

РОЛЬ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Г. Г. Громова, Л. Н. Верижникова, В. А. Карпин

Цель – определить этиологическую роль дисбактериоза кишечника в возникновении бактериурии у детей. **Материал и методы.** Были обследованы дети в возрасте от 1 года до 15 лет с декомпенсированным дисбактериозом кишечника. Проведено исследование мочи на бактериурию и кала на дисбактериоз. У выделенных из мочевого тракта и кишечника энтеробактерий изучали антилизоцимную активность, способность к инактивации бактерицидного компонента препарата человеческого лейкоцитарного интерферона, антикомплементарную активность. Копро- и уроизоляты сопоставлены по биологическим свойствам. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что дисбактериоз кишечника является фактором, определяющим развитие инфекции органов мочевой системы. Копро- и уроизоляты кишечной палочки, выделенные из мочевого тракта и кишечника, обладали одинаковым набором биологических свойств.

Ключевые слова: дисбактериоз кишечника, инфекция мочевой системы, антилизоцимная активность, антиинтерфероновая активность, антикомплементарная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит относится к эндогенной инфекции, источником которой в большинстве случаев является кишечник [1–2]. Подтверждением транслокации энтеробактерий из кишечника в мочевые пути является идентичность уро- и копрофлоры у больных пиелонефритом по видовым, генетическим и биологическим свойствам. В период обострения пиелонефрита из мочи и кала выделяются кишечные палочки идентичные по О-, К- и Н- антигенам, наличию Р-фимбрий [2]. Выделение из мочи так называемых энтеропатогенных кишечных палочек в 13,9 % случаев также подтверждает транслокацию их из кишечника.

Процесс транслокации аутофлоры из кишечника в мочевые пути всегда сопровождался дисбактериозом кишечника [2–3]. В экспериментальных моделях установлены причины, приводящие к смене микроорганизмами своих эконих [2–5].

Ранее проведенные исследования показали, что у детей, больных пиелонефритом и состоящих в груп-

пах риска по его развитию, в структуре дисбактериоза кишечника преобладали более существенные сдвиги (дисбактериоз II и III степени), чем у здоровых детей. У этих детей чаще ($p < 0,05$) регистрировалось угнетение бифидобактерий, повышение титра атипичных кишечных палочек и условно патогенных энтеробактерий [2, 6]. В целом наблюдалась устойчивая тенденция к ухудшению вышеперечисленных параметров микробиоценоза кишечника в группах риска по развитию пиелонефрита, ремиссии и обострению пиелонефрита. Наиболее глубокие нарушения кишечной микрофлоры выявлялись в активной стадии пиелонефрита [7].

Сопоставление степени дисбиоза кишечника и частоты встречаемости бактериурии у детей с нефропатией выявило достоверную положительную связь. Сила взаимного влияния названных признаков по методу Плехинского оказалась равной 56,4 % (коэффициент регрессии – 15,46 %). Иными словами, риск возникновения бактериурии в указанных группах зависит от степени дисбакте-

ROLE OF INTESTINAL DYSBIOSIS IN OCCURRENCE OF URINARY TRACT INFECTION

G. G. Gromova, L. N. Verizhnikova, V. A. Karpin

The aim of the study is to determine the etiological role of intestinal dysbiosis in the occurrence of bacteriuria in children. **Material and methods.** The study included children aged from 1 year to 15 years with decompensated intestinal dysbiosis. All patients underwent the examination of urine for bacteriuria and feces for dysbiosis. In isolated Enterobacteriaceae from the urinary tract and intestines the anti-lysozyme activity, the ability of bacteria to inactivate the antibacterial agent of the human leukocyte interferon preparation, and the anticomplementary activity are studied. Copro and uro-isolates are compared according to biological properties. **Results.** Studies have shown that intestinal dysbiosis is a factor determining the development of urinary tract infection in children. Copro and uro-isolates of colon bacillus have the same biological properties.

Keywords: intestinal dysbiosis, urinary tract infection, anti-lysozyme activity, antiinterference activity, anticomplementary activity.

риоза кишечника, увеличение которого на 1 ед. увеличивает частоту встречаемости бактериурии на 15 % [6].

У детей групп риска и больных пиелонефритом выявлена статистически значимая положительная связь частоты эшерихиозной бактериурии с уровнем *E.coli* в кишечнике [2, 5–6]. Однако не совсем ясна роль дисбактериоза кишечника в инициации инфекции мочевой системы у детей.

В исследованиях нами предпринята попытка установить связь дисбактериоза кишечника с возникновением инфекции мочевой системы (ИМС).

Цель – определить этиологическую роль дисбактериоза кишечника в возникновении бактериурии у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были исследованы дети в возрасте от 1 года до 15 лет с декомпенсированными формами дисбактериоза кишечника (ДБК), в том числе с ДБК III степени – 12 детей и с ДБК IV степени – 6 детей (классификация дисбактериоза по И. Б. Куваевой и К. С. Ладодо [8]).

Все дети были госпитализированы в стационар инфекционной больницы с диагнозом «Кишечная инфекция неясной этиологии»; у них ранее никогда не были диагностированы нефропатия и ИМС. Исследование проводилось в первые часы госпитализации до назначения антибактериальной терапии.

Детям было проведено исследование мочи на бактериурию и кала на дисбактериоз.

Степень бактериурии определяли секторным посевом по методике Ю. М. Фельдмана (1973) на кровяной агар и среду Эндо. Посев фекалий в разведениях 101–109 осуществляли на питательные среды в наборе, обеспечивающем изучение аэробной и анаэробной микрофлоры.

Морфологическую идентификацию энтеробактерий проводили с помощью микроскопии мазка, окра-

шенного по Грамму; биохимическую – с использованием оксидазного теста. У выделенных энтеробактерий изучали антилизоцимную активность (АЛА) [9], способность бактерий к инаktivации бактерицидного компонента препарата человеческого лейкоцитарного интерферона – антиинтерфероновую активность (АИА) [10], антикомплемментарную активность (АКА) [11]. У кишечных палочек, выделенных из мочевыводящего тракта и кишечника, определена антибиотикорезистентность (АБР), колициногенность (КГ) и колиноцинотип (КТ). Колициногенность была определена у части пациентов с наличием эшерихий в паре биологических сред [4]. В каждом случае анализировался 1 штамм при случайном отборе 1 колонии с чашки с максимальным разведением первичного посевного материала (фекалии, моча).

На проведение исследования было получено разрешение этического комитета Сургутского университета. В истории стационарного больного имелось письменное согласие пациента или его законного представителя на проведение обследования и лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью Statistica 6,0 с оценкой достоверности с помощью методов непараметрической и параметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 44,4 % обследованных детей регистрировалась бактериурия в додиагностическом титре, которая была представлена монокультурой. Ведущим представителем возбудителя инфекции органов мочевой системы была кишечная палочка (*E.coli*) – 75 %. В остальных случаях регистрировались клебсиелла (*Klebsiella*) и протей (*Proteus*).

Выявлена связь тяжести дисбиотических нарушений с частотой встречаемости бактериурии (рис. 1). Так, при 3-й степени ДБК бактериурия определялась у 25 % детей, при 4-й степени ДБК – у 75 %.

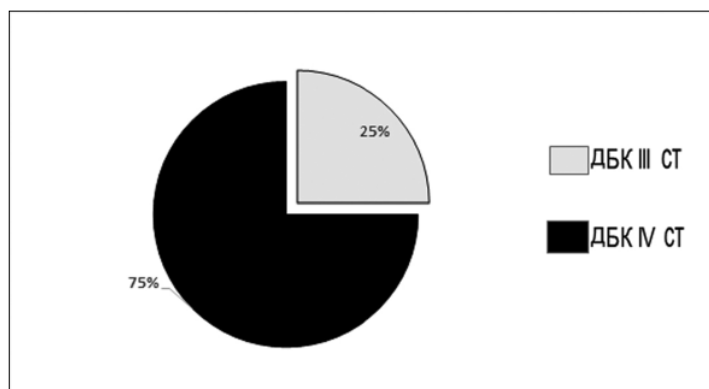


Рис. 1. Связь распространенности бактериурии с выраженностью дисбактериоза кишечника при его декомпенсированных формах

Микрофлора детей обеих групп характеризовалась угнетением бифидобактерий (ББ) у 100 % детей, изменением общего количества *E.coli* у 76,2 %, повышением титра лактозонегативных эшерихий у 31 % и условно-патогенных энтеробактерий (УПЭБ) у 41 % детей.

Изучение признаков, ответственных за факторы естественной резистентности (ФЕР), показало, что АЛА и АКА встречались у 91,6 % *E.coli*, выделенных из кишечника, АИА – у 75 % штаммов *E.coli*. Средний уровень АЛА составил $3,0 \pm 0,4$ МБК, АИА – $1,3 \pm 1,3$ МБК, АКА – $7,4 \pm 1$ МБК.

Исследование персистентных характеристик эшерихиозных урокультур, выделенных у детей с дисбактериозом кишечника, выявило, что АЛА и АКА обладали все штаммы (100 %), АИА – 33,3 %. Средний уровень экспрессии указанных признаков составил: АЛА – $3,0 \pm 0,6$ МБК, АИА – $1,3 \pm 1,3$ МБК, АКА – $9,53 \pm 3,9$ МБК.

Сопоставление ФЕР уро- и копрофлоры, выделенных от детей с дисбактериозом кишечника, показало, что они обладали одинаковым набором и выраженностью персистентных характеристик (рис. 2).

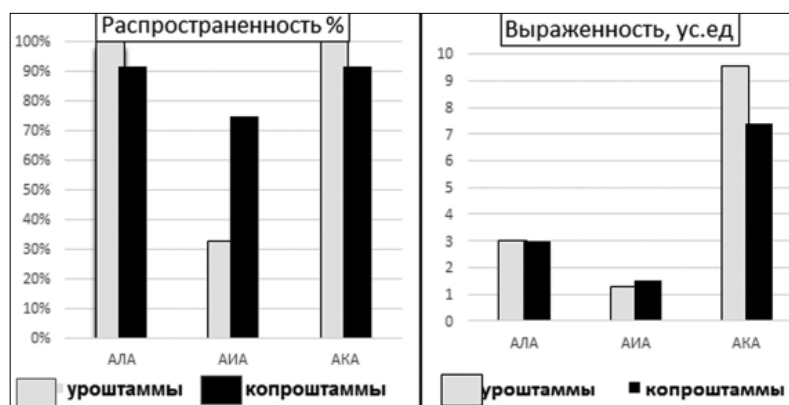


Рис. 2. Распространенность и выраженность персистентных свойств уро- и копроштаммов, выделенных от детей с декомпенсированными формами дисбактериоза кишечника

Полирезистентностью к антибиотикам (ампициллин, карбенициллин, полимиксин, левомецетин, гентамицин, цефалексин) обладали 91,6 % копрокультур и 83,3 % уроштаммов. Способностью продуцировать колицины обладали 16,6 % копро- и 8,3 % уроштаммов эшерихий ($p > 0,05$). Чувствительность к колицинам коллекции Фредерика определена

у 75 % копро- и у 83,3 % уроштаммов.

Попарное сопоставление эшерихий, выделенных из различных экониш (мочевой тракт, кишечник), по отдельным признакам и их совокупности, установило идентичность 41,3 % от числа изученных штаммов. В связи с тем, что выбор штаммов был случайным, процент совпадения возможно считать высоким (рис. 3).

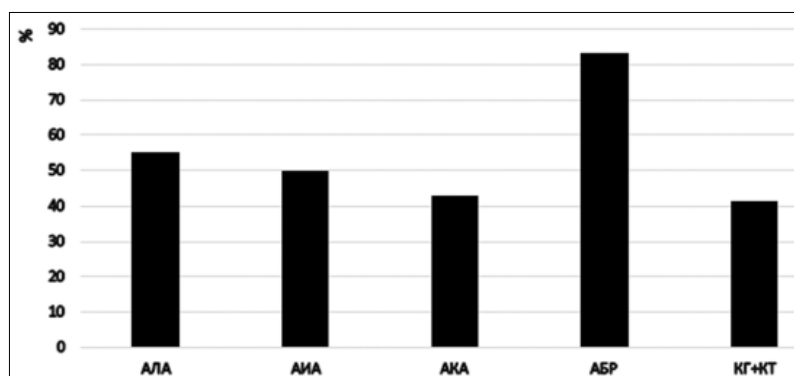


Рис. 3. Частота совпадений уро- и копроштаммов E.coli по выраженности биологических свойств:

АЛА – антилизотическая активность, АИА – антиинтерфероновая активность, АКА – антикомплемментарная активность, АБР – антибиотикорезистентность, КТ+КТ – колициногенность + колициноциты

Расшифрованные раннее механизмы микробной транслокации из просвета кишечника в системный кровоток свидетельствуют о широком распространении этого феномена. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о предпосылках транслокации бактерий из кишечника в кровоток, регионарные лимфоузлы и лимфу [3, 5, 12].

Проведенное исследование выявило схожесть эшерихий, выделенных из различных экониш, по совокупности биологических характеристик, что может свидетельствовать о генетической идентичности бактерий.

Результаты проведенного исследования показали, что выраженные дисбиотические нарушения микрофлоры в кишечнике могут явиться причиной инфицирования органов мочевой системы. Поэтому детей

с дисбактериозом кишечника следует относить к группе риска по развитию ИМС.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что дисбактериоз кишечника является фактором, контролирующим частоту бактериурии у детей.
2. Видовая структура уробактерий представлена доминирующей энтеробактериальной флорой кишечника.
3. Энтеробактерии, выделенные из кишечника и мочевого тракта у детей с дисбактериозом, обладали одинаковым набором биологических свойств.
4. Дисбактериоз кишечника в определенных случаях может явиться этиологическим фактором риска инфекции мочевых путей у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина И. Н., Дорофейчук В. Г. Дисбактериозы. М.: Медицина, 1976. 189 с.
2. Бондаренко В. М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной

REFERENCES

1. Blokhina I. N., Dorofeychuk V. G. Disbakteriozy. Moscow: Meditsina, 1976. 189 p. (In Russian).
2. Bondarenko V. M. Mechanisms of a Translocation of Bacterial Autoflora in Development of Endogenous

- инфекции // Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН (электрон. журн.). 2013. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru> (дата обращения: 25.01.2019).
3. Berg R. D. Bacterial Translocation from the Gastrointestinal Tract // *Medicine Aspect of Microbial Ecology*. 1993–1994. Vol. 7–8. P. 53–69.
 4. Бухарин О. В., Перунова Н. Б., Иванова Е. В. Взаимодействие *bifidobacterium bifidum* с представителями нормальной микрофлоры в микросимбиозе кишечника человека // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. № 4. С. 51–56.
 5. Giovanni B., Feinle-Bisset C., Ghoshal U. et. al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, No. 6. P. 1305–1318.
 6. Громова Г. Г., Верижникова Л. Н. Сопряженность изменений параметров микробиоценоза кишечника и мочевого тракта при инфекции мочевой системы у детей // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2014. № 1. С. 16–20.
 7. Вялкова А. А., Гриценко В. А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 1. С. 99–108.
 8. Куваева И. Б., Ладодо У. С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М., 1991. 240 с.
 9. Бухарин О. В., Усвятцов Б. Я., Малышкин А. П., Немцева Н. В. Метод определения антилизотимной активности микроорганизмов // *Журн. микробиол.* 1984. № 2. С. 27–29.
 10. Бухарин О. В., Соколов В. Ю. Способ определения «антиинтерфероновой» активности микроорганизмов. Авторское свидетельство об открытии № 156491. 1990.
 11. Брудастов Ю. А. Выживание бактерий при взаимодействии с эффекторными механизмами защиты хозяина : дис. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2004. 310 с.
 12. Бухарин О. В., Гриценко В. А., Вялкова А. А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита // *Нефрология и диализ*. 2001. Т. 3, № 4. С. 469–475.
 13. Infections // *Biulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (electronic journal)*. 2013. No. 3. P. 1–21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/mechanizmy-translokatsii-bakterialnoy-autoflory-v-razvitiie-endogennoy-infektsii> (accessed: 25.01.2019). (In Russian).
 3. Berg R. D. Bacterial Translocation from the Gastrointestinal Tract // *Medicine Aspect of Microbial Ecology*. 1993–1994. Vol. 7–8. P. 53–69.
 4. Bukharin O. V., Perunova N. B., Ivanova E. V. Interaction of *Bifidobacterium Bifidum* with Normal Microflora in Mikrosymbiocenosis of Human Gut // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012. No. 4. P. 51–56. (In Russian).
 5. Giovanni B., Feinle-Bisset C., Ghoshal U. et. al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, No. 6. P. 1305–1318.
 6. Gromova G. G., Verizhnikova L. N. Associativity of Changes of Parameters of the Microbiocenosis of Intestines and Uric Path at the Infection of Uric System at Children // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2014. No. 1. P. 16–20. (In Russian).
 7. Vyalkova A. A., Gritsenko V. A. Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017. Vol. 62, No. 1. P. 99–108. (In Russian).
 8. Kuvaeva I. B., Ladodo U. S. Mikroekologicheskie i immune narusheniia u detei. Moscow. 1991. 240 p. (In Russian).
 9. Bukharin O. V., Usviatsov B. Ia., Malyshkin A. P., Nemtseva N. V. Metod opredeleniia antilizotsimnoi aktivnosti mikroorganizmov // *Zhurn. mikrobiol.* 1984. No. 2. P. 27–29. (In Russian).
 10. Bukharin O. V., Sokolov V. Yu. Determination method for “antiinterferonovaya” activity of microorganisms. Certificate of Acknowledgement of the Discovery No. 156491. 1990. (In Russian).
 11. Brudastov A. Yu. Vyzhivanie bakterii pri vzaimodeistvii s effektornymi mekhanizmami zashchity khoziaina: Doctoral dissertation (Medicine). Orenburg, 2004. 310 p. (In Russian).
 12. Bukharin O. V., Gritsenko V. A., Vialkova A. A. Faktory uropatogennosti bakterii: rol v patogeneze i znachenie v diagnostike pielonefrita // *Nephrology and Dialysis*. 2001. Vol. 3, No. 4. P. 469–475. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Галина Григорьевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: gmvagg@yandex.ru.

Верижникова Людмила Николаевна – старший преподаватель кафедры внутренних болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: x218am@mail.ru.

Карпин Владимир Александрович – доктор философских наук, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: kafter57@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Galina G. Gromova – PhD (Medicine), Senior Lecturer, Multiprofile Clinic Training Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: gmvagg@yandex.ru.

Lyudmila N. Verizhnikova – Senior Lecturer, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: x218am@mail.ru.

Vladimir A. Karpin – Doctor of Science (Philosophy), Doctor of Science (Medicine), Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: kafter57@mail.ru.