

Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени

Е.Г. Малаева, И.О. Стома, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, А.А. Ковалев

Гомельский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5

Резюме

Уробиом активно изучается, совершенствуется диагностика и проводится поиск новых маркеров воспалительных заболеваний мочевых путей, несмотря на то что большинство микроорганизмов не идентифицированы, и их функции остаются не до конца изученными. Цель исследования заключалась в изучении композиционного состава микробиоты мочевыводящих путей (уробиоты) у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия инфекции мочевыводящих путей. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование 48 пациентов с циррозом печени (мужчин – 30, женщин – 18), которым в дополнение к стандартным исследованиям выполнено метагеномное секвенирование мочи и кала. Средний возраст обследованных составил 50,5 года, с отсутствием и наличием инфекций мочевых путей было 16 и 32 пациента соответственно. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена *16s rRNA*. Данные анализировали с использованием алгоритма Kraken2. Уровень значимости α принят равным 0,05. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213). **Результаты и их обсуждение.** Доминирующими фило типами уробиоты у пациентов с циррозом печени являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, среди которых преобладают *Proteobacteria* (более 50 %). Бета-разнообразие микробиоты мочевых путей имеет значимые различия у пациентов с отсутствием и наличием инфекций мочевыводящих путей ($p = 0,001$). При инфекции мочевыводящих путей увеличивается плотность в моче таких таксонов, как *Gamma*proteobacteria, в том числе *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, а также *Bacilli*, *Synergistia*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Acidithiobacillia*, и снижается плотность *Prevotella*, *Clostridioides*, *Brevundimonas*, *Delftia*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus* ($p < 0,05$). **Заключение.** Микробиологическая идентификация, основанная на методе метагеномного секвенирования, позволила определить в моче пациентов с циррозом печени более 1000 видов микроорганизмов, в том числе некультивируемых, и характерный бактериальный паттерн инфекции мочевыводящих путей, что расширяет представления о патогенезе и возможностях диагностики инфекций мочевых путей и создает предпосылки для обоснования направлений модуляции микробиоты и персонализации лечения пациентов.

Ключевые слова: уробиота, метагеномное секвенирование, инфекции мочевыводящих путей, цирроз печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта «Изучить особенности микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценить ее значение в развитии связанных с ними заболеваний» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (№ госрегистрации 20220463 от 07.04.2022).

Автор для переписки. Малаева Е.Г., e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Для цитирования. Малаева Е.Г., Стома И.О., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Ковалев А.А. Уробиота и инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):148–157. doi: 10.18699/SSMJ20250116

Urobiota and urinary tract infections in liver cirrhosis

E.G. Malaeva, I.O. Stoma, E.V. Voropaev, O.V. Osipkina, A.A. Kovalev

Gomel State Medical University
Republic of Belarus, 246050, Gomel, Lange st., 5

Abstract

The urobiome is being actively studied, diagnostics are being improved and new markers of inflammatory diseases of the urinary tract are being searched for, despite the fact that most microorganisms are unidentified and their functions remain not fully understood. The aim of the study was to study the composition of the urinary tract microbiota (urobiota) in patients with liver cirrhosis, depending on the presence of urinary tract infection. **Material and methods.** A prospective cohort single-center study was conducted on 48 patients with liver cirrhosis (30 men, 18 women), who, in addition to standard studies, underwent metagenomic sequencing of urine and feces. The average age of the examined patients was 50.5 years, there were 16 and 32 patients with and without urinary tract infection, respectively. High-performance sequencing was performed using the MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. Data analysis was performed using the Kraken2 algorithm. The significance level of α is assumed to be 0.05. The study is registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213). **The results and their discussion.** The dominant phylotypes of the urobiota in patients with liver cirrhosis are *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, among which *Proteobacteria* predominate (more than 50 %). The beta diversity of the urinary tract microbiota has significant differences in patients without or with urinary tract infection ($p = 0.001$). Urinary tract infection increases the density of such taxa in urine as *Gammaproteobacteria*, including *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, as well as *Bacilli*, *Synergistia*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Acidithiobacillia* and decreases the density of *Prevotella*, *Clostridioides*, *Brevundimonas*, *Delftia*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus* ($p < 0.05$). **Conclusions.** Microbiological identification based on the method of metagenomic sequencing made it possible to identify more than 1,000 types of microorganisms in the urine of patients with liver cirrhosis, including uncultivated ones, and a characteristic bacterial pattern of urinary tract infection, which expands the understanding of the pathogenesis and diagnostic possibilities of urinary tract infections and creates prerequisites for substantiating the directions of microbiota modulation and personalization of patient treatment.

Key words: urobiota, metagenomic sequencing, urinary tract infections, liver cirrhosis.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted within the framework of the project «To study the features of the microbiota of various biotopes of the human body in normal and pathological conditions, to assess its importance in the development of related diseases» the state program of scientific research «Translational Medicine», subprogram 4.2 «Fundamental aspects of medical science» (No. state registration 20220463 dated 04/07/2022).

Correspondence author: Malaeva E.G., e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Citation. Malaeva E.G., Stoma I.O., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A. Urobiota and urinary tract infections in liver cirrhosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):148–157. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250116

Введение

В последние годы активно развивается направление метагеномного секвенирования мочи с целью совершенствования диагностики не только урологических заболеваний, в частности инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [1–4], но и других, например, для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний [5] ввиду доступности и информативности биологического материала для исследования.

Посев мочи на питательные среды по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики инфекций в урологии, поскольку он позволяет идентифицировать быстрорастущие, аэробные уропатогены с хорошей диагностической точностью. Однако, как и прежде, обычные культуральные методы микробиологии не позволяют выявлять атипичные медленно растущие, анаэробные и требовательные в плане питательных сред патогены. В то же время достижения

в технологии секвенирования микробной 16S рРНК позволили обнаружить наличие богатой и разнообразной микробиоты мочевых путей [6]. Новые знания привели к пересмотру существующих подходов к этиопатогенезу, диагностике, лечению заболеваний урогенитального тракта [7, 8].

Данные культуральных методов и высокопроизводительного секвенирования мочи имеют разную диагностическую ценность. В работе М. Серпнја et al. показано, что при исследовании мочи пациентов с циститом культуральным методом установлено преобладание одного вида микроорганизмов: у 26 % – *Proteus mirabilis*, у 21 % – *Klebsiella* spp., у 16 % – *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, у 10,5 % – *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. При метагеномном секвенировании мочи этих пациентов выявлено 15 флотипов (более 99 % – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*) и 123 рода бактерий, не все из которых являлись идентифицированными [9]. Семейство Enterobacteriaceae, представители ко-

торого играют значимую роль в развитии ИМВП, определяется с помощью метагеномного секвенирования, его данные значительно дополняют информацию культуральных методов.

ИМВП классически ассоциируется с *E. coli* (80 % случаев), но другие комменсальные представители кишечной микробиоты, такие как *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Aerococcus*, могут быть вовлечены в ее развитие. Предполагается, что существует корреляция между увеличением численности этих родов в кишечнике и более высокой распространенностью ИМВП [10]. Стало понятно, что *E. coli* является представителем комменсальной микробиоты мочи и определяется в том числе у здоровых лиц, и некоторые другие факторы могут определять ее участие в развитии симптомов мочевыводящих путей. Известно, что *E. coli* обладает большей патогенностью при полимикробных инфекциях, главным образом когда она выделяется вместе с *Enterococcus*. *E. faecalis* может модулировать свою местную среду посредством излучения сигналов, способствующих росту других коинфицирующих организмов. В частности, она стимулирует рост и выживание биопленки *E. coli* за счет секреции L-орнитина, используемого *E. coli* для синтеза энтеробактериального сидерофора в условиях ограничения железа [11].

С внедрением метагеномного секвенирования стало известно, что ИМВП может иметь полимикробное происхождение, связанное с определенными бактериями, такими как *Actinobaculum schaalii* и *Aerococcus urinae*, которые не выявляются стандартными культуральными методами. В моче людей с симптомами мочевыводящих путей выявлены различные виды грибов, такие как *Clavispora lusitaniae*, *Lodderomyces elongisporus*, *Meyerozyma guilliermondii* и *Malassezia globosa*, а также виды, принадлежащие к роду *Candida* (*C. albicans*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* и др.) [12]. Архейный метаноген *Methanobrevibacter smithii* обнаружен вместе с энтеробактериями в образцах мочи пациентов, страдающих ИМВП [13]. Ранее метаногены были идентифицированы как часть микробиоты кишечника, полости рта и кожи. Они синтезируют метан в качестве побочного продукта в анаэробных условиях, будучи способными использовать его для метилирования других молекул, таких как тяжелые металлы, и таким образом производят токсичные для клеток человека и бактерий метаболиты. Однако их роль как патогенов еще не до конца установлена.

Бактериальные инфекции, в том числе ИМВП, являются распространенным осложнением при циррозе печени (ЦП) и ассоциированы с неблаго-

приятным прогнозом [14]. ИМВП повышают риск 90-дневной смертности при декомпенсированном ЦП более чем в 2 раза [15]. При ЦП наблюдается иммуносупрессия, в связи с чем и характер уропатогенов, и течение инфекций может быть атипичным. Кроме того, пациенты с ЦП имеют когнитивные нарушения ввиду печеночной энцефалопатии и не всегда могут конкретизировать жалобы и симптомы. Поэтому внедрение новых маркеров и методов диагностики и дифференциальной диагностики ИМВП принципиально важно для больных ЦП, так как своевременное лечение может улучшить их выживаемость и прогноз заболевания.

В связи с появлением новых знаний об уробиоме и роли комменсальных бактерий в поддержании здоровья человека изменились подходы к лечению урологических заболеваний, в том числе ИМВП и бессимптомной бактериурии, которая представляет собой фракцию микробиоты, в норме заселяющую мочевые пути и выполняющую протективную роль. Показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП [6].

Уробиом представляет собой динамичный орган, и некоторые установленные факторы, такие как pH, содержание кислорода, доступность питательных веществ, влияют на ее состав. Изучаются базовые характеристики уробиома – качественный и количественный состав, разнообразие микроорганизмов, доминантные виды, ядро микробиоты, метаболиты. Большинство исследований уробиома здоровых людей установило наличие бактерий типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, родов *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [16]. Однако до настоящего времени не идентифицировано ядро уробиоты ввиду большого разнообразия микроорганизмов. Изучение уробиома в норме и при патологических состояниях продолжается аналогично энтеротипам гастроинтестинального микробиома, и выделяют уротипы, в которых преобладает определенный бактериальный род.

Важное значение имеет взаимосвязь микробиоты урогенитального тракта и кишечника. Многие уропатогены являются частью кишечной микробиоты. Снижение частоты рецидивирующих ИМВП после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты [12, 17], что открывает перспективные направления лечения заболеваний урогенитального тракта с помощью модификации кишечной микробиоты [18, 19]. Цель исследования – изучить композици-

онный состав микробиоты мочевыводящих путей (уробиоты) у пациентов с циррозом печени в зависимости от наличия инфекции мочевыводящих путей.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 48 пациентов, находящихся на стационарном лечении в городском отделении гастроэнтерологии с диагнозом «Цирроз печени». Средний возраст пациентов составил 50,5 года, из них мужчин – 30, женщин – 18, без ИМВП – 16, с ИМВП – 32. Значимых различий по полу и возрасту у пациентов с отсутствием и наличием ИМВП не установлено (группа пациентов без ИМВП: средний возраст 51,3 года, мужчин – 11, женщин – 5; группа пациентов с ИМВП: средний возраст 50,2 года, мужчин – 19, женщин – 13 ($p > 0,05$)). В дополнение к основным методам исследования проведено неоднократное микробиологическое исследование мочи, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов мочи и кала. За один месяц до исследования пациенты не принимали антибактериальные лекарственные средства, у них отсутствовали онкологические, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 30.09.2021). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена *16S rRNA*. Результаты 16S-секвенирования в виде файлов с набором биологических последовательностей и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Качество прочтений проверяли с помощью программного обеспечения FastQC. Последовательности праймеров и низкокачественные фрагменты прочтений удаляли с помощью программного обеспечения *preprocess 16S* и *Trimmomatic* соответственно. Назначение таксономических уровней и количественную оценку состава микробиома выполняли с помощью программы *Kraken 2* (база данных *Kraken Standard*).

Статистическую обработку данных проводили 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). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Различия между сравниваемыми группами по таксономическому составу анализировали с применением нескольких методов, каждый из которых учитывает те или иные особенности данных микробиома: тест Манна – Уитни (с предварительным преобразованием количественных данных методом CLR-преобразования (Centered log ratio transform)), модель на основе отрицательного биномиального распределения (*DESeq2*), модель композиционного анализа состава микробиома с коррекцией смещения (*ANCOM-BC*). Различия между группами по пропорциональному составу микробиома анализировали с помощью полиномиального моделирования Дирихле (*Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison*). Вероятность ошибки первого рода в многомерных моделях корректировали методом Бенжамина – Хогберга. По значениям индексов разнообразия группы сравнивали с применением теста Манна – Уитни. Для анализа бета-разнообразия применяли методы ординации (метод главных координат *PCoA* и метод непараметрического многомерного шкалирования *NMDS*). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея – Кертиса. Значимость различий между группами по таксономическому составу анализировали на основе матрицы расстояний с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (*PERMANOVA*). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ЦП установлены различия бета-разнообразия уробиоты в зависимости от наличия ИМВП ($p = 0,001$) (рис. 1). Для определения таксонов, по которым могут быть различия у пациентов с отсутствием и наличием ИМВП, проведено сравнение уробиоты указанных групп на уровне филотипа, класса, рода. Доминирующими филотипами уробиоты у пациентов с ЦП, как и в общей популяции [19], являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*. По результатам исследования установлено, что насыщенность уробиоты таксоном *Proteobacteria* значимо выше при ИМВП, чем в ее отсутствие ($p = 0,028$) (рис. 2). Другие доминирующие таксоны, такие как *Firmicutes*, *Actinobacteria*,

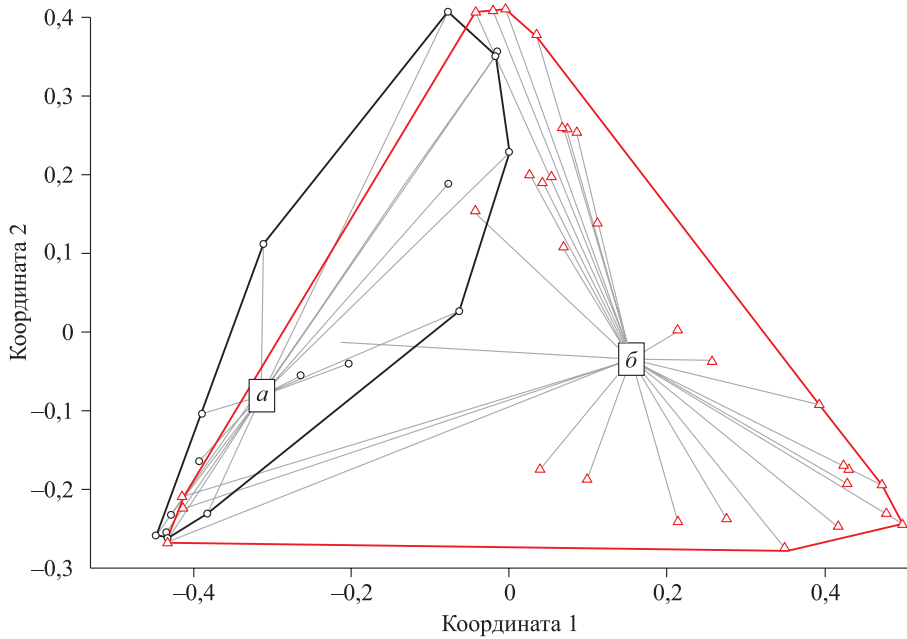


Рис. 1. Бета-разнообразие уробиоты у пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б) (анализ главных координат)
Fig. 1. Beta diversity of urobiota in patients without (a) and with urinary tract infections (б) (principal coordinate analysis)

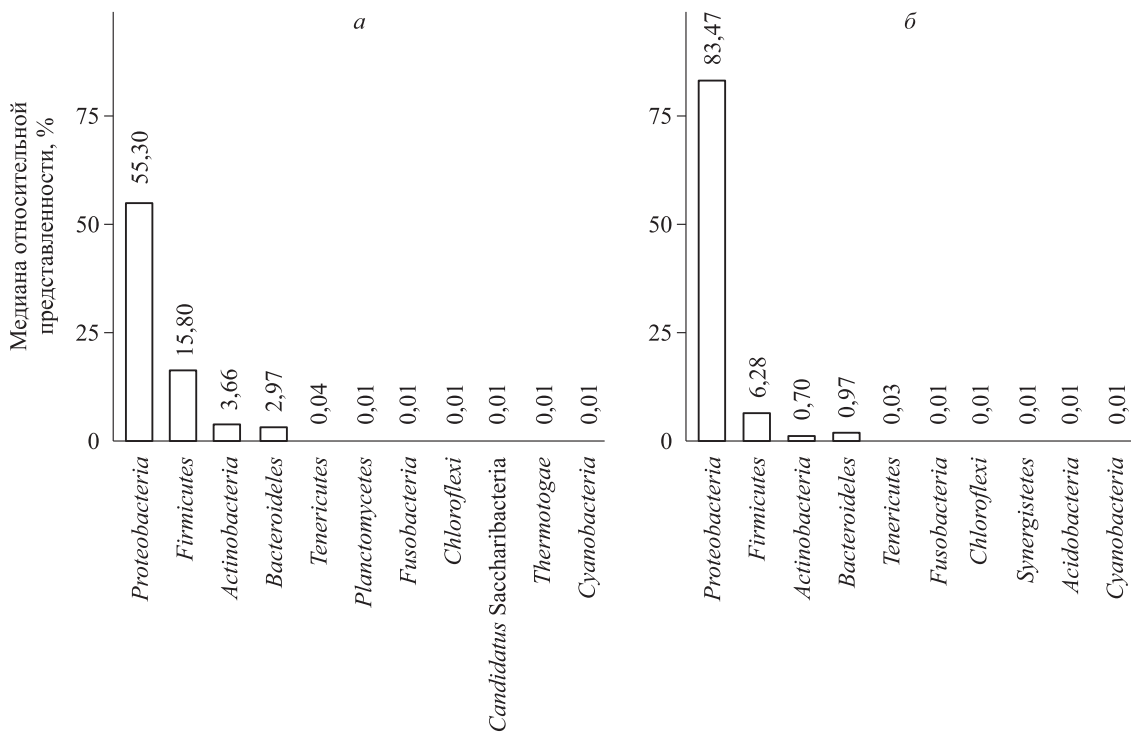


Рис. 2. Медианные значения относительной представленности таксонов на уровне филоטיפа в группах пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б); приведены таксоны, для которых медиана больше 0,005 %
Fig. 2. Diagram of median values of relative representation of phylotype taxa in patients without (a) and with urinary tract infections (б); taxa are given for which the median is greater than 0.005%

Bacteroidetes, преобладают у пациентов без ИМВП, однако в рамках данного проекта эти различия не имели статистического подтверждения.

В составе типа *Proteobacteria* следует отметить семейство *Enterobacteriaceae* (класс *Gamma*proteobacteria), в котором находятся многие возбудители инфекционных осложнений, а именно *E. coli* и *Klebsiella* spp. Они обычно регистрируются в микробиоме в малом количестве, но имеют потенциал для чрезмерного роста и доминирования при некоторых заболеваниях, в частности при ИМВП. У наших пациентов определены значимые различия минорных компонентов микробиоты мочевых путей: при наличии ИМВП преобладали таксоны *Candidatus Cloacimonetes*, *Synergistes*, *Cyanobacteria*, *Chlamydiae*, *Tenericutes*, *Chloroflexi*, *Acidobacteria*, при отсутствии ИМВП – *Fusobacteria* (рис. 3).

На уровне класса показано существенное преобладание таксона *Gamma*proteobacteria, который относится к флотипу *Proteobacteria*, при ИМВП (Me в отсутствие и в присутствии ИМВП 28,96 и 50,55 % соответственно, $p = 0,0001$). Кроме того, насыщенность уробиоты классами бактерий *Bacilli*, *Synergistia*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilon*proteobacteria, *Acidithiobacillia* выше при ИМВП, а

Alphaproteobacteria и *Betaproteobacteria* – в ее отсутствие ($p < 0,05$) (рис. 4).

Известно, что у пациентов с ЦП *Proteobacteria* синтезируют эндотоксин – липополисахарид, а таксоны *Proteobacteria* и *Bacilli*, которые относятся к факультативным анаэробам, вовлечены в процессы бактериальной транслокации и связаны с развитием вторичных инфекций [20]. Насыщенность микробиоты мочевых путей классическими уропатогенами, такими как *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, которые относятся к классу *Gamma*proteobacteria и флотипу *Proteobacteria*, больше при ИМВП ($p < 0,05$) (рис. 5).

В то же время у пациентов без ИМВП преобладает таксон *Prevotella* (Me при отсутствии и наличии ИМВП 2,52 и 0,17 % соответственно, $p = 0,02$), некоторые представители которого могут обладать протективным эффектом в отношении развития инфекции. Следует отметить, что и другие таксоны преобладают у пациентов без ИМВП, такие как *Delftia* (Me при отсутствии и наличии ИМВП 8,76 и 0,78 % соответственно, $p < 0,05$), *Clostridioides* ($p < 0,05$), *Brevundimonas* (1,12 и 0,06 % соответственно, $p < 0,05$), *Stenotrophomonas* (17,23 и 0,38 % соответственно, $p = 0,0086$), *Streptococcus* (1,04 и

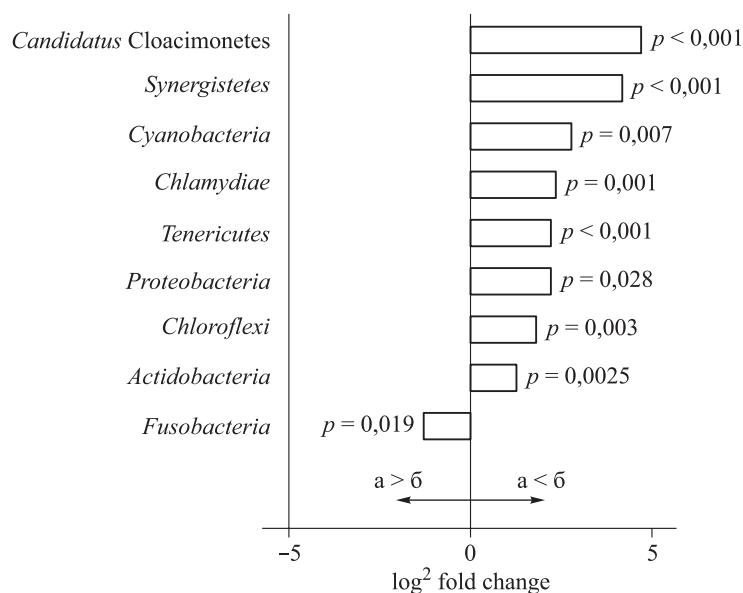


Рис. 3. Анализ отношения представленности таксонов на уровне флотипа в группах пациентов без ИМВП (а) и с ИМВП (б). Метод DESeq2. log₂ fold change – значение размера эффекта изменения встречаемости таксона, выраженное в виде двоичного логарифма; приведены таксоны, для которых величина log₂ fold change превышает 0,1, $p < 0,05$, скорректированная величина $p < 0,15$

Fig. 3. Analysis of the representation ratio of phylotype taxa in patients without (a) and with urinary tract infections (б). DESeq2 method. log₂ fold change is the effect size of the change in taxon occurrence, expressed as a binary logarithm; taxa are shown for which the log₂ fold change value exceeds 0.1, $p < 0.05$, p adjusted value < 0.15

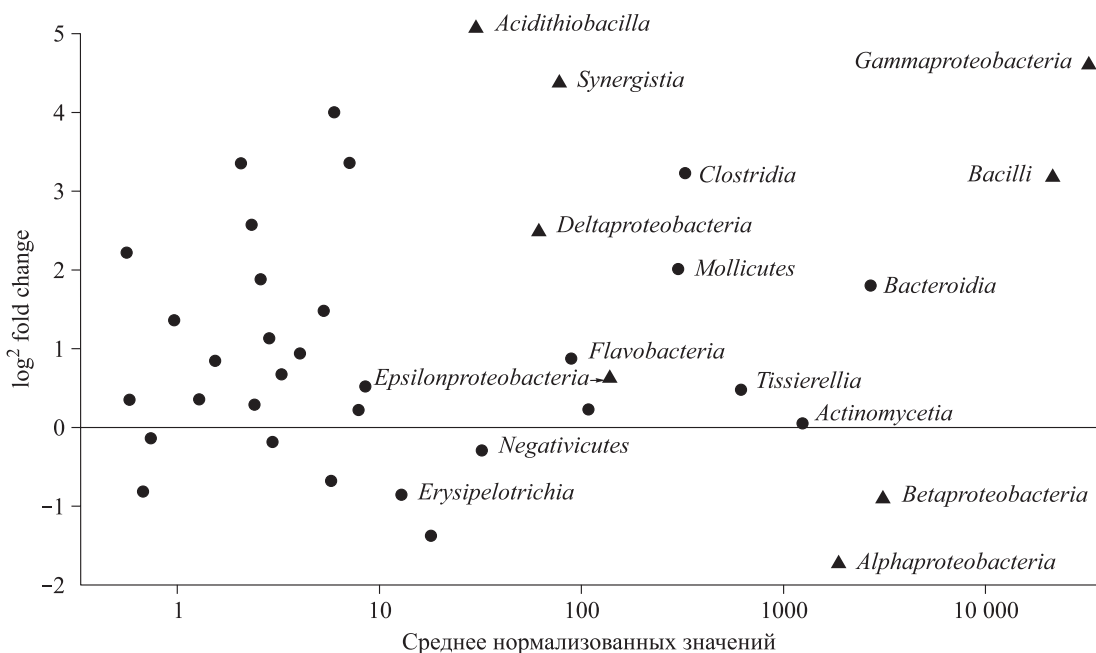


Рис. 4. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне класса в группах пациентов без ИМВП (ниже линии) и с ИМВП (выше линии). Метод DESeq2. Треугольниками обозначены таксоны, для которых величина \log_2 fold change превышает 0,5, $p < 0,05$, базовое среднее > 20

Fig. 4. Analysis of the differential representation of class taxa in patients without UTI (below the line) and with UTI (above the line). The DESeq2 method. Triangles indicate taxa for which the \log_2 fold change value exceeds 0.5, $p < 0.05$, base mean > 20

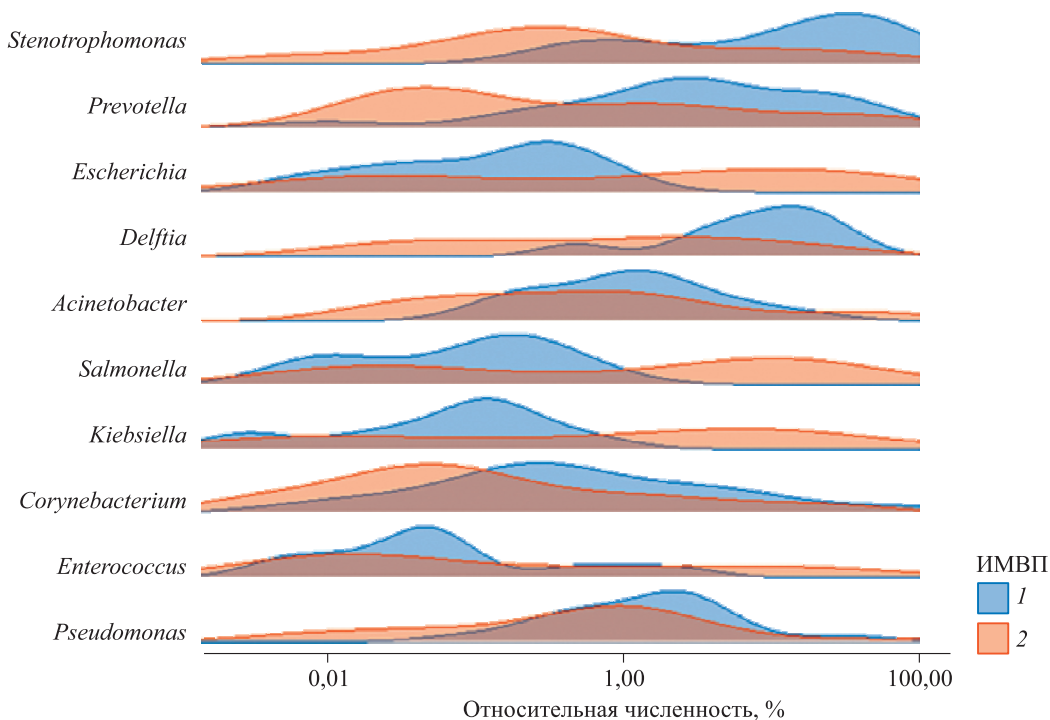


Рис. 5. График ядерной плотности распределения таксонов на уровне рода в группах пациентов без ИМВП (1) и с ИМВП (2)

Fig. 5. Graph of the nuclear density of the distribution of genus taxa in patients without UTI (1) and with UTI (2)

0,18 % соответственно, $p < 0,05$). В исследовании выявлены значимые различия по 294 таксонам, функции не всех из них идентифицированы и продолжают изучаться.

Микробиота мочевых путей и кишечника сопоставима по количеству таксонов (на уровне филотипа – 34 и 34, рода – 846 и 816, вида – 1329 и 1183 соответственно) (рис. 6). Важное значение имеет определение взаимосвязи микробиоты двух биотопов – кишечника и мочевых путей. В данном исследовании показано, что общность микробиоты этих двух локусов регистрируется в 94,1 % случаев на уровне филотипа, в 73,1 % – на уровне рода и в 66,6 % – на уровне вида. Наши данные соответствуют исследованиям G. Dubourg et al., которые установили, что 64 % видов

бактерий в образцах мочи с использованием методов секвенирования гена *16S rPHK* совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника [21, 22] и подтверждают гипотезу взаимосвязи «микробиота кишечника – мочевые пути» [23, 24].

Заключение

У пациентов с ЦП наблюдается уникальный композиционный состав уробиоты, более 50 % которого представлен таксоном *Proteobacteria*, непосредственно принимающим участие в процессах бактериальной транслокации и развитии инфекций, в том числе ИМВП. Микробный пейзаж мочевых путей у пациентов с ЦП и

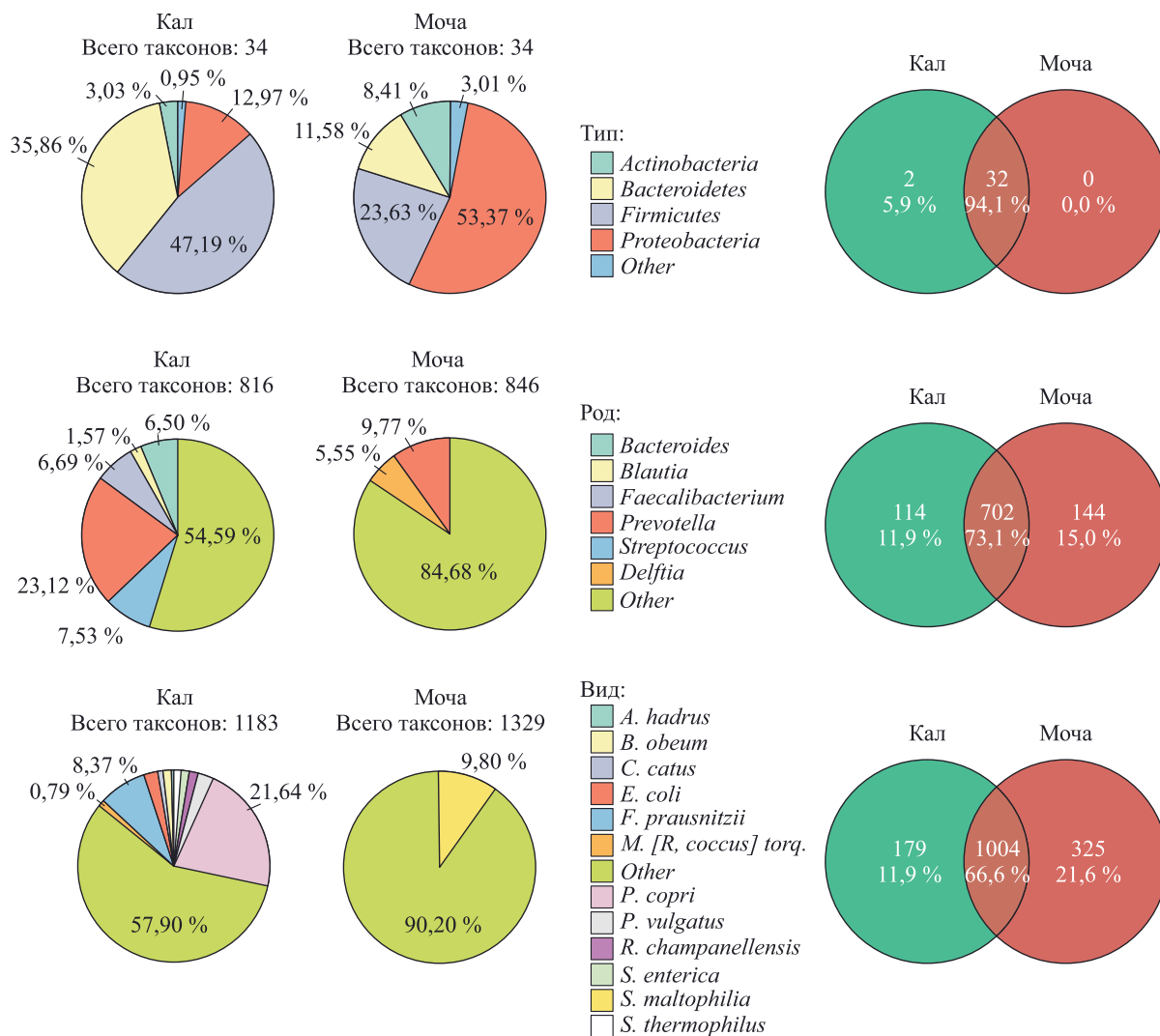


Рис. 6. Диаграммы относительной представленности таксонов кишечника и мочевых путей при циррозе печени (слева) и диаграммы Венна (справа)

Fig. 6. Diagrams of the relative representation of intestinal and urinary tract taxa in liver cirrhosis (left) and Venn diagrams (right)

ИМВП имеет отличительные особенности (всего установлено значимых различий по 294 таксонам), связанные с увеличением насыщенности *Gammaproteobacteria*, в том числе *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, а также *Bacilli*, *Synergistia*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Acidithiobacillia*, и снижением количества *Prevotella*, *Clostridioides*, *Brevundimonas*, *Delftia*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, что подтверждается различием бета-разнообразия микробиоты мочевых путей в зависимости от наличия ИМВП ($p = 0,001$). Научное и практическое значение имеет идентификация 1329 видов бактерий мочевых путей при ЦП, 66,6 % которых аналогичны микробиоте кишечника (на уровне рода – 73,1 %, филотипа – 94,1 %), что является обоснованием потенциальной эффективности модификации микробиоты кишечника для профилактики и контроля течения ИМВП.

Список литературы / References

1. Almas S., Carpenter R.E., Rowan C., Tamrakar V.K., Bishop J., Sharma R. Advantage of precision metagenomics for urinary tract infection diagnostics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:1221289. doi: 10.3389/fcimb.2023.1221289
2. Kim D.S., Lee J.W. Urinary tract infection and microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1921. doi: 10.3390/diagnostics13111921
3. Gupta K. Urinary tract infection challenges: beyond the basics. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2024;38(2):229–394. doi: 10.1016/S0891-5520(24)00017-5
4. Zheng H., Wang C., Yu X., Zheng W., An Y., Zhang J., Zhang Y., Wang G., Qi M., Lin H., Wang F. The role of metabolomics and microbiology in urinary tract infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3134. doi: 10.3390/ijms25063134
5. Pierre J.F., Akbilgic O., Smallwood H., Cao X., Fitzpatrick E.A., Pena S., Furmanek S.P., Ramirez J.A., Jonsson C.B. Discovery and predictive modeling of urine microbiome, metabolite and cytokine biomarkers in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Sci. Rep.* 2020;10(1):13418. doi: 10.1038/s41598-020-70461-9
6. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Пробл. здоровья и экол.* 2021;18(3):5–14. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues.* 2021;18(3):5–14. [In Russian]. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
7. Brubaker L., Wolfe A.J. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann. Transl. Med.* 2017;5(2):34. doi: 10.21037/atm.2016.11.62
8. Engel D.R., Wagenlehner F.M.E., Shevchuk O. Scientific advances in understanding the pathogenesis, diagnosis, and prevention of urinary tract infection in the past 10 years. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2024;38(2):229–240. doi: 10.1016/j.idc.2024.03.002
9. Cepnja M., Oros D., Melvan E., Svetlicic E., Skrlin J., Barisic K., Starcevic L., Zucko J., Starcevic A. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:643638. doi: 10.3389/fcimb.2021.643638
10. Magruder M., Sholi A.N., Gong C., Zhang L., Edusei E., Huang J., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Crawford C., ... Lee J.R. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w
11. Keogh D., Tay W.H., Ho Y.Y., Dale J.L., Chen S., Umashankar S., Williams R.B.H., Chen S.L., Dunny G.M., Kline K.A. Enterococcal metabolite cues facilitate interspecies niche modulation and polymicrobial infection. *Cell Host Microbe.* 2016;20(4):493–503. doi: 10.1016/j.chom.2016.09.004
12. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., Gutiérrez-Fernández J., Garcia-Salcedo J.A. Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002
13. Grine G., Lotte R., Chirio D., Chevalier A., Raoult D., Drancourt M., Ruimy R. Co-culture of *Methanobrevibacter smithii* with *Enterobacteria* during urinary infection. *EBioMedicine.* 2019;43:333–337. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.037
14. Lingiah V.A., Pysropoulos N.T. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021;9(1):32–39. doi: 10.14218/JCTH.2020.00076
15. Reuken P.A., Stallmach A., Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis – relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013;33(2):220–230. doi: 10.1111/liv.12029
16. Neugent M.L., Hulyalkar N.V., Nguyen V.H., Zimmer P.E., de Nisco N.J. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio.* 2020;11(2):e00218–e00220. doi: 10.1128/mBio.00218-20
17. Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., Walker R.C., Razonable R.R., Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(10):1745–1747. doi: 10.1093/cid/cix618
18. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома. *Арх. внутр. мед.* 2022;12(5):341–351. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351
Malaeva E.G., Stoma I.O. Possibilities and prospects of modification of the intestinal microbiome.

Arkiv vnutrnney meditsiny = Archive of Internal Medicine. 2022;12(5):341–351. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351

19. Jirillo E., Palmirota R., Colella M., Santacroce L. A bird's-eye view of the pathophysiologic role of the human urobiota in health and disease: can we modulate it? *Pathophysiology*. 2024;31(1):52–67. doi: 10.3390/pathophysiology31010005

20. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., Poluektova E., Shirokova E., Ivashkin K. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World. J. Hepatol*. 2021;13(5):557–570. doi: 10.4254/wjh.v13.i5.557

21. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., Godefroy R., Corthier A., Yacouba A., Diakite A., Cornu F., Cresci M., Brahimi S., ... Raoult D. deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut. *Front. Microbiol*. 2020;11:513305. doi: 10.3389/fmicb.2020.513305

22. Gaston J.R., Johnson A.O., Bair K.L., White A.N., Armbruster C.E. Polymicrobial interactions in the urinary tract: is the enemy of my enemy my friend? *Infect. Immun*. 2021:IAI.00652-20. doi: 10.1128/IAI.00652-20

23. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А., Ляпунова Т.В. Коррекция дисбиоза кишечника у пациентов с инфекцией мочевых путей (обзор). *Фармакология & фармакотерапия*. 2022;3:24–27. doi: 10.46393/27132129_2022_3_24

Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A., Lyapunova T.V. Correction of gut microbiota in urinary tract infection (a review). *Farmakologiya & farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(3):24–27. [In Russian]. doi: 10.46393/27132129_2022_3_24

24. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(7–8):100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108

Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A. Pathogenetic role and possibilities for correction of gut microbiota disorders in urinary tract infections. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(7–8):100–108. [In Russian]. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108

Сведения об авторах:

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1051-0787, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Стома Игорь Олегович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0483-7329, e-mail: rector@gsmu.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9435-6109, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Осипкина Ольга Викторовна, ORCID: 0000-0002-1931-4224, e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич, ORCID: 0000-0001-9148-487X, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Information about the author:

Ekaterina G. Malaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1051-0787, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Igor O. Stoma, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0483-7329, e-mail: rector@gsmu.by

Evgeny V. Voropaev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9435-6109, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Olga V. Osipkina, ORCID: 0000-0002-1931-4224, e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Alexey A. Kovalev, ORCID: 0000-0001-9148-487X, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Поступила в редакцию 24.06.2024

После доработки 25.09.2024

После повторной доработки 27.11.2024

Принята к публикации 27.11.2024

Received 24.06.2024

Revision received 25.09.2024

Second revision received 27.11.2024

Accepted 27.11.2024