

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30>

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

ЛЕВАНОВА Л.А.,* МАРКОВСКАЯ А.А., ОТДУШКИНА Л.Ю., ЗАХАРОВА Ю.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценка роли нарушений кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое исследование 2694 проб мочи на стерильность у детей первых трех лет жизни, находящихся на стационарном лечении многопрофильного стационара г. Кемерово. Посевы мочи проводили 4-секторным методом. Параллельно бактериологическим методом исследовали состав кишечной микробиоты. Идентичность штаммов из мочи и кишечника изучали по резистенс-типу.

Результаты. Частота обнаружения проб со значимыми титрами возбудителей в отделениях различного профиля отличалась ($\chi^2=17,9$, $df=4$, $p=0,02$). Наибольшее число положительных проб выявлено в отделении патологии новорожденных, отделении реанимации новорожденных (по 43,8%), а также в урологическом отделении (37,9%). В структуре возбудителей доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*

В кишечном микробиоме у всех детей регистрировали микробиологические нарушения. Титры *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* были снижены до 6 (5,0; 8,0) и 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г соответственно. У 89,2% детей были повышены до 9-10 lg КОЕ/г уровни *E. coli lac+*. У 18,9% детей из кишечника изолиро-

вали *E. coli lac-* в высоких титрах 8 (6,0; 9,0), у 24,3% – *E. coli hly+* с количественным уровнем 5 (4,5; 6,0) lg. Установлена высокая частота и плотность колонизации слизистой кишечника микроорганизмами рода *Klebsiella* – 44,6% и 8,1 (7,0; 8,5) lg соответственно. У 10,8% детей в состав кишечного микробиома входили *Enterobacter spp.* и *Proteus spp.*, их количественный уровень достигал 7 (5,0; 8,0) КОЕ/г. Идентичность резистенс-типов штаммов установлена в 63%.

Заключение. У 76% детей с инфекциями мочевыводящих путей в кишечном микробиоме выявлены микробиологические нарушения III степени тяжести. Преобладал энтеробактериальный тип микробиоценоза, который характеризовался высокой частотой и титрами представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli lac+*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* Идентичность уроштаммов и копроштаммов энтеробактерий по резистенс-типу свидетельствует о том, что кишечный микробиом является основным источником возбудителей данной патологии и об эндогенном инфицировании детей.

Ключевые слова: инфекции, мочевыводящие пути, дети, кишечный микробиом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источника финансирования.

Для цитирования:

Леванова Л. А., Марковская А. А., Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 24-30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30>

*Корреспонденцию адресовать:

Леванова Людмила Александровна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: micro@kemsma.ru
© Леванова Л.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GUT MICROBIOTA AND URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Lyudmila A. Levanova, ** Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the role of intestinal dysbiosis in the development of urinary tract infections in children admitted to a multidisciplinary hospital.

Materials and Methods. We performed a bacteriological analysis of 2,694 urine samples collected from ≤ 3-years-old children who have been admitted to a multidisciplinary hospital (Kemerovo, Russian Federation). Urine specimens were inoculated by the 4-sector technique. Concurrently, we quantified the intestinal microbiota and its antimicrobial resistance in 100 children with urinary tract infections.

Results. Titers of pathogenic microbes significantly differed in patients from distinct units ($p = 0.02$). The highest number of positive samples was detected in the neonatal pathology and neonatal intensive care units (43.8% each) as well as urology unit (37.9%). The most frequent pathogens belonged to Enterobacteriaceae family, in particular *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, and *Proteus spp.* All studied children (100/100) suffered from intestinal dysbiosis. Titers of *Bifidobacterium spp.* and *Lactobacillus spp.* were reduced to 6 (5.0; 8.0) and 5 (4.0; 6.0) lg CFU/g, respectively. In 89.2% children, *Escherichia coli lac+* levels were elevated to 9–10 lg

CFU/g. Of note, 18.9% children had high *Escherichia coli lac-* titers [8 (6.0; 9.0) lg] and 24.3% had high *Escherichia coli hly+* titers [5 (4.5; 6.0) lg] in the intestine. We have also found a high frequency (44.6%) and density [8.1 (7.0; 8.5) lg] of *Klebsiella spp.*, in the intestinal mucosa of such patients. Notably, *Enterobacter spp.* and *Proteus spp.* were abundant [7 (5.0; 8.0) CFU/g] in the intestinal microbiota of 10.8% children. The prevalence of resistance strains in the studied setting reached 63%.

Conclusions. More than 75% children with urinary tract infections suffer from intestinal dysbiosis. The microbiome of these patients was predominantly composed of Enterobacteriaceae and was characterized by high titers of *Escherichia coli lac+*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, and *Proteus spp.* Similar profile of antimicrobial resistance in urinary and intestinal isolates of enterobacteria suggests intestinal microbiome as the main source of pathogens causing urinary tract infections in children.

Keywords: infections, urinary tract infections, children, intestinal microbiome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Lyudmila A. Levanova, Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina, Yuliya V. Zakharova. Gut microbiota and urinary tract infections in children. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2021;6(2): 24–30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-24-30>

****Corresponding author:**

Dr. Lyudmila A. Levanova. 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: micro@kemsma.ru
© Dr. Lyudmila A. Levanova et al.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в детском возрасте являются важной социальной и медицинской проблемой. Распространенность ИМП в России достигает 1000 на 100 000 населения, а среди детей составляет от 18 до 40 случаев на 1000 детского населения [1]. В период новорожденности на ИМП приходится

до 3,5–4 %, что связывают с внедрением новых медицинских технологий по выхаживанию недоношенных детей, увеличением числа детей с различной врожденной патологией, интенсификацией использования инвазивных процедур на органах мочевыделительной системы [2, 3]. Среди эндогенных факторов, предрасполагающих к развитию уроинфекций, большую зна-

чимость имеет состояние кишечного микробиома [4]. Это связано не только с анатомическим «соседством» урогенитальной системы и дистальных отделов кишечника, которое обуславливает возможность механического переноса микробов, но и с накоплением новых данных о составе, свойствах кишечной микробиоты, о ее значимости в поддержании мукозального иммунитета и общей иммунологической реактивности макроорганизма [4, 5]. Роль кишечного микробиома в целом и отдельных его представителей в возникновении ИМП активно изучается [2, 3]. Показано, что нарушение симбиотических связей в системе «хозяин – микробиом» может привести как к системному воспалительному ответу, обусловленному попаданием в кровь продуктов распада бактерий и их метаболитов, так и к транслокации микроорганизмов через стенку кишечника [4, 6]. Активно изучаются генетические детерминанты патогенности, антибиотикорезистентность возбудителей ИМВ [7]. Вместе с тем актуальным является исследование возбудителей ИМП в отделениях различного профиля, отличающихся интенсивностью использования инвазивных технологий, внутрибольничным пейзажем микробиоты, спектром используемых антибактериальных средств и оценка вклада микробиологических нарушений кишечного микробиома в развитии ИМВ у детей соответствующих отделений.

Цель исследования

Оценка роли нарушений кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Проведено бактериологическое исследование 2694 проб мочи на стерильность у детей первых трех лет жизни, находящихся на стационарном лечении по поводу различной соматической патологии в центральной городской клинической детской больнице города Кемерово. Из отделения патологии новорожденных (ОПН) было получено 516 проб мочи, из родильного дома (РД) – 898 проб, из отделения реанимации новорожденных (ОРН) – 53, из неврологического отделения (НО) – 309, из урологического отделения (УРО) – 918 проб.

Осуществляли сбор средней порции мочи утром в стерильные одноразовые контейнеры. Посевы проводили 4-секторным методом на

кровяной мясопептонный агар и на среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Для идентификации микроорганизмов использовали коммерческие тест-системы ПБДС (НПО «Диагностические системы») для стафилококков и ПБДЭ (НПО «Диагностические системы») для энтеробактерий. Неферментирующие грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) идентифицировали на основе культуральных свойств, оксидазного и ДНКазного тестов. Интерпретацию количественного содержания бактерий в 1 мл мочи проводили согласно Клиническим рекомендациям «Бактериологический анализ мочи» (Москва, 2014).

Изучение состава кишечной микробиоты проводили количественным бактериологическим методом на селективных и дифференциально-диагностических питательных средах у 100 детей с ИМП. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью коммерческих биохимических тестов: STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), STREPTOtest 16, ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), АНАЭРО-TEST 23 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Степень микробиологических нарушений кишечного микробиома устанавливали согласно критериям, изложенным в ОСТ-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) по МУК 4.2.1890 - 04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». В перечень антибактериальных препаратов, к которым тестировали изучаемые штаммы и определяли резистенс-тип, входили ампициллин, амоксициллин/клавуланат, норфлоксацин, офлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон, гентамицин, амикацин.

Описательная статистика представлена абсолютными и относительными показателями. Для обработки материала использовали непараметрические методы статистики (критерия У – Манна-Уитни, критерия χ^2), так как данные, согласно графическому методу, имели не соответствующее нормальному распределение. Средние значения титров микробиоты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом – Ме (25-й и 75-й квартили). Различия считали значимыми при достижении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам определения количества бактерий в моче установлено, что частота обнаружения проб с этиологически значимыми титрами возбудителей в отделениях различного профиля значимо отличалась ($\chi^2 = 17,9$, $df=4$, $p=0,02$). В ОПН и ОРН количество проб мочи с диагностическими титрами было наибольшим и составило по 43,8%, в УРО – 37,9%, в НО – 35%, в РД – показатель был наименьшим и составил 14,4%. В среднем титр бактерий в моче по всем отделениям достигал 6 (5; 8) КОЕ/мл.

В структуре уропейзажа у детей с инфекциями мочевыводящих путей доминирующее положение занимали бактерии, относящиеся к первичным (группа I) и вторичным (группа II) возбудителям инфекций мочевыводящих путей, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* (67,7%). На долю первичных возбудителей – *Escherichia coli*, т.е. микроорганизмов, способных самостоятельно вызывать воспалительный процесс приходилось 36,6%. Вторичные уропатогенные микроорганизмы, вызывающие патологический процесс при снижении иммунологической реактивности и после инвазивных диагностических и лечебных процедур, были представлены *Klebsiella spp.* (15,5%), *Enterobacter spp.* (7,2%) и микроорганизмами рода *Proteus* (4,9%). При этом среди клебсиелл доминировали *Klebsiella pneumoniae* – их было 67,0%, а на *Klebsiella oxytoca* приходилось 33,0% от числа представителей данного рода. Видовая структура *Enterobacter spp.* была представлена *Enterobacter cloacae* (62,6%), *Enterobacter aerogenes* (23,1%) и *Enterobacter agglomerans* (14,3%). Микроорганизмы рода *Proteus*, выделенные из мочи больных детей, были в 54% случаев идентифицированы как *Proteus mirabilis*, в 27% как *Proteus vulgaris* и в 19% были отнесены к недифференцированным видам.

Второе место занимала грамположительная кокковая микрофлора (16%), представленная микроорганизмами рода *Enterococcus* (10,7%) и *Staphylococcus* (5,3%). Доминирующее положение по частоте обнаружения среди кокковых бактерий занимали *Enterococcus faecalis* (9,7%), на *Staphylococcus epidermidis* приходилось 2,9% и *Staphylococcus aureus* 1,1%. Несмотря на то, что *Staphylococcus saprophyticus* относится к первичным возбудителям ИМП, частота его изоляции из образцов мочи не превышала 1,3%. *Streptococcus pyogenes* выделяли из мочи в 1% случаев.

Третья позиция в структуре возбудителей ИМП детей до трех лет принадлежала неферментирующим грамотрицательным палочкам, в частности, в 7,5% случаев из мочи выделяли *Pseudomonas aeruginosa*. Грибы рода *Candida* были возбудителями уроинфекций в 2,1% случаев. У 10,4% детей из мочи были выделены ассоциации микроорганизмов: у 8,4% детей ИМП была связана с ассоциацией *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, в 2% случаях *Klebsiella pneumoniae* была изолирована либо совместно с *Escherichia cloacae*, либо с *Pseudomonas aeruginosa*.

При оценке состояния кишечного микробиома у всех обследованных детей были выявлены микробиологические нарушения. Данные изменения были интерпретированы как дисбиоз кишечника различной степени тяжести. У 76% детей регистрировали дисбиоз III степени тяжести, у 24% были дисбиотические нарушения II степени.

Микробиологические нарушения II степени характеризовались снижением у 91,7% детей уровня бифидобактерий до 7,1 (6,0; 7,5) lg КОЕ/г, у 83,3% лактобацилл до 5 (4; 6) lg КОЕ/г. Титр типичных кишечных палочек у 87,5% детей наоборот увеличивался до 9 (8; 10) lg КОЕ/г. Параллельно также повышалось содержание кишечных палочек с измененными биологическими свойствами. Уровень лактозоотрицательных *Escherichia coli* достигал 7 (5; 8) lg КОЕ/г. В состав кишечной микрофлоры 20,8% детей с ИМП входили гемолизинпродуцирующие *E.coli*, их количественный уровень был в среднем 5 (3; 6) lg КОЕ/г. Идентификация представителей семейства *Enterobacteriaceae* позволила установить, что у 37,5% детей обнаруживали представителей рода *Klebsiella*, у 8,3% рода *Enterobacter*. Количественные уровни данных микросимбионтов были высокими и составляли 7 (5; 8) и 6,5 (6,0; 7) lg соответственно. Микроорганизмы рода *Proteus* колонизировали слизистую кишечника 8,3 % детей, а их титр был в среднем 6,0 (5,0; 7,0) lg КОЕ/г. Установлено, что у 50% детей с уроинфекциями в кишечном биотопе вегетировали *Staphylococcus epidermidis* с титрами 6 (5,0; 7,0) КОЕ/г. *Staphylococcus aureus* обнаруживали у 54,2% обследованных детей со средним количественным уровнем 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г. С высокими титрами равными 4 (2,0; 6,0) КОЕ/г у 37,5% детей обнаруживали грибы рода *Candida*.

У детей с III степенью микробиологических нарушений регистрировали низкую колонизационную резистентность слизистой кишечника

ка, вследствие дефицита облигатной микрофлоры. Средний титр бифидобактерий был 6 (5,0; 8,0) и лактобацилл 5 (4,0; 6,0) lg КОЕ/г, хотя частота колонизации этими микросимбионтами была высокой и составляла 86,5% и 78,4% соответственно. У 89,2% детей из кишечника выделяли *Escherichia coli lac+*, но их количественный уровень был очень высоким и достигал 10 (9,0; 11,0) lg КОЕ/г, что также является показателем выраженных микробиологических нарушений. В 18,9% случаев из кишечного содержимого изолировали *Escherichia coli lac-*, средний титр которых достигал 8 (6,0; 9,0), у 24,3% детей - *Escherichia coli hly+* с количественным уровнем 5 (4,5; 6,0) lg. Установлена высокая частота и плотность колонизации слизистой кишечника микроорганизмами рода *Klebsiella* - 44,6% и 8,1 (7,0; 8,5) lg соответственно. Только у 10,8% детей с ИМП в состав кишечного микробиома входили микроорганизмы рода *Enterobacter*, однако их количественный уровень достигал 7,0 (5,0; 8,0) КОЕ/г. С такой же частотой и титрами выделяли бактерий рода *Proteus*.

Изучение кокковой микрофлоры позволило выявить более чем у половины обследованных детей с ИМП в их кишечном содержимом повышенное содержание коагулазопозитивных и коагулазонегативных стафилококков. Так, частота обнаружения *Staphylococcus epidermidis* составила 60,8%. *Staphylococcus aureus* 63,5%. Количественный уровень стафилококков был высоким и достигал 6 (5,0; 7,0) и 6,5 (4,0; 7,0) lg КОЕ/г соответственно. У 40,8% детей в кишечном микробиоме регистрировали грибы рода *Candida* в титрах, превышающие диагностические – 6,0 (4,0; 7,5) lg КОЕ/г.

Для определения идентичности штаммов было выбрано определение резистенс-типа штаммов, так как определение чувствительности к антибиотикам является унифицированной методикой, выполняемой любой бактериологической лабораторией. Проведено сравнительное изучение резистенс-типов 100 штаммов энтеробактерий у пациентов с ИМП, изолированных из кишечника и из мочи. Исследования показали, что в 63% случаях уро- и копроизолиты имели один резистенс-тип, что указывает на то, что кишечный микробиом является резервуаром и источником уроштаммов.

Обсуждение

Состояние микробиома является основополагающим для поддержания здоровья и каче-

ства жизни макроорганизма, поэтому любые изменения как внутри самого сообщества микроорганизмов, так и характера взаимодействия с макроорганизмом приводят к увеличению рисков развития различных заболеваний [6, 7, 8, 9]. Особенно важна своевременная профилактика эндогенных воспалительных заболеваний у детей, в частности ИМП.

Показано, что частота ИМП в отделениях различного профиля многопрофильного стационара значительно отличается и обусловлена разной интенсивностью протекания эпидемического процесса в отделениях с разным характером медицинских технологий. По числу положительных проб мочи лидировали ОПН и ОРН, а также УРО, где довольно часто проводят инвазивные процедуры на мочевыводящих путях и, риски реализации контактно-инструментального пути передачи инфекции высоки [10].

В структуре возбудителей ИМП в многопрофильном стационаре доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, что согласуется с общероссийскими и общемировыми данными об их этиологической роли как первичных, так и вторичных возбудителей уроинфекций [11, 12, 13]. Однако у детей довольно часто также выделяли из мочи микроорганизмы, относящиеся к сомнительным возбудителям ИМП (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida spp.*). Они относятся к сомнительным, так как редко вызывают клинически выраженные заболевания и характеризуются отсутствием патогенетически значимых факторов вирулентности. Однако у детей до 3 лет с соматической патологией, несформированной иммунной системой, находящихся в критическом периоде ее развития, данные микроорганизмы вполне могут быть этиологическими инфекционным агентами, что необходимо учитывать при интерпретации результатов бактериологических исследований у данной когорты пациентов.

У всех детей с ИМП регистрировали микробиологические нарушения кишечного микробиома с доминированием дисбиоза III степени. Установлены нарушения колонизационной резистентности слизистой кишечника, что характеризуется снижением у них плотности колонизации слизистой облигатными анаэробными бактериями – бифидобактериями и лактобациллами. Компенсаторно увеличиваются титры *Escherichia coli lac+* до 9-10 lg КОЕ/г, восполняя дефицит постоянных

представителей. Кроме того, в результате устранения регуляторного влияния доминантной микробиоты на факультативные микроорганизмы, у детей отмечается значительное увеличение содержания условно-патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, которые и являются доминирующими возбудителями ИМП [14]. Определение резистенс-типов позволило установить фенотипическую идентичность штаммов, что свидетельствует об участии кишечного биотопа макроорганизма в формировании эндогенного резервуара инфекции. Условно-патогенная кишечная микробиота способная проникать в органы мочевыводящей системы хозяина, колонизировать их и вызывать патологический процесс. ИМП у детей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, свидетельствуют об их экзогенном инфицировании, так как это сапрофитические микроорганизмы окружающей среды, колонизирующие слизистую оболочку мочевыводящей системы ребенка во время лечебных манипуляций.

Заключение

У 76% детей с ИМП в кишечном микробиоме выявлены микрорегуляторные нарушения III степени тяжести, которые характеризуются снижением колонизации слизистой бифидобактериями и лактобациллами и высокими титрами условно-патогенных микроорганизмов.

Особенностью кишечного микробиома детей с ИМП является энтеробактериальный тип микробиоценоза, который характеризуется высокой частотой и титрами представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli lac+*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*.

Фенотипическая идентичность уроштаммов и копроизолятов энтеробактерий свидетельствует о том, что кишечный микробиом является основным источником возбудителей данной патологии и об эндогенном инфицировании детей, поэтому для снижения рисков развития ИМП у детей до 3 лет целесообразно проводить коррекцию кишечной микробиоты.

Литература :

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология*. 2018;22(3):72-87. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
2. Кушнарева М.В., Деметьева Г.М., Шабельникова Е.И., Балашова Е.Д., Герасимов А.Ю., Мархулия Х.М. Инфекции мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных. *Практика педиатра*. 2020;(4):28-31.
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020;395(10237):1659-1668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
4. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология*. 2020;(5):99-105. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.99-105>
5. Иллех Я.Ю., Разин М.П., Ваганова Е.А. Состояние иммунологической реактивности у детей с острым пиелонефритом в разные периоды заболевания. *Вятский медицинский вестник*. 2005;(3-4):8-11.
6. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;5(97):456-467. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
7. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godyci-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal *Enterobacteriaceae*: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
8. Xu JY, Liu MT, Tao T, Zhu X, Fei FQ. The role of gut microbiota in tumorigenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111444. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111444>
9. Wang L, Zhou W, Guo M, Hua Y, Zhou B, Li X, Zhang X, Dong J, Yang X, Wang Y, Wu Y, She J, Mu J. The gut microbiota is associated with clinical response to statin treatment in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2021;325:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.007>
10. Кузьменко С.А., Брусина Е.Б. Медицинские технологии, влияющие на инфицирование детей бактериями рода *Klebsiella*, профилактика инфицирования. *Chronos*. 2020;8(46):39-43.
11. Котелевец Е.П. Мониторинг видового состава и антибиотикорезистентности возбудителей уроинфекций. *Университетская клиника*. 2020;2(35):20-24. [https://doi.org/10.26435/UC.V012\(35\).451](https://doi.org/10.26435/UC.V012(35).451)
12. Омарова С.М., Маллаева А.М. Роль условно-патогенных бактерий в развитии внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей. *Евразийский союз ученых*. 2014;6-4(6):49-50.
13. Ohnishi T, Mishima Y, Matsuda N, Sato D, Umino D, Yonezawa R, Kinoshita K, Tamura K, Mimura S, Arijji S, Maeda N, Ozaki K, Fukushima H, Arakuma T, Tsuchida S, Nishimoto H, Araki Y, Yoshida M, Tamame T, Suzuki S, Sekijima T, Kowase T, Takahashi K, Kamimaki I. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;104:97-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.066>
14. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:65-79. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006>

References:

1. Vyalkova AA, Gritsenko VA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2018;22(3):72-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
2. Kushnareva MV, Dement'eva GM, Shabel'nikova EI, Balashova ED, Gerasimov AYU, Markhuliya KhM. Infektsii mochevyvodyashchikh putey u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Praktika peditra*. 2020;(4):28-31. (In Russ.).
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020;395(10237):1659-1668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
4. Kulchavenya EV. A new approach to understanding the pathogenesis

- and treatment of infectious and inflammatory diseases of the urogenital tract. *Urologiya*. 2020;(5):99-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.99-105>
5. Illek YY, Razin MP, Vaganova EA. The state of immunological reactivity of children with acute pyelonephritis in different periods of disease. *Medical newsletter of Vyatka*. 2005;(3-4):8-11. (In Russ.).
 6. Bukharin OV, Perunova NB. The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2020;5(97):456-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
 7. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycski-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
 8. Xu JY, Liu MT, Tao T, Zhu X, Fei FQ. The role of gut microbiota in tumorigenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111444. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111444>
 9. Wang L, Zhou W, Guo M, Hua Y, Zhou B, Li X, Zhang X, Dong J, Yang X, Wang Y, Wu Y, She J, Mu J. The gut microbiota is associated with clinical response to statin treatment in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2021;325:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.007>
 10. Kuz'menko SA, Brusina EB. Meditsinskie tekhnologii, vliyayushchie na infitsirovanie detey bakteriyami roda Klebsiella, profilaktika infitsirovaniya. *Chronos*. 2020;8(46):39-43. (In Russ.).
 11. Kotelevets EP. Monitoring of species composition and antibiotic resistance of uroinfection pathogens. *Universitetskaya klinika*. 2020;2(35):20-24. (In Russ.). [https://doi.org/10.26435/UC.V0I2\(35\).451](https://doi.org/10.26435/UC.V0I2(35).451)
 12. Omarova SM, Mallaeva AM. Rol' uslovno-patogennykh bakteriy v razviti vnutribol'nichnykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2014;6-4(6):49-50.
 13. Ohnishi T, Mishima Y, Matsuda N, Sato D, Umino D, Yonezawa R, Kinoshita K, Tamura K, Mimura S, Aiji S, Maeda N, Ozaki K, Fukushima H, Arakuma T, Tsuchida S, Nishimoto H, Araki Y, Yoshida M, Tamame T, Suzuki S, Sekijima T, Kowase T, Takahashi K, Kamimaki I. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;104:97-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.066>
 14. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:65-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.006>

Сведения об авторах

Леванова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: выполнение практической части исследования, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.

ORCID: 0000-00025977-9149

Марковская Алина Анатольевна, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: участие в переработке и анализе полученной информации.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Отдушкина Лариса Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: поиск литературы, перевод зарубежных статей, статистическая обработка материалов.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: формулирование концепции и написание первичного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Статья поступила: 21.04.2021г.

Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a bacteriological investigation; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Dr. Alina A. Markovskaya, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Skin Disorders and Sexually Transmitted Diseases, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Dr. Larisa Yu. Otdushkina, MD, Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Dr. Yuliya V. Zakharova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Received: 21.04.2021

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.