

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved646259>

Состояние кишечной микробиоты у детей с предстоящим оперативным лечением пузырно-мочеточникового рефлюкса

Ю.Л. Набока¹, В.В. Сизонов^{1,2}, И.А. Гудима¹, Е.М. Котиева¹, К.Т. Джалагония¹, А.И. Анопко¹, Р.А. Родина¹, М.И. Коган¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

² Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — один из самых частых пороков развития мочевой системы у детей. В большинстве случаев инфекция мочевых путей становится клинической предпосылкой, указывающей на возможное наличие этого порока. Однако единого подхода к диагностике и ведению данной когорты пациентов до сих пор не найдено.

Цель — изучение кишечной микробиоты у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, получавших антибиотикотерапию и антибиотикопрофилактику в связи с эпизодами инфекции мочевых путей.

Материалы и методы. В исследование включены 40 детей (12 мальчиков и 28 девочек) с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и хроническими инфекциями мочевых путей. Все дети получали антибиотикотерапию по поводу острых эпизодов инфекции, а после выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса также непрерывную антибиотикопрофилактику. В контрольные группы вошли 18 здоровых мальчиков и 14 здоровых девочек. Идентификацию выделенных из фекалий микроорганизмов осуществляли общепринятыми методиками.

Результаты. В фекалиях детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом аэробные таксоны микробиоты доминируют над анаэробными. При сравнительном анализе микробиоты установлено присутствие в биотопе *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Характерно повышение частоты обнаружения большинства аэробных и снижение анаэробных таксонов микроорганизмов в сравнении со здоровыми детьми. У мальчиков встречается максимальная (100%) частота обнаружения микроорганизмов, чем у девочек.

Выводы. В фекалиях детей после антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики обнаружены во всех случаях дисбиотические изменения, что открывает новый взгляд на понимание эффектов общепринятой стратегии продолжительного антибактериального лечения и профилактики инфекции мочевых путей у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс; микробиота; микробное разнообразие; кишечник; дети.

Как цитировать

Набока Ю.Л., Сизонов В.В., Гудима И.А., Котиева Е.М., Джалагония К.Т., Анопко А.И., Родина Р.А., Коган М.И. Состояние кишечной микробиоты у детей с предстоящим оперативным лечением пузырно-мочеточникового рефлюкса // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved646259>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved646259>

Intestinal microbiota in children undergoing surgery for vesicoureteral reflux

Julia L. Naboka¹, Vladimir V. Sizonov^{1,2}, Irina A. Gudima¹, Elizaveta M. Kotieva¹, Ksenia T. Dzalagonia¹, Anastasia I. Anopko¹, Roza A. Rodina¹, Mikhail I. Kogan¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

² Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Vesicoureteral reflux (VUR) is one of the most common congenital anomalies of the urinary system in children. In most cases, urinary tract infection (UTI) serves as a clinical prerequisite for identifying VUR. However, a standardized approach to the diagnosis and management of this patient cohort has not yet been established.

AIM: To study the intestinal microbiota in children with VUR who received antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis due to episodes of UTIs.

MATERIALS AND METHODS: The study included 40 children (12 boys and 28 girls) with VUR and chronic UTIs. All children received antibiotic therapy for acute episodes of infection, and, after the diagnosis of VUR, they also received continuous antibiotic prophylaxis. The control groups included 18 healthy boys and 14 healthy girls. Identification of microorganisms isolated from feces was carried out using generally accepted methods.

RESULTS: In the feces of children with VUR, aerobic taxa of microbiota dominate over anaerobic ones. *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, and *Pseudomonas aeruginosa* appear in the feces of both boys and girls. An increase in the detection rate of most aerobic microorganisms and a decrease in anaerobic taxa were observed compared to healthy controls. In boys with VUR, the maximum (100%) detection rate of microorganisms is more common than in girls.

CONCLUSIONS: Dysbiotic changes were detected in the feces of all children after antibiotic therapy, providing new insights into the effects of the conventional strategy of long-term antibacterial treatment and prevention of UTIs in children with VUR.

Keywords: vesicoureteral reflux; microbiota; microbial diversity; intestine; children.

To cite this article

Naboka JuL, Sizonov VV, Gudima IA, Kotieva EM, Dzalagonia KT, Anopko AI, Rodina RA, Kogan MI. Intestinal microbiota in children undergoing surgery for vesicoureteral reflux. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2025;15(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved646259>

Received: 19.01.2025

Accepted: 28.01.2025

Published online: 31.03.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — один из самых частых пороков развития мочевой системы у детей [1]. Его диагностика путем микционной цистуретрографии остается предметом многолетних дискуссий между педиатрами и детскими урологами [1–4]. Вопрос заключается в том, когда стоит производить цистуретрографию: после первого в жизни ребенка эпизода инфекции мочевых путей, ИМП (данного мнения придерживаются детские урологи) или же при рецидивировании ИМП (в соответствии с мнением педиатров). Именно ИМП является, по сути, клинической предпосылкой для выявления ПМР [5, 6]. ИМП часто встречается у детей, и в силу того, что для пероральной антибиотикотерапии (АБТ) достаточно 7–10 дней в неосложненных случаях, по мнению педиатров, нет оснований для диагностики ПМР. Однако уже при первом эпизоде ИМП показано ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, а дилатация чашечно-лоханочной системы, дисфункция мочеиспускания, нетипичное клиническое течение ИМП с неэффективностью АБТ служат очевидными предикторами обнаружения ПМР [7]. Диагноз ПМР с ИМП, по мнению большинства исследователей, является показанием к долгосрочной антибиотикопрофилактике (АБП). И только при ПМР высоких степеней (III–IV), сопровождающемся тяжелыми эпизодами острого пиелонефрита, несмотря на непрерывную АБП, и прогрессией дилатации верхних мочевых путей, рекомендуется хирургическая помощь [5, 8]. Итак, постулируется, что непрерывная и продолжительная АБП способна предотвратить оперативное лечение ПМР, в том числе высоких степеней [1, 2, 6, 9].

Однако в настоящее время хорошо известны негативные эффекты АБТ при острых ИМП и в особенности АБП при рецидивирующем течении ИМП. Это, прежде всего, развитие у уропатогенов антибиотикорезистентности со всеми ее последствиями, а также, что не менее опасно для организма ребенка, возникновение изменений со стороны микробиоты различных органов и систем и, в первую очередь, со стороны кишечника [10–13]. Оказалось, что даже кратковременная АБП у младенцев с ПМР определенно изменяет микробиом кишечника с увеличением содержания условно-патогенных микроорганизмов и уменьшением доли таксонов, способствующих укреплению здоровья, что может иметь долговременные клинические риски [14].

Цель исследования — определение состояния кишечной микробиоты у детей с ПМР, получавших АБТ и АБП в связи с эпизодами инфекции мочевых путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 детей (группа 1 — 12 мальчиков, группа 2 — 28 девочек) с ПМР и хронической ИМП в возрасте 28 мес. [Q_1 12; Q_3 72,5]. ПМР был выявлен

у детей в возрасте 1–147 мес. жизни: справа — у 12,5%, слева — у 32,5%, с обеих сторон — у 55,0% детей. В 17,5% случаев ПМР был активным, в 5,0% — пассивным, в 77,5% — комбинированным. Оперативное лечение с применением объемобразующих препаратов (Рефлюксин, ДАМ+и Вантрис) было проведено всем пациентам в возрасте 60 [24; 91] мес. Все дети получали АБТ по поводу острых эпизодов ИМП, а после выявления ПМР и непрерывную АБП. Перед оперативным лечением лейкоцитурия отмечена в 2 (5,0%) случаях, при том что во всех 40 случаях имела место асимптомная бактериурия, выявленная при бактериологическом исследовании мочи на расширенном наборе питательных сред (10–12 сред) [15].

В качестве контрольных групп определили 18 здоровых мальчиков (группа 3) и 14 здоровых девочек (группа 4) в возрасте 60 [16; 74] мес.

Критерии включения в исследование групп 1 и 2: неэффективная непрерывная АБП с рецидивами эпизодов острой ИМП, прогрессия дилатации чашечно-лоханочной системы и рефлюкс-нефропатии. Критерии исключения: оперативное лечение мочевых путей в прошлом, дренирование мочевых путей, дисфункция мочевых путей и кишечника. Критерии включения в группы 3 и 4: первая группа здоровья, отсутствие в прошлом заболеваний и аномалий почек и мочевых путей, отсутствие приема антибактериальных лекарств в последние 3 мес.

Забор фекалий для бактериологического исследования у детей всех групп производили в стерильный пластиковый контейнер в соответствии с пп. 6.6.2.7 МУ 4.2.2039–05¹, а само бактериологическое исследование проводили в соответствии с отраслевым стандартом². Помимо регламентированных питательных сред использовали хромогенные питательные среды (HiMedia, Индия) HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, Streptococcus Selection Agar, а также Bifidobacterium Agar, MRS Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar. Посевы инкубировали в аэробных (t 37°C, 24–48 ч) и анаэробных (AnaeroHiGas Pak, 48–72 ч) условиях культивирования. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методиками. Для изучения морфо-тинкториальных свойств применяли Gram Stains-Kit (набор красителей для дифференциального окрашивания по Граму, HiMedia).

Статистические расчеты проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 23. Для микроорганизмов, выделенных из фекалий, рассчитана частота обнаружения

¹ Методические указания МУ 4.2.2039–05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. С. 43–59.

² Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003). Москва, 2003.

(абсолютное количество и доли в процентах). Для сравнения частоты обнаружения микроорганизмов в группах 1 и 2 использован критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Степени обсемененности фекалий не подчиняются нормальному распределению (согласно критериям Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса и Шапиро–Уилка) и представлены значениями медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Сравнение данных показателей выполнено с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для принятия решений использованы уровни значимости 0,01 и 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования микробиоты фекалий пациентов с ПМР представлены в табл. 1. Обнаружено 23 таксона микроорганизмов: 16 — аэробных и 7 — анаэробных. В аэробном звене микробиоты наиболее стабильными ассоциантами в изучаемых группах были *Escherichia coli* с типичными свойствами (ферментирующие лактозу, лактозопозитивные — L^+ , и с отсутствием гемолиза — Hly^-), а также *Enterococcus* spp. В анаэробном кластере микробиоты преобладали *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Clostridium* spp. Причем первые два таксона обнаружены во всех случаях в фекалиях мальчиков. Достоверные различия по частоте обнаружения выявлены для трех таксонов.

Максимальная (100%) частота присутствия микроорганизмов в фекалиях мальчиков определена для трех таксонов (*E. coli* L^+ , Hly^- , *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.), в то время как в фекалиях девочек данные роды и/или виды являлись только доминирующими. Необходимо отметить, что в каждом третьем случае из фекалий мальчиков выделяли *Klebsiella* spp., а у 41,7% — *Staphylococcus aureus*.

Обсемененность (КОЕ/г) фекалий детей с ПМР аэробами была максимальной для *Enterococcus* spp. и *Enterobacteriales*, для анаэробов — для *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Bacteroides* spp. Для последнего таксона обнаружена достоверно более высокая степень обсемененности у девочек по сравнению с мальчиками (табл. 1).

При сравнительном анализе микробиоты фекалий мальчиков с ПМР и здоровых (табл. 2) установлено присутствие в биотопе при ПМР представителей порядка *Enterobacteriales*: *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, а также *P. aeruginosa*. При анализе частоты обнаружения различных таксонов микроорганизмов обращают на себя внимание возросшие показатели для аэробного кластера микробиоты и сниженные для анаэробных таксонов в группах больных в сравнении со здоровыми. Стабильными ассоциантами в сравниваемых группах являлись *E. coli* (L^+ , Hly^-), *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. Достоверные отличия между здоровыми и больными пациентами обнаружены для четырех таксонов.

При анализе количественных характеристик микробиоты, выделенной из фекалий мальчиков с ПМР, получены разнонаправленные изменения как в сторону увеличения, так и в сторону снижения показателей по сравнению с аналогичными результатами у здоровых детей. Достоверные различия обнаружены для семи таксонов. При видимой мозаичности отличий, можно обнаружить некоторые особенности: при снижении частоты обнаружения *E. faecalis*, *Eubacterium* spp., *Bacteroides* spp., достоверно снижаются и их количественные характеристики.

В фекалиях девочек с ПМР в сравнении со здоровыми обнаружено гораздо больше различий по признаку частоты обнаружения, чем в сравниваемых группах мальчиков (табл. 3). Аналогично микробиоте мальчиков в фекалиях пациенток с ПМР появляются таксоны микроорганизмов, отсутствующие у здоровых: *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli* L^- , Hly^+ . В группе больных для большинства таксонов аэробной и анаэробной микробиоты наблюдаются сниженные показатели за исключением четырех таксонов аэробов — *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*.

При сравнении количественных показателей микробиоты фекалий девочек с ПМР по сравнению со здоровыми обнаружено, что при снижении частоты обнаружения *Corynebacterium* spp., *S. saprophyticus*, *Enterococcus* spp., *E. coli* L^+ , Hly^- , *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp. наблюдается достоверное снижение их количества. Напротив, при увеличении частоты обнаружения *S. aureus* и *Enterococcus faecium* достоверно нарастают и их количественные характеристики.

Таким образом, у всех пациентов с ПМР независимо от гендерной принадлежности наблюдаются дисбиотические изменения в микробиоте фекалий по сравнению со здоровыми детьми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов, которые обитают в желудочно-кишечном тракте, имеют симбиотические взаимоотношения с хозяином и выполняют метаболические, иммунологические и неврологические функции [14]. Различные микроорганизмы обнаруживаются уже при рождении в меконии [16]. Процесс созревания кишечной микробиоты происходит на протяжении первых 3 лет жизни детей [17, 18].

Применение антибиотиков при различных инфекциях у детей, в том числе и при ИМП, изменяет микробиоту кишечника, например, приводит к увеличению количества энтеробактерий [19]. Исследование кишечной микробиоты у 39 детей в возрасте 0–3 лет после нескольких курсов АБТ выявило снижение разнообразия бактерий в биотопе и пик генов резистентности [20].

Наше более раннее исследование по микробиоте мочевого пузыря при ПМР после лечения ИМП несколькими курсами антибиотиков и применения АБП обнаружило

Таблица 1. Микробиота фекалий пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом**Table 1.** Faecal microbiota of patients with vesicoureteral reflux

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %		p	Количественные характеристики обсемененности, lg КОЕ/мл								p
	группа 1	группа 2		группа 1 (n=12)				группа 2 (n=28)				
				Me	процентиль			Me	процентиль			
					25	50	75		25	50	75	
<i>Corynebacterium</i> spp.	0	7,1	0,342	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0	5,0	–
CNS	41,7	46,4	0,781	2,0	2,0	2,0	4,0	3,0	2,0	3,0	3,5	0,749
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8,3	0	0,300	5,0	5,0	5,0	5,0	–	–	–	–	–
<i>S. saprophyticus</i>	16,7	7,1	0,358	2,5	2,0	2,5	2,5	4,0	3,0	4,0	4,0	0,221
<i>S. epidermidis</i>	33,3	32,1	0,941	2,5	2,0	2,5	3,0	2,0	2,0	2,0	3,5	0,864
<i>S. lentus</i>	0	10,7	0,238	–	–	–	–	2,0	2,0	2,0	2,0	–
<i>S. aureus</i>	41,7	28,6	0,418	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,75	0,152
<i>Enterococcus</i> spp.	91,7	92,9	0,896	5,0	4,0	5,0	7,0	6,0	5,0	6,0	7,0	0,348
<i>Enterococcus</i> undif.	25,0	0	0,006*	3,0	2,0	3,0	3,0	–	–	–	–	–
<i>E. faecalis</i>	41,7	75,0	0,043*	4,0	4,0	4,0	5,0	5,0	4,0	5,0	5,5	0,518
<i>E. faecium</i>	58,3	75,0	0,292	6,0	5,0	6,0	8,0	6,0	5,0	6,0	8,0	0,913
<i>Enterobacterales</i>	100,0	96,4	0,507	6,5	6,0	6,5	8,0	7,0	6,0	7,0	7,0	0,899
<i>Escherichia coli</i> L ⁺ , Hly ⁻	100,0	92,9	0,342	6,5	6,0	6,5	8,0	7,0	6,0	7,0	8,0	0,806
<i>E. coli</i> L ⁻	8,3	21,4	0,318	7,0	7,0	7,0	7,0	5,5	4,25	5,5	7	0,295
<i>E. coli</i> Hly ⁺	0	7,1	0,342	–	–	–	–	7,0	7,0	7,0	7,0	–
<i>Klebsiella</i> spp.	33,3	21,4	0,426	6,0	5,0	6,0	7,0	6,5	5,0	6,5	7,0	0,814
<i>Enterobacter</i> spp.	0	3,8	0,507	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0	5,0	–
<i>Proteus vulgaris</i>	8,3	0	0,122	5,0	5,0	5,0	5,0	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,3	10,7	0,818	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	0,317
<i>Bacillus</i> spp.	33,3	14,3	0,168	5,0	2,75	5,0	6,5	4,0	2,25	4,0	6,5	0,765
<i>Lactobacillus</i> spp.	100,0	89,3	0,238	4,0	3,25	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	0,366
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100,0	96,4	–	9,0	8,0	9,0	9,0	8,0	8,0	8,0	9,0	0,296
<i>Propionibacterium</i> spp.	8,3	7,1	0,896	5,0	5,0	5,0	5,0	4,5	2,0	4,5	4,5	1,0
<i>Eubacterium</i> spp.	91,7	75,0	0,227	6,0	3,0	6,0	7,0	6,0	3,0	6,0	7,0	0,609
<i>Bacteroides</i> spp.	41,7	7,1	0,008*	5,0	3,0	5,0	6,0	8,0	7,0	8,0	8,0	0,046*
<i>Peptococcus</i> spp.	41,7	35,7	0,722	5,0	2,5	5,0	7,0	4,0	3,0	4,0	6,25	0,949
<i>Clostridium</i> spp.	83,3	96,4	0,150	5,0	4,75	5,0	6,5	5,0	3,0	5,0	7,0	0,602
<i>Candida albicans</i>	33,3	39,3	0,722	3,0	2,25	3,0	5,25	3,0	2,0	3,0	4,0	0,946

Примечание. Me — медиана; p — непараметрический критерий Манна–Уитни. *p < 0,05.

Note. Me, median; p, nonparametric Mann–Whitney test. *p < 0.05.

у 60% детей дисбиоз мочи [21]. Текущее исследование характеризует микробиоту кишечника у этих же детей и дает сравнительную оценку ее с кишечной микробиотой у здоровых детей. При этом кишечный дисбиоз был верифицирован во всех 40 случаях, как у девочек, так и у мальчиков. Таким образом, можно заключить, что кишечная микробиота после АБТ и АБП пострадала в большей степени, чем мочепузырная.

Оказалось, что в фекалиях детей с ПМР представлен более широкий спектр аэробов, более высокая частота их обнаружения в сравнении со сниженной частотой выявления анаэробов. В фекалиях мальчиков и девочек после АБТ и АБП выявляются *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*. При сохранении максимально высоких уровней содержания *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. обнаружен значимый рост частот обнаружения *S. aureus*, *E. faecium*,

Таблица 2. Сравнение микробиоты фекалий здоровых мальчиков и пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом
Table 2. Comparison of fecal microbiota in healthy boys and boys with vesicoureteral reflux

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %		p	Количественные характеристики обсемененности, lg КОЕ/мл									p
	группа 3	группа 1		группа 3 (n=18)			группа 1 (n=12)						
				Me	процентиль		Me	процентиль					
					25	50		75	25	50	75		
<i>CNS</i>	38,9	41,7	0,879	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,0	4,0	0,628	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,5	8,3	0,765	2,0	2,0	2,0	2,0	5,0	5,0	5,0	5,0	0,317	
<i>S. saprophyticus</i>	22,2	16,7	0,709	2,0	2,0	2,0	2,8	2,5	2,0	2,5	2,5	0,567	
<i>S. epidermidis</i>	22,2	33,3	0,678	2,0	2,0	2,0	3,5	2,5	2,0	2,5	3,0	0,739	
<i>S. aureus</i>	5,5	41,7	0,015*	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	0,317	
<i>Enterococcus spp.</i>	100,0	91,7	0,213	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	4,0	5,0	7,0	0,981	
<i>Enterococcus undif.</i>	22,4	25,0	0,860	5,0	4,3	5,0	5,8	3,0	2,0	3,0	3,0	0,476	
<i>E. faecalis</i>	50,0	41,7	0,654	6,0	5,0	6,0	6,5	4,0	4,0	4,0	5,0	0,010*	
<i>E. faecium</i>	44,4	58,3	0,456	4,5	4,0	4,5	6,5	6,0	5,0	6,0	8,0	0,059	
<i>Enterobacterales</i>	100,0	100,0	–	8,0	7,0	8,0	8,3	6,5	6,0	6,5	8,0	0,048*	
<i>Escherichia coli</i> L ⁺ , Hly ⁻	100,0	100,0	–	8,0	7,0	8,0	8,3	6,5	6,0	6,5	8,0	0,048*	
<i>E. coli</i> L ⁻	0	8,3	0,213	–	–	–	–	7,0	7,0	7,0	7,0	–	
<i>Klebsiella spp.</i>	0	33,3	0,009*	–	–	–	–	6,0	5,0	6,0	7,0	–	
<i>Proteus vulgaris</i>	0	8,3	0,213	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0	5,0	–	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	8,3	0,213	–	–	–	–	2,0	2,0	2,0	2,0	–	
<i>Bacillus spp.</i>	27,8	33,3	0,745	2,0	2,0	2,0	2,0	5,0	2,75	5,0	6,5	0,028*	
<i>Lactobacillus spp.</i>	100,0	100,0	–	6,5	5,0	6,5	7,0	4,0	3,25	4,0	4,0	<0,001*	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	100,0	100,0	–	9,0	8,0	9,0	9,0	9,0	8,0	9,0	9,0	0,766	
<i>Propionibacterium spp.</i>	33,3	8,3	0,113	2,0	2,0	2,0	2,3	5,0	5,0	5,0	5,0	0,041*	
<i>Eubacterium spp.</i>	100,0	91,7	0,213	8,0	7,0	8,0	9,0	6,0	3,0	6,0	7,0	0,001*	
<i>Bacteroides spp.</i>	72,2	41,7	0,094	8,0	6,5	8,0	9,0	5,0	3,0	5,0	6,0	0,021*	
<i>Peptococcus spp.</i>	61,1	41,7	0,296	5,0	4,0	5,0	5,0	5,0	2,5	5,0	7,0	0,725	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	44,4	0	0,004*	6,0	4,3	6,0	7,8	–	–	–	–	–	
<i>Clostridium spp.</i>	100,0	83,3	0,073	5,0	3,0	5,0	6,3	5,0	4,75	5,0	6,5	0,433	
<i>Candida albicans</i>	44,4	33,3	0,009*	2,0	2,0	2,0	4,3	3,0	2,25	3,0	5,25	0,183	

Примечание. Me — медиана; p — непараметрический критерий Манна–Уитни. *p < 0,05.

Note. Me, the median; p, the nonparametric Mann–Whitney test. *p < 0.05.

снижение *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* и отсутствие *Prevotella*. Следует отметить, что падение содержания *Bacteroides spp.* и отсутствие *Prevotella* можно рассматривать как замедленное созревание кишечной микробиоты у детей до уровней данных микроорганизмов у взрослого организма [22, 23].

Наш анализ позволяет подтвердить, что неоднократные курсы АБТ, подкрепленные непродолжительной АБП при ИМП у детей с ПМР, приводят к заметным изменениям

кишечной микробиоты, задерживая ее созревание. Отмеченный дисбиоз, возможно, связан с нарушением барьерной функции кишечника, что объясняет появление в составе микробиоты клебсиелл, протей и синегнойной палочки. Какое это имеет влияние на риски инфекционно-воспалительных осложнений при хирургии ПМР еще предстоит выяснить. Но уже сейчас определенно ясно, что отклонения от зубиотического состава кишечной и мочепузырной микробиоты способны приводить к дисметаболическим и им-

Таблица 3. Сравнение микробиоты фекалий здоровых девочек и пациенток с мочеточниковым рефлюксом
Table 3. Comparison of fecal microbiota in healthy girls and girls with vesicoureteral reflux

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %		p	Количественные характеристики обсемененности, lg КОЕ/мл								p
	группа 4	группа 2		группа 4 (n=14)				Группа 2 (n=28)				
				Me	процентиль			Me	процентиль			
					25	50	75		25	50	75	
<i>Corynebacterium</i> spp.	21,4	7,1	0,178	4,0	3,0	4,0	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0	0,048
<i>CNS</i>	35,7	46,4	0,508	2,0	2,0	2,0	2,5	3,0	2,0	3,0	3,5	0,170
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7,1	0	0,152	2,0	2,0	2,0	2,0	–	–	–	–	–
<i>S. saprophyticus</i>	28,6	7,1	0,041	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0	3,0	4,0	4,0	0,028
<i>S. epidermidis</i>	14,3	32,1	0,215	2,5	2,0	2,5	3,0	2,0	2,0	2,0	3,5	0,896
<i>S. lentus</i>	0	10,7	0,204	–	–	–	–	2,0	2,0	2,0	2,0	–
<i>S. aureus</i>	14,3	28,6	0,306	2	2	2	2	3	3	3	3,75	0,047
<i>Enterococcus</i> spp.	100,0	92,9	0,306	4,5	4,0	4,5	5,3	6,0	5,0	6,0	7,0	0,004
<i>Enterococcus undif.</i>	28,6	0	0,003	4,0	2,5	4,0	5,5	–	–	–	–	–
<i>E. faecalis</i>	50,0	75,0	0,105	5,0	4,0	5,0	6,0	5,0	4,0	5,0	5,5	0,847
<i>E. faecium</i>	35,7	75,0	0,013	4,0	3,0	4,0	5,5	6,0	5,0	6,0	8,0	0,019
<i>Enterobacterales</i>	100,0	96,4	–	8,0	7,8	8,0	8,3	7,0	6,0	7,0	7,0	–
<i>Escherichia coli</i> L ⁺	100,0	92,9	0,306	8,0	7,8	8,0	8,3	7,0	6,0	7,0	8,0	0,001
<i>E. coli</i> L ⁻	0	21,4	0,048	–	–	–	–	5,5	4,25	5,5	7	–
<i>E. coli</i> Hly ⁺	0	7,1	0,306	–	–	–	–	7,0	7,0	7,0	7,0	–
<i>Klebsiella</i> spp.	0	21,4	0,048	–	–	–	–	6,5	5,0	6,5	7,0	–
<i>Enterobacter</i> spp.	0	3,6	0,474	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0	5,0	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	10,7	0,204	–	–	–	–	3,0	2,0	3,0	3,0	–
<i>Bacillus</i> spp.	35,4	14,3	0,111	3,0	2,0	3,0	4,0	4,0	2,25	4,0	6,5	0,379
<i>Lactobacillus</i> spp.	100,0	89,3	0,204	5,5	5,0	5,5	7,0	4,0	4,0	4,0	5,0	<0,001
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100,0	100,0	–	8,5	1,0	8,5	9,0	8,0	8,0	8,0	9,0	0,494
<i>Propionibacterium</i> spp.	28,6	7,1	0,041	3,5	3,0	3,5	4,0	4,5	2,0	4,5	4,5	1,0
<i>Eubacterium</i> spp.	100,0	75,0	0,040	8,0	7,0	8,0	9,0	6,0	3,0	6,0	7,0	<0,001
<i>Bacteroides</i> spp.	64,3	7,1	<0,001	7,0	5,5	7,0	8,5	8,0	7,0	8,0	8,0	0,469
<i>Peptococcus</i> spp.	50,0	35,7	0,374	5,0	4,0	5,0	6,0	4,0	3,0	4,0	6,25	0,765
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	14,3	0	0,040	6,0	6,0	6,0	6,0	–	–	–	–	–
<i>Clostridium</i> spp.	100,0	96,4	0,474	5,5	4,0	5,5	7,0	5,0	3,0	5,0	7,0	0,303
<i>Candida albicans</i>	64,3	39,3	0,126	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0	2,0	3,0	4,0	0,232

Примечание. Me — медиана; p — непараметрический критерий Манна–Уитни. *p < 0,05.

Note. Me, the median; p, the nonparametric Mann–Whitney test. *p < 0.05.

мунологическим изменениям в организме ребенка [24, 25]. С другой стороны, нетрудно представить последствия длительной (2 года) АБП, которая рекомендуется пациентам с ПМР. Ведь описаны клинические последствия нарушений кишечной микробиоты у детей в виде развития ожирения, аллергии и др. [26, 27]. Кроме того, АБТ и АБП сопряжены с ростом количества генов лекарственной устойчивости в микроорганизмах мочевой и кишечной систем с формированием специфических факторов вирулентности [28].

Исследование имеет некоторые ограничения. Относительно небольшой состав групп пациентов и здоровых детей может влиять на уровни различий. Однако статистическим анализом подтверждены достоверные различия между группами здоровых и пациентов с ПМР.

В перспективе очень важно проследить динамику кишечной микробиоты после операции, а также направления стратегии профилактики ИМП у детей с ПМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В фекалиях детей с ПМП после АБТ и АБП ИМП аэробы встречаются более чем в два раза чаще анаэробных таксонов микроорганизмов. При этом во всех случаях отмечен дисбиоз кишечной микробиоты, характерная черта которого состоит в появлении в биоценозе клебсиелл, протей и синегнойной палочки, рост содержания большинства аэробов и снижение анаэробов, доминирование кишечной палочки, энтерококков, лактобацилл и бифидобактерий. Результаты исследования могут способствовать лучшему пониманию эффектов общепринятой стратегии продолжительного антибактериального лечения и профилактики ИМП при ПМП у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Л. Набока — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; В.В. Сизонов — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; И.А. Гудима — анализ данных; Е.М. Котиева — обзор публикаций; К.Т. Джалагония — выполнение диагностических исследований; А.И. Анопко — сбор данных; Р.А. Родина — сбор данных, ведение пациентов; М.И. Коган — концепция исследования, научное редактирование, научное руководство. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части. **Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2/24 от 25.01.2024).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. Ju.L. Naboka, research concept and design, writing the text of the manuscript; V.V. Sizonov, research concept and design, data analysis, editing the text of the manuscript; I.A. Gudima, data analysis; E.M. Kotieva, review of publications; K.T. Jalagonia, performing diagnostic studies; A.I. Anopko, data collection; R.A. Rodina, data collection, patient management; M.I. Kogan, research concept, scientific editing, scientific guidance. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that the accuracy and integrity of any part of it is properly reviewed and addressed.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (protocol No. 2/24 dated 2024 Jan 25).

Consent for publication. The authors obtained written informed voluntary consent from the patients' legal representatives to publish personal data in a scientific journal, including its electronic version.

Funding source. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol*. 2020;27(6):480–490. doi: 10.1111/iju.14223
- Lotfollahzadeh S, Leslie SW, Aeddula NR. Vesicoureteral reflux. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
- Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020;109(2):236–247. doi: 10.1111/apa.14988
- Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 2021;147(2):e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138
- Gnech M, 't Hoen L, Zachou A, et al. Update and summary of the European Association of Urology / European Society of Paediatric Urology Paediatric Guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2024;85(5):433–442. doi: 10.1016/j.eururo.2023.12.005
- Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Indian J Pediatr*. 2020;87(8):625–632. doi: 10.1007/s12098-019-03099-9
- Meena J, Mathew G, Hari P, et al. Prevalence of bladder and bowel dysfunction in toilet-trained children with urinary tract infection and/or primary vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:84. doi: 10.3389/fped.2020.00084
- Chang C-L, Yang S-S, Hsu C-K, et al. Effectiveness of various treatment modalities in children with vesicoureteral reflux grades II–IV: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e002096. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002096
- Yang SS, Tsai J-D, Kanematsu A, Han C-H. Asian guidelines for urinary tract infection in children. *J Infect Chemother*. 2021;27(11):1543–1554. doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.014
- Autore G, Bernardi L, Ghidini F, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of urinary tract infections in children: Guideline and recommendations from the emilia-romagna pediatric urinary tract infec-

tions (UTI-Ped-ER) study group. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):1040. doi: 10.3390/antibiotics12061040

11. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of vesicoureteral reflux: what have we learned over the last 20 years? *Front Pediatr*. 2021;9:650326 doi:10.3389/fped.2021.650326

12. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):200–207. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037

13. Meena J, Hari P. Vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Asian Journal of Pediatric Nephrology*. 2019;2(2):61–70. doi: 10.4103/AJPN.AJPN_26_19

14. Morello W, D'Amico F, Serafinelli J, et al. Low-dose antibiotic prophylaxis induces rapid modifications of the gut microbiota in infants with vesicoureteral reflux. *Front Pediatr*. 2021;9:674716. doi:10.3389/fped.2021.674716

15. Naboka YL, Kogan MI, Mayr JM, et al. Urinary microbiota of healthy prepubescent girls and boys — a pilot study. *Children*. 2025;12(1):40. doi: 10.3390/children12010040

16. Naboka YL, Bondarenko VM, Rymashevsky AN, Svirava EG. *Formation of normal microflora in newborns*. Rostov-on-Don: Omega-Print; 2014. (In Russ.)

17. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x

18. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004

19. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014;165(1):23–29. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.010

20. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917

21. Naboka YL, Sisonov BB, Kotieva EM, et al. Urothelial urine microbiota in children with vesicoureteral reflux before its surgical treatment. *Urology Herald*. 2025;(2):In Press.

22. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

23. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. 2014;5:3654. doi: 10.1038/ncomms4654

24. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):713–722. doi: 10.1038/nm.4142

25. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705–721. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052

26. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:51–56. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.007

27. Nogacka AM, Salazar N, Arbolea S, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(1):83–91. doi: 10.1007/s00018-017-2670-2

28. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Escherichia coli* isolates from children with urinary tract infection and from healthy carriers. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):543–548. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba3f1

ОБ АВТОРАХ

Юлия Лазаревна Набока, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4808-7024; eLibrary SPIN: 4507-2152;
e-mail: nagu22@mail.ru

Владимир Валентинович Сизонов, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9145-8671; eLibrary SPIN: 2155-5534;
e-mail: vsizonov@mail.ru

Ирина Александровна Гудима, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0995-7848; eLibrary SPIN: 4761-3726;
e-mail: nagu22@mail.ru

***Елизавета Михайловна Котиева**; адрес: Россия, 344022,
Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;
ORCID: 0000-0002-5595-8799; eLibrary SPIN: 8493-3957;
e-mail: elizaveta.kotieva@mail.ru

Ксения Теймуразовна Джалагония, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4668-8704; eLibrary SPIN: 7673-4169;
e-mail: 7kseka7@mail.ru

AUTHORS' INFO

Julia L. Naboka, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4808-7024; eLibrary SPIN: 4507-2152;
e-mail: nagu22@mail.ru

Vladimir V. Sizonov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9145-8671; eLibrary SPIN: 2155-5534;
e-mail: vsizonov@mail.ru

Irina A. Gudima, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0995-7848; eLibrary SPIN: 4761-3726;
e-mail: nagu22@mail.ru

***Elizaveta M. Kotieva**, Student,
address: 29, Nakhichevanskii lane, Rostov-on-Don, 344022,
Russia; ORCID: 0000-0002-5595-8799; eLibrary SPIN: 8493-3957;
e-mail: elizaveta.kotieva@mail.ru

Ksenia T. Dzalagonia, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4668-8704; eLibrary SPIN: 7673-4169;
e-mail: 7kseka7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Анастасия Игоревна Анопко; ORCID: 0009-0000-3979-7510;
e-mail: anastasiyaan2696@gmail.com

Роза Алексеевна Родина; ORCID: 0009-0004-7701-5064;
e-mail: rozarodina0208@yandex.ru

Михаил Иосифович Коган, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки России; ORCID: 0000-0002-1710-0169;
eLibrary SPIN: 6300-3241; e-mail: dept_kogan@mail.ru

AUTHORS' INFO

Anastasia I. Anopko, MD; ORCID: 0009-0000-3979-7510;
e-mail: anastasiyaan2696@gmail.com

Roza A. Rodina, MD; ORCID: 0009-0004-7701-5064;
e-mail: rozarodina0208@yandex.ru

Mikhail I. Kogan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-1710-0169;
eLibrary SPIN: 6300-3241; e-mail: dept_kogan@mail.ru