

15. Chen JC, Amar AP, Choi S et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. //Neurosurg. 2003;98:967–973.
16. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. // Journal of Neurosurgery. 2002;97:1343–1349
17. Invitti C, Redaelli G, Baldi G, Cavagnini F. Glucocorticoid receptors in anorexia nervosa and Cushing's disease. //Biological Psychiatry. 1999;45(11):1467–1471.
18. Lonser, R.R.; Wind, J.J.; Nieman, L.K.; Weil, R.J.; DeVroom, H.L.; Oldfield, E.H. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 892–901. [CrossRef] [PubMed]
19. Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, Gay E, Graillon T, Dufour H, Conte-Devolx B et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. // Clinical Endocrinology 2015 83 216–222;
20. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. //Lancet. 2006;367:1605–1617;
21. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. //Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(8):2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818
22. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. //Endocrine Review. 2015;36(4):385–486].
23. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 2003;88:5858–5864.
24. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonca BB & Salgado LR. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. // Clinical Endocrinology 2008 69 117–122;
25. Sonino N, Zielesny M, Fava GA et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 1996;81:2647-2652.
26. Savage MO, Storr HL. Pediatric Cushing's disease: management issues. //Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(Suppl 2):S171–S175
27. Colombo P, Dall'Asta C, Barbeta L, Re T, Passini E, Faglia G & Ambrosi B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. European Journal of Endocrinology 2000 143 227–234. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1430227>)
28. Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M & Mortini P. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 3322–3328. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0844>)

*Olimkhonova Komilakhon Nadimullaevna*  
*assistant of the department*  
*of faculty therapy, hospital therapy*  
*of Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.*

#### **STUDY OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND THE SYSTEM INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF BEFORE DIALYSIS STAGES**

*Олимхонова Комилахон Надимуллаевна*  
*Ассистент факультетской и госпитальной терапии*  
*Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, Узбекистан*

#### **ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЙ**

**Summary.** There is evidence that the deterioration of the functional state of the heart and kidneys leads to a change in the composition of the intestinal microbiota, contributing to the progression of diseases. A possible relationship between markers of inflammation and intestinal microflora has also been identified.

**Аннотация.** Имеются данные, продемонстрировавшие, что ухудшение функционального состояния сердца и почек приводит к изменению состава микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний. Также выявлена возможная связь между маркерами воспаления и кишечной микрофлорой.

*Key words: chronic kidney disease, microbiota, markers of inflammation.*

*Ключевые слова: хроническая болезнь почек, микробиота, маркеры воспаления.*

**Актуальность.** Начало нынешнего века обозначено увеличением числа больных с хронической болезнью почек. Это можно связать с изменением образа питания и жизни, увеличением заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом количества пациентов с ренальной дисфункцией [3].

Заинтересованность к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании нормальной микроциркуляции при хронической болезни почек является традиционным. Это послужил начальной точкой для создания энтеросорбентов. В то время как, раньше внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то сейчас предметом интереса стала кишечная микробиота. Возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня воспалительного стресса, уремиических токсинов, активности окислительного процесса. [12,16]

Одновременно с тем, в последние годы разработка пакетов программного обеспечения, усовершенствование лабораторных методов диагностики привели к необходимости упорядочения каталогов человеческой микробиоты, в том числе и микробиоты кишечника [8].

Ученые обнаружили, что в толстой кишке человека содержится около 1,5–2 килограмма различных микроорганизмов, представленные в основном следующими семействами: Bacteroidetes (Bacteroidetes, Prevotella, Xylanibacter), Actinobacteria, Firmicutes (Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus, Eubacterium, Faecalibacterium, Roseburia), а также Proteobacteria и Verrucomicrobia [9,13].

Однако в условиях уремиической интоксикации у больных с ХБП из-за наличия продуктов распада азота в толстой кишке потенциально ожидается рост условно-патогенных бактерий, которые также в процессе своей жизнедеятельности образуют уремиические токсины - мочевины, уриказы, индол, p-крезол-образующие ферменты [2,7,12]. Например, к патогенам, обладающих такими свойствами можно отнести Enterobacteriaceae, Clostridiaceae, Alteromonadaceae, Dermabacteriaceae, Cellulomonadaceae, Halomonadaceae, Methylococcaceae, Micrococcaceae, Polyangiaceae, Moraxellaceae [5].

Таким образом, с одной стороны увеличивается выработка уремиических токсинов, продуктов жизнедеятельности упомянутых микроорганизмов, что способствует усугублению ХБП, с другой стороны поддерживается дисбиоз, и таким образом замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХБП, вплоть до терминальных стадий [2,12].

При отсутствии соответствующего лечения происходит накопление уремиических токсинов, развивается дисбиоз, эндотоксемия, иммунодефицит, системное воспаление, что, в свою очередь приводит к прогрессированию ХБП и

развитию осложнений как со стороны других органов и систем организма, так и со стороны ХБП-ассоциированных, таких как водно-электролитный дисбаланс, анемия, белково-энергетическая недостаточность, ацидоза, инсулинорезистентность, вторичный гиперпаратиреоз [1,3,11].

Кроме того, в ряде исследований доказано, что изменение состава микробиоты кишечника является нетрадиционным фактором риска сердечно-сосудистых событий у больных ХБП, так как это связано с оксидативным стрессом, повышением выработки уремиических токсинов, системным воспалением и [2,3,6].

Имеются данные, продемонстрировавшие, что ухудшение функционального состояния сердца и почек приводит к изменению состава микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний [6,8]. Следовательно, нарушение микрофлоры кишечника может являться частью кардиоренального континуума [3,6].

При этом, корректируя микробиоту кишечника больного с ХБП, возможно прервать порочный круг, способствуя снижению почечной дисфункции, с одной стороны, а с другой – снизить риск развития сердечно - сосудистых событий [3,6,5]. Важно подчеркнуть, что в существующих международных и отечественных национальных клинических рекомендациях по лечению ХБП отсутствуют препараты, влияющие на кишечный микробиоценоз [10]. Накоплено недостаточно исследований в этом направлении.

**Цель исследования:** Оценить зависимость между составом микробиоты кишечника и маркерами системного воспаления у больных с ХБП С2-С4 стадий.

**Материалы и методы:** Восемьдесят больных с ХБП, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении 3-й клиники ТМА проводили общеклиническое обследование, проводили оценку жалоб, антропометрических данных, возраста, индекса массы тела. Лабораторное обследование включало интерпретацию показателей общего анализа мочи, концентрации креатинина и мочевины крови и другие стандартные биохимические показатели.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД EPI- 2011 при помощи мобильного приложения. Бактериологическое исследование кала проводили в бактериологической лаборатории 3-й клиники ТМА. Маркеры системного воспаления были оценены на основании повышения уровня лейкоцитов ( $>11 \times 10^9/\text{л}$ ), С - реактивного белка ( $>5,0 \text{ мг/л}$ ) иммунотурбодиметрическим методом, фибриногена ( $>4,0 \text{ г/л}$ ), а также интерлейкина-6 иммуноферментным методом.

Для комплексного изучения аэробной и анаэробной микрофлоры посева производили на питательные среды, включающие желточно-солевой агар (ЖСА) для выделения стафилококков, среду Эндо для энтеробактерий, Sabouraud Dextrose

Agar (для культивирования дрожжеподобных грибов, Schaedler Agar (BBL®) с кровью и среду MRS Agar (BBL) для выделения анаэробных бактерий, модернизированный Columbia Agar (BBLb) с кровью для культивирования *H. pylori*.

Идентификацию энтеробактерий осуществляли с помощью идентификационных систем Enterotube II и Oxi/Ferm Tube (BBL), грибов - Mucotube (BBL). Определение вида анаэробов проводили на API системах французской фирмы bioMérieux (API 20 A), стрептококков - (API 20 Strept), стафилококков - (API 20 Staph).

**Результаты:** Средний возраст больных составил  $56,6 \pm 7,9$  лет. Из них 32 женщины (40%) и 48 (60%) мужчин. Расчетная скорость клубочковой фильтрации варьировала от 30 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствовало показателям додизализных стадий ХБП.

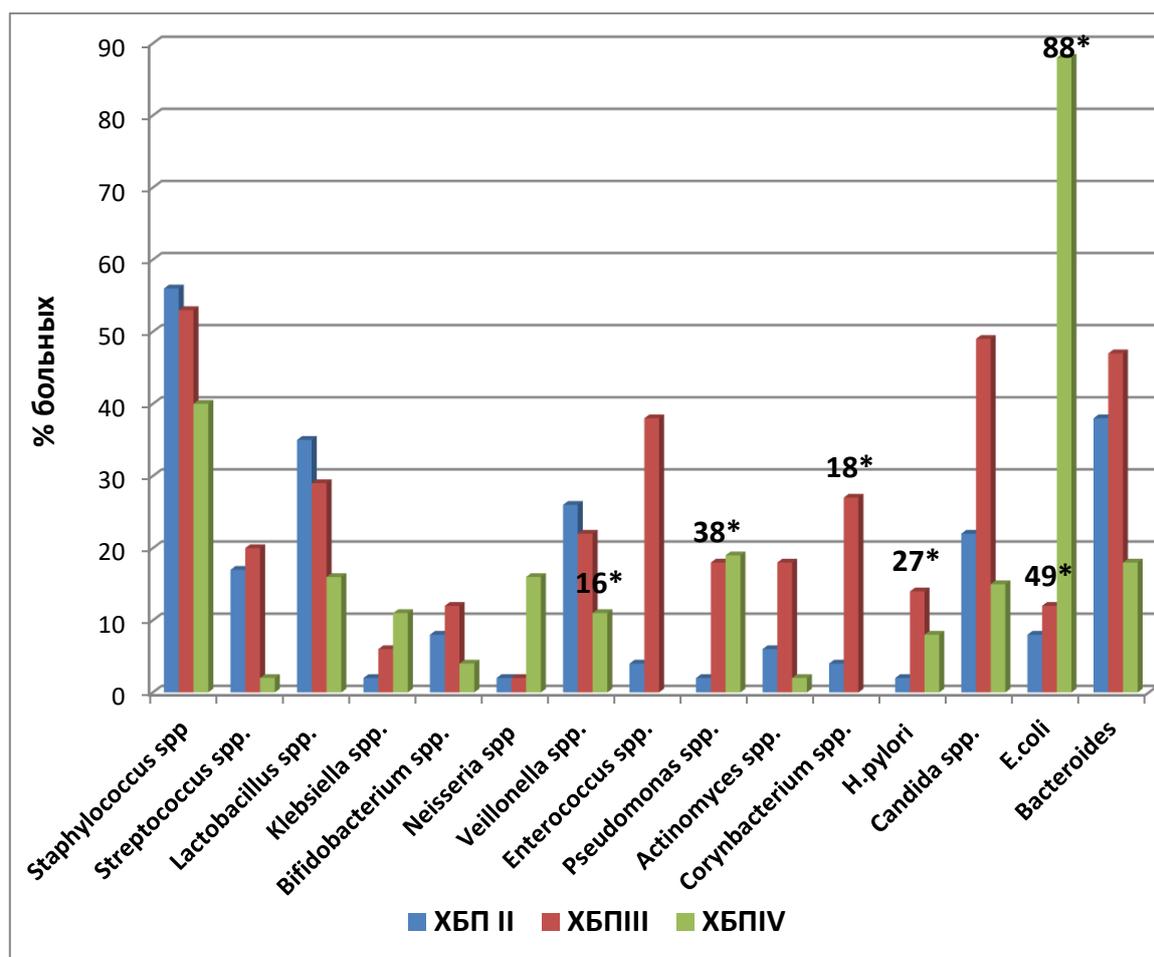
Анализ фекальной микрофлоры показал дефицит бактерий *Bifidobacterium* (<108КОЕ) у обследованных больных. В норме в состав нормальной микрофлоры кишечника входят молочнокислые бактерии – лактобактерии, бифидобактерии, и пропионовокислые бактерии с преобладанием бифидобактерий. Они выполняют

основную роль в поддержании оптимального состава биоценоза и его функций [8,13]. Падение количества бифидобактерий и лактобактерий ниже нормы свидетельствует о наличии патологических сдвигов в организме, таких как снижение иммунной защиты и воспаление [1,9,18].

Кроме того у обследованных больных наблюдалось увеличение численности *Echerichia* (>108 КОЕ).

Доказано, что они относятся к условно-патогенной флоре [13,14]. В нормальных условиях они не вызывают нарушений. Однако при превышении нормы и/или снижении эффективности иммунной защиты они могут стать причиной серьезных сдвигов [13].

Конкурируя с полезными бактериями, условно-патогенная флора может войти в состав микробной пленки кишечника и стать причиной функциональных нарушений, аллергических и воспалительных заболеваний [19]. Возможно попадание условно-патогенной микрофлоры через кишечную стенку в кровь и распространение ее по организму. Это усиливает уремическую интоксикацию у больных с ХБП, приводя также к иммунодефициту [2,19,17].



По результатам исследования в группе больных ХБП уровень воспалительных маркеров был выше (СРБ-55%, ИЛ-6- 60%, лейкоциты 62%),

чем в контрольной группе (СРБ-45%, ИЛ-6-40%, лейкоциты 38%).

**Маркеры системного воспаления**

Показатель	1-я группа (ХБП I)	2-я группа (ХБП II)	3-я группа (ХБП III)	4-я группа (ХБП IV)
СРБ, мг/л	4,9 (3,6; 6,2)	5,17 (1,06; 7,6)	4,3 (1,06; 7,03)	26,9 (4; 49,3)
Фибриноген, г/л*	3,6 (3,4; 4,1)	3,8 (3,4; 4,1)	4 (3,8; 4,3)	3,8 (3; 4)
ИЛ-6	1,254 пг/мл	1,754 пг/мл	2,761 пг/мл	3,287 пг/мл
Лейкоциты	5,80±1,21	6,30±1,34	8,50±1,83	8,60±1,64

Примечание. \* - P=0,001 (критерий Хи-квадрат).

Тем не менее, у мужчин показатель ИЛ-6 оказался выше, чем у женщин. У больных ХБП с наличием ожирения титр патогенных бактерий и их спектр продемонстрировал худшие результаты, хотя недостоверно.

**Обсуждение.** Таким образом, учитывая то, что уремические токсины подразделяются на три группы: эндогенные, экзогенные и полученные из микробов, можно предполагать, что развитие дисбаланса кишечной микробиоты усугубит последний тип токсинов [16,17]

Из этого следует, что повышенное содержание креатинина, мочевины и других уремических токсинов обуславливает изменения в микробиоте кишечника с биохимическими сдвигами желудочно-кишечного тракта[8]. В следствии этого развивается нарушение кишечного эпителиального барьера и микробного дисбиоза. Переход уремических токсинов и эндотоксина бактериального происхождения в кровоток возможно будет способствовать развитию воспаления и оксидативного стресса[16,19]. Требуется дальнейшие исследования с участием большего количества больных для подтверждения полученных результатов.

**Выводы.** У больных с ХБП дисбаланс кишечной микробиоты сочетается с повышенным уровнем СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов. Существует двунаправленная связь, при которой воспаление и дисбиоз будут, способствуют прогрессированию хронической болезни почек.

Дисбиоз толстой кишки различной степени выраженности был выявлен у всех пациентов, включенных в исследование, что нашло отражение в преобладании протеолитической флоры *Enterobacter spp./Citrobacter spp., E. coli enteropathogenic*, а клинически – в нарастании симптомов кишечной диспепсии (явления метеоризма, замедлении суточного ритма эвакуаторной функции кишечника), способствуя прогрессированию ХБП, уменьшению остаточной функции почек, ухудшению КЖ, трудового потенциала больных. Степень дисбиоза зависит от стадии ХБП: чем выше стадия ХБП, тем выраженнее явления дисбиоза.

**Список литературы:**

1. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83:1010–6.

2. Ahmed MS, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMCNephrol.* 2013; 14:244.

3. Aron-Wisnewsky JA, Clement K. The gut micro biome, diet, and links to cardio metabolic and chronic disorders. *Nat RevNephrol* 2016; 12: 169–181. Doi: 10.1038/nrneph.2015

4. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al., European Uremic Toxin Work Group(EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1551–8.

5. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín delCampo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, et al. Effects of a symbiotic on gutmicrobiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr.* 2014;24:330–5.

6. Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:876–87.

7. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009;S12–9.45. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F,

8. Guldris SC, Parra EG, Amenos AC. Gut micro biota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017; 37 (1-2): 9–19 Doi: 10.1016/j. nefro.2016.05.008

9. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol.* 2015; 6:1285.24.

10. Jemberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impact of antibiotic exposure on the human intestinal micro biota. *Microbiology.* 2010; 156:3216–23.

11. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, KornakJ, Grimes B, et al. Associations of trim ethylamine N-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J RenNutr.* 2015; 25:351–6.

12. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The Role of Gut Micro biota and Diet on Uremic Retention Solutes Production in the Context of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018; 10(4):155. Doi:10.3390/toxins10040155

13. Ogawa T, Shimada M, Nagano N, Ito K, Ando T, Shimomura Y, et al. Oral administration of bifid bacterium longum in agastro-resistant seamless capsule

decreases serum phosphate levels in patients receiving hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2012; 5:373–4.

14. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nephrol.* 2014

15. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLOS ONE.* 2014; 9:e114881.

16. Vaziri ND. Effect of Symbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199–201. Doi: 10.2215/CJN.13631215

17. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al., European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63:1934–43

18. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, et al. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + Inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015; 25:284–91.

19. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:322–7.

**Пахратдинова Г.А.**

*Ассистент*

*Нукусский филиал Ташкентского Педиатрического Медицинского Института Кафедра «Патология»*

### ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КИСТЫ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ С 3-Х ДО 15-И ЛЕТНОМ ВОЗРАСТЕ

**Актуальность.** Фолликулярные кисты по данным исследованию составляет около 6% всех кистозных поражений. Это редкое, достаточно коварное заболевание, которое долгое время может протекать бессимптомно. Чаще всего диагностируют фолликулярную кисту зуба у детей и подростков в возрасте 12-15 лет, реже – у молодых людей в возрасте 20-25 лет. Фолликулярная киста является следствием нарушения формирования тканей зубного зачатка. Она связана в своем развитии с эпителием эмалевого органа и образуется чаще всего на стадии формирования коронок непрорезавшихся зубов. Такая киста представляет собой полость с жидким содержимым внутри. Сам непрорезавшийся зуб также располагается внутри кисти – он погружен туда либо только до уровня шейки. Фолликулярные кисты чаще всего локализуется в верхней челюсти, на молярах или клыках. Иногда фолликулярные кисты могут располагаться в нижнем крае глазницы, в носу или в верхней челюстной пазухе, целиком заполняя её.

**Материалы и методы.** Были осмотрены 20 пациентов с фолликулярной кистой зубов в стоматологическом поликлинике в городе Нукуса. Мужчин – 5, женщин – 16. Средний возраст составил 3,2±14,5 года. Длительность заболевания составляла у всех больных более 5 лет. У 12 человек анамнез заболевания составил от 2 до 5 лет, у 8 человек от 5 до 8 лет и у 2 пациентов на момент обследования диагноз был установлен более 2 лет тому назад. Фолликулярные кисты зубов проявилась у 18 человек в первый год, у 3 в сроки от года до 3 лет, у 4 пациентов в сроки более 3 лет. У части больных пациентов (42,4%) проявился без явных симптомов. А у остальных больных наблюдались болезненность, тревожность, повышенная температура тела разрастание кисты в

ротовую полость во время первичного посещения врача.

**Результаты:** Методы лечения фолликулярной кисты у детей цистэктомия, пластическая цистотомия. Среднее значение у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет составило 19,2±2,5, Среди лиц, не более 10 лет, среднее значение составило 26,1±1,7.

**Выводы.** Первым делом стоматолог должен проводить диагностику фолликулярной кисты исходя из полученных данных, определяется метод лечения, который планируется индивидуально для каждого пациента с учетом многих факторов. Все процедуры лечения очень удобно для детей.

#### Используемые литературы:

1. Магруппов Б.А. Орофасциал патология. Дарслик. - Тошкент. Ибн Сино 2013й.

2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. 1-том. Общий курс Москва. Медицина. 2001г.

3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. 1-том. Частный курс Москва. Медицина. 2001г.

4. Povzun. Общая патология. Микрофотографии. Учебное пособия. Москва. Медицина. 2007г.

5. Соловьева И.П. с соавт. Патологическая анатомия туберкулёза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний. Учебная пособия. Москва. Медицина. 2007г.

6. Мирзиёев Ш.М. Танкидий тахлил, катий тартиб интизом ва шахсий жавобгарлик- хар бир рахбар фаолиятининг кундалик коидаси булиши керак. Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг «Ўзбекистон» нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017й.