

УДК 579.61:[616.34+616.61/.617]:616.61/.63-022

*Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев,
А. С. Шафорост, А. А. Зяцьков*

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

ОСЬ «МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА – МОЧЕВЫЕ ПУТИ» ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Введение

Основными возбудителями неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) являются энтеробактерии (91,7%). Наиболее частые виды из них – *Escherichia coli* (74,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (9,6%) [1]. Многие уропатогены являются частью кишечной микробиоты, что обуславливает повышение риска развития ИМВП у пациентов с нарушением состава и функций микробиоты кишечника [1–3]. Уропатогены способны длительно существовать в составе кишечной микробиоты, конкурируя за питательные вещества с другими ее представителями, обуславливая бессимптомную кишечную колонизацию. Так образуется резервуар уропатогенной флоры и появляется возможность распространения инфекционных штаммов в популяции и развития ИМВП. Идентификация штаммов уропатогенных бактерий в образцах кала и мочи показала возможность их миграции между кишечным резервуаром и мочевыводящими путями [1, 4]. Такая миграция способствует повышению распространенности определенных штаммов, а также ведет к увеличению числа антибиотикорезистентных бактерий в популяции. В исследованиях показана способность уропатогенов длительно персистировать и сохранять свою жизнеспособность в течение многих месяцев, а при некоторых обстоятельствах – мигрировать выше по мочевыводящим путям, колонизировать почки с развитием пиелонефрита [1, 3]. В исследовании R. Thänert и соавт. обнаружено, что уропатогенные штаммы способны сохраняться в кишечных резервуарах даже после проведения курса антимикробной терапии ИМВП и достижения стерильных образцов мочи, а затем вызывать повторные эпизоды заболевания [1]. Кроме того, в работе V. Owringi и соавт. [5] была показана возможность транслокации уропатогенных *E. coli* (UPEC) через эпителий кишечника в кровоток, а затем в органы мочевыводящей системы, что наиболее характерно для пациентов с циррозом печени, у которых наблюдается повышение кишечной проницаемости, снижение системного и локального иммунного статуса и склонность к бактериальной транслокации.

Цель

Определить насыщенность микробиоты кишечника и мочевых путей основными уропатогенами у пациентов с циррозом печени с отсутствием и наличием инфекции мочевыводящих путей

Материал и методы исследования

В исследование включено 79 госпитализированных пациентов с циррозом печени, из них 42 – мужчины, 37 – женщины, средний возраст 53,9 лет, класс тяжести А – 17, В – 15, С – 47 человек. Пациентам проведено стандартное исследование, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала и мочи. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на ана-

лизе переменных регионов гена 16s рРНК. Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов phyloseq (version 1.41.0), rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), datawizard (version 0.4.1), vegan (version 2.6-2). Анализ значимости различия таксономического состава между группами на основе матрицы расстояний выполнялся с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Так как наиболее частым возбудителем ИМВП является *Escherichia coli*, в нашем исследовании проведен анализ распространенности рода *Escherichia* в кале и моче у пациентов без ИМВП и с ее наличием (таблица 1).

Таблица 1 – Относительная представленность таксона *Escherichia* в микробиоте кишечника и мочевых путей при циррозе печени

Таксон	ИМВП нет			ИМВП есть			p
	Медиана, %	25-й процентиль, %	75-й процентиль, %	Медиана, %	25-й процентиль, %	75-й процентиль, %	
Микробиота кишечника							
<i>Escherichia</i>	0,09	0,01	0,61	1,81	0,35	4,95	<0,0001
Микробиота мочевых путей							
<i>Escherichia</i>	0,22	0,04	0,62	1,38	0,04	11,58	0,0002

У пациентов с ИМВП наблюдается значимое повышение насыщенности и кала, и мочи таксонами *Escherichia* (<0,05), а также *Klebsiella* (p=0,0002), что соответствует данным исследованиям G. Dubourg и соавт. [4], которые установили, что 64% видов бактерий в образцах мочи с использованием методов секвенирования гена 16S рРНК совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника.

На рисунке 1 справа представлено содержание основных уропатогенов в кале и моче пациента с ИМВП, вызванной *Escherichia coli*, которая подтверждена стандартными микробиологическими методами исследования.

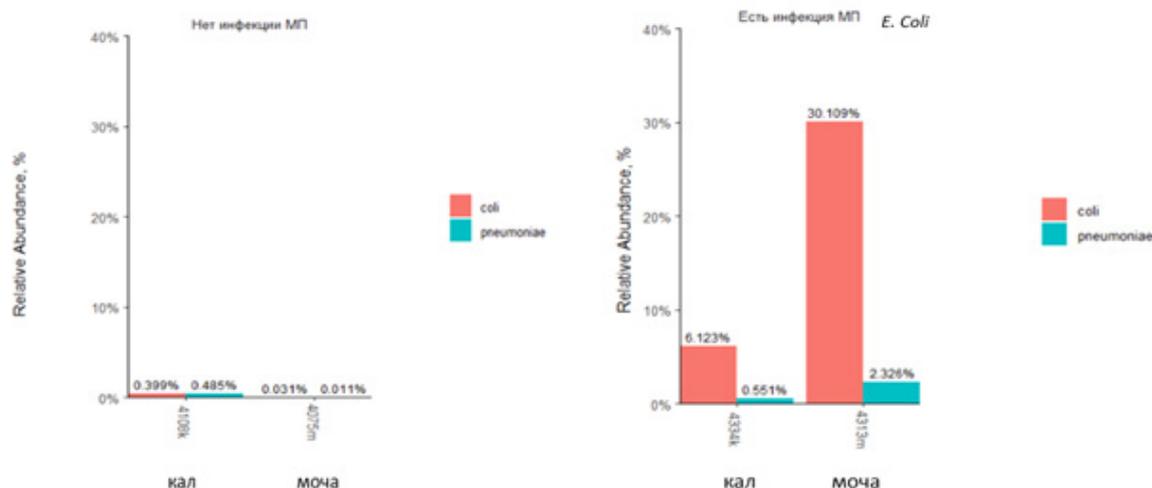


Рисунок 1 – Относительная представленность таксонов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* в микробиоте кишечника и мочевых путей у пациентов с циррозом печени без ИМВП (слева) и с ИМВП (справа)

Стоит отметить увеличение количества не только *Escherichia coli* (преимущественно в моче), но и *Klebsiella pneumoniae* по сравнению с пациентом без ИМВП (слева). Наши данные подтверждают гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты, установленную в работе многих исследователей, в частности, М. Magruder и соавт., которые определили, что увеличение на 1% насыщенности кала *Escherichia spp.* или *Enterococcus spp.* является независимым фактором риска бактериурии и ИМВП [3].

Заключение

Композиционный состав микробиоты кишечника и мочевых путей у пациентов с циррозом печени с отсутствием и наличием инфекции мочевыводящих путей имеет значимые различия. Микробиота-ассоциированный паттерн при инфекции мочевыводящих путей характеризуется достоверным увеличением содержания *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* в моче с параллельным возрастанием их содержания в кале пациентов, что подтверждают гипотезу взаимосвязи «микробиота кишечника-мочевые пути».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стуров, Н. В. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей / Н. В. Стуров, С. В. Попов, В. А. Жуков // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – № 66(7–8). – С. 100–108.
2. Малаева, Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота / Е. Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – № 18(3). – С. 5–14.
3. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection / M. Magruder et al. // Nat. Commun. – 2019. – № 10(1). – P. 5521.
4. Deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut / G. Dubourg [et al.] // Front. Microbiol. – 2020. – № 11. – P. 513305.
5. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection / B. Owrangi [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2018. – Vol. 37 (5). – P. 833–839.

УДК 579.61:616.6]:616.36

**Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев,
А. С. Шафорост, А. А. Зяцьков**

Учреждение образования

**«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

УРОБИОТА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Введение

В последние годы активно развивается направление высокопроизводительного секвенирования мочи с целью совершенствования диагностики не только урологических заболеваний [1], но и других, например, для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний [2] ввиду доступности и информативности биологического материала для исследования. Мочеполовой тракт не является стерильной средой и большое количество локальных микроорганизмов взаимодействуют между собой и другими биотопами, в том числе микробиотой кишечника. Наличие оси «микробиота кишечника – печень» доказано во многих исследованиях [3], продолжает изучаться ось «микробиота кишечника – мочевые пути» [4].

Цель

Изучить взаимосвязь между уробиотой и лабораторными показателями у пациентов с циррозом печени.