

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №3*

2019



УДК 616.61-053.3.612.0

## НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНОЙ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

© Артикова М.А., Шарипов А.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

### Резюме

**Цель.** Определение видового и количественного состава микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе антибиотикотерапию.

**Методика.** Проведено общеклиническое обследование мочи и кала. Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

**Результаты.** При изучении предрасполагающих факторов развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в основной группе, установлено что чаще всего определялась частые респираторные инфекции у детей в 92% случаев (более 10 раз за 1 год), в связи с чем дети интенсивно принимали антибиотикотерапию более 6 раз в год. При анализе анамнеза жизни в основной группе, было выявлено, что дети из групп ЧБД (36 детей, 60%) имели фоновые заболевания, такие как анемия (12 детей 33%), глистные инвазии (14 детей, 23%), БЭН по типу гипотрофии (6 детей, 60%) и паратрофии (13, 22%), аденоидные вегетации 2-3 степени (7, 12%), хронический тонзиллит (11, 18%), рахит (9 детей, 15%).

**Заключение.** В большинстве случаев у детей с вторичной оксалатной нефропатией было выявлено использование антибиотиков и установлено нарушение микробиоты кишечника. Включение в комплексную терапию вторичной оксалатной нефропатией пробиотиков и улучшение состояния микробиоты кишечника достоверно снизило уровень оксалурии у детей.

**Ключевые слова:** гипероксалурия, вторичная оксалатная нефропатия, микробиота, *Oxalobacter formigenes*, оксалотрофные бактерии

## VIOLATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN WITH SECONDARY OXALATE NEPHROPATHY

Artikova M.A., Sharipov A.M.

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., 100140, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Abstract

**Objective.** To analyze the use of a number of osteoplastic materials in the treatment of children with tumors and tumor-like diseases of the musculoskeletal system.

**Methods.** Treatment of 83 children was analyzed. Average age – 11.3±3.97. Main pathology – bone cyst 49 (59.1%). Most frequent localizations: humerus 31 (37.3%), tibia 19 (22.4%), femur 18 (21.2%). Clinical parameters: age, gender, process localization, used osteoplastic material. Surgical tactics depended on the diagnosis, size of the defect. Histological examination was performed to verify the diagnosis. Alloimplants, synthetic osteoplastic materials, composite osteoplastic materials were used to fill the defects. In 3 cases autologous bone was applied. X-ray control was recommended in 3, 6 and 12 months after surgery. The assessment of bone defect replacement quality was carried out according to the X-ray results and modified Neer classification.

**Results.** Complete healing of the bone defect (Neer 1) was observed in 77 cases (90.6%). Incomplete (Neer 2, 3, 4) – in 8 cases (9.4%). 7 cases (87.5%) of incomplete healing were registered after surgery of aneurysmal cysts. A higher frequency of incomplete substitution was found (31%) if large defects were

filled with a combination of materials with different rates of biodegradation. The best rearrangement was demonstrated by «chronOS» ( $\beta$ -tricalcium phosphate), «BoneMedik-S» (silicon-containing coral hydroxyapatite), «Osteomatrix» (bone allocollagen, bone allosulfatedglycosaminoglycans, xenohydroxyapatites). Children with Osteomatrix often had febrile fever. There was one pathological fracture 2 months after surgery.

*Keywords:* hyperoxaluria, secondary oxalate nephropathy, microbiota, Oxalobacter formigenes, oxalotrophic bacteria

## Введение

За рубежом активно обсуждается влияние представителя кишечной флоры *Oxalobacter formigenes* на концентрацию оксалата в моче. *Oxalobacter formigenes* впервые был выявлен из рубца овцы К. Dawson и М. Allison. Открытие бактерии в 1980 г. дало начало многочисленным исследованиям, которые проводились с целью изучения роли *Oxalobacter formigenes* в развитии оксалатной нефропатии. Основной целью первоначальных исследований являлось уменьшение экскреции оксалатов мочой и предотвращение образования кальций-оксалатных камней [9]. *Oxalobacter formigenes* проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче. *Oxalobacter formigenes* грамотрицательная, облигатно анаэробная, неподвижная, необразующая спор бактерия, которая относится к роду *Betaproteobacteria* class и *Burkholderial*. Вследствие сравнения последовательности генов *O. formigenes* с другими бетапротееобактериями выяснилась значительное родство с другими родами бактерий: *Telluria*, *Janthinobacterium* и *Duganella* которые в настоящее время относятся к семейству *Oxalobacteraceae* [14]. Для организма человека характерны две группы *Oxalobacter formigenes*: I группа характеризуется содержанием циклических 17 углеродных жирных кислот и II группа циклических 19 углеродных кислот [14]. *Oxalobacter formigenes* у всех детей к 6-8 годам определяется, но у взрослых выявляется в 75 % случаях [18, 19]. Возможно, причиной этому является использование антибиотикотерапии [18, 19], ограниченное содержание оксалатов в пище, а также ограниченная чувствительность ПЦР диагностики бактерии. Колонизация пациентов *Oxalobacter formigenes* показали положительные результаты. В своих исследованиях Duncan и др. показали, что однократный прием *Oxalobacter formigenes* (штамм HC1) в дозе  $5 \times 10^{10}$  вместе с приемом оксалата (2 ммоль/70 кг) обеспечил колонизацию в течении 4-х и 9 мес. в 2-х исследованиях соответственно [5]. В другом исследовании проведенным Норре и соавт. в 2006 г. колонизация была временной. Такой результат, возможно, был вследствие использования препарата у пациентов с первичной гипероксалурией, либо штаммы бактерий не были специфичны для исследуемой группы. В связи с приведенными данными, целью нашего исследования явилось определение видового и количественного состава микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе антибиотикотерапию.

## Методика

Под наблюдением находились 103 пациента (из них 53 девочек и 50 мальчиков) с вторичной оксалатной нефропатией (гипероксалурией) в возрасте от 6 месяцев до 7 лет со скоростью клубочковой фильтрацией выше 60 мл/мин. Медиана возраста пациентов составила 3,48. Дети были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу составили 60 детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе более 4-х раз антибиотикотерапию за последние 6 мес.; контрольную группу составили 43 детей, не получавших антибиотикотерапию в анамнезе.

Всем детям проведено общеклиническое обследование: определены оксалаты в суточной моче, проведена проточная цитометрия мочи, определены микроальбумины в моче, сделаны биохимические анализы крови, бактериологическое исследование кала на количественный и качественный состав микрофлоры. Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

## Результаты исследования и их обсуждение

При изучении предрасполагающих факторов развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в основной группе, установлено, что чаще всего определялась частые респираторные инфекции у детей в 92% случаев (более 10 раз за 1 год), в связи с чем дети интенсивно принимали антибиотикотерапию более 6 раз в год. При анализе анамнеза жизни в основной группе, было выявлено, что дети из групп часто болеющих (36 детей, 60%) имели фоновые заболевания, такие как анемия (12 детей 33%), глистные инвазии (14 детей, 23%), белково-энергетическая недостаточность по типу гипотрофии (6 детей, 60%) и паратрофии (13, 22%), аденоидные вегетации 2-3 степени (7, 12%), хронический тонзиллит (11, 18%), рахит (9 детей, 15%).

Причиной белково-энергетической недостаточности по типу паратрофии являлось ранний переход на искусственное и/или смешанной вскармливание детей, употребление в большом количестве жареной, углеводной пищи, а также частое употребление газированных напитков таких как кока-кола, фанта и т.д., ежедневный прием какао молока и шоколадных продуктов (молочный шоколад). При проведенном анализе причин развития рахита было отмечено, что все дети находились на естественном вскармливании, но отмечался нерегулярный прием витамина Д в профилактических дозах, а также редкое пребывание на солнце.

Употребление в малом количестве жидкости (в расчете на физиологические потребности) явилось основной причиной развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в контрольной группе. При опросе родители 22 детей признались, что пациенты ежедневно употребляли шоколадные изделия и какао-молочные продукты в течение более 6 мес. Клиническое проявление функциональных нарушений пищеварения умеренной степени выраженности (срыгивание, метеоризм, диарея, запоры, отрыжка, изжога) отмечены у 52 (87%) детей в основной группе.

Известно, что все лица, часто получающие антибиотикотерапию, относятся к группе риска развития дисбиоза кишечника, как побочного эффекта действия антибактериальных препаратов. Поэтому всем детям основной группы было проведено бактериологическое исследование фекалий в динамике через 1 мес. от момента обследования и после назначения традиционного лечения и пробиотиков. По результатам исследования содержимого толстой кишки у 60 детей в основной группе отмечались изменения качественного и/или количественного состава микрофлоры толстой кишки.

Таблица 1. Степень выраженности дисбиоза кишечника у детей в основной и в контрольной группе

Группы	Число детей со степенью дисбиоза:							
	1		2		3		Норма	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная (n=60)	19	31	35	58	6	10	-	-
Контрольная (n=43)	8	19	-	-	-	-	32	81

Как видно из табл. 1, изменения количественного состава микробиоты толстой кишки у 60 детей, в основной группе с вторичной оксалатной нефропатией при обследовании были различными. По тяжести преобладал дисбиоз 2 степени у 35 (58%) детей ( $p < 0,01$ ), у 19 детей (31%) был выявлен дисбиоз 1 степени, у 6 детей (10%) впервые выявлен дисбиоз кишечника 3 степени. У 32 детей (81%) в контрольной группе показатели микробиоты были в пределах возрастной нормы. Нарушение микробиоты кишечника были связаны с имеющийся пищевой аллергией у детей.

Дети основной группы были разделены на 2 подгруппы (основная группа 1, основная группа 2). Детям основной группы 1 была назначена стандартная терапия, включающая в себе увеличение питьевого режима, гипооксалатная диета, Пиридоксин гидрохлорид и витамины А и Е в возрастных дозировках. Дети основной группы 2 принимали стандартную терапию и дополнительно был назначен пробиотик с содержанием *Lactobacillus acidophilus*  $2,5 \times 10^9$ , *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* и фруктоолигосахариды. Продолжительность терапии 3 нед. В динамике были анализированы показатели количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, а также, оксалаты в суточной моче.

У детей во 2-й основной группе динамика показателей оксалата в суточной моче в течение месяца, снизился на 50% (42 мг/кг/сут) приближаясь к норме. Отмечались уменьшение мочевых симптомов таких как, микрогематурия, лимфоцитарная лейкоцитурия.

Таблица 2. Динамика уровня оксалатов до и после терапии у пациентов с нарушением микробиоты кишечника

Группа больных	Терапия	Время обследования	Уровень оксалатов в суточной моче (мг/сут)
Дети с нарушением микробиоты кишечника. Основная группа 1 (N=30)	Стандартная (гипооксалатная диета, питьевой режим, витамин В-6, А, Е)	До лечения	88
		После лечения (через 14 дней)	65 (25%)
Дети с нарушением микробиоты кишечника. Основная группа 2 (N=30)	Стандартная терапия+ пробиотик (Лакто-Джи В 1 капсуле содержится <i>Lactobacillus acidophilus</i> – не меньше $2,5 \times 10^9$ КУО (30 мг))	До лечения	82
		После лечения (через 14 дней)	42 (50%)

Таблица 3. Особенности видового состава кишечной микробиоты у детей в основной группе до и после лечения

Признак	До лечения. Основная группа 1 (n=30)	После лечения. Основная группа 1 (n=30)	До лечения. Основная группа 2 (n=30)	После лечения. Основная группа 2 (n=30)
Лактобактерии в норме	-	-	-	25 (83%)
Количество лактобактерий снижено	12 (40%)	13 (43%)	10 (33%)	5 (16,6%)
Лактобактерии не обнаружены	18 (60%)	17 (56,6%)	20 (56,6%)	-
Бифидобактерии в норме	6 (20%)	6 (20%)	5 (16,6%)	29 (96,6%)
Количество бифидобактерии снижены	24 (80%)	24 (80%)	25 (83%)	1 (3%)
Бифидобактерии не обнаружены	-	-	-	-
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью сохраняются	6 (20%)	6 (20%)	5 (16,6%)	24 (80%)
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью снижены	21 (70%)	21 (70%)	22 (73,3%)	5 (16,6%)
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью не обнаружены	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (3%)

Качественный состав микрофлоры кишечника у детей основной группы отличался от детей контрольной группы: с более высокой частотой у детей, больных с вторичной оксалатной нефропатией выделялись клостридии ( $p > 0,05$ ), кандиды и стафилококки (эпидермальный и сапрофитный) ( $p < 0,01$ ).

Через 1 мес. на фоне проводимого традиционного лечения с подключением пробиотика у 60 (100%) детей отмечалась нормализация количественного и качественного состава микробиоты кишечника, а также степени дисбиотических нарушений кишечника. Количественный состав лактобактерий полностью нормализовался у 25 детей (83%) в основной группе 2 (3%), только у 5 детей (16,6%) оставался сниженным.

В настоящее время *Oxalobacter formigenes* является наиболее эффективным оксалат абсорбирующим микробиотом кишечника. Несмотря на это, ученые не исключают роль других микроорганизмов в снижение абсорбции оксалатов. V.R. Abratt и S. Reid (2010 г.) предлагают использовать наряду с *Oxalobacter formigenes*, бифидо и лактобактерии в качестве пробиотика для пациентов с гипероксалурией, учитывая филогенетическую схожесть этих микроорганизмов. Клинические исследования, в которых изучают снижение гипероксалурии путем введения *oxalobacter formigenes* или его ферментов, показывают многообещающую тенденцию, но данные

нуждаются в подтверждении в более масштабных, хорошо контролируемых исследованиях. Аналогичные исследования с использованием *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* также показывают снижение оксалата *in vivo*, но эти данные по-прежнему противоречивы. В частности, дальнейшие исследования должны определить, существует ли прямая связь между отсутствием бактерий, абсорбирующих щавелевую кислоту, и гипероксалурией, и является ли их отсутствие фактором риска для развития вторичной гипероксалурии [22]. M. Hatch и др. (2015) продемонстрировали на моделях мыши получающих оксалатную диету, значительное снижение экскреции оксалатов при колонизации кишечника *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* DSM 10140 и *B. adolescentis* ATCC 15703 [9]. В исследование южноафриканских мужчин учеными С.А. Magwira и др. в (2012) было изучено и доказана роль лактобактерий которые приводили к уменьшению оксалатно-кальциевых камней в почках [2]. Campieri С. (2001) показал, что молочнокислые бактерии при пероральном приеме, в условиях *in vitro* деградируют оксалат, тем самым уменьшая его экскрецию с мочой [3].

Исходя из вышеуказанного, можно рассматривать возможность использования пробиотиков обладающих оксалотрофным эффектом и в тоже время являющихся безопасным для организма, не только для терапии, но и для профилактики развития гипероксалурии.

## Заключение

В большинстве случаев у детей с вторичной оксалатной нефропатией было выявлено использование антибиотиков и установлено нарушение микробиоты кишечника. Включение в комплексную терапию вторичной оксалатной нефропатией пробиотиков и улучшение состояния микробиоты кишечника достоверно снизило уровень оксалурии у детей.

## Литература (references)

1. Kelly J.P., Curhan G.C., Cave D.R. et al. Factors related to colonization with *Oxalobacter formigenes* in U.S. adults // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2011. – V.25, N4. – P. 673-679.
2. Kharlamb V., Schelker J., Francois F. et al. Oral antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* leads to persistently reduced intestinal colonization rates with *Oxalobacter formigenes* // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2011. – N25. – P. 1781-1785.
3. Mittal R.D., Kumar R., Bid H.K. et al. Effect of antibiotics on *Oxalobacter formigenes* colonization of human gastrointestinal tract // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2005. – N19. – P. 102-106.
4. Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius T. JG. et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy // *J Am Soc Nephrol*. – 1999. – N10. – P. 334-340.
5. Sidhu H., Hoppe B., Hesse A. et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria // *Lancet*. – 1998. – 352 p.
6. Worcester E.M., Coe F.L. Clinical practice. Calcium kidney stones // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – P. 954-963.
7. Lange J.N., Wood K.D., Wong H. et al. Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics // *Urology*. – 2012. – V.79, N6. – P. 1286-1289.
8. Massey L.K., Liebman M., Kynast-Gales S.A. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk // *Journal of Nutrition*. – 2005. – V.135, N7. – P. 1673-1677.

## Информация об авторах

*Артикова Магина Акмаловна* – аспирант кафедры неотложной педиатрии и медицины катастроф Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан. E-mail: artikova\_m@list.ru

*Шарипов Алишер Мирхамидович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной педиатрии и медицины катастроф Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан. E-mail: artikova\_m@list.ru