

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626376>

Научная статья

Кишечная микрофлора у детей со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Н.А. Щелчкова, А.Н. Селиверстов, И.Ю. Широкова, О.М. Чеканина, Е.В. Ермолина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Микрофлора кишечника играет важную роль в организме человека путем воздействия на метаболические процессы. Доказано, что изменения кишечного микробиоценоза могут обуславливать развитие заболеваний. На сегодняшний день остается недостаточно изученным состояние кишечной микрофлоры у детей с нарушенным оксалатным обменом в сочетании с аллергической патологией.

Цель — изучение микрофлоры толстой кишки у детей со вторичной гипероксалурией и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом вторичной гипероксалурии, находящихся на госпитализации в Детской городской клинической больнице № 1 (Н. Новгород). Дети были разделены на две группы: I группа — дети со вторичной гипероксалурией, имеющие аллергические заболевания дыхательных путей ($n = 21$); II группа — дети со вторичной гипероксалурией без аллергических заболеваний дыхательных путей ($n = 29$). У всех пациентов изучали состояние кишечной микрофлоры с помощью анализа кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентной детекцией. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли уровень короткоцепочечных жирных кислот в кале у пациентов со вторичной гипероксалурией и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Результаты. Уровень оксалурии был выше у пациентов I группы ($p = 0,018$). Изменения в кишечной микрофлоре были выявлены у всех пациентов (100 %, $n = 50$). Однако в I группе наблюдалось более низкое содержание в кишечнике *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,004$) и *Ruminococcus* spp. ($p = 0,017$), а также присутствовали нарушения метаболической активности бактерий, проявляющиеся снижением концентрации монокарбоновых кислот — уксусной ($0,18 \pm 0,09$), масляной ($0,006 \pm 0,003$) и валериановой ($0,003 \pm 0,001$).

Выводы. Вторичная гипероксалурия у детей в возрасте с 3 до 7 лет сочетается с нарушением кишечной микрофлоры, более выраженным при сопутствующих аллергических заболеваниях дыхательных путей.

Ключевые слова: вторичная гипероксалурия; аллергические заболевания дыхательных путей; кишечная микрофлора; дети.

Как цитировать

Обухова А.Н., Халецкая О.В., Щелчкова Н.А., Селиверстов А.Н., Широкова И.Ю., Чеканина О.М., Ермолина Е.В. Кишечная микрофлора у детей со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626376>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626376>

Research Article

Intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases

Anna N. Obukhova, Olga V. Khaletskaia, Natalia A. Shchelchkova, Andrey N. Seliverstov, Irina Yu. Shirokova, Oksana M. Chekanina, Elena V. Ermolina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian

ABSTRACT

BACKGROUND: The intestinal microflora has an important role in the human body by influencing metabolic processes. It is proved that changes in intestinal microbiocenosis can cause the development of diseases. To date, the state of the intestinal microflora in children with impaired oxalate metabolism in combination with allergic pathology remains insufficiently studied.

AIM: The aim of the research was to study the intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases.

MATERIALS AND METHODS: We examined 50 children aged 3 to 7 years with a diagnosis of secondary hyperoxaluria. The children were divided into two groups: group I — children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases ($n = 21$); group II — children with secondary hyperoxaluria without allergic respiratory diseases ($n = 29$). All patients underwent a study of the state of intestinal microflora using fecal analysis by real-time PCR with fluorescence detection. The high-performance liquid chromatography method was used to determine the level of short-chain fatty acids in the feces of patients with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases.

RESULTS: The level of oxaluria is higher in patients with a combination of secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases than with isolated secondary hyperoxaluria ($p = 0.018$). Changes in the intestinal microflora were detected in all patients with secondary hyperoxaluria (100%, $n = 50$). Children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases had a lower intestinal content of *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0.004$) and *Ruminococcus spp.* ($p = 0.017$), there were also violations of the metabolic activity of bacteria, manifested by a decrease in the concentration of monocarboxylic acids: acetic (0.18 ± 0.09), butyric (0.006 ± 0.003), valerian (0.003 ± 0.001).

CONCLUSIONS: Secondary hyperoxaluria in children aged 3 to 7 years is combined with a violation of the intestinal microflora, more pronounced in allergic respiratory diseases.

Keywords: secondary hyperoxaluria; allergic respiratory diseases; intestinal microflora; children.

To cite this article

Obukhova AN, Khaletskaia OV, Shchelchkova NA, Seliverstov AN, Shirokova IYu, Chekanina OM, Ermolina EV. Intestinal microflora in children with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):15–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626376>

Received: 17.10.2023

Accepted: 20.11.2023

Published: 29.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микробная флора кишечника поддерживает гомеостаз организма путем симбиотических отношений [6, 9]. Симбиоз реализуется с участием сигнальных молекул (аутоиндукторов) — аминокислот, пептидов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и других соединений, продуцируемых бактериальными клетками [2, 6]. Современные исследования демонстрируют связь кишечной микрофлоры с развитием аллергических заболеваний [4]. Известно, что нарушения микробиоценоза кишечника утяжеляют течение атопии [4, 5]. Патогенетическую основу многих аллергических реакций составляет сенсibilизация организма соединениями, проникающими через желудочно-кишечный тракт, что усугубляется при кишечном дисбиозе [4, 5, 7]. При нарушенном оксалатном обмене состояние кишечной микрофлоры изучено недостаточно. В зарубежных экспериментальных исследованиях была продемонстрирована возможность внутрикишечной деградации оксалата бактериями толстой кишки [14]. Главный микроорганизм, принимающий участие в метаболизме оксалата, — *Oxalobacter formigenes*, использующий оксалат в качестве энергетического субстрата для жизнедеятельности [12–14]. *O. formigenes* проявляет симбиоз с представителями кишечной нормофлоры [10]. Тем самым справедливым является предположение, что состояние кишечной микрофлоры определяет активность внутрикишечного метаболизма оксалата. В связи с чем нарушения микробной флоры кишечника могут быть связующим звеном патогенеза вторичной гипероксалурии (ВГ) и аллергических заболеваний, обуславливающим высокую коморбидность данных патологий в детском возрасте.

Цель исследования — изучить микрофлору толстой кишки у детей с ВГ и сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей (АЗДП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одномоментное исследование с включением 50 детей с ВГ, находящихся на госпитализации в Детской городской клинической больнице № 1 (Н. Новгород). Медиана возраста — 4,2 [3,11; 6,7] года, средний уровень оксалурии — 25,1 [21,9; 32,4] мг/сут.

Критерии включения: дети с ВГ в возрасте с 3 до 7 лет включительно.

Критерии невключения: острые инфекционные заболевания; антибактериальная терапия в период 6 мес. до предполагаемого включения в исследование; сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; генетические заболевания с установленным диагнозом; патология желудочно-кишечного тракта, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции.

У 21 (42 %) пациента присутствовали сопутствующие АЗДП, а именно аллергический ринит и/или бронхиальная астма. Учитывая этот факт, все пациенты ($n = 50$) были разделены на две группы: I группа — 21 ребенок с ВГ, имеющие АЗДП; II группа — 29 детей с ВГ без АЗДП. Пациенты I и II групп не имели статистически значимых различий по антропометрическим параметрам, полу и возрасту (табл. 1).

Верификация диагноза ВГ проводилась на основании стойкой персистирующей гипероксалурии (экскреция оксалатов более 1 мг/кг/сут, либо более 88,8 мкмоль/сут — для детей до 5 лет, и более 115,0 мкмоль/сут — для детей 6–7 лет), мочевого синдрома (реакция мочи 5,0–7,0, относительная плотность мочи 1025–1030 и выше; гематурия выше 10 эритроцитов в п. зр.; лейкоцитурия выше 5 лейкоцитов в п. зр.; микропротеинурия 0,33–0,66 г/л), изменений почечной ткани по данным ультразвукового исследования почек (очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы, уплотнение стенок лоханок почек) [1].

Биохимический анализ мочи с определением pH мочи, уровня оксалатов, уратов, фосфора, кальция проводили до начала терапии в лаборатории Детской городской клинической больницы № 1 (Н. Новгород).

Кишечную микрофлору исследовали с помощью анализа кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с флуоресцентной детекцией на амплификаторе с оптической системой Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» (ООО «Альфалаб», Россия) в лаборатории ПЦР-диагностики НИИ профилактической медицины Университетской клиники ПИМУ. Определяли микробный состав, общее бактериальное число и отношение *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*.

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по исходным характеристикам

Table 1. Comparison of patient groups by initial characteristics

Показатель / Parameter	I группа / Group I ($n = 21$)		II группа / Group II ($n = 29$)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	$Q_1; Q_3$	<i>Me</i>	$Q_1; Q_3$	
Возраст, годы / Age, years	4,8	3,6; 6,9	4,5	3,3; 6,8	0,341
Рост, см / Height, cm	112,8	102,0; 125,5	109,7	100,8; 123,9	0,672
Масса, кг / Weight, kg	18,5	14,8; 22,5	17,6	15,0; 19,8	0,078
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	15,6	15,6; 16,4	15,3	14,4; 16,5	0,112
Площадь поверхности тела, м ² / Body surface area, m ²	0,78	0,66; 0,85	0,76	0,58; 0,82	0,286
Мальчики, абс. (%) / Boys, abs. (%)	1 (4,7)		5 (17,2)		0,412

Материал для исследования методом ПЦР-РВ: первые фекальные образцы, полученные от пациентов в стационаре ($1,68 \pm 0,61$ день госпитализации). Пробы фекалий массой 1–3 г забирали в стерильный пластиковый контейнер, который доставляли в лабораторию и хранили до начала исследования при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$. Время от взятия материала до начала исследования не превышало 48 ч.

Для определения уровня КЦЖК в кале использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с ионизацией электрораспылением и тройным квадрупольным tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-ИЭР-МС/МС) на жидкостном хроматомасс-спектрометре с тройным квадруполем Shimadzu LCMS-8050 (Shimadzu, Япония) с жидкостным хроматографом системы Shimadzu Nexera XR (Shimadzu, Япония). Исследование выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории Института фундаментальной медицины ПИМУ. Определяли концентрации продуктов микробного метаболизма: уксусную (C_2), пропионовую (C_3), масляную (C_4) и валериановую (C_5) кислоты; анаэробный индекс — отношение суммы концентраций (C) пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислоты; карбоновые кислоты (молочная кислота, альфа-гидроксиглутаровая кислота). В качестве нормативных значений использовали данные М.Д. Ардатской [2].

Материал для исследования методом ВЭЖХ-ИЭР-МС/МС: первые фекальные образцы, полученные от пациентов в стационаре ($1,68 \pm 0,61$ день госпитализации). Перед анализом пробы хранились в морозильной камере при температуре -70°C в контейнерах для биоматериалов. Повторное замораживание и размораживание образцов не допускалось.

Методы статистического анализа

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM SPSS, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Сравнимые совокупности оценивались на предмет соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка и имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрического анализа. Статистическую значимость различий двух независимых выборок оценивали по непараметрическому U -критерию Манна – Уитни. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей) и $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ПИМУ (протокол № 7 от 08.05.2020). При включении в исследование получали подписанное информированное добровольное согласие родителей (законных представителей) на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка биохимического исследования суточной мочи позволила установить, что уровень мочевого экскреции оксалатов значимо выше у пациентов с ВГ в сочетании с АЗДП, чем у пациентов с изолированной ВГ ($p = 0,018$). Различий в объеме диуреза, рН мочи и другим параметрам между сравниваемыми группами детей установлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по результатам биохимического анализа мочи

Table 2. Comparison of patient groups based on the results of biochemical urine analysis

Показатель / Parameter	I группа / Group I (n = 21)		II группа / Group II (n = 29)		p
	Me	$Q_1; Q_3$	Me	$Q_1; Q_3$	
Диурез, мл/м ² / Diuresis, ml/m ²	1270,5	1000,6; 1450,5	1300,8	990,8; 1420	0,657
рН мочи / Urine pH	7,0	6,0; 7,0	7,0	6,0; 7,0	0,700
Оксалаты, мг/сут / Oxalates, mg/day	25,3	21,4; 32,8	22,6	19,8; 28,5	0,018*
Оксалаты, ммоль/(м ² × сут) / Oxalates, mmol/(m ² × day)	0,39	0,34; 0,46	0,37	0,33; 0,5	0,256
Оксалатно/креатининовый коэффициент, ммоль/ммоль / Oxalate/creatinine ratio, mmol/mmol	0,1	0,06; 0,12	0,1	0,07; 0,18	0,231
Ураты, ммоль/сут / Urates, mmol/day	1,26	1,13; 2,11	1,29	1,08; 2,14	0,116
Ураты, ммоль/(м ² × сут) / Urates, mmol/(m ² × day)	1,64	1,45; 2,61	1,68	1,38; 2,55	0,121
Уратно/креатининовый коэффициент, ммоль/ммоль / Urate/creatinine ratio, mmol/mmol	0,46	0,41; 0,49	0,48	0,39; 0,5	0,882
Фосфор, ммоль/сут / Phosphorus, mmol/day	23,5	14,8; 38,4	21,6	14,6; 36,7	0,373
Фосфор, ммоль/(м ² × сут) / Phosphorus, mmol/(m ² × day)	23,6	18,5; 36,2	22,9	18,9; 37,5	0,564
Кальций, ммоль/сут / Calcium, mmol/day	1,2	0,54; 1,62	0,7	0,44; 1,46	0,071
Кальций, ммоль/(м ² × сут) / Calcium, mmol/(m ² × day)	1,4	0,64; 1,5	1,3	0,6; 1,43	0,162

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). *Differences in parameters are statistically significant ($p < 0.05$)

По данным анализа кала методом ПЦР-РВ дисбиотические изменения были обнаружены у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 3). В обеих группах зафиксирована схожая картина таксономического дисбиоза, проявляющаяся главным образом дефицитом основных представителей нормофлоры: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., лактозопозитивной *Escherichia coli*, *Eubacterium rectale* и анаэробным дисбалансом (соотношение *Bacteroides fragilis* group / *F. prausnitzii*) ($p > 0,005$). Однако у детей с ВГ и АЗДП (I группа) отмечалось

снижение содержания *F. prausnitzii* ($p = 0,004$) и бактерий рода *Ruminococcus* ($p = 0,017$).

Учитывая особенности бактериального профиля толстой кишки при АЗДП, у пациентов с сопутствующей аллергической патологией проводилось изучение метаболитов кишечной флоры — КЦЖК, отражающих функциональную активность бактерий [8]. По данным исследования в профиле монокарбоновых кислот отмечалось низкое содержание уксусной, масляной и валериановой кислот (табл. 4).

Таблица 3. Микрофлора толстой кишки пациентов сравниваемых групп

Table 3. Intestinal microflora of patients of the compared groups

Показатель / Parameter	Норма, КОЕ/г / Standard concentration, CFU/g	I группа / Group I (n = 21)		II группа / Group II (n = 29)		p
		абс. (%) / absolute number (%)	M ± m lg КОЕ/г / CFU/g	абс. (%) / absolute number (%)	M ± m lg КОЕ/г / CFU/g	
Общая бактериальная масса, норма / Total bacterial mass, norm	Не более 10 ¹² / No more than 10 ¹²	20 (95,2)	9,01 ± 0,53	29 (100)	8,87 ± 0,64	0,871
<i>Lactobacillus</i> spp. дефицит / deficit	10 ⁷ –10 ⁸	21 (100)	9,23 ± 0,95	28 (96,5)	9,31 ± 0,84	0,873
<i>Bifidobacterium</i> spp. дефицит / deficit	10 ⁹ –10 ¹⁰	20 (95,2)	5,46 ± 1,05	26 (89,6)	5,7 ± 1,03	0,849
<i>Escherichia coli</i> дефицит / deficit	10 ⁷ –10 ⁸	21 (100)	6,4 ± 0,98	27 (93,1)	6,5 ± 1,13	0,619
<i>Bacteroides</i> spp. норма / norm	10 ⁹ –10 ¹²	11 (52,4)	5,54 ± 0,67	14 (48,3)	5,37 ± 1,02	1,000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> дефицит / deficit	10 ⁸ –10 ¹¹	18 (85,7)	6,79 ± 0,45	12 (41,4)	6,47 ± 0,63	0,004*
<i>Bacteroides thetaoamicron</i> выявлены / identified	Любое / Whatever	3 (14,3)	6,34 ± 0,12	1 (3,4)	7,03 ± 0,25	0,386
<i>Akkermansia muciniphila</i> норма / norm	Не более 10 ¹¹ / No more than 10 ¹¹	20 (95,2)	4,47 ± 0,92	22 (75,8)	4,84 ± 1,16	0,146
<i>Enterococcus</i> spp. выявлены / identified	Не более 10 ⁸ / No more than 10 ⁸	2 (9,5)	4,46 ± 1,29	3 (10,3)	4,5 ± 0,96	0,702
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> выявлены / identified	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	0	–	0	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> норма / norm	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	18 (85,7)	4,97 ± 1,34	29 (100)	4,55 ± 1,08	0,135
<i>Klebsiella oxytoca</i> норма / norm	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	17 (80,9)	9,13 ± 1,05	29 (100)	9,25 ± 0,07	0,061
<i>Candida</i> spp. выявлены / identified	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	0	–	0	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i> норма / norm	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	17 (80,9)	6,61 ± 0,09	25 (86,2)	6,19 ± 1,14	0,913
<i>Clostridium difficile</i> выявлены / identified	Отсутствует / absent	1 (4,7)	4,65 ± 0,36	1 (3,4)	4,57 ± 0,24	0,619
<i>Clostridium perfringens</i> выявлены / identified	Отсутствует / absent	5 (23,8)	6,78 ± 0,65	4 (13,8)	7,24 ± 0,69	0,591
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i> выявлены / identified	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	0	–	0	–	–
<i>Citrobacter</i> spp. норма / norm	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	20 (95,2)	5,78 ± 1,12	27 (93,1)	5,93 ± 1,17	0,772

Окончание таблицы 3 / Table 3 (continued)

Показатель / Parameter	Норма, КОЕ/г / Standard concentration, CFU/g	I группа / Group I (n = 21)		II группа / Group II (n = 29)		p
		абс. (%) / absolute number (%)	M ± m lg КОЕ/г / CFU/g	абс. (%) / absolute number (%)	M ± m lg КОЕ/г / CFU/g	
<i>Enterobacter</i> spp. норма / norm	Не более 10 ⁴ / No more than 10 ⁴	16 (28,6)	6,46 ± 1,19	19 (65,5)	6,29 ± 1,24	0,617
<i>Fusobacterium nucleatum</i> выявлены / identified	Отсутствует / Absent	0	–	0	–	–
<i>Parvimonas micra</i> выявлены / identified	Отсутствует / Absent	5 (23,8)	6,72 ± 0,46	3 (10,3)	7,68 ± 0,63	0,373
<i>Salmonella</i> spp. выявлены / identified	Отсутствует / Absent	0	–	2 (6,9)	9,34 ± 0,82	0,619
<i>Shigella</i> spp., выявлены / identified	Отсутствует / Absent	3 (14,3)	5,49 ± 1,02	5 (17,2)	5,9 ± 1,18	0,913
<i>Blautia</i> spp. дефицит / deficit	10 ⁸ –10 ¹¹	21 (100)	6,16±0,94	28 (96,5)	6,53 ± 1,52	0,872
<i>Acinetobacter</i> spp. норма / norm	Не более 10 ⁶ / No more than 10 ⁶	19 (90,5)	4,97 ± 0,86	29 (100)	4,67 ± 1,14	0,335
<i>Streptococcus</i> spp. норма / norm	Не более 10 ⁸ / No more than 10 ⁸	19 (90,5)	6,86 ± 0,64	29 (100)	7,37 ± 0,71	0,335
<i>Eubacterium rectale</i> дефицит / deficit	10 ⁸ –10 ¹¹	19 (90,5)	9,45 ± 1,18	29 (100)	9,33 ± 0,98	0,335
<i>Roseburia inulinivorans</i> выявлены / identified	Не более 10 ¹⁰ / No more than 10 ¹⁰	15 (71,4)	5,76 ± 1,07	17 (58,6)	5,19 ± 1,07	0,527
<i>Prevotella</i> spp. выявлены / identified	Не более 10 ¹¹ / No more than 10 ¹¹	2 (9,5)	6,42 ± 1,08	2 (6,9)	6,55 ± 1,12	0,849
<i>Methanobrevibacter smithii</i> выявлены / identified	Не более 10 ¹⁰ / No more than 10 ¹⁰	3 (14,3)	4,85 ± 0,96	6 (20,7)	4,57 ± 1,02	0,835
<i>Methanosphaera stadmanae</i> норма / norm	Не более 10 ⁶ / No more than 10 ⁶	18 (85,7)	6,77 ± 0,64	29 (100)	7,31 ± 0,62	0,135
<i>Ruminococcus</i> spp. выявлены / identified	Не более 10 ¹¹ / No more than 10 ¹¹	5 (23,8)	5,15 ± 0,36	18 (62,1)	4,67 ± 0,84	0,017*
Отношение <i>Bacteroides fragilis</i> group / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , норма / Ratio of <i>Bacteroides fragilis</i> group / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , norm	0,01–100	8 (38,1)	6,87 ± 0,64	15 (51,7)	7,17 ± 0,61	0,505

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). *Differences in parameters are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 4. Содержание короткоцепочечных жирных кислот и карбоновых кислот в кале у пациентов со вторичной гипероксалурией и аллергическими заболеваниями дыхательных путей

Table 4. The content of short-chain fatty acids and carboxylic acids in the feces of patients with secondary hyperoxaluria and allergic respiratory diseases

Показатель / Parameter	Содержание в кале, ед. / Content in feces, units	
	I группа / Group I (n = 21)	Норма / Standard
C ₂ (уксусная кислота) / C ₂ (acetic acid)	0,18 ± 0,09	0,634 ± 0,015
C ₃ (пропионовая кислота) / C ₃ (propionic acid)	0,64 ± 0,45	0,189 ± 0,011
C ₄ (масляная кислота) / C ₄ (butyric acid)	0,006 ± 0,003	0,176 ± 0,011
C ₅ (валериановая кислота) / C ₅ (valerian acid)	0,003 ± 0,001	0,145 ± 0,16
Молочная кислота / Lactic acid	0,306 ± 0,1	0,378 ± 0,16
Альфа-гидроксиглутаровая кислота / Alpha-Hydroxyglutaric acid	0,136 ± 0,02	0,125 ± 9,4
Анаэробный индекс (C ₂ –C ₄) / Anaerobic index (C ₂ –C ₄)	–0,358 ± 0,012	–0,576 ± 0,012

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования продемонстрированы дисбиотические изменения в кишечной флоре у всех пациентов с нарушенным оксалатным обменом (100 %, $n = 50$). Необходимо отметить наличие у некоторых пациентов *Staphylococcus aureus* ($n = 8$) и клостридиальной флоры (*Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*, $n = 2$ и $n = 9$ соответственно) при отсутствии жалоб и клинических симптомов. Данные изменения могут объясняться высокой чувствительностью метода ПЦР-РВ, способного обнаружить белковые структуры разрушенных бактериальных клеток, идентифицируя микроорганизмы по ДНК. Учитывая полное соответствие пациентов критериям включения и невключения в исследование, обнаружение в кале *S. aureus*, *C. difficile*, *C. perfringens* следует расценивать как транзиторное бактериальное носительство.

Анализ таксономического дисбиоза в двух группах пациентов с ВГ позволил установить, что дети с сопутствующими АЗДП имеют более выраженные изменения. Полученный результат подтверждается данными литературы: аллергические заболевания высоко ассоциированы с состоянием кишечной микрофлоры [3, 4].

Установленное снижение концентрации уксусной кислоты может объясняться дефицитом *Ruminococcus* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., являющихся ее основными продуцентами. Наиболее низкими были показатели масляной и валериановой кислот, что обусловлено недостаточным содержанием в кишечнике бутират-продуцирующей бактерии *F. prausnitzii*, а также *Bacteroides* spp. и *Eubacterium* spp.

Согласно значению анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал кишечной среды, был зарегистрирован анаэробный тип изменений кишечной флоры, характеризующийся смещением показателя анаэробного индекса в область слабо отрицательных значений, что, в совокупности с изменениями профиля C_2 - C_5 -кислот, свидетельствует о дисбалансе анаэробных/анаэробных популяций микроорганизмов.

Полученные низкие показатели уровня КЦЖК, отражающие биохимическую активность бактерий кишечника, свидетельствуют о нарушении состояния и видового разнообразия кишечной микрофлоры у пациентов с ВГ и сопутствующими АЗДП, что согласуется с результатами анализа кала данных пациентов, проведенного методом ПЦР-РВ.

Что касается высокой коморбидности ВГ с АЗДП, то данный вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения. На данный момент в литературе представлены сведения о наличии положительных корреляционных связей между уровнем оксалатов в бронхоальвеолярной жидкости и степенью обструктивных нарушений при бронхиальной астме. Тем самым предполагается способность малорастворимых фракций оксалатов участвовать в патогенезе бронхиальной обструкции [11].

ВЫВОДЫ

Вторичная гипероксалурия у детей в возрасте с 3 до 7 лет сочетается с нарушением микрофлоры кишечника. При ВГ наблюдается снижение содержания основных представителей нормофлоры: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., лактозопозитивной *E. coli*.

Дети в возрасте с 3 до 7 лет с ВГ и сопутствующими АЗДП имеют особенности в составе кишечной микрофлоры в виде дефицита *F. prausnitzii* ($p = 0,004$) и *Ruminococcus* spp. ($p = 0,017$).

Нарушение бактериального профиля кишечной микрофлоры у пациентов с ВГ и сопутствующими АЗДП сопровождается изменениями функциональной активности бактерий кишечника: низким содержанием уксусной ($0,18 \pm 0,09$ ед.), масляной ($0,006 \pm 0,003$ ед.) и валериановой ($0,003 \pm 0,001$ ед.) кислот.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ПИМУ (протокол № 7 от 08.05.2020).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. This study was approved by the Ethical Committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 7, 2020 May 08).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасеева Т.Ю., Андрусев А.М., Батюшин М.М. Нефрология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 851 с.
2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2003. 299 с.
3. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Лямин А.В., Жестков А.В. Условно-патогенные энтеробактерии при atopическом дерматите: есть ли взаимосвязь? // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16, № 5. С. 32–38. EDN: YWUWTF doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-32-38
4. Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Корнеева В.Р., Ивашкин В.Т. Микробиота желудочно-кишечного тракта и аллергические заболевания: что известно? // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 1. С. 48–55. EDN: XPVHKZ doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-48-55
5. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., и др. Изменение кишечной микробиоты как фактор риска развития бронхиальной астмы // Врач. 2020. Т. 31, № 1. С. 3–7. EDN: GYKLQT doi: 10.29296/25877305-2020-01-01
6. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека // Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 4. С. 45–53. EDN: DFOHRB doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53
7. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль микробиоты кишечника в патогенезе бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2022. Т. 20, № 3. С. 11–19. EDN: WBXSVK doi: 10.29296/24999490-2022-03-02
8. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов // ПМЖ. 2019. Т. 27, № 10. С. 31–35. EDN: HECFJC
9. Alvarez J., Fernandez Real J.M., Guarner F., et al. Gut microbes and health // *Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 44, N. 7. P. 519–535. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
10. Assimos D.G. Re: *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria // *J Urol*. 2015. Vol. 194, N. 2. P. 424–425. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.039
11. Bowerman K.L., Rehman S.F., Vaughan A., et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, N. 1. P. 5886–5901. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0
12. Nazzal L., Francois F., Henderson N., et al. Effect of antibiotic treatment on *Oxalobacter formigenes* colonization of the gut microbiome and urinary oxalate excretion // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 16428–16439. doi: 10.1038/s41598-021-95992-7
13. Sadaf H., Raza S., Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate // *Microb Pathog*. 2017. Vol. 109. P. 287–291. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
14. Zhao C., Yang H., Zhu X., et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria // *Urology*. 2018. Vol. 113. P. 253–253. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038

REFERENCES

1. Abaseyeva TYU, Andrushev AM, Batyushin MM. Nephrology: Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 851 p. (In Russ.)
2. Ardatskaya MD. Clinical significance of short-chain fatty acids in gastrointestinal pathology [dissertation]. Moscow: 2003. 299 p. (In Russ.)
3. Zainullina ON, Pechkurov DV, Lyamin AV, Zhestkov AV. Conditionally pathogenic Enterobacteriaceae in atopic dermatitis: is there a relationship? *Questions of Pediatric Dietetics*. 2018;16(5):32–38. (In Russ.) EDN: YWUWTF doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-32-38
4. Zolnikova OY, Ivashkin KV, Korneeva VR, Ivashkin VT. Microbiota of the gastrointestinal tract and allergic diseases: what is known? Issues in pediatric dietetics. 2020;18(1):48–55. (In Russ.) EDN: XPVHKZ doi: 10.20953/1727-5784-2020-1-48-55
5. Zolnikova OYu, Potshkverashvili ND, Kokina NI, et al. Changes in intestinal microbiota as a risk factor for the development of bronchial asthma. *Phys*. 2020;31(1):3–7. (In Russ.) EDN: GYKLQT doi: 10.29296/25877305-2020-01-01
6. Karpeeva YS, Novikova VP, Khavkin AI. Microbiota and human diseases. *Dietary Issues*. 2020;10(4):45–53. (In Russ.) EDN: DFOHRB doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53
7. Potshkverashvili ND, Zolnikova OYu, Ivashkin VT. Role of intestinal microbiota in the pathogenesis of bronchial asthma. *Molecular Medicine*. 2022;20(3):11–19. (In Russ.) EDN: WBXSVK doi: 10.29296/24999490-2022-03-02
8. Tlyustangelova RK, Dolinniy SV, Pshenichnaya NYu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infection syndromes. *RMJ*. 2019;27(10):31–35. (In Russ.) EDN: HECFJC
9. Alvarez J, Fernandez Real JM, Guarner F, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519–535. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
10. Assimos DG. Re: *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol*. 2015;194(2):424–425. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.039
11. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Communications*. 2020;11(1):5886–5901. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0
12. Nazzal L, Francois F, Henderson N, et al. Effect of antibiotic treatment on *Oxalobacter formigenes* colonization of the gut microbiome and urinary oxalate excretion. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16428–16439. doi: 10.1038/s41598-021-95992-7
13. Sadaf H, Raza S, Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog*. 2017;109:287–291. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
14. Zhao C, Yang H, Zhu X, et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology*. 2018;113:253–253. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038

ОБ АВТОРАХ

*** Анна Николаевна Обухова**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0002-8070-5785; eLibrary SPIN: 4682-5309; e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая, д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Наталья Александровна Щелчкова, канд. биол. наук, доцент, заведующая, Центральная научно-исследовательская лаборатория Института фундаментальной медицины, кафедра нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0001-6398-4746; eLibrary SPIN: 5248-7529; e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

Андрей Николаевич Селиверстов, научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория Института фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-2602-6247; eLibrary SPIN: 9585-1623; e-mail: andselisk@gmail.com

Ирина Юрьевна Широкова, канд. мед. наук, доцент, заведующая, бактериологическая лаборатория Научно-исследовательского института профилактической медицины Университетской клиники, кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8387-6344; eLibrary SPIN: 9123-1213; e-mail: shirokova.i@yandex.ru

Оксана Михайловна Чеканина, врач клинично-лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт профилактической медицины Университетской клиники, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-6040-9866; eLibrary SPIN: 9217-9430; e-mail: oksana-chekanina@mail.ru

Елена Вячеславовна Ермолина, биолог, Научно-исследовательский институт профилактической медицины Университетской клиники, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-6349-0890; eLibrary SPIN: 4192-2480; e-mail: ermonay@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna N. Obukhova**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1 Minina I Pozharskogo sq., Nizhnii Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-8070-5785; eLibrary SPIN: 4682-5309; e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Olga V. Khaletskaya, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Natalia A. Shchelchkova, PhD, Associate Professor, Head, Central Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0001-6398-4746; eLibrary SPIN: 5248-7529; e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

Andrey N. Seliverstov, Researcher, Central Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-2602-6247; eLibrary SPIN: 9585-1623; e-mail: andselisk@gmail.com

Irina Yu. Shirokova, MD, PhD, Associate Professor, Head, Bacteriological Laboratory of the Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic of the Federal State Educational Institution, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8387-6344; eLibrary SPIN: 9123-1213; e-mail: shirokova.i@yandex.ru

Oksana M. Chekanina, Doctor of clinical and laboratory diagnostics, Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-6040-9866; eLibrary SPIN: 9217-9430; e-mail: oksana-chekanina@mail.ru

Elena V. Ermolina, Biologist, Research Institute of Preventive Medicine of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-6349-0890; eLibrary SPIN: 4192-2480; e-mail: ermonay@gmail.com