba-Brzózka: The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021 Apr; 13(4): 252. doi: 10.3390/toxins13040252].

156. Vaziri, N.D., Yuan, J. and Norris, K. (2013) Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 37, 1–6.
157. Maria R. Wing, Samir S. Patel, Ali Ramezani and Dominic S. Raj: Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol* 101.4 (2016) pp 471–477.
158. Paphael Jose Ferreire Felizardo, Angela Casroldi, Vinicius Andrade- Oliveira, Neils Olsen Saraiva Camara: The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clinical and Translational Immunology* 2016 june.
159. Huang ST, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Yu TM, Chuang YW, et al. Serum total p-cresol and indoxyl sulfate correlated with stage of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012; 44: 621–624. pmid:22483453
160. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7; 11(7): 1136–1144. Published online 2016 Apr 15. doi: 10.2215/CJN.00160116 PMCID: PMC4934829 PMID: 27084876 Metabolism, Protein Binding, and Renal Clearance of Microbiota–Derived p-Cresol in Patients with CKD
161. Manipulating the gut microbiome to decrease uremic toxins Rabi Yacoub 1, Christina M Wyatt 2 *Mar*;91(3):521-523. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.003
162. Ping-Hsun Wu, Yi-Ting Lin, Yi-Wen Chiu, Gabriel Baldanzi, Jiun-Chi Huang, Shih-Shin Liang, Su-Chu Lee, Szu-Chia Chen, Ya-Ling Hsu, Mei-Chuan Kuo & Shang-Jyh Hwang : The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients. *Scientific Reports* volume 11, Article number: 3786 (2021)
163. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun.* (2019) 10:1835. doi: 10.1038/s41467-019-09735-4.
164. Anitha Nallu, Shailendra Sharma, Ali Ramezani, Jagadeesan Muralidharan and Dominic Raj. Gut Microbiome in CKD: challenges and opportunities : *Transl Res.* 2017 Jan; 179: 24–37.
165. Hiroshi Fukui: Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? 2016 Jul 20. doi: 10.1159/000447252 //

166. Xifan Wang, Songtao Yang, Shenghui Li, Liang Zhao, Y. Hao, J. Qin, Lian Zhang, Chengying Zhang, Weijing Bian, L. Zuo, Xiu Gao, B. Zhu, X. Lei, Z. Gu, Wei Cui, Xiping Xu, Zhiming Li, B. Zhu, Yuan Li, Shangwu Chen, Huiyuan Guo, Hao Zhang, Jing Sun, Ming Zhang, Yan Hui, Xiaoling Zhang, Xiaoxue Liu, bowen sun, Longjiao Wang, Qinglu Qiu, Yu-Chen Zhang, Xingqi Li, Weiqi Liu, Rui Xue, Hong Wu, Donghua Shao, Junling Li, Yuanjie Zhou, Shaochuan Li, Rentao Yang, O. Pedersen, Zhengquan Yu, S. Ehrlich, F. Ren: Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319766>.
167. Vaziri N, Zhao Y, Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015;0(0):1–10. 10.1093/ndt/gfv095
168. Jonathan Wong, Kaatje Lenaerts, Dennis M. Meesters, Steven W.M. Olde Damink, Hans M.H. van Eijk, Enric Vilar and Ken Farrington: Acute haemodynamic changes during haemodialysis do not exacerbate gut hyperpermeability.
169. Bjarnason, I., Macpherson, A. and Hollander, D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 108, 1566–1581]. (1995)
170. Cynthia L Sears : Anaerobic bacteria: History and role in normal human flora. uptodate 2015
171. Dan Luo Wenbo Zha Zhiming Lin, Jianhao Wu, Hongchun Lin, Yongjie Li, Jun Song, Jun Zhang and Hui Peng: The Effects of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis on the Gut Microbiota of End-Stage Renal Disease Patients, and the Relationship Between Gut Microbiota and Patient Prognoses.. *Infect. Microbiol.*, 23 March 2021
172. Secundino Cigarran Guldrisa,, Emilio González Parrab, Aleix Cases Amenósc: Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia*. Jan-Feb 2017;37(1):9-19. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008. Epub 2016 Aug 21
173. Nosratola D Vaziri, Jakk Wong, Madeleine Pah, Yvette M Piceno, Jun Yuan, Todd Z DeSantis, Zhenmin Ni, Tien-Hung Nguyen, Gary L Andersen:Chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83: 308–315.
174. Yong Jin Lim, Nicole A. Sidor, Nicholas C. Tonial, Adrian Che and Bradley L. Urquhart: Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and

- Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins* 2021, 13, 142.
toxins13020142
175. Dobre M, Meyer TW, Hostetter TH. Searching for uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 322–327.
 176. Victoria Cachofeiro I, Marian Goicochea, Soledad García de Vinuesa, Pilar Oubiña, Vicente Lahera, José Luño: Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease // 2008 Dec; (111): S4-9. doi: 10.1038/ki.2008.516.
 177. Ting-Yun Lin, Ping-Hsun Wu^{2,3}, Yi-Ting Lin^{3,4} and Szu-Chun Hung^{npj}. Gut dysbiosis and mortality in hemodialysis patients, *Biofilms and Microbiomes* (2021) 7:20.
 178. Carrero, J.J. and Stenvinkel, P. (2010) Inflammation in end-stage renal disease – what have we learned in 10 years. *Semin. Dial.* 23, 498–509, <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x>
 179. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *NDT-Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 26: 938–947, 2011
 180. Annabel Biruete, Jacob M. Allen, Brandon M. Kistler, Jin Hee Jeong, Peter J. Fitschen, Kelly S. Swanson, and Kenneth R. Wilund. Gut Microbiota and Cardiometabolic Risk Factors in Hemodialysis Patients: A Pilot Study *Clin Nutr.* 2019 Apr-Jun; 34(2): 153–160.
 181. Tang WH, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013; 368:1575–84 //
 182. Stubbs JR, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:305–13]
 183. Megan Rossi, David W Johnson, Katrina L Campbell . The Kidney-Gut Axis: Implications for Nutrition Care *J Ren Nutr.* 2015 Sep;25(5):399-403. doi: 10.1053/j.jrn.2015.01.017. Epub 2015 Mar 23.
 184. March, D.S., Graham-Brown, M.P.M., Stover, C.M., Bishop, N.C. and Burton, J.O. (2017) Intestinal barrier disturbances in haemodialysis patients: mechanisms, consequences, and therapeutic options. *Biomed. Res. Int.* 2017, 5765417,

185. Keiichi Sumida, Miklos Z Molnar, Praveen K Potukuchi, Fridtjof Thomas, Jun Ling Lu, Kunihiro Matsushita, Kunihiro Yamagata, Kamyar Kalantar-Zadeh, Csaba P.: Constipation and Incident CKD. *Kovesd* 2017 Apr;28(4):1248-1258.
186. Tammy L. Sirich, Benjamin A. Funk, Natalie S. Plummer, Thomas H. Hostetter and Timothy W. Meyer: Prominent accumulation in hemodialysis patients of solutes normally cleared by tubular secretion. *J American Society of Nephrology* 2014
187. Gabriela Cobo, Bengt Lindholm, Peter Stenvinkel Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis // 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35-iii40. doi: 0.1093/ndt/gfy175.
188. Maria Aponte, Nicoletta Murru and Mahtab Shoukat: Therapeutic, Prophylactic, and Functional Use of Probiotics: A Current Perspective. *Front Microbiol.* 2020; 11: 562048. Published online 2020 Sep 11. doi: 10.3389/fmicb.2020.562048
189. Lemesch S, Ribitsch W, Schilcher G, et al. Mode of renal replacement therapy determines endotoxemia and neutrophil dysfunction in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016;6:34534 10.1038/srep34534.
190. Sibeï Tao, Siying Tao, Yiming Cheng, Jing Liu, Liang Ma, Ping Fu: Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis, 2019 Apr 30.
191. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2016) 11:223–31. doi: 10.2215/CJN.05240515
192. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30-May 1, 2002
193. English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization – Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации : [арх. 16 июня 2010] / WHO Regional Office for Europe. – Женева : ВОЗ, 2009. — 110 с
194. Sherman M. Probiotics and microflora. *US Pharmacist.* 2009;34:42-44
195. Carole Brosseau, Amandine Selle, Debra J. Palmer, Susan L. Prescott, Sébastien Barbarot and Marie Bodinier : Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients.* 2019 Aug; 11(8): 1841

196. Hongyun Wei, Linlin Chen, Guanghui Lian, Junwen Yang, Fujun Li, Yiyou Zou, Fanggen Lu and Yani Yin: Antitumor mechanisms of bifidobacteria (Review)
ONCOLOGY LETTERS 16: 3-8, 2018
197. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease Article in Advances in Therapy · September 2010.
198. Ranganathan N. Probiotic dietary supplementation in patients with stage III and IV chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1919-1930.
199. L. Valdés-Varela, Ana M. Hernández-Barranco, Patricia Ruas-Madiedo and Miguel Gueimonde* Effect of Bifidobacterium upon Clostridium difficile Growth and Toxicity When Co-cultured in Different Prebiotic Substrates *Front. Microbiol.*, 18 May 2016 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00738>
200. Reyed MR. The Role of Bifidobacteria in health. *Res J Med Med Sci.* 2007;2:14-27.
201. M B Romond 1, Z Haddou, C Mielcareck, C Romond : Bifidobacteria and human health: regulatory effect of indigenous bifidobacteria on Escherichia coli intestinal colonization *Anaerobe* . Apr-Jun 1997;3(2-3):131-6. doi: 10.1006/anae.1997.0089.
202. Sabina Fijan, Dunja Šulc, and Andrej Steyer: Study of the In Vitro Antagonistic Activity of Various Single-Strain and Multi-Strain Probiotics against Escherichia coli. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jul; 15(7): 1539.
203. Lohith Kunyeyit, Anu-Appaiah K A. and Reeta P. Rao, J Fungi Application of Probiotic Yeasts on Candida Species Associated Infection (Basel). 2020 Dec; 6(4): 189. Published online 2020 Sep 25. doi: 10.3390/jof6040189
204. Lye Huey Shi, Kunasundari Balakrishnan, Kokila Thiagarajah, Nor Ismaliza Mohd Ismail, and Ooi Shao Yin: Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res.* 2016 Aug; 27(2): 73–90. doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6
205. J H Veerkamp: Fatty acid composition of Bifidobacterium and Lactobacillus strains. *J Bacteriol* . 1971 Nov;108(2):861-7. doi: 10.1128/jb.108.2.861-867.1971.
206. Rasic JIJ, Kurmann JA. Bifidobacteria and their Role. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1983.

207. Tallapragada Padmavathi, Rayavarapu Bhargavi, Purushothama Rao Priyanka, Naige Ranganath Niranjana, and Pogakul Veerabhadrapa Pavitra :Screening of potential probiotic lactic acid bacteria and production of amylase and its partial purification . *J Genet Eng Biotechnol.* 2018 Dec; 16(2): 357–362. Published online 2018 Mar 27. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.03.005
208. Gerald W. Tannock: A Special Fondness for Lactobacilli. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Jun; 70(6): 3189–3194. doi: 10.1128/AEM.70.6.3189-3194.2004
209. Michael A. Conlon and Anthony R. Bird: The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. 2014 Dec 24. doi: 10.3390/nu7010017 PMID: PMC4303825 PMID: 25545101
210. Shahani KM, Ayebo AD. Role of dietary lactobacilli in gastrointestinal microecology. *Am J Clin Nutr.* 1980;32:2448-2457.
211. Dunn S, Simenhoff M, Ahmed K, et al. Effects of oral administration of freeze-dried lactobacillus acidophilus on small bowel bacterial overgrowth in patients with end stage kidney disease: Reducing uremic toxins and Improving Nutrition. *Int Dairy J.* 1998;8:454-553.
212. Yanhua Cui, Tingting Xu, Xiaojun Qu, Tong Hu, Xu Jiang and Chunyu Zhao: New Insights into Various Production Characteristics of *Streptococcus thermophilus* Strains. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct; 17(10): 1701. Published online 2016 Oct 12. doi: 10.3390/ijms17101701
213. Yun Jung Oh, Sun Moon Kim, Byung Chul Shin, Hyun Lee Kim, Jong Hoon Chung, Ae Jin Kim, Han Ro, Jae Hyun Chang, Hyun Hee Lee, Wooyung Chung, Chungsik Lee, and Ji Yong Jung. The Impact of Renin-Angiotensin System Blockade on Renal Outcomes and Mortality in Pre-Dialysis Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. [PLoS One.](#) 2017; 12(1): e0170874

გასტროინტესტინური კითხვარი:

გაწუხებთ თუ არა ფაღარათი?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

გაწუხებთ თუ არა შეკრულობა?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

გაწუხებთ თუ არა შებერილობა, მეტეორიზმი (გაზები)?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

გაწუხებთ თუ არა გულძმარვა?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

გაწუხებთ თუ არა გულისრევის შეგრძნება?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

შეიცავს თუ არა თქვენი კვების რაციონი უმ ხილსა და ბოსტნეულს, თუ შეიცავს, რამდენად ხშირად იღებთ მათ?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

ხომ არ გაქვთ სწრაფად დანაყრების და და/ან მუცლის გადავსების შეგრძნება?

1. დიახ ა) ხშირად ბ) იშვიათად
2. არა

რამდენად ამძიმებს ზემოთ აღნიშნული ჩივილები (არსებობის შემთხვევაში) თქვენი სიცოცხლის ხარისხს?

1. დიახ ა) საგრძნობლად ბ) მეტ-ნაკლებად
2. არა

პაციენტი: _____

თარიღი: _____

MISSOULA-VITAS® სიცოცხლის ხარისხის ინდექსი

15 ვერსია

© საავტორო უფლება 2004 წლიდან ეკუთვნის VITAS ჯანდაცვის კორპორაციას, მაიამი, FL and Ira R. Byock, MD, Missoula, MT. დაუშვებელია გავრცელება ნებართვის გარეშე.

ინსტრუქცია (მითითებები):

აღნიშნეთ, რამდენად ეთანხმებით ან არ ეთანხმებით შემდეგ მტკიცებებს. ამისთვის აღნიშნეთ კითხვის ქვეშ მოცემული შესაბამისი წრე. თუ შეგეშალათ ან გადაიფიქრეთ, ჯვრით მონიშნეთ არასწორი პასუხი და შემდეგ დასტურის ნიშნით ის წრე, რომელიც სწორ პასუხს შეესაბამება.

კითხვარის შევსების თარიღი: _____

ზოგადად

როგორ შეაფასებდით, ზოგადად, თქვენი სიცოცხლის ხარისხს?

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ძალიან ცუდად | ცუდად | ნორმალურად | კარგად | ძალიან კარგად |

სიმპტომი

1. ყოველთვის (სულ) ცუდად ვგრძნობ თავს.

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ ვეთანხმები |

2. კმაყოფილი ვარ იმით, თუ როგორ ხდება ამჟამად ჩემი სიმპტომების გაკონტროლება.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

3. ფიზიკური დისკომფორტი იმდენად დიდია, რომ მიკარგავს სიცოცხლის ხალისს.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

ფუნქცია

4. აღარ შემიძლია ბევრი ისეთი რამის კეთება, რაც მიყვარს.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

5. შევეგუე, რომ აღარ შემიძლია ბევრი ისეთი რამის კეთება, რასაც ადრე ვაკეთებდი.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

6. რამდენადაც აქტიური ვარ და დამოუკიდებლად შემიძლია საკუთარი თავის მოვლა, იმდენად ვარ ცხოვრებით კმაყოფილი.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

პიროვნებათაშორისი კომუნიკაცია

7. ჩემს ახლობლებთან შემოდის მნიშვნელოვან საკითხებზე საუბარი.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

8. ოჯახთან და მეგობრებთან იმდენ დროს ვატარებ, რამდენიც მსურს.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

9. ჩემთვის ძალიან მნიშვნელოვანია ახლო პირადი ურთიერთობები.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

კეთილდღეობის თვითშეფასება

10. ვწერვიულობ, რადგან ბევრი საქმე მაქვს მოუგვარებელი.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

11. საკუთარი თავით ახლა უფრო კმაყოფილი ვარ, ვიდრე ავადმყოფობამდე ვიყავი.

- | | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| სავსებით
ვეთანხმები | ვეთანხმები | ნაწილობრივ
ვეთანხმები | არ ვეთანხმები | სრულიად არ
ვეთანხმები |

12. ჩემთვის ძალიან მნიშვნელოვანია შინაგანი სიმშვიდე.

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|

სავსებით ვეთანხმები	ვეთანხმები	ნაწილობრივ ვეთანხმები	არ ვეთანხმები	სრულიად არ ვეთანხმები
------------------------	------------	--------------------------	---------------	--------------------------

ტრანსცედენტულობის აღქმა

13. ამჟამად უფრო მეტ აზრს ვხედავ ჩემს ცხოვრებაში, ვიდრე წარსულში ვხედავდი.

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
სავსებით ვეთანხმები	ვეთანხმები	ნაწილობრივ ვეთანხმები	არ ვეთანხმები	სრულიად არ ვეთანხმები

14. ცხოვრებამ აზრი დაკარგა ჩემთვის. ყოველი დღე მძიმე ტვირთია.

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
სავსებით ვეთანხმები	ვეთანხმები	ნაწილობრივ ვეთანხმები	არ ვეთანხმები	სრულიად არ ვეთანხმები

15. მნიშვნელოვანია ვგრძნობდე, რომ ჩემს ცხოვრებას აზრი აქვს.

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
სავსებით ვეთანხმები	ვეთანხმები	ნაწილობრივ ვეთანხმები	არ ვეთანხმები	სრულიად არ ვეთანხმები

*ერთიანი მონაცემები სიცოცხლის ხარისხის შესახებ, პაციენტების რაიმე სახის
იდენტიფიკატორების გარეშე, შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს კვლევის
მიზნებისთვის.*

An estimated 350 million people globally are thought to have chronic kidney disease (CKD), which causes 0.5–1 million deaths annually. The mortality has gone up by 31.7% in the last ten years . Over the last 10 years mortality has increased by 31.7%. In 2013 CKD was 13th leading cause of death in compared

to place 27th in 1990, signifying a rise of 134% over this period.

The percentage of dialysis programs in health financing has risen in recent years from 6% to 12%. 58.4 years old on average, the population of Georgia had 2670 recipients of kidney replacement therapy (KRT) in 2021, out of a million individuals.

CKD is defined as the presence of kidney damage, expressed by decreased kidney function (nitrogenous waste retention) and/ or abnormal albumin excretion that persists for more than three months.

Uremic solute generates are generated by several mechanisms: endogenous production by often endocrine processes without interference of intestinal absorption as is in the case for most peptides; for the purines uric acid or xanthine, intestinal absorption plays a role only after consuming an excessive amount of nutrients that serve as precursors of nucleotides (i.e. organ meat, sweetbread); intake of exogenous toxins via the gastrointestinal tract as food components which remain totally or partially unaffected by digestion (e.g. advanced glycation end products, AGEs); intake of exogenous products via the gastrointestinal tract, digestion in the intestine and uptake of the digested end product followed by further metabolic modification in the body; intake of exogenous products via the gastrointestinal tract, digestion in the intestine followed by metabolic transformation by the intestinal enzymes or bacteria into toxins, only then uptake of this product and frequently result in additional bodily metabolic modification (e.g. phenols and indoles).

Numerous studies have shown that the digestive system is a major contributor to chronic inflammation in CKD. Both pre-dialysis CKD and chronic hemodialysis patients' blood has been found to include gut bacterial DNA fragments.

Approximately 100 trillion microorganisms live in Human gut. It is quite complex and includes bacteria, archaea, viruses, phages, fungi and other microbial eukaryote.

According to research from the Human Microbiome Project (HMP), each person's microbiome is different, each niche is defined by one or a few signature taxa, and gut diversity is highest with little change over time. The gastrointestinal system of humans is mostly populated by the bacterial genera Bacteroidetes, Firmicutes, and Actinobacteria.

Numerous functions of the gut microbiome make it a metabolically active endogenous "organ" in and of itself. Under physiological circumstances, the gut microbiota is in a "symbiosis" with the host and offers a variety of metabolic functions, including the breakdown of indigestible plant polysaccharides, vitamin production, conjugated bile acid biotransformation, and dietary oxalate degradation. The immune system is "taught" by postnatal intestinal bacterial colonization, which also lowers allergic reactions to food and the environment.

Additionally, the intestinal epithelium serves as a barrier to stop pathogens and antigens from spreading throughout the body.

A single layer of columnar epithelial cells called epithelium separates the intestinal lumen from the lamina propria underneath it. Tight junctions between these epithelial cells form a multifunctional complex that acts as a seal between adjacent epithelial cells.

It should be noted that gut microbes protect the gut's ability to function through a number of mechanisms, including tight junction protein structure restoration, epithelial heat shock protein induction, upregulation of mucin genes, competition with pathogenic bacteria for binding to intestinal epithelial cells, and secretion of antimicrobial peptides.

Histologic alterations in CKD include decreased villous height, elongated crypts, and inflammatory infiltration of the lamina propria. Colonic epithelial tight junction disruption could allow bacteria and endotoxins to pass the intestinal wall, causing systemic inflammation in people with kidney disease (CKD). Impaired excretory function also causes an accumulation of these toxins.

The biochemical and biophysical environment both have an impact on the microbial flora's composition and function. The digestive system is affected by renal failure through a number of mechanisms. First, the massive influx of urea into the gastrointestinal tract as the concentration of urea in the body fluids rises results in the production of ammonia ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 +$

2NH₃). Ammonium hydroxide (NH₃ + H₂O → NH₄OH) is produced from ammonia itself, which raises the pH of the luminal fluid and leads to enterocolitis. Second, as an adaptive response to a decrease in renal excretion, colonic epithelial cells secrete significant quantities of uric acid and oxalate into the gut lumen. Urea and uric acid serve as alternative substrates for the microbial flora in addition to changing the composition of the gut microbiota. Thirdly, in the CKD population, the biochemical environment of the gastrointestinal tract is significantly altered by dietary restrictions to prevent hyperkalemia and fluid overload. The composition, function, and metabolism of the gut microbiome are significantly impacted by a diet deficient in fruits and vegetables, which are the primary source of fiber. Fourth, the gut microbiome is affected by a variety of phosphate-binding products, including anion-exchange resins, iron-based products, calcium acetate, calcium carbonate, and aluminum hydroxide, which are frequently prescribed to patients with advanced CKD. Some of these effects are still unknown. In addition, patients with CKD may have significantly altered microbiomes as a result of frequent antibiotic treatment for vascular access infections and other infections.

The majority of Gram-negative bacteria's outer membranes are formed by endotoxin, the hydrophobic anchor of LPS. Endotoxin is a phospholipid. Through a TLR4-dependent mechanism, it is constantly produced in the gut and transported into intestinal capillaries. Endotoxin is eliminated from healthy human plasma by mononuclear phagocyte cells in the liver at low concentrations (between 1 and 200 pg/ml). Endotoxin causes the immune system's cells, particularly macrophages and endothelial cells, to become activated and to produce and secrete inflammatory-inducing molecules. Recent research indicates that CKD patients may experience inflammation as a result of subclinical endotoxemia.

The gastrointestinal tract is one of the source of inflammation in HD patients. Significant disruptions to the intestinal barrier takes place in HD patients because of the uraemic environment and importantly the process of HD (hemodialysis frequency, ultrafiltration, and dialysate) itself. Other factors which are unique to this population, such as changes to the composition of diet and medication is significant. Significant changes in the colonic bacterial flora of hemodialysis patients were found, with an overabundance of bacteria that produce uremic toxin. This may have a great impact on HD patients quality of life.

In the CKD population, chronic inflammation and dysbiosis of the gut microbiome can have a significant impact on patients' quality of life (QoL). As chronic kidney disease progresses,

systemic inflammation rises. Systemic inflammation may significantly alter the psychological, social, and financial well-being of hemodialysis (HD) patients despite the effectiveness of KRT treatment. As a result, HD patients' quality of life may be seriously affected by disturbances in their intestinal microbiome.

Quality of Life (QoL) is a broad multidimensional concept, including the individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.

The Missoula-VITAS Quality of Life Index scale (MVQOLI), which was developed by Byock and Merriman, is one of the tools and techniques that can be used to measure the degree of social, physical, and psycho-social adaptation in patients who are receiving chronic hemodialysis. Other tools and techniques include

The purpose of our study was to compare HD patients' quality of life before and after probiotic therapy. This was accomplished by employing the Missoula-VITAS Quality of Life Index (MVQOLI). Patients' quality of life was assessed in five ways by the MVQOLI: well-being, transcendence, interpersonal functioning, and symptoms. The purpose of the questionnaire is to evaluate the patients' own personal experiences in each of these dimensions. Each item is scored on a five-point Likert scale, with the lowest score always representing the least desirable situation.

Methods and materials: We included 272 maintenance hemodialysis patients from a single HD center in this prospective cohort study. With a mean single pool of Kt/V 1.55 (interquartile range, IQR 1.45-1.65), all patients were following the same treatment regimen of 13 hours per week. The patients had a dialysis duration of three years, with a median age of 54 (IQR, 44-68), a gender distribution of 160 men (57 %) and 112 women (43 %). The research was carried out in two stages: the first step was to evaluate HD patients' overall quality of life and select those with gastrointestinal complaints to form the "GI group"; Patients in the "GI group" underwent a fecal investigation and probiotic treatment in the second step, and their quality of life was reevaluated at the conclusion of the treatment. We began with two questionnaires: The first is the Georgian translation of the Missoula-VITAS Quality of Life Index 15 (MVQOLI-15); the second, which was related to issues with the digestive system. The goal of the questionnaire was to find out how many patients had gastrointestinal issues and how bad they were. The impact of probiotics on

HD patients' quality of life was the primary focus of the second phase of the research. Criteria for rejection: HD lasting less than three months, active inflammatory conditions, bleeding, other chronic gastrointestinal conditions, viral hepatitis, and severe mental and oncological conditions in previous medical histories 50 HD patients were put into the "GI group." For twelve weeks, each patient was studied according to a unique schedule and the same plan. Before and after treatment, we investigated gastrointestinal complaints, quality of life, and the flora of the intestinal tract. Additionally, 10 HD patients without gastrointestinal issues were recruited as the control group. The objectives of the study were explained to each and every participant. The informed consent for the study has been signed by the patients.

A probiotic containing *L. acidophilus*, *B. longum*, and *S. thermophilus* was used to treat each patient. 34. 80X10⁹CFU was the daily dose. For the next twelve weeks, the patients were instructed to take the same amount. Individually, qualitative and quantitative data on the colon's microflora, QoL characteristics, and gastrointestinal complaints were collected and statistically processed. The microbiological techniques of plating, enumeration, and counting colonies on specific growth media were used to analyze the feces. The results were statistically processed using the statistical program SPSS. Results: Regarding the MVQOLI-15 general question, "How would you rate the overall quality of life?" - The answer from 65% of HD patients was "fair."

Table 1 – self-assessment of QoL by HD patients (total 253 patients)

Overall QoL (How would you rate overall quality of life?) frequency %

Overall QoL (How would you rate overall quality of life?)	frequency	%
worst possible	14	5.53
Poor	62	24.51
Fair	166	65.61
Good	11	4.35
best possible	0	0.00

The GI questioner's dataset revealed that the majority of the selected patients presented with a variety of complaints, including nausea, constipation, bloating, and diarrhea, ranging in severity from mild (24 percent), moderate (31 percent), and severe (51 percent).

The gut microbiota was examined prior to the specific probiotic therapy, and it was discovered that there were fewer CFU of Bifidobacterium and Lactic acid bacteria. The manifestations of hemolytic E. coli, among other types of dysbiosis, were also revealed.

In four cases, intestinal flora has not been completely restored. Due to incomplete treatment (patients dropped out for a while after becoming infected with covid-19), the microbial content of the intestinal tract was not controlled in four additional patients. The null hypothesis was put to the test with the Wilcoxon-Mann-Whitney UU test to see if there were any differences between the two samples. The following values of the UUU criterion were obtained through statistical analysis: According to table 2, the value of the UU criterion is $U_{0.05} = 314.39$ (95% probability), $n = m = 29$ for Bifidobacteria, $UU = 126$ for lactic acid bacteria, $UU = 227$ for Enterococci, and $UU = 254$ for E. coli typical. The fact that $U < U_{0.05}$ was found in each case demonstrates that there was a significant difference between the two samples (pre-treatment and post-treatment).

Table 2. Mann–Whitney U test results.

	Mann–Whitney U test	
Bifidobacteria	$UU = 604.5$	$U < U_{0,05},$
Lactic acid bacteria	$UU = 288.5$	$U < U_{0,05},$
Enterococci	$UU = 568$	$U < U_{0,05},$
E. coli typical	$UU = 596$	$U < U_{0,05},$

In 8 patients, the result was positive for hemolytic Escherichia coli (extra tests were performed to discover out the genotypic marker of hemolytic E coli.)

The microbes in the retested feces samples were not observed following probiotic treatment. The U measure has a value of 31, and U and $U_{0.05} = 13$. The statistical insignificant difference is between these two samples. Nevertheless, given the significance of *E. coli*, the result achieved through the use of probiotics ought to be taken into consideration as viable.

The patients' clinical condition improved as a result of the microflora's correction. Nearly all major symptoms diminished. The questionnaires' findings indicate that the symptoms of diarrhea, bloating and rapid fullness have significantly decreased. People with heartburn and constipation experienced the opposite: Patients reported a slight but not significant improvement. Particularities related to HD treatment can help explain it: these patients frequently experience constipation as a result of the prescribed diet (which does not include foods high in fiber), the high ultrafiltration rate, and some medications.

To determine the relationship between them, a nonparametric method was used to calculate the correlation coefficient (also known as the association coefficient). The research results were obtained in the form (2X2) of a row table, concurring to which the esteem of the χ^2 criterion was determined by a significance level $\alpha = 0.05$ (95% probability) and a degree of freedom $\nu = 1$ (equal to 3.84). As a result of measurable preparing, the taking after values of the χ^2 criterion were obtained:

Diarrhea - $\chi^2 = 18.065$; Nausea - $\chi^2 = 1.594$ feeling of rapid fullness - $\chi^2 = 23.776$
Heartburn - $\chi^2 = 2.938$; Constipation - $\chi^2 = 47.292$; Bloating- $\chi^2 = 47.291$

Statistical studies have shown that the significance of the χ^2 criterion for the incidence of feeling of rapid fullness, bloating, constipation and diarrhea, before and after treatment is $\chi^2 > \chi^2_{0.05: 1}$, i.e. The null hypothesis is rejected, and a difference between the two is likely. As for the significance of the χ^2 test for indicators of nausea and heartburn, $\chi^2 < \chi^2_{0.05: 1}$, that is, the difference between these two choices is not significant. In light of the outcomes, it can be concluded that this treatment is effective for the relief of symptoms such as rapid fullness, diarrhea, bloating, and a little bit less effective for constipation.

The MVQOLI-15 questionnaire before the treatment showed an average score of 14 [SD 2.47, IQR 10 to 20.7]. All patients returned to the same questionnaire after treatment. The total average MVQOLI-15 score was 17.36 (SD 3.76), from 6.5 to 24.5. The "GI group" study average score was less than the total average MVQOLI-15 score obtained from 253 HD patients (16.4 (SD 2.8)).

It confirms the worth QoL of these patients. With the Wilcoxon-Mann-Whitney formula, UU criterion values were obtained:

$U = 651$, $U < U_{0.05} 48,48$ (95% probability) $n = m = 48$. The effectiveness of the treatment has been demonstrated, and statistical studies have demonstrated that the difference between the two clinical conditions (before and after treatment) is significant.

Through the modification of the microflora in the intestine, this study sought to investigate changes in QoL in HD patients. During the 12 weeks of single-center hemodialysis (HD), certain probiotics were prescribed for this purpose. In line with a great deal of previous research, our study found that HD patients' quality of life and gut microbiota had changed. Factors that are associated with CKD may play a role in the promotion of gut microbiota imbalance, such as, metabolic acidosis, increasing intestinal uremic toxin availability, reducing colonic passage, intestinal wall edema and digestive capacity . Pharmacological therapies (e.g., iron delivery and antibiotics) may also influence gut microflora dysbiosis.

According to our findings, HD patients with severe gastrointestinal complaints had altered gut microbiota, indicating a significant link between dysbiosis and quality of life. All of them had low quality of life, but after receiving probiotic treatment, their gastrointestinal complaints and gut microbiomes significantly improved. As a result, people's quality of life improved.

Despite our study's promising findings, there are a few flaws: Due to the relatively small sample size, additional studies with larger numbers are required; All of the participants came from a single center with a small area to cover. Patients' drug and dietary intakes were not estimated in our study.

Conclusion: The results of this study demonstrate how dysbiosis affects QoL in HD patients. The quality of life for hemodialysis patients is enhanced by correcting their intestinal flora. Probiotics have been shown to have a significant impact on a number of gastrointestinal issues, including meteorism, diarrhea, and fullness. Probiotics containing *L. acidophilus*, *B. longum*, and *S. thermophilus* should be taken for at least 12 weeks to correct the microflora. For further evaluation of the impact of dysbiosis on quality of life in hemodialysis patients, larger studies of higher methodological quality are required.

დსერტუციის თემაზე გამოქვეყნდ 4 სამედიცინონაშრომი

1. IMPACT OF MICROBIOME COMPOSITION ON QUALITY OF LIFE OF THE HEMODIALYSIS PATIENTS – GEORGIAN MEDICAL NEWS No 3 (324) 2022, გვ.101-106.
2. ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება MWQOLI მეთოდით – JECM-2021:4 გვ72-80
3. Changes in intestinal microflora in CKD patients. Cərrahiyya, 2019 № 4, გვ. 81-86.
4. ნაწლავური მიკროფლორის მნიშვნელობა თირკმლის ქრონიკული დაავადებით და ჰემოდიალიზზე მყოფი ავადმყოფების სიცოცხლის ხარისხზე. – თსსუ-ის სამეცნიერო შრომების კრებული - 2019 წ., ტომი 53. გვ. 102-105

თემის მასალები მოხსენებულა კომფერენციებზე:

პრეზენტაციები

11-14.09.2019 – XVIII INTERNATIONAL EURASIAN CONGRESS OF SURGERY AND HEPATOGASTROENTEROLOGY– BAKU, AZERBAIJAN

9-11.05.2022 – ევროპის შინაგანი მედიცინის მე-20 კონგრესი (ECIM 2022) ესპანეთში, მალაგა – პრეზენტაცია

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (324) May 2022

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო ხაზლეზი

IMPACT OF MICROBIOME COMPOSITION ON QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Shamanadze A., Tchokhnelidze I., Kandashvili T., Khutsishvili L.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Chronic Kidney Disease (CKD) represents a great challenge for the whole world. Worldwide, approximately 242/1,000,000 patients with CKD (The global estimated prevalence is 13.4% (11.7-15.1%) and the number of patients with kidney failure is expected to increase [1;2]. During the last years, the share of dialysis programs in health financing has increased from 6% to 12% especially, in developed countries and still proceeds to grow [3]. According to the official data of 2021, 2670 people, 716 out of the million-population received Kidney Replacement Therapy (KRT) in Georgia, with an average age of 58.4. The lack of a cadaver kidney transplant program in Georgia increases the vintage of the patients on dialysis. Long-term dialysis therapy often results in an increased risk of systemic inflammation.

Chronic inflammation in the CKD population can have a serious impact on patients' quality of life (QoL) [4-6]. Markedly altered intestinal flora plays an important role in the increased production of gut-derived uremic toxins such as indoxyl sulfate and p-cresol sulfate, promoting pro-inflammatory responses [7,8]. Systemic inflammation increases with the progression of CKD. Despite appropriate treatment with KRT, systemic inflammation may dramatically change the psychological, social, economic prosperity of hemodialysis (HD) patients [9]. Thus, intestinal microbiome disturbances may lead to serious changes in HD patients' QoL. The potential benefit from modulating the "healthy" colonic colonization may become improvement of QoL of this population.

The aim of our study was the assessment of QoL of the HD patients before and after therapy with refined probiotics. The Missoula-VITAS Quality of Life Index (MVQOLI) was used for this purpose. The MVQOLI evaluates 5 dimensions of patients' QoL: symptoms, function, interpersonal, well-being, and transcendence [10]. The questionnaire is specifically designed to assess the patients' personal experience in each of these dimensions. It is important to mention that factors that influence QoL in patients with kidney failure receive little attention

Material and methods. In this cohort-prospective study we included 272 patients on maintenance hemodialysis from a single-center loaded with 300 regular HD patients. All patients were on the same regime range of 12h per week with a mean single pool of Kt/V 1.55 [interquartile range IQR 1.45-1.65]. The median age of the patients was 54 [IQR, 44-68], sex distribution 160 men (57%) and 112 women (43%), and a dialysis vintage 3 years [IQR 3-7]. The study was designed as a two-step approach: the first step aimed the assessment of overall QoL of the HD patients and selection of those with gastrointestinal complaints - forming of the "GI group"; the second step included the fecal investigation and probiotic treatment of the patients from the "GI group" followed by reassessment of QoL by the end of the treatment. Initially, we used two questionnaires: the first - the Missoula-VITAS Quality of Life Index-15 (MVQOLI-15) translated into Georgian; the second - related to gastroenterological complaints. The purpose of the questionnaire was to reveal the number of patients with gastrointestinal complaints, and the severity of these symptoms. The second step of the study focused on the effect of probiotics on the quality of life of HD patients. HD patients were eligible to participate in the study if none of the following conditions were met: HD duration ≤ 3 months, active inflammatory diseases, bleedings and other chronic gastrointestinal diseases, viral hepatitis, severe mental and oncological diseases in past medical history. We have selected 33 patients for the "GI group" with mean age of 30 (IQR 18-65) and sex following distribution - 17 females and 16 males. Each patient has been studied under an individual schedule, the same scheme, for 12 weeks. We have studied intestinal flora, quality of life, and gastrointestinal complaints before and after treatment. Also, 7 HD patients were recruited as the control group with no gastrointestinal problems. All participants were informed about the research purposes. The patients included in the study have signed informed consent.

We treated each patient with a probiotic containing *L. acidophilus* KB27, *B. longum*-KB31, and *S. thermophilus* KB19. 34. The daily dose was 80×10^9 CFU. The patients were instructed to continue the same dosage during the following 12 weeks. Qualitative and quantitative data of colon microflora, characteristics of QoL, and gastrointestinal complaints were collected individually and underwent statistical processing. The fecal samples were analyzed using microbiological methods of plating, enumeration, and counting colonies on specific growth media. The statistical program SPSS was used to statistically process the results.

Results and discussion. On the general question of MVQOLI-15- How would you rate the overall quality of life? - 65% of HD patients' answer was "fair" (Table 1).

The dataset obtained by the GI questioner showed that most of the selected patients had various complaints (nausea, bloating, constipation, diarrhea) presenting with multiple levels of severity (mild -24%, severe-51% and moderate - 35%).

Before the start of the specific therapy with probiotics, it was found, that in 33 patients the intestinal flora contained reduced amounts of CFU of Bifidobacterium and Lactic acid bacteria. The other types of dysbiosis were also revealed (for example, the presents of hemolytic *E. coli* and so on). In 15 samples, among 33, there was a low amount of CFU of Bifidobacterium. 22 samples contained a low amount of CFU of Lactobacillus.

Intestinal flora has not been completely restored in four cases after 12 weeks of the treatment. In 4 more patients, intestinal microbial content was not reassessed due to incomplete treatment (patients dropped out for a while after getting infected with covid-19). The Wilcoxon-Mann-Whitney UU test was used to test the null hypothesis, to find out differences between the two samples. As a result of a statistical study, the following values of the UU criterion were obtained: Bifidobacteria - UU = 221, Lactic acid bacteria UU = 126, Enterococci - UU = 227, *E. coli* typical - UU = 254, The value of the UU criterion accord-

ing to the table $U_{0.05} = 314.39$ (95% probability), $n = m = 29$. In all cases, $U < U_{0.05}$, which confirms that the difference between two samples (pre- treatment and post-treatment) is significant (Table 2).

In 6 patients was positive result for hemolytic *Escherichia coli* (additional tests were performed to find out the genetic marker of hemolytic *E. coli*). After treatment with probiotics, in the repeated fecal samples, the bacteria were no longer observed. The value of the U criterion is 31, U and $U_{0.05} = 13$. The statistical difference between these two samples was insignificant. However, taking into account the significance of *E. coli*, the result achieved only by the use of probiotics should be considered as effective.

Correction of the microflora had a positive reflection on the patients' clinical condition. Almost all major symptoms diminished. According to the results obtained by the questionnaires, bloating, diarrhea, and the feeling of rapid fullness have been dramatically reduced. The opposite was observed in those with constipation and heartburn: patients reported only minor improvement but not significant. The latter can be explained by peculiarities related to HD treatment: recommended diet (lack of fiber-containing food), fluid restriction, high ultrafiltration rate, and some drugs often result in constipation in these patients.

A nonparametric method was used for determining the correlation coefficient (association coefficient) to find out the relationship between them. The research results were presented in the form (2X2) of a row table, according to which the value of the χ^2 criterion was determined by a significance level $\alpha = 0.05$ (95% probability) and a degree of freedom $\nu = 1$ (equal to 3.84). As a result of statistical processing, the following values of the χ^2 criterion were obtained: Diarrhea - $\chi^2 = 17,19$; Constipation - $\chi^2 = 9,27$; feeling of rapid fullness - $\chi^2 = 12,68$ Heartburn - $\chi^2 = 2,21$; Bloating- $\chi^2 = 44,2$ Nausea - $\chi^2 = 0,54$. Statistical studies have shown that the significance of the χ^2 criterion for the incidence of diarrhea, constipation, feeling of rapid fullness, and bloating before and after treatment is $\chi^2 > \chi^2_{0.05}$: 1, i.e. The null hypothesis is rejected, and a

Table 1. Self-assessment of QoL by HD patients (total 253 patients)

Overall QoL (How would you rate overall quality of life?)	frequency	%
worst possible	14	5.53
Poor	62	24.51
Fair	166	65.61
Good	11	4.35
best possible	0	0.00

Table 2. Mann-Whitney U test results

	Mann-Whitney U test	
Bifidobacteria	UU = 221	$U < U_{0,05}$,
Lactic acid bacteria	UU = 126	$U < U_{0,05}$,
Enterococci	UU = 227	$U < U_{0,05}$,
<i>E. coli</i> typical	UU = 254	$U < U_{0,05}$,

difference between the two is likely. As for the significance of the χ^2 test for indicators of heartburn and nausea, $\chi^2 < \chi^2_{0.05}$: 1, that is, the difference between these two options is not significant. Based on the obtained results, it can be concluded that this treatment is effective for the relief of symptoms such as diarrhea, rapid fullness, bloating, and a little bit less effective for constipation.

The MVQOLI-15 questionnaire before the treatment showed an average score of 14 [SD 2.47, IQR 10 to 20.7]. After treatment, all patients filled out the same questionnaire again. The total average MVQOLI-15 score was 17 (SD 2.53). The "GI group" study average score was less than the total average MVQOLI-15 score obtained from 253 HD patients (16.4 (SD 2.8)). It confirms the worth QoL of these patients. With the Wilcoxon-Mann-Whitney formula, UU criterion values were obtained: $U = 297.5$, $U_{0.0} = 453.5$ (95% probability) $n = m = 33$. Statistical studies have shown that the difference between the two clinical conditions (before and after treatment) is significant, and the effectiveness of treatment is obvious.

The disturbances of the normal gut microbiome have been recognized in the pathogenesis of various chronic diseases. Among them the most important are obesity [11], diabetes [12] and liver cirrhosis [13]. The role of the gut microbiome in CKD has been gradually increased. The intestinal barrier plays significant role in the pathogenesis of uremia as well. A lot of evidence proved that in CKD intestinal barrier is disrupted: high blood urea levels cause an influx of circulating urea into the gut; this leads to translocation of bacteria-derived uremic toxins into the systemic circulation and causes inflammation and leukocyte stimulation [14-16]. Endotoxemia is often developed in patients with uremia without clinically revealed infections. Intestinal flora may have become the source of endotoxin production [18].

In a prospective observational study of 268 patients with CKD, Wu and colleagues [19] found the baseline concentration of indoxyl sulfate to be predictive of CKD progression [20,21]. Meijers and colleagues measured p-cresol levels in 499 patients with mild-to-moderate CKD and showed that p-cresol sulfate levels increased with decreasing estimated glomerular filtration rate (GFR) [22-25].

This study aimed to investigate changes of QoL in HD patients through the correction of intestinal microflora. For this purpose, certain probiotics were prescribed during the 12 weeks among single-center hemodialysis (HD) patients. Our study observed the change in gut microbiota and QoL in HD patients, which was consistent with a lot of literature [26-29]. Factors that are associated with CKD may play a role in the promotion of gut microbiota imbalance, such as increasing intestinal uremic toxin availability, metabolic acidosis, intestinal wall edema, and reducing colonic passage and digestive capacity [15,30]. Pharmacological therapies (e.g., antibiotics and iron delivery) may also influence gut microflora dysbiosis [31].

The HD therapy has a significant impact on the gut microbiota in patients with kidney failure. Toxin accumula-

tion, strict dietary restrictions, dialysis catheter intervention, and some other reasons, could damage intestinal microenvironments, promote pathogenic bacterial growth, and inhibit the growth of beneficial bacteria. The findings given in the literature can be explained as follows: Firstly, the reduction of visceral blood flow under the compensatory mechanism of HD maintaining hemodynamic stability during ultrafiltration may cause intestinal hypoperfusion, which disrupts intestinal barriers and increases the risk for bacterial translocation [32]. Secondly, gastrointestinal micro-bleeds induced by systemic anticoagulation therapies during HD treatments, in combination with uremic platelet dysfunction, may impair gut epithelial barrier structures and functions [15]. Lastly, it has been shown that diet plays a role in regulating the composition and metabolic activity of the human gut microbiota [33].

The therapeutic use of probiotics, prebiotics, and synbiotics is an area of increasing interest among renal healthcare professionals. Based on the data available in the literature, we can conclude that correction of the intestinal flora may have great benefits: bacteria belonging to the *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, may decrease blood urea nitrogen, and ammonia levels and plasma concentrations of p-cresol and indoxyl sulfate. Another benefit described after the use of probiotics is that increased strains of bifidobacteria populations have a significant effect on the intestinal mucosal barrier [23], that also helps to decrease several inflammatory cytokine and endotoxin concentrations and increase serum levels of anti-inflammatory IL-10 [34]. A little less significant tendencies were observed in white blood cell count, CRP, total indoxyl glucuronide, uremic toxins, markers of oxidative stress, and quality of life measures.

According to the questionnaire MWQOLI used in our study, all HD patients consider their illness as having a chronic cause, and in most cases, they accept the reality quite well [35]. However, the negative impact of the disease on patients' personal lives is considerable [36]. The answers collected by the both questionnaires showed, that the QoL of HD patients is low and nearly all of them have at least one GI problem.

This study has shown a significant association between dysbiosis and QoL. Our data revealed that the gut microbiota was altered in those HD patients, who have severe gastrointestinal complaints. All of them had low QoL. After treatment with probiotic the gut microbiomes and gastrointestinal complaints significantly improved. In turn that positively affected the quality of life.

Despite the promising results of our study, there are several weaknesses: the sample size was relatively limited, therefore, further studies with extended numbers are needed; all participants were enlisted from one center, which shared a limited geographical area. Our study did not estimate patients' drug intake or diets.

Conclusion. This study shows the impact of dysbiosis on QoL in the population of patients on HD. Correction of intestinal flora in hemodialysis patients improves the

quality of their lives. The use of probiotics has revealed a significant effect on some gastrointestinal complaints, such as meteorism, diarrhea, and fullness. For correction of microflora, it is recommended to use probiotics containing *L. acidophilus*, *B. longum* and *S. Thermophilus* for a long period of at least 12 weeks. It is necessary to conduct larger studies of higher methodological quality for further assessment of the impact of dysbiosis on QoL in hemodialysis patients.

REFERENCES

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. // *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
3. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. // *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368. Epub 2011 Oct 12.
4. Hasan LM, Shaheen DAH, El Kannishy GAH, Sayed-Ahmed NAH, Abd El Wahab AM. Is health-related quality of life associated with adequacy of hemodialysis in chronic kidney disease patients? *BMC Nephrol*. 2021 Oct 7;22(1):334. doi: 10.1186/s12882-021-02539-z. PMID: 34620098; PMCID: PMC8499489.
5. Makusidi M, Liman H, Yakubu A, Isah M, Abdullahi S, Chijioke A.: Hemodialysis performance and outcomes among end stage renal disease patients from Sokoto, North-Western Nigeria. // *Indian J Nephrol*. 2014;24(2):82
6. Dimova R, Keskinova D, Tzekov V, Ginova-Noncheva G. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients, using the Missoula-Vitas quality of life index: a multicenter study. // *Med Pharm Rep*. 2019 Oct;92(4):374-381. doi: 10.15386/mpr-1320. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31750438; PMCID: PMC6853037.
7. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. // *Toxins (Basel)*. 2020 Sep 11;12(9):590. doi: 10.3390/toxins12090590. PMID: 32932981; PMCID: PMC7551879.
8. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, Campbell KL. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Sep;25(9):860-865. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.015. Epub 2015 Apr 9. PMID: 26026209.
9. Bayat A, Kazemi R, Toghiani A, Mohebi B, Tabatabaee MN, Adibi N. Psychological evaluation in hemodialysis patients. // *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S1-5. PMID: 22768447.
10. Byock and Merriman: The Missoula-VITAS Quality of Life Index (MVQOLI)© An outcome measure for palliative care // *Guide to Using the MVQOLI - Palliative Medicine* 1998; 12: 231-244.
11. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. // *Prev Nutr Food Sci*. 2020 Jun 30;25(2):113-123. doi: 10.3746/pnf.2020.25.2.113. PMID: 32676461; PMCID: PMC7333005.
12. Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. // *World J Diabetes*. 2020 Jul 15;11(7):293-308. doi: 10.4239/wjd.v11.i7.293. PMID: 32843932; PMCID: PMC7415231.
13. Bajaj JS. Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection. // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 Oct 9;14(3):107-111. doi: 10.1002/cld.827. PMID: 31632660; PMCID: PMC6784803.
14. Glorieux G, Gryp T, Perna A. Gut-Derived Metabolites and Their Role in Immune Dysfunction in Chronic Kidney Disease. // *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 11;12(4):245. doi: 10.3390/toxins12040245. PMID: 32290429; PMCID: PMC7232434.
15. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. // *Nephron*. 2015;130(2):92-8. doi: 10.1159/000381990. Epub 2015 May 9. PMID: 25967288; PMCID: PMC4485546.
16. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):657-70. doi: 10.1681/ASN.2013080905. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24231662; PMCID: PMC3968507.
17. Hsu CC, Wei TS, Huang CC, Chen YM. Endotoxemia is associated with acute coronary syndrome in patients with end stage kidney disease. // *BMC Nephrol*. 2017 Jul 12;18(1):235. doi: 10.1186/s12882-017-0652-0. PMID: 28701158; PMCID: PMC5508664.
18. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, Tzen CY, Wang YC, Lin CY, Wu MS. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. // *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):938-47. doi: 10.1093/ndt/gfq580. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20884620; PMCID: PMC3042976.
19. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. // *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7):e0132589. doi: 10.1371/journal.pone.0132589. PMID: 26173073; PMCID: PMC4501756.
20. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. // *Kidney Int*. 2012;81: 949-954. PMID:22318422
21. Poesen R, Evenepoel P, de Loo H, Kuypers D, Augustijns P, Meijers B. Metabolism, Protein Binding, and Renal Clearance of Microbiota-Derived p-Cresol in Patients with CKD. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 7;11(7):1136-44. doi: 10.2215/CJN.00160116. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084876; PMCID: PMC4934829.

22. Meijers BK, De Loor H, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(12):1932-8. doi: 10.2215/CJN.02940509. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19833905; PMCID: PMC2798868.
23. Viaene L, Annaert P, de Loor H, Poesen R, Evenepoel P, Meijers B. Albumin is the main plasma binding protein for indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Biopharm Drug Dispos*. 2013 Apr;34(3):165-75. doi: 10.1002/bdd.1834. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23300093.
24. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ, Wu CJ. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. // *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):191-7. doi: 10.1002/jcla.20456. PMID: 21567467; PMCID: PMC6647585.
25. Huang ST, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Yu TM, Chuang YW, Chen CH. Serum total p-cresol and indoxyl sulfate correlated with stage of chronic kidney disease in renal transplant recipients. // *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):621-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.11.023. PMID: 22483453.
26. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Esmailzadeh A, Asemi Z. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):435-442. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.040. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27927601.
27. Koppe L, Mafrá D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):958-66. doi: 10.1038/ki.2015.255. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376131.
28. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2015;6(4):423-30. doi: 10.3920/BM2014.0088. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25609654.
29. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil MC, Norin AJ, Friedman EA, Saggi SJ. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:568571. doi: 10.1155/2014/568571. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25147806; PMCID: PMC4132402.
30. 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. PMID: 33807343; PMCID: PMC8067083.
31. Luo D, Zhao W, Lin Z, Wu J, Lin H, Li Y, Song J, Zhang J, Peng H. The Effects of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis on the Gut Microbiota of End-Stage Renal Disease Patients, and the Relationship Between Gut Microbiota and Patient Prognoses. // *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 23;11:579386. doi: 10.3389/fcimb.2021.579386. PMID: 33834002; PMCID: PMC8021868.
32. Stadlbauer V, Horvath A, Ribitsch W, Schmerböck B, Schilcher G, Lemesch S, Stiegler P, Rosenkranz AR, Fickert P, Leber B. Structural and functional differences in gut microbiome composition in patients undergoing haemodialysis or peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2017 Nov 15;7(1):15601. doi: 10.1038/s41598-017-15650-9. Erratum in: *Sci Rep*. 2019 Jun 6;9(1):8522. PMID: 29142271; PMCID: PMC5688134.
33. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):17-44. doi: 10.3390/nu7010017. PMID: 25545101; PMCID: PMC4303825.
34. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Benef Microbes*. 2015;6(4):423-30. doi: 10.3920/BM2014.0088. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25609654.
35. Megari K. Quality of Life in Chronic Disease Patients. *Health Psychol Res*. 2013 Sep 23;1(3):e27. doi: 10.4081/hpr.2013.e27. PMID: 26973912; PMCID: PMC4768563.
36. Griffin KW, Wadhwa NK, Friend R, Suh H, Howell N, Cabralda T, Jao E, Hatchett L, Eitel PE. Comparison of quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 1994;10:104-8. PMID: 7999804.

SUMMARY

IMPACT OF MICROBIOME COMPOSITION ON QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Shamanadze A., Tchokhnelidze I., Kandashvili T., Khutsishvili L.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Accumulating evidence showed that chronic inflammation is a risk factor for increased cardiovascular mortality in the population with Kidney Failure (KF) remaining on Kidney Replacement Therapy (KRT). The gut microbiome is altered in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and is one of the major sources of chronic inflammation. Uremic gut microbiome may have serious effects on patients' quality of life (QoL) and, especially, on their psychological, social, and economic prosperity. Factors that influence health-related quality of life (HRQOL) in patients with ESRD have received little attention.

Aim - this study aimed to investigate changes of QOL in HD patients by the correction of intestinal microflora.

The sample study consisted of 33 HD patients (age 18-75) from "The clinical center for development of nephrology". Data was collected through the completion of a specially designed questionnaire. For assessment of Qo

was used the “Missoula VITAS Quality of life index. Fecal samples were analyzed before and after treatment with probiotics.

It was revealed alteration of the colonic microbial composition in the sample of the hemodialysis patients. Also, there was a strict correlation between gut dysbiosis and HD patients’ QoL. Our study demonstrates important relationships between gut dysbiosis and QoL in HD patients. Correction of intestinal flora with probiotics-containing *L. acidophilus*, *B. longum*, and *S. Thermophilus* for a long period of at least 12 weeks improves the quality of their lives.

Keywords: kidney failure, hemodialysis, quality of life, gut microbiota, probiotics.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОМА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Шаманадзе А.О., Чохонелидзе И.Т.,
Кандашвили Т.И., Хуцишвили Л.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Новейшие данные подтверждают, что хроническое воспаление увеличивает риск летального исхода у больных почечной недостаточностью (ПН), которым проводят заместительную почечную терапию. При ПН меняется микробиом кишечника и он становится одним из основных источников воспаления. Микробиом кишечника уремиического больного значительно влияет на качество его жизни (КЖ), особенно на психологическое, социальное и экономическое благополучие.

Целью исследования является изучение качества жизни и флоры кишечника пациентов, находящихся на гемодиализе и их коррекция посредством применения пробиотиков.

В исследовании участвовали 33 пациента в возрасте 18-75 лет одного диализного центра - „Клинический Центр Развития Нефрологии“. Данные собраны с помощью специально разработанного вопросника. КЖ оценивали посредством индекса качества жизни по Missoula VITAS. Копрологические образцы анализировали до и после лечения пробиотиками.

Выявлено изменение микробного состава толстой кишки, установлена корреляция между дисбиозом кишечника и качеством жизни у пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД). Проведенное исследование выявило значительную связь между дисбиозом ки-

шечника и качеством жизни пациентов, находящихся на ГД. Коррекция флоры кишечника пробиотиком, содержащим *L. acidophilus*, *B. longum* и *S. thermophilus* в течение длительного времени (12 недель), улучшает качество их жизни.

რეზიუმე

ნაწლავური ფლორის გავლენა ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე

ა.შამანაძე, ი. ჭოხონელიძე, თ. ყანდაშვილი,
ლ. ხუციშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

უახლესი მონაცემებით მტკიცდება, რომ ქრონიკული ანთეზა ზრდის სიკვდილიანობის რისკს თირკმლის უკმარისობით (თუ) დაავადებულებში, რომლებსაც თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპია უტარდებათ. თუ-ს დროს ნაწლავის მიკრობიომი იცვლება და ანთეზის ერთ-ერთი მთავარი წყარო ხდება. ურემიული პაციენტის ნაწლავის მიკრო

ბიომს შეუძლია მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს პაციენტების სიცოცხლის ხარისხზე (სხ), განსაკუთრებით ფსიქოლოგიურ, სოციალურ და ეკონომიკურ კეთილდღეობაზე.

კვლევა მიზნად ისახავს ჰემოდიალიზზე (ჰდ) მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხისა და ნაწლავის ფლორის შესწავლას და მათ კორექციას პრობიოტიკების გამოყენებით.

კვლევა ჩატარდა „ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკური ცენტრი“-ის 33 პაციენტზე (18-75 წლის ასაკი). მონაცემები შეგროვდა სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის საშუალებით. სხ შეფასდა მისსოულა VITAS-ის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსის გამოყენებით. კოპროლოგიური ურემიული განაალიზებული პრობიოტიკით მკურნალობამდე და მის შემდეგ.

გამოვლინდა მსხვილი ნაწლავის მიკრობული შემადგენლობის ცვლილება. გარდა ამისა, დადგინდა კორელაცია ნაწლავის დისბიოზისა და სიცოცხლის ხარისხს შორის ჰდ-ზე მყოფ პაციენტებში.

კვლევა აჩვენებს მნიშვნელოვან კავშირს ნაწლავის დისბიოზისა და სიცოცხლის ხარისხს შორის ჰდ-ზე მყოფ პაციენტებში. ნაწლავის ფლორის კორექცია *L. აციდოფილუს*, *B. ლონგუმ* და *S. ტერმოფილუს* შემცველი პრობიოტიკებით ხანგრძლივი პერიოდის (12 კვირა) განმავლობაში აუმჯობესებს მათი სიცოცხლის ხარისხს.

ანა შამანაძე, თამარ ყანდაშვილი, ირმა ჭოხონელიძე ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება MWQOLI მეთოდით თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ANNA SHAMANADZE, TAMAR KANDASHVILI, IRMA TCHOKHONELIDZE
ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE OF HEMODIALYSIS PATIENTS BY MWQOLI
METHOD

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia.

SUMMARY

Chronic Kidney Disease (CKD) is the global problem. This disease has negative effect on patients' quality of life. Worldwide the Missoula-VITAS Quality of Life Index scale (MVQOLI) is used for examinations of the quality of life (QoL). The aim of this study was to examine QoL in hemodialysis patients using the Missoula-VITAS Quality of Life Index-15 (MVQOLI-15) in one dialysis center in Tbilisi, Georgia.

The sample study consisted of 272 patients (12 female, 160 male; age 18-80) undergoing hemodialysis. Data were collected by MVQOLI. The total MVQOLI-15 score in our study was 16.43, which is slightly above the middle of the index scale. The majority of HD patients rate their QoL as "Fair". Interpersonal relationships, well-being, and transcendental experiences are factors that have a greater impact on the quality of life of hemodialysis patients than other factors. The study should be expanded and conducted not only in hemodialysis patients but also in CKD and ESRD patients in order to provide adequate intervention as soon as their quality of life deteriorates.

Keywords: hemodialysis, quality of life, Missoula Vitas Quality of Life Index

მსოფლიოში თირკმლის ქრონიკული (თქდ) უკმარისობის მქონე პაციენტთა რიცხვი სულ უფრო იზრდება, რაც დაავადებიდან გამომდინარე სიცოცხლის ხარისხის დაბალ მაჩვენებლებთან და, ასევე, დიდ ეკონომიკურ დანახარჯთან ასოცირდება. ადამიანის სიცოცხლის ხარისხი კომპლექსური ცნებაა და სოციალურ, სულიერ და ფსიქოლოგიურ კეთილდღეობას, ასევე, უსაფრთხოებას, ჯანმრთელობას, ეკონომიკურ უზრუნველყოფას აერთიანებს [1]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია სიცოცხლის ხარისხს განსაზღვრავს პიროვნების მიზნების, მოლოდინების, ნორმებისა და საზრუნავების შესაბამისად, როგორც ცხოვრებაში თავისი მდგომარეობის აღქმას იმ კულტურისა და ფასეულობათა სისტემის კონტექსტში, რომელშიც ის ცხოვრობს [2]. ეს განსაზღვრება ავსებს დიალიზის თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობის (თტუ) პაციენტების დაავადების ტრაექტორიას, რომელიც იაბლონსკის მიერ არის აღწერილი და მიუთითებს იმაზე, რომ პაციენტების დიალიზთან შეგუების პროცესში იცვლება მათი ცხოვრების ყველა სფერო რასაც „კრიზისის“ ფაზა ეწოდება [3, 4, 5, 6, 7]. თტუ პაციენტებში სიცოცხლის ხარისხის ოპტიმალური მაჩვენებლის შენარჩუნება საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევას წარმოადგენს [8,9, 10] ამჟამად, თქდ ერთ-ერთი ყველაზე ხარჯიანი დაავადებაა, განსაკუთრებით, თტუ-ის შემთხვევაში, როდესაც პაციენტს დიალიზი და/ან თირკმლის გადანერგვა ესაჭიროება. არსებული საკითხი განსაკუთრებით პრობლემატურია განვითარებადი ქვეყნებისათვის, სადაც ეკონომიკური რესურსები შეზღუდულია [11]. გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის მიხედვით თქდ ხუთ სტადიად იყოფა. მეხუთე სტადიას თირკმლის ტერმინალური უკმარისობა – თტუ ეწოდება [12].

თირკმლის ტერმინალური უკმარისობა გავლენას ახდენს არა მხოლოდ ავადმყოფის ჯანმრთელობაზე, არამედ იწვევს ავადმყოფისა და მისი ოჯახის ემოციური

[13], სოციალური და ეკონომიკური ბალანსის სერიოზულ დარღვევას [8,14,15]. მიუხედავად იმისა, რომ გაიზარდა თტუ პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელი, კვლავაც აღინიშნება დაავადების ისეთი გართულებები, როგორებიც არის, მაგალითად, გულ-სისხლძარღვთა და ფილტვის პრობლემები, ელექტროლიტური და ძვლის მინერალიზაციის დარღვევები, ასევე ნეიროპათია, ანემია, დეპრესია, შფოთვა და სხვა [16,17,18]. უფრო მეტიც, ცნობილია, რომ დიალიზი ამლიერებს პაციენტის დაღლილობის შეგრძნებას, ამცირებს მობილურობას და გავლენას ახდენს ძილზე, ყოველდღიურ აქტივობაზე [19,20,21,22,23].

ასევე თქვამს და კორონარული არტერიის დაავადების მქონე პაციენტების ინვალიდობა ხშირად იწვევს მათ სოციალურ იზოლაციასა და თვითიზოლაციას – მდგომარეობას, რომელიც ცნობილია როგორც "სოციალური სიკვდილი" [24]. ამრიგად, ჩვენი საზოგადოება დგას დიალიზზე მყოფი სოციალური ადაპტაციისა და რესოციალიზაციის პრობლემის წინაშე [25].

ასევე გასათვალისწინებელია მრავლობითი კვებითი შეზღუდვები და მედიკამენტების სიმრავლე. ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების „გადარჩენა“ დამოკიდებულია ჰემოდიალიზის ადეკვატურობაზე და სიხშირეზე [26,27,28].

ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი დამოკიდებულია თითოეული ქვეყნის სოციალურ და ეკონომიკურ სტრუქტურაზე, პაციენტის ასაკზე, სქესზე და განათლების დონეზე [29]. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტების [30], თირკმელგადანერგილი პაციენტებისა და ჯანმრთელი ადამიანების [31] სიცოცხლის ხარისხზე უფრო დაბალია [32]. ასევე დამოკიდებულია ისეთ ფაქტორებზე, როგორებიც არის დროული სამედიცინო დახმარება და რეგულარული სამედიცინო მეთვალყურეობა, ძირითადი დაავადება ან თანმხლები დაავადებები, მკურნალობასთან დაკავშირებული ფაქტორები [33,34,35]. ის ადგილიც კი, სადაც მკურნალობა ტარდება (ბინაზე ან საავადმყოფოში) მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიცოცხლის ხარისხზე [36,37,38].

სიცოცხლის ხარისხის შეფასება ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასების მნიშვნელოვანი ელემენტია და ეხმარება შესაბამისი ზომების მიღებას ESRD-ით დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად. R. Zhang და სხვების მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად, დიალიზზე მყოფ პაციენტებში (როგორც ჰემოდიალიზის, ასევე პერიტონეალური დიალიზის დროს) ვხვდებით ისეთ გართულებებს, როგორებიც არის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, პერიტონიტი და ა.შ., რაც, თავის მხრივ, მნიშვნელოვნად მოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე და აუარესებს მას. მრავალმა კვლევამ მიხედვით, ინფორმირებულობის ნაკლებობის გამო, პაციენტები დროულად არიწყებენ დიალიზს, არ იწყებენ მანამდე, სანამ არ განვითარდება უფრო მძიმე თანმხლები დაავადებები [39,40].

ნაჩვენებია, რომ ექიმთან რეგულარული წინასწარი ვიზიტები ხელს უწყობს პაციენტის განათლებას და ამით ეხმარება გართულებების შემცირებას, რაც მოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე [41,42]. ეს შედეგები დადასტურდა Lii et al. მიერ ჩატარებული კვლევით, რომელმაც დაასკვნა, რომ პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს ფსიქო-სოციალური დახმარება, შემცირდა დეპრესიის შემთხვევები, და მათი სიცოცხლის ხარისხი უკეთესი იყო, ვიდრე იმ პაციენტებისა, რომლებიც ფსიქო-სოციალურ დახმარებას არ იღებდნენ [43,44,45].

თქვამს თანმხლები დაავადებები, როგორებიც არის ანემია, დიაბეტი, ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება და სხვა, მნიშვნელოვნად ამცირებს ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს [46,47,48,49]. ეს ხაზს უსვამს პაციენტის კონსულტირების, მისთვის ინფორმაციის მიწოდების მნიშვნელობას, რადგან ეს

პაციენტს ეხმარება სიცოცხლის წესის იმ ცვლილებების გაცნობიერებაში, რომლებიც უნდა განხორციელდეს ამგვარი თანმხლები დაავადებების პრევენსის შესამცირებლად.

Byock-მა და Merriman-მა განუკურნებელი პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შესაფასებლად შექმნეს სიცოცხლის ხარისხის ინდექსის გამოსათვლელი კითხვარი Missoula-VITAS (MVQOLI) [50]. MVQOLI განკუთვნილია დაავადების ტერმინალური სტადიაზე სიცოცხლის ხარისხის შესახებ ინფორმაციის შესაგროვებლად. სიცოცხლის ოპტიმალური ხარისხის შენარჩუნება პალიატიური მედიცინის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზანია, MVQOLI კითხვართ შეგროვებული ინფორმაცია კი ეხმარება ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლებს, დაადგინონ პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე მოქმედი ფაქტორები. კითხვარი MVQOLI გამოიყენება ჯანდაცვის სხვადასხვა სფეროში, მათ შორის, ჰოსპისებში, საავადმყოფოებში, ბინაზე მომსახურების, გრძელვადიანი ზრუნვის, ამბულატორიული პალიატიური ზრუნვის დროს, დაავადებების მართვისა და ჰოსპისის მოსამზადებელ პროგრამებში [51,52].

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო სიცოცხლის ხარისხის შესწავლა საქართველოში ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების პოპულაციაში. ჩვენი კოჰორტა წარმოდგენილი იქნა 272 ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტით ერთი დიალიზის ცენტრიდან (თბილისი, საქართველო). ჩართვის კრიტერიუმები იყო ქართული ენის ცოდნა და ქრონიკული ჰემოდიალიზი, გამორიცხვის კრიტერიუმები: მძიმე ფსიქოზური დაავადება. ჩართულობის მაჩვენებელი 93%-ს აღწევდა, რაც ძალიან მაღალი მაჩვენებელია. კვლევაში მონაწილეობდნენ მამაკაცები - 160 (57%) და ქალები - 112 (43%), რომელთა საშუალო ასაკი 61 წელი იყო.

გამოყენებულ იქნა MVQOLI-15 კითხვარი, რომლის საიმედოობა სტატისტიკურად არის დამტკიცებული [50]. MVQOLI კითხვარის 15-კითხვიანი ვერსია ინგლისურიდან ქართულ ენაზე ითარგმნა განსხვავებული კულტურების ინსტრუმენტების ადაპტირების რეკომენდაციების შესაბამისად.

მასალები და მეთოდები. MVQOLI კითხვარი პაციენტებს აფასებს სიცოცხლის ხარისხის ხუთი მახასიათებლის: სიმპტომების, ფუნქციების, პიროვნებათაშორისი კომუნიკაციის, კეთილდღეობისა და ტრანსცენდენტულობის მიხედვით და მათი ერთობლიობით ადგენს სიცოცხლის ხარისხის ინდექსს. ინსტრუმენტი სპეციალურად არის შექმნილი პაციენტების პირადი გამოცდილების შესაფასებლად თითოეული ამ მახასიათებლის მიხედვით [50] შედეგები არ არის ხილული პაციენტებისთვის. ეს ყველაფერი აღწერს სიცოცხლის ხარისხის ხარისხობრივ და სუბიექტურ გაგებას ისე, რომ ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლებმა სწრაფად შეძლონ მისი განმარტება.

თითოეული ასპექტი განისაზღვრება პაციენტის აღქმითა და გამოცდილებით, და არა მომვლელის (ოჯახის ან ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლის) შეფასებით.

სიმპტომები, ანუ ფიზიკური დისკომფორტის განცდა, რომელიც ასოცირდება პროგრესირებად დაავადებასთან. ფუნქციის განსაზღვრით ვიღებთ ინფორმაციას იმის თაობაზე, თუ რამდენად შეუძლია პაციენტს შეასრულოს ყოველდღიური ფუნქციები და საქმიანობა და რამდენად არის კმაყოფილი არსებული ვითარებით. პიროვნებათაშორისი კომუნიკაცია, ანუ ურთიერთობები ოჯახის წევრებთან, მეგობრებთან და ახლობლებთან ჯანმრთელობის არსებული მდგომარეობის ფონზე და ამ ურთიერთობათა აღქმის ხარისხი. კეთილდღეობა, ანუ შინაგანი მდგომარეობის თვითშეფასება, ემოციური მდგომარეობის სუბიექტური განცდა. სტაბილურ კონცეფციასთან დაკავშირებული ტრანსცენდენტური გამოცდილების, ანუ სიცოცხლის არსისა და მიზნის სუბიექტური აღქმა.

MVQOLI კითხვარის თითოეული კითხვა ფასდება ლაიკერტის ხუთპუნქტიანი შკალით. ყველაზე დაბალი ქულა ყოველთვის მიუთითებს ყველაზე ნაკლებად სასურველ მდგომარეობაზე და პირიქით.

პირველი კითხვა ზოგადია და პაციენტისგან მისი სიცოცხლის ხარისხის ზოგად შეფასებას მოითხოვს და MVQOLI კითხვარის კონვერგენციული ვალიდობის შესაფასებლად გამოიყენება.

MVQOLI კითხვარის ყველა დანარჩენი კითხვა იმ სფეროებზე ინფორმაციის მიღებას ემსახურება, რომლებიც აუმჯობესებს ან აუარესებს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხს.

თითოეული პაციენტის MVQOLI კითხვარის მონაცემების დამუშავებით ვიღებდით ჯამურ ქულას თითოეული მახასიათებლისთვის, რომლებიც 30-დან -30-მდე დიაპაზონში მდებარეობს. მათი გამოყენებით ვადგენდით ე. წ. სიცოცხლის ხარისხის პროფილს – ჰისტოგრამას. მახასიათებლების ქულები და, შესაბამისად, ამ მონაცემებით აგებული გრაფიკი თვალსაჩინოდ ასახავს, თუ რომელი მახასიათებელი როგორ გავლენას ახდენს კონკრეტული პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე.

შედეგები და განხილვა. ცხრილი 1. აჩვენებს პირველი – ზოგადი კითხვის შედეგებს. როგორც ცხრილში მოტანილი შედეგებიდან ჩანს, პაციენტების უმრავლესობა (65.61%) თავისი სიცოცხლის ხარისხს საშუალოდ, დამაკმაყოფილებლად აფასებს. კარგად კი მხოლოდ გამოკითხულთა 4,35% აღიქვამს. რაც შეეხება გამოკითხულთა დარჩენილ ნაწილს, მათი 24,51% თვლის, რომ მისი სიცოცხლის ხარისხი დაბალია და მხოლოდ 5.53% აღიქვამს თავის სიცოცხლეს ძალიან ცუდად. მიღებული შედეგები MVQOLI კითხვარის კონვერგენციული ვალიდობის შესაფასებლად იქნა გამოყენებული.

ცხრილი 1.

ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების მიერ სიცოცხლის ხარისხის თვითშეფასება (253 პაციენტი)

როგორ შეაფასებდით, ზოგადად, თქვენი სიცოცხლის ხარისხს?	რაოდენობა	%
ძალიან ცუდად	14	5.53
ცუდად	62	24.51
დამაკმაყოფილებლად	166	65.61
კარგად	11	4.35
ძალიან კარგად	0	0.00

მე-2 ცხრილში ასახულია სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები ხუთივე მახასიათებლის მიხედვით. მე-3 და მე-4 ცხრილებში კი სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგების შედარება სქესისა (ცხრ. 3) და ასაკის (ცხრ. 4) მიხედვით.

ცხრილი 2

მახასიათებელი	Min.	Max.	საშუალო	სტანდარტული დევიაცია	95% სარწმუნოების კოეფიციენტი	მედიანა
სიმპტომები	-18	20	6.63	5.63	5.94;7.32	8
ფუნქციები	-25	25	3.76	8.47	2.72;4.8	6
პიროვნებათაშორისი კომუნიკაცია	-25	30	9.73	11.05	8.37;11.1	12
კეთილდღეობა	-30	30	-9.03	11.89	-10.5;-7.56	-12
ტრანსცედენტულობა	-27	30	3.28	12.43	1.75; 4.81	4
ჯამური ქულა	7.9	23.8	16.43	2.84	16.1; 16.8	16.4

ცხრილი 3

მახასიათებელი	სქესი	სიმპტომები	ფუნქციები	პიროვნებათ აშორისი კომუნიკაცია	კეთილ დღეობა	ტრანსცედენ ტულობა	ჯამური ქულა
Min.	F	-18	-25	-25	-30	-25	7.9
	M	-10	-18	-14	-30	-27	8.9
Max.	F	20	25	30	30	30	27
	M	16	20	30	22	30	23.8
საშუალო	F	6.07	3.65	8.94	-8.5	1.36	16.15
	M	7.02	3.81	10.3	-9.4	4.7	16.6
სტანდარტული დევიაცია	F	6.4	9.3	11	12.46	11.55	2.87
	M	4.9	7.7	11	11.45	12.86	2.78
95% სარწმუნოების კოეფიციენტი	F	4.86; 7.28	1.88; 5.42	6.87; 11.01	-10.8; -6.15	-2.18; 2.18	15.6; 16.7
	M	6.22; 7.82	2.55; 5.07	8.5; 12.1	-11.3; -7.43	2.6; 6.8	16.1; 17.1
მედიანა	F	6.5	4.5	10	-12	0	16.1
	M	8	6	15	-12	8	16.75

ცხრილი 4

მახასიათებელი	სქესი	სიმპტომები	ფუნქციები	პიროვნებათ აშორისი კომუნიკაცია	კეთილ დღეობა	ტრანსცედენ ტულობა	ჯამური ქულა
Min.	60≤	-18	-25	-25	-30	-27	7.9
	60≥	-5	-20	-11	-30	-25	10.8
Max.	60≤	17	20	30	30	30	23.8
	60≥	25	25	30	30	27	23
საშუალო	60≤	6.2	4.08	8.8	-8.2	1.8	16.2
	60≥	7.17	3.33	10.7	-9.8	4.8	16.5
სტანდარტული დევიაცია	60≤	6.2	7.7	11.04	11.2	11.9	3
	60≥	4.7	9.38	11.1	12.6	12.7	2.62
95% სარწმუნოების კოეფიციენტი	60≤	5.18; 7.22	2.74; 5.26	7; 10.6	-10; -6.36	-0.13; 3.79	15.7; 16.7
	60≥	6.22; 7.98	1.56; 5.04	8.6; 12.8	-12.2; -7.45	2.43; 7.17	15.8; 16.8
მედიანა	60≤	8	6	12	-12	1	16.15
	60≥	8	6	12	-12	8	16.6

MVQOLI-15 კითხვარის გაანალიზებამ აჩვენა, რომ ყველა პარამეტრს აქვს დადებითი მნიშვნელობა, გარდა კეთილდღეობის პარამეტრისა. ჩვენი აზრით ამის მიზეზი უნდა იყოს ძირითადი დაავადების სიმძიმე და მასთან დაკავშირებული გართულებები.

ჰემოდალიზით განპირობებულ ფიზიკურ დისკომფორტს განიცდის ყველა პაციენტი, მაგრამ სქესის მიხედვით ეს განცდა ქალებში უფრო იგრძნობა, ასაკის მიხედვით კი – 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში. მაშასადამე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ 60 წელზე მეტი ასაკის ქალებში ყველაზე მეტად არის გამოხატული ფიზიკური დისკომფორტის განცდა, რომელიც პროგრესირებად დაავადებასთან ასოცირდება.

მამაკაცები, როგორც ჩანს, უფრო კომფორტულად გრძნობენ თავს და ნაკლებად დისკომფორტს განიცდიან თავიანთი ყოველდღიური საქმიანობის შესრულებისას ქალებთან შედარებით.

როგორც პიროვნებათაშორისი ურთიერთობების, ასევე კეთილდღეობის აღქმაში არსებითი განსხვავება ასაკისა და სქესის მიხედვით არ ყოფილა გამოვლენილი.

ასაკისა და სქესის მიხედვით შედარებისას ყველაზე დიდი სხვაობა იყო ტრანსცენდენტური გამოცდილებაში, ანუ სხვადასხვა სქესისა და ასაკის პაციენტები განსხვავებულად აღიქვამენ სიცოცხლის არსსა და მიზანს. როგორც მოსალოდნელი იყო, ახალგაზრდა პაციენტები [<60] უკეთ უმკლავდებიან ყოველდღიურ სირთულეებს, ვიდრე ხანდაზმული პაციენტები [≥ 60].

დასკვნა. ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ MVQOLI-15 ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში სიცოცხლის ხარისხის განსაზღვრის საიმედო ინსტრუმენტია.

პაციენტების უმრავლესობა „დამაკმაყოფილებლად“ აფასებს თავისი სიცოცხლის ხარისხს. პიროვნებათაშორისი ურთიერთობები, კეთილდღეობა და ტრანსცენდენტული გამოცდილება – ეს ის ფაქტორებია, რომლებიც, სხვა ფაქტორებთან შედარებით, უფრო მეტ ზეგავლენას ახდენს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტების სიცოცხლის ხარისხზე.

ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტები თავის ავადმყოფობას ხედავენ როგორც ქრონიკულ მდგომარეობას, რომელიც, უმეტეს შემთხვევაში მათ კარგად აქვთ გაცნობიერებული. ავადმყოფობის უკეთ გააზრება ეხმარება მასთან დაკავშირებული სტრესის თავიდან აცილებაში, ან, თუნდაც შესუსტებაში. დაავადების ქრონიკული მდგომარეობის აღქმა დაკავშირებულია უკეთეს პიროვნულ კონტროლთან.

მიუხედავად იმისა, თუ როგორ აღიქვამენ გამოვითხულები თავისი სიცოცხლის ხარისხს, მათი უდიდესი ნაწილისთვის, ასაკისა და სქესის მიუხედავად, ძალიან მნიშვნელოვანია პიროვნებათაშორისი ურთიერთობები. ამ და სხვა შედეგებისგათვალისწინებით შეიძლება პაციენტებს შევთავაზოთ სიცოცხლის ხარისხისა და მისი აღქმის გაუმჯობესების სხვადასხვა ხერხი [ჩაერთონ მათთვის სასიამოვნო საქმიანობაში, ფსიქოლოგთან კონსულტაცია და ა.შ.] და ამით დავეხმაროთ რომ თავი იგრძნონ საზოგადოების სრულფასოვან წევრად, უფრო თავდაჯერებულად და საჭიროდ.

ვთვლით, რომ კვლევა უნდა გაფართოვდეს და ჩატარდეს არა მხოლოდ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, არამედ თქვ და თქუ პაციენტებშიც, რათა მოხდეს ადეკვატური ჩარევა მათი სიცოცხლის ხარისხი გაუარესების თანავე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. სიცოცხლის ხარისხით უზრუნველყოფა ღირსეული სიბერის საფუძველია. სიმონ დალაქიშვილი [ქურნალი]
2. English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization — Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации : [арх. 16 июня 2010] / WHO Regional Office for Europe. — Женева : ВОЗ, 2009. — 110 с.
3. Evaluation research on the effectiveness of social work intervention on dialysis patients. Beder J. Soc Work Health Care. 2000;30[1]:15–30
4. A Structural Analysis for Psychosocial Variables related to Sick Role Behavioral Compliance in Hemodialysis Patients Young-Mun Cho, Ph.D., APN Korean J Adult Nurs. 2016 Aug;28[4]:415-423. Korean
5. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Lancet. 2016;388[10041]:294–306.
6. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis outcomes and practice patterns study [DOPPS]. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2[1]:89–99.
7. The challenge for the caregiver of the patient with chronic kidney disease. Gayomali C, Sutherland S, Finkelstein FO. Nephrology Dialysis Transplant 2008 Dec;23[12]:3749–3751. PubMed PMID: 19028759. Epub 2008/11/26. eng.

8. Is quality of life of hemodialysis patients affected by fatigue? Zyga S, Deli M, Fradelos E, Lavdaniti M, Tsougia P, Tarazi I, et al. *Int J Health Sci Res.* 2017;7:150-158.
9. Assessment of Quality of Life in Patients on Hemodialysis and the Impact of Counseling // Suja Abraham, Anju Venu, Anju Ramachandran, PraseethaMundapurath Chandran, Saraswathi Raman 2012 Sep;23[5]:953-7
10. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients, using the Missoula-Vitas quality of life index: a multicenter study. 2019 Oct; 92[4]: 374–381
11. Epidemic of Chronic Kidney Disease in India -What Can Be Done? Prabahar MR, Chandrasekaran V, Soundararajan PS *Audi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:847-53]
12. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. Lesley A. Inker, MD Brad C. Astor, PhD Chester H. Fox, MD Armen A. Peralta, MD Manjula Kurella Tamura, MD Harold I. Feldman, MD, MSCE VOLUME 63, ISSUE 5, P713-735, MAY 01, 2014
13. Quality of life improved for patients after starting dialysis but is impaired, initially, for their partners: a multi-centre, longitudinal study. Currie Moore, Lesley-Anne Carter, Sandip Mitra Suzanne Skevington and Alison Wearden *BMC Nephrology* volume 21, Article number: 185 [2020]
14. Erythropoietin Therapy, Hemoglobin Targets, and Quality of Life in Healthy Hemodialysis Patients: A Randomized Trial. R. Foley, B. Curtis, P. Parfrey *CJASN* 2009 vol. 4 726-733
15. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation-a meta-analytic review. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD *Nephrol Nurs J.* 2010;37:37-44].
16. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis. Moldovan D, Rusu C, Kacso IM, Potra A, Patiu IM, Gherman-Caprioara M. *Clujul Med.* 2016;89:94-103
17. Depression and Anxiety in Patients with Chronic Renal Disease, on Hemodialysis and Following Renal Transplantation. Ivanova-Genova E, Milanova V. *Nephrology, dialysis and transplantation.* 2015;21:35-39.
18. Diagnosis and Treatment of Bone and Mineral Disorders in Patients with Chronic Renal Disease, Undergoing Haemodialysis or Conservative Therapy. Staykova S. Dissertation, 2018, Medical University-Varna.
19. Fatigue experienced by patients receiving maintenance dialysis in hemodialysis units. Letchmi S, Das S, Halim H, Zakariah FA, Hassan H, Mat S, et al. *Nurs Health Sci.* 2011;13:6064.
20. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2487-2494
21. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. Davison SN, Jhangri GS. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:477-485.
22. Assessment of fatigue in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: prevalence and associated factors. Zyga S, Alikari V, Sachlas A, Fradelos EC, Stathoulis J, Panoutsopoulos G, et al. *Med Arch.* 2015;69:376-380.
23. Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis. McCann K, Boore JR. *J Adv Nurs.* 2000;32:1132-1142.
24. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients, using the Missoula-Vitas quality of life index: a multicenter study RositsaDimova, DonkaKeskinova, Valeri Tzekov, Gergana Ginova-Noncheva
25. Advanced dialysis fellowship. Munshi R, Winrow RM, Wu JS, Treit K, Bieber SD. *Hemodial Int.* 2014; 18 Suppl 1:S52-S54.
26. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. Qureshi, A. Alvestrand, C. Divino-Filho, A. Gutierrez, O. Heimbürger, B. Lindholm, J. Bergström *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan; 13 Suppl 1:S28-36
27. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. C. Combe, P. Chauveau, M. Laville, D. Fouque, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Leverve X, Aparicio M *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37[1 Suppl 2]:S81-8.

28. Survival and factors predicting mortality in hemodialysis patients over 75 years old. Oliva, L. Roa, L. Alfonso, S. Garrido, M. Salgueira, A. Palma, A. José, “Milán, Guillermo Martín-Reyes. *J Nephrol* 2013; 26[1]: 129 – 135.]
29. Quality of life and duration of hemodialysis in patients with chronic kidney disease [CKD]: a cross-sectional study. Jefferson Belarmino Nunes Barbosa, Elaine Cristina Santa Cruz de Moura, Celine Lorena Oliveira Barboza de Lira, Patrícia Érika de Melo Marinho* Universidade Federal de Pernambuco [UFPE], Recife, PE, Brazil. *Fisioter. mov.* 30 [4] • Oct-Dec 2017
30. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, et al *Transplant Proc.* 2006;38[2]:419–421,
31. Dialysis related factors affecting quality of life in patients on hemodialysis. Anees M, Hameed F, Mumtaz A, Ibrahim M, Saeed Khan MN. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5[1]:9–14.
32. Quality of life and its determinants among hemodialysis patients: A single-center study Ahmed F El-Habashi, Amgad E El-Agroudy, Ahmed Jaradat, Zahra H Alnasser, Hanoof H Almajrafi, Rayan H Alharbi, Asma Alanzy, Asma M Alqahtani Saudi *J Kidney Dis Transpl* Mar-Apr 2020;31[2]:460-472
33. Impact of dialysis on the dyadic relationship between male patients and their female partners. Moore C, Skevington S, Wearden A, Mitra S. *Qual Health Res* 2019;30[3]:1049732319869908. PubMed PMID: 31478450.
34. A 'lost life': Coming to terms with haemodialysis. Monaro S, Stewart G, Gullick J. *Journal of Clinical Nursing.* 2014 Nov;23[21–22]:3262–73. PubMed PMID: WOS:000343835300027.
35. 'I need to lead my own life in any case": A study of patients in dialysis with or without a partner. Patient Education and Counseling. Ekelund M-L, Andersson SI. 2010 Oct;81[1]:30–6. PubMed PMID: WOS:000282070900000
36. Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. N. Kutner, R. Zhang, H. Barnhart, A. Collins, *Nephrol Dial Transpl.* 2005 Oct;20 [10], pp.2159–67.
37. The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study. A. Untas, J. Thumma, N. Rascole, H. Rayner, D. Mapes, A. Lopes, S. Fukuhara, T. Akizawa, H. Morgenstern, B. Robinson, R. Pisoni, C. Combe *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6[1]:142-52.
38. Perception of quality of life amongst end stage renal failure patients undergoing haemodialysis. S. Ho, C. Ho, N. Norshazwani, K. Teoh, M. Ismail, M. Jaafar, S. Das, “*Clin Ter.* 2013;164[6]:499-505. 39. Assessment of Quality of Life in Patients on Hemodialysis and the Impact of Counseling Suja Abraham, Anju Venu, Anju Ramachandran, Praseetha Mundapurath Chandran, Saraswathi Raman. *Kidney Dis Transpl.* 2012 Sep;23[5]:953-7
40. Comparison of quality of life and causes of hospitalization between haemodialysis and peritoneal dialysis patients in China. Health Qual Zhang AH, Cheng LT, Zhu N, et al. *Life Outcomes* 2007
41. Predialysis clinic attendance improves quality of life among haemodialysis patients. BMC Nephrology 2002 White CA, Pilkey RM, Lam M, et al. Back to cited text no. 7
42. Time of diagnosis of chronic renal failure and assessment of quality of life in haemodialysis patients. Sesso R, Yoshirro MM. *Nephrol Dial Transplant* 1977;12:2111-6. Back to cited text no. 8
43. Intervention to improve quality of life in haemodialysis patients. Lii YC, Tsay SL, Wang TJ. *Group J Clin Nurs* 2007;16:268-75. Back to cited text no. 9
44. Individual quality of life in chronic kidney disease: Influence of age and dialysis modality. Khaled AK, Larissa M, Karpov I, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:711-8. Back to cited text no. 10
45. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, Milewska M, Staniszevska A. 7 November 2017
46. Aspects of quality of life in haemodialysis patients. Peter P, Paul LK *Clin J Am Soc Neph* 2010;5:163-6.
47. Health related quality of life among haemodialysis and kidney transplant recipients from Nepal: a cross sectional study using WHOQOL-BREF Kamal Ranabhat, Pratik Khanal, Shiva Raj Mishra, Anu Khanal, Sangita Tripathi & Mahesh Raj Sigdel *BMC Nephrology* volume 21, Article number: 433 [2020]

48. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis Zazzeroni L., Pasquinelli G., Nanni E., Cremonini V., Rubbi L. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:717–727
49. Biomarkers and Health Related Quality of Life in End stage renal disease: A Systemic Review. Spiegel BM, Melmed G, Robbins S, Esrailian E. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:175968.
50. Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. Byock IR, Merriman MP. *Palliat Med* 1998;12:231-44.
51. Measuring health: related quality of life in hemodialysis patients. Psychometric properties of the MissoulaVITAS Quality of Life Index [MVQOLI-15] in Greece Paraskevi Theofilou,1Adamantia Aroni,2 Maria Ralli,3Maria Gouzou,3 Sophia Zyga4 1Centre for Research and Technology, Department of Kinesiology, Health & Quality of Life Research Group, Trikala, Thessaly; 2General Hospital of Molaon, Sparta; 3General Hospital of Kalamata, Kalamata;
52. Suffering and dying well: on the proper aim of palliative care Govert den Hartogh, *Medicine, Health Care and Philosophy* volume 20, pages413–424 [2017].
53. Evaluation of the Missoula-VITAS Quality of Life Index—Revised: Research Tool or Clinical Tool? CAROLYN E. SCHWARTZ, Sc.D.,1–4 MELANIE P. MERRIMAN, Ph.D., M.B.A.,5,6 GEORGE REED, Ph.D.,3 and IRA BYOCK, M.D.7}

АННА ШАМАНАДЗЕ, ТАМАРА КАНДАШВИЛИ, ИРМА ЧОХОНЕЛИДЗЕ
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ,
МЕТОДОМ MWQOLI

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – глобальная проблема. Заболевание отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов. Во всем мире для оценки качества жизни используется шкала индекса качества жизни Missoula-VITAS (MVQOLI). Целью данного исследования является изучение качества жизни пациентов, находящихся на гемодиализе, с использованием индекса качества жизни Missoula-VITAS-15 (MVQOLI-15).

В исследование участвовали 272 пациентов (112 женщин, 160 мужчин; возраст 18-80 лет), которым проводился гемодиализ в одном диализном центре в Тбилиси, Грузия. Данные были собраны с помощью MVQOLI. Общий балл MVQOLI-15 в нашем исследовании составил 16,43, что немного выше среднего показателя индекса. Большинство пациентов с гемодиализом оценивают свое качество жизни как "удовлетворительное". Межличностные отношения, благополучие и трансцендентный опыт являются теми факторами, которые в большей степени влияют на качество жизни пациентов на гемодиализе, чем другие факторы.

Исследование следует расширить и провести не только для пациентов на гемодиализе, но и с участием пациентов с ХБП и ТХПН, чтобы обеспечить адекватное вмешательство в случае ухудшения качества их жизни.

ანა შამანაძე, თამარ ყანდაშვილი, ირმა ჭოხონელიძე ჰემოდიალიზზე მყოფი
პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება MWQOLI მეთოდით
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) გლობალური პრობლემაა. დაავადება აუარესებს ცხოვრების ხარისხს. მთელ მსოფლიოში ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად Missoula-VITAS Quality of Life Index scale (MVQOLI) გამოიყენება. კვლევის მიზანია ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხის შესწავლა MVQOLI-15 კითხვარის გამოყენებით.

კვლევაში მონაწილეობდა თბილისის ერთ სადიალიზო ცენტრში ჰემოდიალიზზე მყოფი 272 პაციენტი (18-დან 80 წლამდე ასაკის 112 ქალი და 160 მამაკაცი). მონაცემები MVQOLI კითხვარისმეშვეობით იქნა შეგროვებული. ჩვენს კვლევაში MVQOLI-15 კითხვარის საშუალო ქულამ 16,43 შეადგინა, რაც ინდექსის საშუალო მაჩვენებელზე ოდნავ მეტია. ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტთა უმეტესობა „დამაკმაყოფილებლად“ აფასებს თავისი სიცოცხლის ხარისხს. პიროვნებათაშორისი კომუნიკაცია, კეთილდღეობა, ტრანსცენდენტური გამოცდილება სხვა ფაქტორებზე მეტ გავლენას ახდენს ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე.

ვთვლით, რომ კვლევა უნდა გაფართოვდეს და ჩატარდეს არა მხოლოდ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, არამედ თქდ და თტუ პაციენტებშიც, რათა მოხდეს ადეკვატური ჩარევა მათი სიცოცხლის ხარისხი გაუარესებისთანავე.



ISSN 1994-4918



CƏRRAHIYYƏ

SURGERY

ELMİ-PRAKTİK JURNAL

№4, 2019

CHANGES IN INTESTINAL MICROFLORA IN CKD PATIENTS

A. SHAMANADZE, I. TCHOKHONELIDZE, T. KANDASHVILI,
D. GORDELADZE*Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia***Изменение кишечной микрофлоры у пациентов с хронической болезнью почек**
А. Шаманадзе, И. Чохонелидзе, Т. Кандашвили, Д. Горделадзе

Резюме: В работе представлен обзор проблем кишечной флоры у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД). Обзор составлен на основе европейских и американских публикаций по данной теме, в частности, на основе работ, посвященных проблемам изменений кишечной флоры, вызванных уремическими токсинами. Желудочно-кишечный тракт является одним из источников воспаления у пациентов с ГД. Значительные нарушения кишечного барьера происходят у пациентов с ГД из-за уремической среды, а также самого процесса ГД (частота гемодиализа, ультрафильтрация и диализат). Существенными являются другие, характерные для этой группы пациентов факторы, такие как изменения в составе диеты, а также специфические лекарства. Выявлено значительное изменение бактериальной флоры толстой кишки у пациентов, находящихся на гемодиализе, с избытком бактерий, продуцирующих уремический токсин. Дисбактериоз кишечной флоры может оказать большое влияние на качество жизни пациентов с ГД. Необходимы дополнительные исследования для будущих стратегий, которые способствуют улучшению баланса кишечной флоры у пациентов с ГД.

Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem that affects an estimated 350 million people worldwide and results in 0.5–1 million deaths annually. CKD mortality has increased by 31.7% over the last 10 years(1). In 2013 CKD was 13th leading cause of death in compared to place 27th in 1990, signifying a rise of 134% over this period. (1,41)

Maintenance of kidney health is a global priority, because of kidneys function - filtering blood to maintain fluid and electrolyte balance and remove waste (including the processing of medicines), releasing hormones to control blood pressure (BP) and stimulate red blood cell production, and activating vitamin D. (2)

CKD is defined as the presence of kidney damage, expressed by decreased kidney function and/ or abnormal albumin excretion that persists for more than three months 2). Increasing evidence suggests that interstitial microflora is altered in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and Dysbiosis is being increasingly recognized as a potential therapeutic target.

Uremic solute generates are generated by several mechanisms (fig. 1)(3): endogenous production by often endocrine processes without interference of intestinal absorption as is in the case for most peptides; for the purinesuric acid or xanthine, intestinal absorption plays a role only after excessive intake of nutrients containing large amounts of nucleotides as precursors (i.e. organ meat, sweetbread); intake of exogenous toxins via the gastrointestinal tract as food components which remain totally or partially unaffected by digestion (e.g. advanced glycation end products, AGEs); intake of exogenous products via the gastrointestinal tract, digestion in the intestine and uptake of the digested end product followed by further metabolic modification in the body; intake of exogenous products via the gastrointestinal tract, digestion in the intestine followed by metabolic transformation by the intestinal enzymes or bacteria into toxins, only then uptake of this product and often further metabolic modification in the body (e.g. phenols and indoles).(4)

Sources of these uremic toxins can be not only nutrients, but also food preservatives (benzoic acid generating phenols), flavor correctors (pennyroyal oil generating p -cresol), environmental toxins (toluene generating phenol), alternative therapeutic agents or psychedelic drugs (menthofuran generating p -cresol).

In addition, the concentration of uremic solutes in the gut may also be influenced by excretion into the intestine, e.g. by the gall bladder. A more causative factor is a shift in the composition of the intestinal flora due to the uremic condition, preferring overgrowth of bacteria producing toxic compounds. Metabolism of peptides and proteins by anaerobic germs, generates phenols and indoles. When those microbes are killed, a decrease in fecal and urinary excretion of phenolic and aromatic substances follows. In addition, changes in assimilation (digestion plus absorption) of proteins make more substrate available for fermentation, as showed by the higher daily urinary p -cresol excretion in subjects with a glomerular filtration rate of <30 ml/min compared to those with ≥60 ml/min.(3)

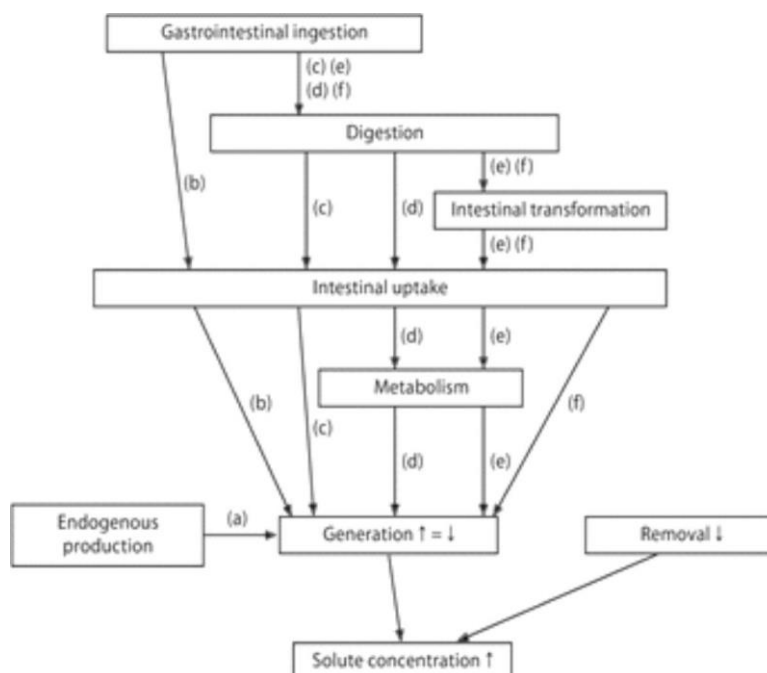


Fig. 1. Different mechanisms for the generation of uremic toxins: a = endogenous production without any interference of the intestine; b = gastrointestinal ingestion and immediate intestinal uptake of the compound as such; c = gastrointestinal ingestion followed by digestion and uptake; d = gastrointestinal ingestion followed by digestion, uptake and finally metabolic modification in the body; e = ingestion, digestion, intestinal transformation, uptake and then additional modification in the body; f = ingestion, digestion, intestinal transformation and uptake without further metabolic modification in the body; d = increased versus normal; = = unmodified versus normal; f = decreased versus normal; in uremia, depending on the molecule and the metabolic condition of the patient, the three options are possible for generation. (3)

Some compounds might be neither metabolized nor absorbed, so that they leave the intestinal tract unmodified, like resistant starches, cellulose or gums. Such compounds can of course have no direct biological or toxic impact, but they can still affect toxicity indirectly by modifying the constitution or function of the intestinal flora. (3)

Lot of studies revealed that gastrointestinal tract is a major source of chronic inflammation in CKD. Gut bacterial DNA fragments have been detected in the blood of both pre-dialysis CKD and chronic hemodialysis patients (4)

Approximately 100 trillion microorganisms live in Human gut (5) The gut microbiome is quite complex, it includes bacteria, archaea, viruses, phages, fungi and other microbial eukarya. Findings from the Human Microbiome Project (HMP) suggest that each individual's microbiome is unique, each niche is characterized by one or a few signature taxa, and diversity is greatest in the gut with little variation over time (6, 7). The predominant bacterial groups in the human gastrointestinal tract are Bacteroidetes, Firmicutes and Actinobacter (8).

The gut microbiome performs a lot of functions and can be considered a metabolically active endogenous "organ" in itself. Under physiologic conditions gut microbiota exists in "symbiosis" and provides the host with a lot of metabolic capabilities: breakdown of indigestible plant polysaccharides (9), synthesis of vitamins (5), biotransformation of conjugated bile acids and degradation of dietary oxalates (10). Postnatal colonization of the intestine by bacteria educates our immune system and reduces allergic responses to food and environmental antigens. (7)

Attainment of the human microbiota begins at birth and over time it undergoes adaptive changes that are influenced by age, sex, race/ethnicity, geography, diet and even host genetics. Actually, gut microbial ecosystem is considered as an organ by itself, and its metabolic capacity even exceeds that of liver. <5>

The intestinal epithelium also functions as a barrier to prevent systemic translocation of antigens and pathogens (Figure 1A). The intestinal epithelium is a single layer of columnar epithelial cells that separate the intestinal lumen from the underlying lamina propria. These epithelial cells are bound together by tight junctions, creating a multifunctional complex that forms a seal between adjacent epithelial cells. It should be mentioned that, gut microbes maintain functional integrity of gut by several mechanisms: by restoration of tight junction protein structure, induction of epithelial heat-shock proteins, upregulation of mucin genes, competition with pathogenic bacteria for binding to intestinal epithelial cells, and secretion of antimicrobial peptides. (11, 12, 13)

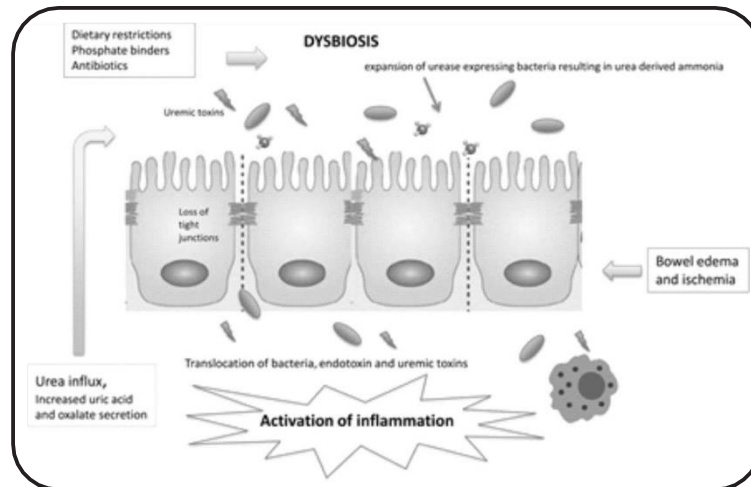


Figure 2: Effect of CKD on the intestinal microbiome and epithelial barrier and resulting inflammation.(37)

Dysbiosis, a term first described by Elie Metchnikoff (14), refers to an imbalanced intestinal microbial community with quantitative and qualitative changes in the composition and metabolic activities of the gut microbiota. “Microbiome-centric theory of CKD progression” proposes that initial adaptive changes in gut microbiome become maladaptive in later stages of CKD, leading to CKD-related complications (15).

Greatly increased counts of both aerobic (approximately 10⁶ bacteria/ml) and anaerobic (approximately 10⁷ bacteria/ml) organisms in the duodenum and jejunum of uremic patients, which are not normally colonized heavily by bacteria in healthy peoples. Lower intestinal microbial flora has also been shown changes in patients with CKD, remarkably with decreases in both Lactobacillaceae and Prevotellaceae families. Hidaet al.(9) studied composition of colon microbiota in healthy controls and hemodialysis patients. Study of the fecal microbiota revealed a disturbed composition of the microbiota characterized by an overgrowth of aerobic bacteria. Although this study show the number of aerobic bacteria, such as Enterobacteria and Enterococci species, was approximately 100 times higher in hemodialysis patients. Of the anaerobic bacteria, hemodialysis patients had lower numbers of Bifidobacteria and higher Clostridium perfringens.(9)

Nowadays, dysbiosis of the gut microbiota has been significant in the pathogenesis of intestinal and extra-intestinal disorders such as allergy and asthma (16,17), obesity (18), diabetes (19), cardiovascular disease (CVD) (fig 1), and cancer (20).

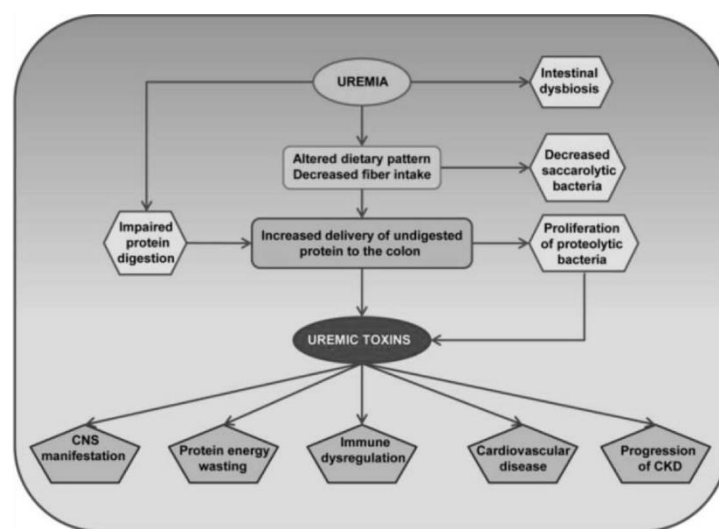


Figure 3 . schematic presentation of the association between uremic, dysbiotic gut, gut-derived uremic toxins. (15)

The Global Burden of Disease (GBD) 2015 study estimate that 1.2 million deaths, 19 million disability-adjusted life-years (DALYs) and 18 million years of life lost from cardiovascular diseases were directly attributable to reduce glomerular filtration rates. Non-traditional risk factors contributing to cardiovascular pathology in CKD includes:

chronic inflammation, oxidative stress, protein-energy wasting, disordered mineral metabolism, and deficiency of endogenous calcification. With respect to chronic inflammation, a multitude of dialysis and non-dialysis related factors also play a role including infection, intravenous iron administration, blood-dialyzer interface, and preexisting heart failure. In addition, despite technical innovations over recent decades such as biocompatible dialysis membranes, non-toxic equipment sterilization, less immunogenic iron preparations, and ultrapure dialysate, the phenomenon of systemic inflammation with its resultant oxidative stress has persisted in CKD patients (21).

In medical history we have lots of studies which ascertained connection between gut dysbiosis and uremic toxins. In 1965, Einheber and Carter showed that germfree anephric mice survived longer than anephric mice with intact gut microbiome (22). Simenhoff and colleagues in the 1970s performed intestinal intubation (endoscopy) in CKD and non-CKD individuals, and were the first to demonstrate significantly altered gut flora in CKD patients, they found that antibiotic treatment to alter composition of the microbiome favorably decreased serum levels of amine toxins(4). Yokoyama showed after sterilization of intestine by antibiotics decreased the fecal and urinary excretion of phenolic and aromatic bacterial metabolites in weanling pigs with normal kidney function (23). Aronov et al. studied the plasma samples from hemodialysis patients with and without colons and established that a some solutes are absent or present only in low concentrations in subjects without colon, and from this he suggests that a colonic is origin of these molecules (24). Impaired protein metabolism in uremia leads to influx of undigested proteins into the distal intestine, where is proliferation of proteolytic bacteria (25). Increased protein fermentation results in generation of potentially toxic metabolites such as, ammonia, phenols, amines, indoles, and thiols. Patients with ESRD restrict fruits and vegetable intake, in an attempt to prevent hyperkalemia. Other factors include intestinal wall edema, frequent use of antibiotics,(26,27) slow colonic transit,(28,29) metabolic acidosis,and possibly oral iron intake(31,32)also has effect on gut composition. There is high prevalence of insufficiency or deficiency in vitamin K among patients with CKD and ESRD. (33).InEnd-stage kidney disease patients of bacteria that are able to produce the short-chain fatty acid butyrate are decreased. Gas chromatography studies have shown meaningfully altered exhaled breath gases in dialysis patients compared to healthy controls, further testament to the altered gut microbe composition.(4)

Lots of studies showed that, Uremia increases intestinal permeability of intestinal barrier in CKD patients allowing entry of gut derived uremic toxins into the systemic circulation.

In CKD, histologic changes, such as reduction of villous height, elongation of the crypts, and infiltration of lamina propria with inflammatory cells are prominent in the intestine (34). The disruption of colonic epithelial tight junction could allow translocation of bacteria and endotoxin across the intestinal wall contributing to systemic inflammation in CKD (34, 35), also impaired excretory function leads to accumulation of these toxins.

The composition and function of the microbial flora is heavily influenced by the biochemical and biophysical environment. Via several mechanisms, renal failure has effects of the alimentary tract. First, the rise in urea concentration in the body fluid leads to its massive influx into the gastrointestinal tract, where urea is hydrolyzed by microbial urease leading to formation of ammonia [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$]. Ammonia itself is converted to ammonium hydroxide [$\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH}$] which increases the luminal fluid's pH and causes enterocolitis.Second, significant amounts of uric acid and oxalate are secreted into the gut's lumen by colonic epithelial cells as an adaptive response to the decrease in their renal excretion. In addition to changing in composition of gut microbiota, large amounts of urea and uric acid serve as alternative substrates for the microbial flora instead of indigestible complex carbohydrates. Third, dietary restrictions to prevent hyperkalemia and fluid overload significantly alter the biochemical environment of the gastrointestinal tract in the CKD population. Since fruits and vegetables are the main source of dietary fiber, their limited consumption has a significant effect on the composition, function and metabolism of the gut microbiome. Fourth, use of various phosphate-binding products, i.e. anion-exchange resins, iron-based products, calcium acetate, calcium carbonate and aluminum hydroxide which are commonly prescribed for patients with advanced CKD, also has effects on the gut microbiome, and some points are yet unrecognized. Finally, frequent use of antibiotics to treat vascular access and other infections can significantly affect microbiomes in patients with advanced CKD.(37)

Endotoxin, the hydrophobic anchor of LPS, is a phospholipid that creates the outer membranes of most Gram-negative bacteria. It is constantly produced in the gut and is transported into intestinal capillaries through a TLR4-dependent mechanism.Endotoxin circulates in healthy human plasma at low concentrations (between 1 and 200 pg/ml) (37,38) and are cleared by mononuclear phagocyte cells of liver.Endotoxin stimulates cells of the immune system, particularly macrophages and the endothelial cells, to become activated and to synthesize and secrete a molecules that cause an inflammatory response. Recent evidence shows that subclinical endotoxemia is a potential cause for inflammation in CKD patients (39,40).

The gastrointestinal tract is one of the source of inflammation in HD patients. Significant disruptions to the intestinal barrier takes place in HD patients because of the uremic environment and importantly the process of HD (hemodialysis frequency, ultrafiltration, and dialysate) itself. Other factors which are unique to this population, such as changes to the composition of diet and medication is significant. It was revealed significant alteration of the colonic bacterial flora in hemodialysis patients, with the excess of the uremic toxin producing bacteria. The gut microbiome dysbiosis may have a great impact on quality of life of HD patients. A more studies are needed for future strategies that promote a healthcare intestinal microbiome balance in HD patients.

REFERENCES:

1. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda .
Brendon Lange Neuen, Steven James Chadban, Alessandro Rhyll Demaio, David Wayne Johnson, Vlado Perkovic March 2017 - Volume 2 – 2 BMJ GLOBAL HEALTH
2. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Simon DS Fraser¹ and Tom Blake-man. *Pragmat Obs Res.* 2016 Aug 17;7:21-32. e Collection 2016.
3. The Gut: The Forgotten Organ in Uremia? Eva Schepers Griet Glorieux Raymond Vanholder. *Blood Purif.* 2010;29(2):130-6. doi: 10.1159/000245639. Epub 2010 Jan 8.
4. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease . Wei Ling Lau, MD, Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD, and Nosratola D. Vaziri, MD. *Nephron.* 2015; 130: 92–98.
5. Gut Microbiome in CKD: challenges and opportunities
Anitha Nallu, MD, Shailendra Sharma, MD, Ali Ramezani, Ph.D, Jagadeesan Muralidharan, MD, and Dominic Raj, MD. *Transl Res.* 2017 Jan; 179: 24–37.
6. Human genetics shape the gut microbiome. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al.. *Cell.* 2014; 159 (4): 789 –799. [PubMed: 25417156]
7. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. Ali Ramezani and Dominic S. Raj . *JASN* April 2014, 25 (4) 657-670; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080905>
8. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 6[Suppl 1]: S43–S45, 1997 [PubMed] [Google Scholar] Volume 35, Issue 2, June 2008, Pages 329-344
9. Chronic Kidney Disease and Its Complications Robert Thomas, M.D., Abbas Kanso, M.D. and John R. Sedor, M.D.
10. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012; 486(7402):215–221. [PubMed]
11. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, Looijer-van Langen M, Madsen KL. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295: G1025–G1034, 2008 [PubMed]
12. Soluble factors from *Lactobacillus GG* activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO.. *Am J Physiol Cell Physiol* 290: C1018–C1030, 2006 [PubMed]
13. Junctional complexes in various epithelia. Farquhar MG, Palade GE. *J Cell Biol* 17: 375–412, 1963 [PMC free article] [PubMed]
14. Metchnikoff and the microbiome. Podolsky SH. *Lancet.* 2012; 380(9856):1810–1811. [PubMed:
15. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, et al. *Am.J.Kidney Dis.* 2016; 67(3):483–498. [PubMed: 26590448]
16. Allergy and Endotoxin Study Team : Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E,. *N Engl J Med* 347: 869–877, 2002 [PubMed]
17. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. *Gut.* 2007; 56(5):661–667.
18. Obesity alters gut microbial ecology. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2005; 102(31):11070–11075. [PubMed: 16033867]
19. .The toll-like receptor signaling molecule Myd88 contributes to pancreatic beta-cell homeostasis in response to injury. Bollyky PL, Bice JB, Sweet IR, et al. *PLoS.One.* 2009; 4(4):e5063. \
20. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer .Moore WE, Moore LH. . *Appl.Environ.Microbiol.* 1995; 61(9):3202–3207. [PubMed: 7574628]
21. Management of patients with chronic kidney disease. SchenaFP:*Intern EmergMed* 6.J.ISSN1828-0447. [Suppl1]:77–83,2011
22. The role of the microbial flora in uremia I. Survival times of germfree, limited-flora, and conventionalized rats after bilateral nephrectomy and fasting. Einheber A, Carter D. *J.Exp.Med.* 1966; 123(2):239–250. [PubMed: 5324223]
23. The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. Yokoyama MT, Tabori C, Miller ER, et al.. *Am.J.Clin.Nutr.* 1982; 35(6):1417–1424. [PubMed: 7081123]
- 24 . Colonic contribution to uremic solutes. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2011; 22(9):1769–1776. [PubMed: 21784895]
25. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2009; 106(10):3698–3703. [PubMed: 19234110]

26. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L PLoS ONE 5: e9836, 2010 [PMC free article] [PubMed]
27. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK: Microbiology 156: 3216–3223, 2010 [PubMed]
28. Small bowel motility and colonic transit are altered in dogs with moderate renal failure. Lefebvre HP, Ferré JP, Watson AD, Brown CA, Serthelon JP, Laroute V, Concordet D, Toutain PL Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 281: R230–R238, 2001 [PubMed]
29. Colonic transit time in long-term dialysis patients. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, Shu KH, Tang MJ. Am J Kidney Dis 44: 322–327, 2004 [PubMed]
30. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. Nosratola D, Vaziri, Ying-Yong Zhao, Madeleine V. Pahl. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 31, Issue 5, May 2016, Pages 737–746, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv095>
31. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, Kisling S, Schuemann K, Haller D: Gut 60: 325–333, 2011 [PubMed]
32. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: Controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 31: 103–123, 1993 [PubMed]
33. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, Miller LM, Koschinsky ML, Booth SL: Am J Kidney Dis 49: 432–439, 2007 [PubMed]
34. Intestinal barrier: an interface between health and disease. Farhadi A, Banan A, Fields J, et al. J.Gastroenterol.Hepatol. 2003; 18(5):479–497. [PubMed: 12702039]
35. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Nephrol.Dial.Transplant. 2012; 27(7):2686–2693. [PubMed: 22131233]
35. Bacterial translocation in experimental uremia. De Almeida Duarte JB, de Aguiar-Nascimento JE, Nascimento M, et al. Urol.Res. 2004; 32(4):266–270. [PubMed: 15497213]
36. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Clin.J.Am.Soc.Nephrol. 2008; 3(2):431–436. [PubMed: 18256376]
37. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: Prospective results from the Bruneck Study. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J. J Am Coll Cardiol 34: 1975–1981, 1999 [PubMed]
38. Endotoxin levels in sera of elderly individuals. Goto T, Edén S, Nordenstam G, Sundh V, Svanborg-Edén C, Mattsby-Baltzer I Clin Diagn Lab Immunol 1: 684–688, 1994 [PMC free article] [PubMed]
39. Circulating endotoxemia: A novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, Sigrist MK, Burton JO, Hothi D, Korsheed S, Owen PJ, Lai KB, Li PK. Clin J Am Soc Nephrol 6: 133–141, 2011 [PMC free article] [PubMed]
40. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, Molnar MZ, Noori N, Benner D, Shah V, Dwivedi R, Becker K, Kovesdy CP, Raj DS: J Ren Nutr 22: 317–326, 2012 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Valerie A Luyckx, Marcello Tonelli, John W Stanifer. Bull World Health Organ. 2018 Jun 1; 96(6): 414–422D. Published online 2018 Apr 20. doi: 10.2471/BLT.17.206441 PMID: PMC5996218

Rəyçi: *M.A.Topçubaşov adına Eimi Cərrahiyyə Mərkəzinin professoru:*

t.ü.e.d. Məmmədov Ə.Ə.

Redaksiyaya 12.02.2019-cu il tarixində daxil olmuşdur..

ნაწლავური მიკროფლორის მნიშვნელოვანი თირკმლის ქრონიკული დაავადებით და ჰემოდიალიზზე მყოფი ავადმყოფების სიცოცხლის ხარისხზე

ა.შამანაძე, თ.ყანდაშვილი, ი.ჭოხონელიძე, დ.გორდელაძე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
თბილისი, საქართველო

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) წარმოადგენს მსოფლიო 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 2320 ადამიანი, რაც 1 მილიონ მოსახლეზე საშუალოდ 630-ს შეადგენს (1).

თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას უწოდებენ თირკმლის პროგრესირებად და შეუქცევად დაზიანებას, ან მისი ფუნქციის დაქვეითებას 3 თვის ან მეტი დროის განმავლობაში. ამ დროს ირღვევა არა მარტო თირკმლის ექსკრეტორული ფუნქცია, არამედ ჰემატოპოეზური და მეტაბოლური ფუნქციონირება წონასწორობა [7]. დაავადების ფართომასშტაბიანი გავრცელების მიუხედავად თქდ ხშირად რჩება არადიაგნოსტირებული, ან მისი დიაგნოსტიკა ხდება ძალიან გვიან. დაავადების საწყის სტადიაზე პაციენტებს არ აღენიშნებათ არანაირი ჩივილი და დაავადების დიაგნოსტიკა 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. ამას აუცილებლად უნდა ექცეოდეს სათანადო ყურადღება, რადგან დაავადების პროგრესირება თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობამდე ვითარდება ფარულად, რაც თავის მხრივ, საბოლოოდ აუცილებლად საჭიროებს დიალიზს ან თირკმლის ტრანსპლანტაციას. ამასთანავე, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ თირკმლის ქრონიკული დაავადება კარდიოვასკულური დაავადებებისა და ინსულტის განვითარების ერთ-ერთი რისკ ფაქტორია [3].

თირკმლის ქრონიკული დაავადება დიდ გავლენას ახდენს ადამიანის ცხოვრების ხარისხზე და, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია. მრავალი მიმართულებით ტარდება კვლევები, რომელთა მიზანია მასთან დაკავშირებული გართულებების შემცირება და პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება. მისი პროგრესირების პრევენციული მიმართულებებიდან ერთ-ერთია თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტთა ნაწლავის ფლორის შესწავლა, რათა გამოკვლეულ იქნეს მისი ზეგავლენა დაავადების მიმდინარეობაზე.

ადამიანის ნაწლავში ბინადრობს 100 ტრილიონზე მეტი მიკრობი. ნაწლავის მიკროფლორა, ძირითადად, 2 ტიპის ბაქტერიებით – *Firmicutes* 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 ადაპტაციის ძლიერი უნარი, გარკვეულ როლს ასრულებს ურემიული ტოქსინების მეტაბოლიზმში, რომელთა აკუმულაცია ხელს უწყობს თირკმლის ქრონიკული დაავადების პროგრესირებას. თქდ-ს დროს ადგილი აქვს დისბაქტერიოზს. ის აძლიერებს ზოგიერთი ურემიული ტოქსინისა და ანთებითი მედიატორის წარმოქმნას.

ამიტომ, ნაწლავის მიკროფლორის შესწავლა და შემდგომი მართვა მნიშვნელოვნად შეცვლის ურემიული ტოქსინების დონეს ორგანიზმში და გააუმჯობესებს თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე, მათ შორის, დიალიზზე მყოფი პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს.

თირკმლის ქრონიკული დაავადების 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 უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას და ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს. ამ ტოქსინების პრეკურსორები წარმოიქმნება ნაწლავში მიკრობების მიერ ცილების ფერმენტაციის დროს. ცილასთან მიერთებული ურემიული ტოქსინები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებს ენდოთელიუმზე: ანთებითი პროცესის, ოქსიდაციური სტრესის, აზოტის ოქსიდის წარმოქმნაზე გავლენის, ენდოთელიუმის პროლიფერაციის ინჰიბირების საშუალებით, რაც ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებებისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელს.

ნაწლავის მიკროფლორა დინამიურად თანაცხოვრობს მასპინძელთან და მრავალ ფუნქციას ასრულებს, რის გამოც შესაძლოა ჩავთვალოთ მეტაბოლურად აქტიურ ენდოგენურ ორგანოდ. ნაწლავსა და მიკროფლორას შორის სიმბიოზური ურთიერთობის – ბალანსის შესანარჩუნებლად მუდმივად ხდება ნაწლავებში სხვადასხვა იმუნორეგულატორული მექანიზმების გააქტიურება. ცნობილია, რომ ნაწლავის მიკროფლორა მონაწილეობს იმუნურ ჰომეოსტაზში, გააჩნია სხვადასხვა ინფექციისგან დაცვის ეფექტი და ეს ყველაფერი 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 მჟავების 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 ქვედანა წილში. K-ვიტამინის დეფიციტის გამო ხშირია ჰემორაგია [14].

თქდ/თტუ (თირკმლის ტერმინალური უკმარისობა) მქონე პაციენტებში ფიქსირდება როგორც აერობული – *P. Proteobacteria* და *A. Actinobacteria*, ასევე ანაერობული ბაქტერიების – *Fermicutes* კოლონიების ჭარბი ზრდა. თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის მქონე პაციენტებში ჭარბობს ურეაზის წარმომქმნელი მიკროორგანიზმები. დღესდღეობით შარდოვანა წარმოადგენს მთავარ ფაქტორს ნაწლავური ბარიერის დისფუნქციაში. თქდ-ს 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 აქვთ სისხლში კარბამილირებული ცილების კონცენტრაციის გაზრდის უნარი, რომლებიც, თავის მხრივ კარდიოვასკულარული დაავადებების დამოუკიდებელ პრედიქტორებად მოიაზრება (2;3).

ბოლო კვლევების შედეგების მიხედვით თქდ პაციენტებში, განსაკუთრებით კი მათში, ვინც ტერმინალურ სტადიაზე იმყოფება, მომატებულია ბაქტერიები, რომლებსაც აქვთ ურეაზის,

ურიკაზის, ინდოლის და პ-კრეზოლის წარმომქმნელი ფერმენტები და შემცირებულია ბაქტერიები, რომლებსაც შეუძლია ბუტირატის სინთეზი; ასევე, ვითარდება სისტემური ანთებითი პროცესი [5; 8]. თქვამის პაციენტებში ცილის სინთეზის, დაშლისა და ოქსიდაციის პროცესები დარღვეულია, რაც ზრდის მოუწელებელი ცილებისა და, შესაბამისად, პროტეოლიზური ბაქტერიების რაოდენობას ნაწლავში [6].

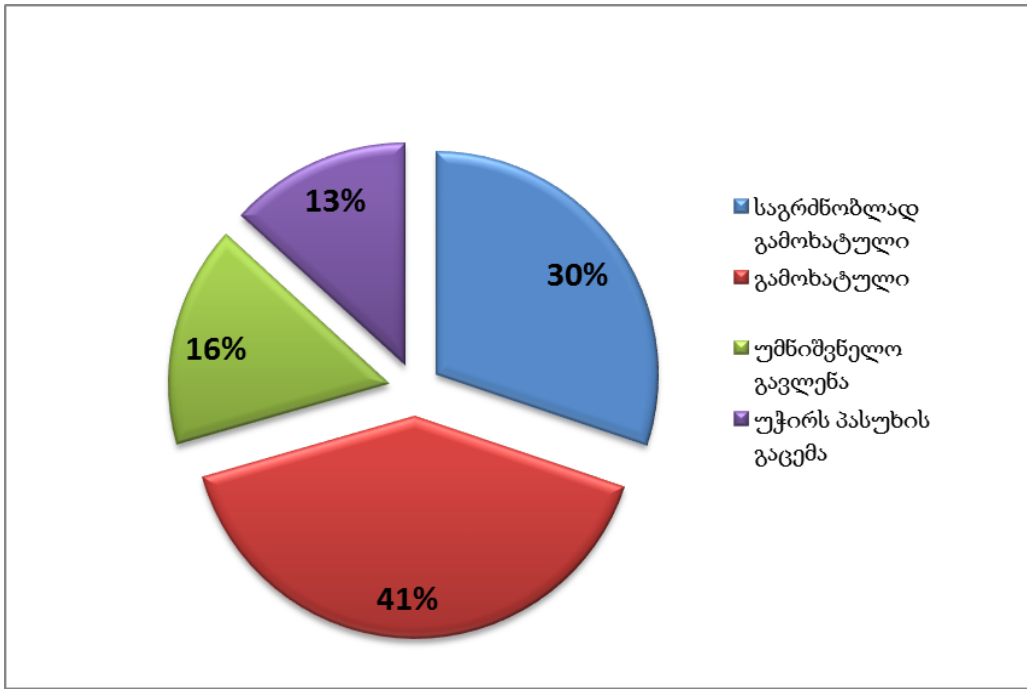
ურემიულ პაციენტებში ხშირად აღინიშნება ენდოტოქსემია კლინიკურად გამოვლენილი ინფექციის გარეშე. შესაძლოა, სწორედ ნაწლავის ფლორა წარმოადგენდეს ენდოტოქსინის წყაროს [13].

თქვამის 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 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 აზიანებს ნაწლავის ბარიერს და 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.

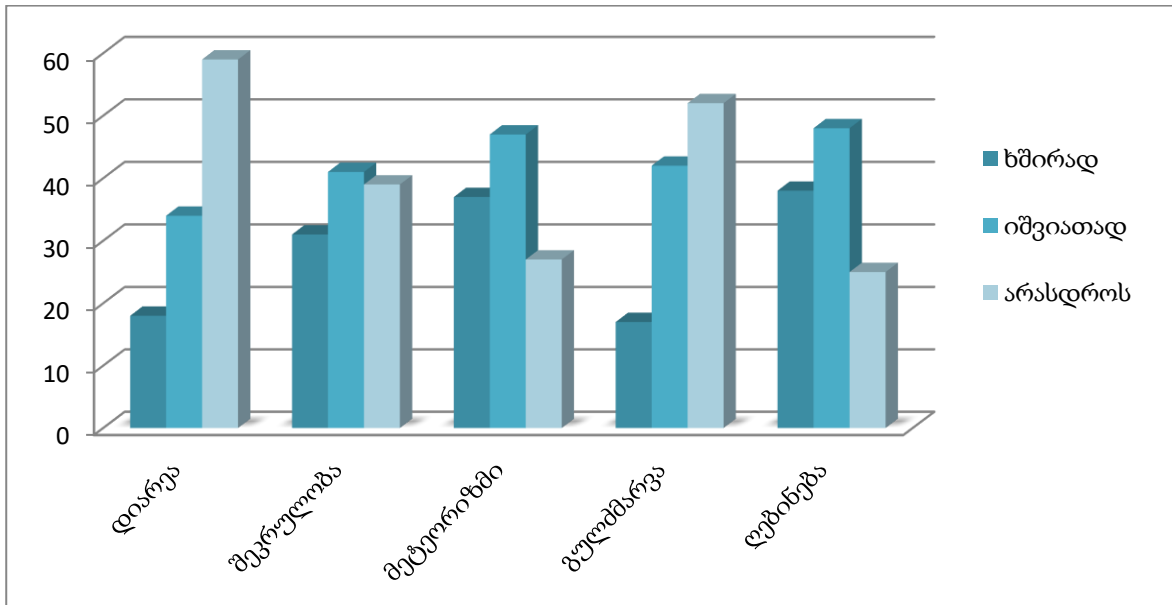
ჩვენი კვლევის საწყის ეტაპზე ჩვენ მიერ შედგენილი კითხვარით გამოკითხული იქნა ერთი სადიალიზო ცენტრის ჰემოდიალიზზე მყოფი 147 პაციენტი (18-და 75 წლამდე ასაკის 78 ქალი და 69 მამაკაცი). ამ პაციენტებს კვირაში სამჯერ უტარდებათ ჰემოდიალიზის 4-5 საათიანი სეანსი. პირველ სურათზე ნაჩვენებია, თუ როგორ მოქმედებს გასტროინტესტინალური ჩივილები ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე. მონაცემები ცხადყოფს, ეს ჩივილები, თუ როგორ მოქმედებს ცხოვრების ხარისხზე.

სურათი 1. გასტროინტესტინალური ჩივილების გავლენა ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე



ასევე შევისწავლეთ ამ პაციენტებში სხვადასხვა, დისბაქტერიოზთან დაკავშირებული სიმპტომების გამოვლენის სიხშირე. გამოხატული გასტროინტესტინალური ჩივილების მქონე პაციენტების განავლის ანალიზმა დაგვიდასტურა პირდაპირი კორელაცია დისბაქტერიოზის ლაბორატორიულ და კლინიკურ მონაცემებს შორის (სურათი 2).

სურათი 2. სიმპტომები და მათი გამოვლენის სიხშირე



ჰემოდიალიზზე მყოფი, თირკმლის ქრონიკული დაავადებით დაავადებული პაციენტები საჭიროებენ ნაწლავის ფლორის აღდგენას, რადგან ნაწლავის ფლორის შემადგენლობაზე დიდად არის დამოკიდებული თირკმლის ქრონიკული დაავადების მკურნალობის ეფექტურობა. ზოგიერთ ნაწლავურ ბაქტერიას შეუძლია ურემიული ტოქსინების სინთეზი, რომლებიც, ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში, მცირე რაოდენობით გადადის სისხლში და თირკმლით გამოიყოფა. თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიით ვერ ხერხდება ურემიული ტოქსინების სრული

კლირენსი, ამიტომ ისინი ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას და ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს.

ლიტერატურა:

1. saqarTvelos Sromis, janmrTelobisa da socialuri dacvissaministros ssip socialuri momsaxurebis saagentos janmrTelobis hemodializiT uzrunvelyofis saxelmwifo programis 2016 wlis monacemebi.
2. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. Alice Sabatino, Giuseppe golisti, Irene Brusasco, Aderville Cabassi,Santo Morabito and Enrico Fiaccadori . t60068sdb67mp;9,p....o
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
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