

Получена: 05 Апреля 2024 / Принята: 10 Августа 2024 / Опубликовано online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.003

УДК 616-021.5:616.72-002-053.2



РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ И МИКРОБИОМ ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ

Айгуль М. Тугелбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Райфа Л. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Шолпан Е. Макашева²,

Юрий Ф. Лобанов³, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной специализированный медицинский центр» УЗ ВКО, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;

³ Алтайский Государственный Медицинский Университет, г. Барнаул, Российская Федерация.

Резюме

Введение. При реактивном артрите (РеА) как риск развития, так и исходы заболевания в большой степени связаны с исходным состоянием организма, в особенности у детей. Одним из компонентов, связанным с потенциальным исходом и поддающимся коррекции, является состояние микробиома организма.

Цель исследования: Улучшение диагностики характера течения реактивного артрита и последующего прогноза заболевания.

Материалы и методы: Поперечное клиническое исследование, выполнено в период 2019-2022 гг. на клинической базе Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей». Популяционную группу составили 288 детей без РеА в возрасте от 6 до 18 полных лет. В основную группу детей с РеА было включено 146 детей.

Методы исследования включали комплексное обследование детей согласно Протоколу диагностики и лечения, изучение состава кишечного микробиома с помощью метода хромато-масс-спектрометрии, статистические методы.

Результаты исследования: В результате исследования определены существенные различия в структуре микробиома и связанных с ним параметров. В частности, при наличии РеА в сравнении с популяционной группой определено снижение содержания наиболее распространённых облигатных и повышение – резидентных микроорганизмов, микроскопических грибов и не встречающихся в норме организмов в возрастной группе 13-18 лет.

Заключение: В ходе исследования было выявлено наличие нарушений микробиома организма, определяемого принятым способом, при наличии РеА. Наблюдается снижение общего содержания резидентных и повышение – транзитных и не встречающихся в норме микроорганизмов.

На фоне клинической картины у детей с РеА выявлены существенные изменения состава микробиома, которые влияли на характер течения воспалительного процесса, что подтверждалось более длительным течением заболевания. Показатели заболевания сохранялись не только клинически, но и по лабораторным данным.

Ключевые слова: реактивный артрит, дети, микробиом, хромато-масс-спектрометрия.

Abstract

REACTIVE ARTHRITIS AND THE ORGANISM MICROBIOME IN CHILDREN

Aigul M. Tugelbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Raifa L. Ivanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Sholpan Ye. Makasheva²,

Yuri F. Lobanov³, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² KGP at the PCV "East Kazakhstan regional specialized Medical Center" UZ East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan;

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Introduction. In reactive arthritis (ReA), both the risk of development and the outcomes of the disease are largely associated with the initial state of the body, especially in children. One component linked to the potential outcome and modifiable is the state of the body's microbiome.

Research Objective: Improving the diagnosis of the course of reactive arthritis and the subsequent disease prognosis.

Materials and Methods: A cross-sectional clinical study conducted from 2019 to 2022 at the University hospital of the NCJSC «Semey Medical University». The study population consisted of 288 children without ReA aged 6 to 18 years. The main group included 146 children with ReA. The research methods involved a comprehensive examination of children according to the Diagnostic and Treatment Protocol, analysis of the composition of the intestinal microbiome using chromatography-mass spectrometry, and statistical methods.

Results: Significant differences in the structure of the microbiome and related parameters have been identified as a result of the study. Specifically, in the presence of ReA, a decrease in the content of the most common obligate and an

increase in resident microorganisms, microscopic fungi, and organisms not normally found in the 13-18 age group population have been identified.

Conclusion: The study revealed disruptions in the organism's microbiome, as determined by the established method, in the presence of ReA. A decrease in the overall content of resident microorganisms and an increase in transient and non-normative microorganisms were observed. Significant changes in the microbiome composition were identified in children with ReA, impacting the course of the inflammatory process, leading to a prolonged disease duration. The disease indicators persisted not only clinically but also in laboratory data.

Key words: reactive arthritis, children, microbiome, chromatography-mass spectrometry.

Түйіндеме

РЕАКТИВТІ АРТРИТ ЖӘНЕ БАЛАЛАРДАҒЫ АҒЗА МИКРОБИОМЫ

Айгуль М. Тугелбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Райфа Л. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Шолпан Е. Макашева²,

Юрий Ф. Лобанов³, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

¹ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² ШҚО ДСБ "Шығыс Қазақстан облыстық мамандандырылған медициналық орталығы" ШЖҚ КМК, Шкөмен қ., Қазақстан Республикасы;

³ Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе. Реактивті артритте (РеА) әсіресе балаларда аурудың даму қаупі де, нәтижесі де негізінен дененің бастапқы күйіне байланысты. Ағзаның микробиомының күйі потенциалды нәтижемен байланысты және коррекция жасауға мүмкін компоненттердің бірі болып табылады.

Мақсаты: Реактивті артрит ағымының сипатын диагностикалауды және аурудың кейінгі болжамын жақсарту.

Материалдар мен әдістер: Көлденең клиникалық зерттеу 2019-2022 жж. аралығында Семей медицина университетінің университеттік ауруханасының клиникалық базасында жүргізілген. Зерттеу тобын 6 - 18 жас аралығындағы 288 бала құрады. Негізгі топқа РеА-пен ауыратын 146 бала кірді. Зерттеу әдістеріне диагностикалық және емдеу хаттамасына сәйкес балаларды кешенді тексеру, хроматография-масс-спектрометрия әдісімен ішек микробиомының құрамын зерттеу және статистикалық әдістер кірді.

Зерттеу нәтижелері: Зерттеу нәтижесінде микробиомның құрылымында және оған байланысты параметрлерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. Атап айтқанда, РеА жағдайында, популяциялық топпен салыстырғанда, 13-18 жас аралығындағы топта ең көп таралған облигатты микроорганизмдер құрамының төмендеуі және резиденттік микроорганизмдердің, микроскопиялық саңырауқұлақтардың және әдетте кездеспейтін организмдердің құрамының жоғарылауы анықталды.

Қорытынды: Зерттеу барысында қабылданған әдіспен анықталған ағза микробиомында РеА болған кезде бұзылулардың болуы анықталды. Резидентті микроорганизмдердің жалпы құрамының төмендеуі және өтпелі және қалыпты кездеспейтін микроорганизмдердің көбеюі байқалады.

РеА-пен ауыратын балалардағы клиникалық көріністің фонында микробиомның құрамындағы елеулі өзгерістер анықталды, бұл қабыну процесінің сипатына әсер етті, аурудың ұзағырақ ағымымен сипатталды. Аурудың көрсеткіштері тек клиникалық түрде ғана емес, сонымен қатар зертханалық мәліметтер бойынша да сақталды

Түйін сөздер: реактивті артрит, балалар, микробиом, хроматография-масс-спектрометрия.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. Реактивный артрит и микробиом организма у детей // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Makasheva Sh.Ye., Lobanov Yu.F. Reactive arthritis and the organism microbiome in children // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (4), pp. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е., Лобанов Ю.Ф. Реактивті артрит және балалардағы ағза микробиомы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б. 23-30. doi 10.34689/SH.2024.26.4.003

Введение

Реактивный артрит (РеА) – состояние, достаточно часто развивающееся у детей [6]. В подавляющем большинстве случаев он возникает в результате инфекционного заболевания [7].

Обычно течение РеА доброкачественное, и после выздоровления от триггерной инфекции спонтанно развивается полная ремиссия без остаточных явлений в суставах [14]. Однако имеются литературные данные,

которые указывают на изменения микробиомы, которые могут приводить к более тяжелому течению РеА с последующей хронизацией воспалительного процесса [4,5,18].

Цель исследования: Улучшение диагностики характера течения реактивного артрита и последующего прогноза заболевания.

Материалы и методы исследования

Дизайн: поперечное клиническое исследование.

Сроки выполнения исследования: 2019-2022 гг.

Клиническая база: Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», отделение педиатрии.

Критерии включения: возраст 6-18 лет; проживание в г.Семей, наличие диагноза РеА с клинико-лабораторным подтверждением, наличие информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов.

Критерии исключения: неполнота обследования по Протоколу исследования, отказ от участия в исследовании на этапе до обработки результатов.

Популяционную группу (далее – с отсутствием РеА, в таблицах – «нет РеА») составили 288 детей. В основную группу детей с реактивным артритом было включено 146 детей.

Возрастное распределение популяционной группы было практически равномерным и соответствовало распределению числа детей различного возраста в обследованной популяции (в результате использования прямой рандомизации). Аналогичным было и распределение обследованных по полу. Небольшое превышение числа девочек было незначимым и в рамках отсутствия статистической значимости ($p=0,925$) соответствовало популяционному распределению.

В основную группу детей с реактивным артритом было включено 146 человек. Аналогичным с популяционной группой оказалось возрастное-половое распределение детей с реактивным артритом, невзирая на то, что в качестве обследованной группы была принята генеральная совокупность таковых за период исследования. Это свидетельствует об отсутствии особенностей возрастное-половой распространенности заболевания, которая характерна для многих патологий детского возраста.

Методы исследования

Методы диагностики реактивного артрита включали все необходимые клинико-инструментальные исследования согласно EULAR и протоколу лечения МЗ РК «Реактивные артриты» (M02.8) [15].

Определение состава кишечного микробиома:

Анализ проводился с помощью хроматографических методов, благодаря контролю в определённой последовательности автоматическим программным обеспечением. Измеряли 33 иона, характерных для микроорганизмов, которые были специфичны для бактерий. Применялась система AT-973, которая была разработана американской фирмой Agilent Technologies. Хроматографическое разделение производили на капиллярных колонках с привитыми к ним метилсиликоном фазами HP-5ms, длина которых составляет 25 см и внутренний диаметр 0,25 мм. В настоящее время данный метод является одним из методов точного определения состава микробиома организма и дополняющим или в некоторых случаях сравнимым с метагеномным секвенированием. Метаболомика, основанная на масс-спектрометрии, является одной из ключевых технологий для обнаружения и идентификации малых молекул, вырабатываемых микробиотой человека [8, 13].

Выявляемые микроорганизмы распределялись на следующие группы:

Резидентные микроорганизмы, обнаруживаемые в более чем 50% случаев, включают: Actinomyces; Alcaligenes; Bifidobacterium; Clostridium; Corineform; Eggerthella; Eubacterium; Fusobacterium/Haemophilus; Lactobacillus; Lactococcus; Nocardia; Prevotella; Propionibacterium; Pseudonocardia; Rhodococcus; Ruminococcus; Staphylococcus; Staphylococcus; Streptococcus; Streptomyces;

Транзиторные микроорганизмы, обнаруживаемые в более чем 50% случаев, включают: Bacillus; Bacteroides; Clostridium; Helicobacter pylori; Kingella; Acinetobacter; Peptostreptococcus; Prevotella; Stenotrophomonas; Streptococcus; Enterobacteriaceae.

Группа микроскопических грибов: Candida; Aspergillus; Micromycetes.

Группа вирусов: Herpes simplex; Вирус Эпштейна-Барр; Цитомегаловирус.

Микроорганизмы, не встречающиеся в норме: Bacillusmegaterium; Bacteroideshypermegas; Campylobactermucosalis; Chlamidiatrachomatis; Enterococcus; Flavobacterium; Mycobacterium; Porphyromonas; Propionibacterium; Pseudomonas aeruginosa; Streptomyces farmamarensis.

Определялось содержание плазмалогена, суммарного эндотоксина, суммарной нормофлоры (микробиотическое ядро), коэффициенты содержания различных компонентов микробиома от общей микробной нагрузки.

Статистические методы

Полученные в результате исследования данные вводились в базу, в программе MS Excel. Осуществлялась проверка качества подготовки информации, обработку результатов и группировку данных по задаваемым критериям. Непосредственно анализ проводился с использованием программы SPSS (v.27.0).

Определялись прямые значения величины исследуемого признака и оценка их точности и надежности. Анализ различий осуществлялся с использованием критерия Манна-Уитни по показателям содержания конкретных микроорганизмов в составе микробиома и t-критерия Стьюдента – при анализе плазмалогена и эндотоксина [10].

В качестве показателя наличия статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования:

В таблице 1. представлены исследованные клинические и лабораторные характеристики РеА у обследованных детей.

У преобладающего числа детей клинические проявления были в виде моноартритов (83,6%). Чаще всего были выявлены артриты коленного сустава, что не противоречит данным других исследований [1].

Поражения голеностопного сустава занимали второе место по частоте (22,6%), а поражения тазобедренного сустава – третье место (6,2%). Другие локализации моноартритов были выявлены лишь в отдельных случаях. Олигоартриты выявлены в 16,4% случаев, чаще всего с сочетанием поражений обоих коленных суставов, а также коленного и голеностопного суставов, а также суставов кисти.

Таблица 1.

Клинические характеристики РеА у обследованных детей.

(Table 1. Clinical characteristics of ReA in the examined children).

Показатель	6-12 лет, n=49		13-18 лет, n=97		Всего, n=146	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие моноартрита, в т.ч.:	40	81,6	82	84,5	122	83,6
- коленного сустава	16	32,7	33	34,0	49	33,6
- голеностопного сустава	9	18,4	17	17,5	26	17,8
- суставов стопы	5	10,2	12	12,4	17	11,6
- тазобедренного сустава	4	8,2	9	9,3	13	8,9
- лучезапястного сустава	3	6,1	6	6,2	9	6,2
- локтевого сустава	3	6,1	5	5,2	8	5,5
Наличие олигоартрита, в т.ч.:	9	18,4	15	15,5	24	16,4
- коленного и голеностопного сустава	2	4,1	5	5,2	7	4,8
- симметричный коленного сустава	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- суставов кисти	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- симметричный голеностопного сустава	2	4,1	1	1,0	3	2,1
голеностопный+суставы стопы	1	2,0	1	1,0	2	1,4
Клиническая симптоматика:						
Выраженные местные признаки воспаления сустава	37	75,5	52	53,6	89	61,0
Повышение температуры тела, в т.ч.	44	89,8	67	69,1	111	76,0
- в пределах субфебрильных показателей	31	63,3	55	56,7	86	58,9
- фебрильные показатели	13	26,5	22	22,7	35	24,0
- менее 5 суток	23	46,9	16	16,5	39	26,7
- 5-10 суток	20	40,8	46	47,4	66	45,2
- более 10 суток	6	12,2	0	0,0	6	4,1
Выраженная воспалительная реакция крови, в т.ч.	31	63,3	56	57,7	87	59,6
- по С-реактивному белку (СРБ)	27	55,1	48	49,5	75	51,4
- по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ)	19	38,8	39	40,2	58	39,7

Значительный уровень местных симптомов воспаления сустава (локальная гипертермия, увеличение окружности сустава >30% в сравнении с контралатеральным, местная гиперемия, выраженная болезненность) были определены у 61,0% пациентов. РеА сопровождалось лихорадкой в 76% случаев.

Температура тела достигала фебрильных показателей у 24,0% пациентов. Сроки сохранения гипертермии у большей части детей не превышала 10 суток. Степень воспалительной реакции организма

определяли по концентрации С-реактивного белка (СРБ) и уровню лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Среди всех обследованных изменения данных показателей были выявлены у 59,6% обследованных с РеА.

Также не выявлено достоверных различий в частоте симптомов между возрастными подгруппами, хотя в самых младших группах наблюдалось усиление воспалительных явлений и нарастание динамики, что согласуется с данными литературы [2,3].

Таблица 2.

Показатели содержания резидентных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита / (Table 2. Indicators of the content of resident microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Actinomyces spp	28	12	25	14	20	7	24	5
Actinomyces viscosus	514	86	622	52	528	122	714	141
Alcaligenes spp	41	7	53	10	31	9	56	11
Bifidobacterium spp	2455	603	2720	548	3247	920	3699	1054
Clostridium coccoides	16	12	13	5	29	10	33	8
Clostridium propionicum	70	26	81	21	80	15	131	22
Clostridium perfringens	31	5	25	6	65	10	78	12
Clostridium ramosum	1983	228	2145	207	1438	631	2005	699
Clostridium tetani	425	38	492	51	405	67	492	71
Corineform CDC-group XX	37	6	41	5	47	6	79	10
Eggerthella lenta	225	90	238	61	205	48	311	52
Eubacterium spp	4815	1032	5066	717	5208	821	6137	715

Продолжение Таблицы 2.
(Table 2. continued).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Lactobacillus spp	2115	328	2382	405	2069	703	2218	429
Lactococcus spp	257	43	612	56	518	332	715	127
Nocardia asteroides	388	59	471	62	811	120	899	155
Prevotella spp	11	7	36	8	9	4	25	10
Propionibacterium acnes	24	9	29	5	17	5	26	7
Propionibacterium freudenreichii	1355	417	1423	490	1332	406	2078	515
Propionibacterium jensenii	57	11	66	14	73	20	106	31
Pseudonocardia spp	20	6	31	8	11	6	19	7
Rhodococcus spp	46	12	79	15	38	5	77	11
Ruminococcus spp	472	96	580	84	475	49	469	56
Staphylococcus spp	388	73	441	66	328	60	441	66
Staphylococcus epidermidis	31	8	35	4	69	30	74	19
Streptococcus mutans (анаэробный)	231	38	225	33	156	28	169	30
Streptomyces spp	89	8	85	10	125	18	171	29
Общий индекс нагрузки	16124	1043	18019	977	17340	1135	21251	1408

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены пары значений с наличием значимых различий

Далее в таблицах 2-5 представлены основные компоненты микробиоты кишечника в исследуемых группах, возраст детей и их клиническое состояние.

Содержание большинства видов резидентных микроорганизмов не имело существенных различий, связанных с наличием реактивного артрита.

В возрастной группе 6-12 лет было выявлено значимое превышение Lactococcus spp., Prevotella spp., Rhodococcus spp. в группе сравнения. Учитывая предполагаемое количество этих микроорганизмов и их небольшую роль в микробиоте организма, значимой зависимости риска РеА от состояния микробиоты в этой возрастной группе не выявлено.

В возрастной категории 13-18 лет имели место более частые и выраженные различия между исследованными группами практически здоровых детей и пациентов с РеА. Значимые различия выявлены по 6 штаммам микроорганизмов (Clostridium propionicum, Corineform CDC-group, Eggerthella lenta, Prevotella spp., Rhodococcus spp. и Streptomyces spp.). Но более существенными являются различия по общему числу микроорганизмов данной категории, которые составили 22,6% в сторону превышения в группе сравнения (p=0,012).

Таблица 3.

Показатели содержания транзиторных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 3. Indicators of the content of transient microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Bacillus cereus	5	4	0	0	2	1	0	0
Clostridium histolyticum	14	5	2	1	4	2	5	2
Enterococcus spp	1	1	0	0	2	1	1	1
Helicobacter pylori	2	1	0	0	3	2	1	1
Peptostreptococcus anaerobius	1	1	0	0	29	7	3	1
Prevotella ruminicola	2	1	0	0	1	1	0	0
Streptococcus spp.	105	28	33	10	2	1	2	1
Общий индекс нагрузки	134	22	36	10	48	13	12	6

Содержание транзиторных микроорганизмов у обследованных детей было невысоким. Значимые различия между группами были выявлены только по одному штамму и в одной возрастной категории. Имелось превышение выявленной нагрузки Streptococcus spp. при наличии реактивного артрита у детей в возрасте 6-12 лет. В то же время, отмечалось значимое превышение общей нагрузки транзиторными микроорганизмами в обеих возрастных группах, обследованных с реактивным артритом (3,72 раз в

категории 7-12 лет, p=0,007 и 4,0 раза – в категории 13-18 лет (p=0,036).

Нагрузка грибковыми компонентами микробиоты при наличии реактивного артрита превышала показатели группы сравнения. В частности, для возрастной категории 6-12 лет значимые различия были определены для штамма Micromycetes spp. (2,1 раза, p=0,029). С другой стороны, общая нагрузка исследованными грибковыми компонентами микробиоты в группе реактивного артрита не превышала показатель группы сравнения.

В старшей возрастной категории различия были более существенными. В частности, значимое превышение при наличии РеА выявлено в отношении

содержания *Candida* spp. и *Micromycetes* spp. по кампостеролу.

Таблица 4.

Показатели содержания микроскопических грибов у детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 4. Indicators of the content of microscopic fungi in children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Candida</i> spp	712	105	608	69	477	91	305	78
<i>Aspergillus</i> spp	158	40	103	21	199	76	160	55
<i>Micromycetes</i> spp (кампестерол)	1477	345	1202	279	1073	207	499	148
<i>Micromycetes</i> spp (ситостерол)	878	116	417	75	1251	287	794	225
Общий индекс нагрузки	3225	425	2330	307	3000	321	1758	229

Кроме того, значимые различия были определены по общему значению показателя (на 70,6% в сторону превышения в группе детей с РеА, $p=0,004$).

Невысокими были показатели выявляемости и нагрузки в отношении не встречающихся в норме микроорганизмов. Значимые различия были

определены по одному виду и в одной возрастной категории (*Flavobacterium* spp., 13-18 лет). Кроме того, имелись существенные различия по суммарному показателю в той же возрастной категории. Более чем 10-кратное превышение в группе реактивного артрита определило степень значимости $p=0,017$).

Таблица 5.

Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия реактивного артрита.

(Table 5. Indicators of the content of abnormal microorganisms in the intestines of children depending on age and the presence of reactive arthritis).

Компонент микробиоты	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	0	0	38	18	0	0
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Flavobacterium</i> spp	2	1	0	0	24	11	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	0	0	0	0
Общий индекс нагрузки	4	2	0	0	62	22	6	6

Обсуждение результатов исследования

Обоснование исследования заключалось в необходимости определения наличия и потенциальных аспектов влияния особенностей микробиома организма детей при развитии реактивного артрита в сравнении со здоровыми.

Для многих воспалительных заболеваний суставов изменение микробиома является известным фактором риска и описано в ряде работ [9, 26].

Из данных ряда исследований, посвященных анализу влияния микробиома организма человека на состояние его здоровья, сделаны следующие заключения:

- подавляющее большинство микробиоты человека и основная часть его влияния сосредоточены в толстой кишке [6, 22];

- взаимодействие микробиома и макроорганизма осуществляется путем обмена сложными органическими веществами различной природы, участвующими в контроле иммунно-воспалительных реакций макроорганизма [11, 17, 23, 24, 27, 28];

- одной из наиболее распространенных локализаций реализации нарушений взаимодействия микробиома и макроорганизма являются суставы [21, 25].

Развитие реактивного артрита связывают с кишечными инфекциями, т.е., экстремальными нарушениями состояния кишечного микробиома в 20-40% случаев [12].

Соотношение степени нарушений и риска развития артрита, его течения и исходов связано со сложным комплексом воздействий как со стороны микробиома, так и макроорганизма, в последнем случае обусловленных главным образом его врожденными (генетическими) особенностями [16].

Собственные результаты заключаются в выявлении ряда микроорганизмов, как повышенное (*Streptococcus* spp), так и пониженное (*Lactococcus* spp, *Streptomyces*, *Eubacterium* spp) содержание которых было ассоциировано с наличием реактивного артрита у детей. Также выявлены определённые различия возрастной характеристики микробиома при РеА. Ключевым моментом мы считаем выявление

снижения общего индекса микробной нагрузки при наличии РеА за счёт низкого уровня симбиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и роста содержания транзиторных бактерий и микроскопических грибов.

В данном разделе работы мы не осуществляли анализа влияния коррекции состояния микробиома на динамику клинических показателей и исходы РеА, однако подобные экспериментальные и клинические исследования имеются [14,19,20].

Положительной стороной исследования мы считаем подробный анализ широкого спектра показателей микробиома, распределение обследованных на возрастные группы, ассоциированное с его вероятными изменениями в течение детства.

Слабой стороной является относительно узкая специализация исследования, т.е. отсутствие учёта других факторов риска РеА и комплексного анализа.

При оценке воспроизводимости исследования следует учитывать генетические особенности большинства обследованных, относящихся к казахской национальности и характеристики питания, также имеющие отличия от большинства стран, где бы мог быть проведен аналогичный анализ.

Заключение

Полученные нами данные позволили сделать заключение о наличии общей направленности отклонений в составе микробиома при реактивном артрите. Эти изменения выражались в снижении содержания наиболее распространенных резидентных микроорганизмов и общей мощности микробиома и повышении числа транзиторных бактерий, грибов и патогенных организмов в микробиоме.

Имелись различия в зависимости от возрастной категории обследованных детей, заключающиеся в более высоких отклонениях от показателей здоровых ровесников, как по содержанию ряда микроорганизмов, так и по общей микробной нагрузке.

Вклады авторов. Все авторы одинаково участвовали в изучении и написании этой статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Информация об издании. Эта статья ранее не публиковалась и не рассматривалась в других изданиях.

Литература:

1. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей. Вопросы современной педиатрии, 2003, т.2, №1, С. 51-56.
2. Гулидова Н.С., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д. и соавт. Клиническая динамика реактивного артрита у детей. Вестник ВолгГМУ, 2019, Т.2(70): 78-80.
3. Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д. и соавт. Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2018. 1: 36-39.
4. Abraham P., Marin G., Filleron A., Michon AL., Marchandin H., Godreuil S., Rodière M., Sarrabay G.,

Touitou I., Meslin P., Tournier C., Van de Perre P., Nagot N., Jeziorski E. Evaluation of post-infectious inflammatory reactions in a retrospective study of 3 common invasive bacterial infections in pediatrics. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 23; 101(38): e30506. doi: 10.1097/MD.00000000000030506.

5. Ailioaie L.M., Ailioaie C., Litscher G. Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Macrophage Activation Syndrome and Their Importance in COVID Era. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 22;23(21):12757. doi: 10.3390/ijms232112757.

6. Al-Rashidi H.E. Gut Microbiota and Immunity Relevance in Eubiosis and Dysbiosis. *Saudi J. Biol. Sci*. 2021.

7. Ananthanathorn P., Sukharamana M., Charuvanij S. Clinical profiles of post-infectious arthritis and transient synovitis of the hip in children. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1): e15237. doi: 10.1111/ped.15237.

8. Bauermeister A., Mannochio-Russo H., Costa-Lotuf L.V. et al. Mass spectrometry-based metabolomics in microbiome investigations. *Nat Rev Microbiol* 20, 2022. 143–160. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00621-9>.

9. Favazzo L.J., Hendesi H., Villani D.A., Soniwala S., Dar Q.-A., Schott E.M., Gill S.R., Zuscik M.J. The Gut Microbiome-Joint Connection: Implications in Osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2020, 32, 92–101.

10. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*, 2011, 327 p.

11. He T., & Qian, W. Immunologic derangement caused by intestinal dysbiosis and stress is the intrinsic basis of reactive arthritis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2024. 10.1007/s00393-024-01480-4. [Internet]. <https://doi.org/10.1007/s00393-024-01480-4>.

12. Horta-Baas G., Sandoval-Cabrera A., Romero-Figueroa M.D.S. Modification of Gut Microbiota in Inflammatory Arthritis: Highlights and Future Challenges. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):67. doi: 10.1007/s11926-021-01031-9.

13. Horvath T.D., Haidacher S.J., Oezguen N., Hoch K.M., Auchtung J.M., Haag A.M. Ruggedness testing of liquid chromatography-tandem mass spectrometry system components using microbiome-relevant methods and matrices. *Journal of microbiological methods*, 2020, 177, 106020. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.106020>

14. Lin X., Wang M., He Z., Hao G. Correction: Gut microbiota mediated the therapeutic efficiency of Simiao decoction in the treatment of gout arthritis mice. *BMC Complement Med Ther*. 2023 Jul 17;23(1):245. doi: 10.1186/s12906-023-04090-w.

15. Mandl P., Navarro-Compán V., Terslev L., et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(7): 1327-1339. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971

16. Miyauchi E., Shimokawa C., Steimle A., Desai MS., Ohno H. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jan;23(1):9-23. doi: 10.1038/s41577-022-00727-y.

17. Morhardt T.L., Hayashi A., Ochi T., Quirós M., Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Kuffa P., Atarashi K., Honda K., Kao J.Y. IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine. *Sci. Rep*. 2019, 9, 1223.

18. *Olaa Moyad Ali*. The Role of Gut Microbiota in Immunomodulation and Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *International Journal of Medical Science and Dental Health*, 2023. 9(12), 47-61. <https://doi.org/10.55640/ijmsdh-09-12-09>
19. *Öman A., Dicksved J., Engstrand L., Berntson L.* Fecal microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate or etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Apr 26;19(1):55. doi: 10.1186/s12969-021-00542-0.
20. *Opoku Y.K., Asare K.K., Gharthey-Quansah G., Afrifa J., Bentsi-Enchill F., Ofori E.G., Koomson C.K., Kumi-Manu R.* Intestinal microbiome-rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. *Front Microbiol*. 2022 Oct 18; 13:996031. doi: 10.3389/fmicb.2022.996031.
21. *Peng X., Cheng L., You Y., Tang C., Ren B., Li Y., Xu X., Zhou X.* Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022 Mar 2;14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.
22. *Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C.* What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019, 7, 14.
23. *Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C.* Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil*. 2015, 23, 22–30.
24. *Weyand C.M., Goronzy J.J.* The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol*. 2021 Jan;22(1):10-18. doi: 10.1038/s41590-020-00816-x.
25. *Xu H., Zhao H., Fan D., Liu M., Cao J., Xia Y., Ju D., Xiao C., Guan Q.* Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 9; 2020:1430605. doi: 10.1155/2020/1430605.
26. *Zaiss M.M., Wu H.-J.J., Mauro D., Schett G., Ciccia F.* The gut–joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021, 17, 224–237.
27. *Zhang Y.J., Li S., Gan R.Y., Zhou T., Xu D.P., Li H.B.* Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16, 7493–7519.
28. *Zheng D., Liwinski T., Elinav E.* Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020 Jun;30(6):492-506. doi: 10.1038/s41422-020-03327.

References: [1-3]

1. Alekseeva E.I., Zholobova E.S. Reaktivnye artrity u detei [Reactive arthritis in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2003, vol. 2(1), p. 51-56. [in Russian]
2. Gulidova N.S., Matvienko E.V., Krivdina N.D. et al. Klinicheskaya dinamika reaktivnogo artrita u detei [Clinical dynamics of reactive arthritis in children]. *Vestnik VolgSMU* [Bulletin of VolgSMU], 2019, vol. 2(70): 78-80. [in Russian]
3. Pisareva A.D., Matvienko E.V., Krivdina N.D. et al. Osobennosti techeniya reaktivnykh artritov u detei i podrostkov na sovremennom etape [Features of the course of reactive arthritis in children and adolescents at the present stage]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"]. 2018. 1: 36-39. [in Russian]

Сведения об авторах:

Тугелбаева Айгуль Маулетбаевна – ассистент, кафедры пропедевтики детских болезней НАО «Медицинский университет Семей», 071400, Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, ул. Абая 103; E-mail: aigul.tugelbayeva@smu.edu.kz; Телефон: +7 (747)849-63-23. <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Иванова Райфа Латыфовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», 071400, Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, ул. Абая 103; E-mail: raifa.ivanova@smu.edu.kz; Телефон: +7 (777)147-28-92. <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Макашева Шолпан Ермековна – Главный врач КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной специализированный медицинский центр» УЗ ВКО, 070002, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Усть-Каменогорск, ул. Абая, д. 18; E-mail: makasheva_sholpan@mail.ru; Телефон: 8 (7232) 75-28-87, 8-701-366-90-29.

Лобанов Юрий Федорович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», 656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; E-mail: k-propdetbol@asmu.ru; Телефон: +7 (960) 946-71-43 <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Автор - корреспондент:

Тугелбаева Айгуль Маулетбаевна – ассистент, кафедры пропедевтики детских болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, Область Абай, г.Семей, 071400, ул. Абая, 103.

E-mail: aigul.tugelbayeva@smu.edu.kz

Телефон: +7 (747)849-63-23