



РОЛЬ МАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Е.В. Сергеева, А. Ни, Т.А. Шуматова, О.Г. Быкова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова

ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Резюме. Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) относится к числу актуальных проблем детской нефрологии и педиатрии. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению патогенетических механизмов и разработке новых диагностических мероприятий у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей, многие вопросы патогенеза до сих пор не получили четкой интерпретации. Учитывая, что у детей первых трех лет жизни в клинической картине заболевания преобладают неспецифические симптомы, актуален поиск достоверных, ранних, неинвазивных способов диагностики инфекции мочевыводящих путей. Цель исследования — определить диагностическую и патогенетическую значимость протеинов, связывающих жирные кислоты, и белка зонулина в диагностике инфекции мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. *Материалы и методы.* Обследовано 120 детей в возрасте с 29 дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно с инфекцией мочевыводящих путей. Группа контроля — 30 здоровых детей. Всем детям в сыворотке крови определяли уровень белков, связывающих жирные кислоты L-FABP и I-FABP, в моче определяли уровень I-FABP, L-FABP и зонулина методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа. *Результаты.* В сыворотке крови детей с инфекцией мочевыводящих путей были значительно повышены уровни L-FABP и I-FABP в сравнении с их значениями у детей контрольной группы (L-FABP — $753,94 \pm 26,16$ и $148,7 \pm 19,6$ нг/мл, I-FABP — $92,97 \pm 1,41$ и $18,03 \pm 3,03$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Фракции протеинов L-FABP и I-FABP в моче у больных детей также определялись на более высоком уровне, чем у здоровых ($6,96 \pm 0,19$ и $1,01 \pm 0,25$ нг/мл и $0,37 \pm 0,01$ и $0,1 \pm 0,02$ нг/мл соответственно при $p < 0,001$). Содержание зонулина в моче было повышено ($2,84 \pm 0,12$ нг/мл) у больных детей по сравнению со здоровыми ($0,17 \pm 0,04$ нг/мл при $p < 0,001$). *Заключение.* Проведенное исследование позволило выделить ранние маркеры повреждения почек и мочевых путей (L-FABP, I-FABP, ZO), участвующие в развитии воспалительного бактериального процесса, а определение I-FABP, L-FABP, зонулина в моче может быть использовано для неинвазивной диагностики ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, патогенез, дети грудного и раннего возраста, белки, связывающие жирные кислоты (L-FABP, I-FABP), зонулин, диагностика.

Адрес для переписки:

Сергеева Елена Васильевна
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,
ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный
медицинский университет.
Тел.: 8 (423) 242-07-16.
E-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Contacts:

Elena V. Sergeeva
690002, Russian Federation, Vladivostok, pr. Ostryakova, 2,
Pacific State Medical University.
Phone: +7 (423) 242-07-16.
E-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Для цитирования:

Сергеева Е.В., Ни А., Шуматова Т.А., Быкова О.Г., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. Роль маркеров повышенной проницаемости кишечника в развитии инфекции мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 339–346. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-1799

Citation:

Sergeeva E.V., Nee A., Shumatova T.A., Bykova O.G., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S. The role of increased intestinal permeability markers in developing urinary tract infection in children of the first three years of life // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 339–346. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-1799

THE ROLE OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY MARKERS IN DEVELOPING URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN OF THE FIRST THREE YEARS OF LIFE

Sergeeva E.V., Nee A., Shumatova T.A., Bykova O.G., Prihodchenko N.G., Zernova E.S.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Urinary tract infection (UTI) is one of the urgent problems in pediatric nephrology and pediatrics. Despite numerous works devoted to the study of pathogenetic mechanisms and development of new diagnostic measures in patients with urinary tract infection, many questions on pathogenesis have not yet been clearly elucidated. Considering that non-specific symptoms prevailing in the disease clinical picture in children of the first three years of life, it is necessary to search for reliable, early, non-invasive methods for diagnosing urinary tract infections. Purpose of the study is to determine diagnostic and pathogenetic significance of proteins that bind fatty acids as well as zonulin in diagnosis of urinary tract infection in children of the first three years of life. *Materials and methods.* There were examined 120 children, aged from 29 days of life to 2 years 11 months and 29 days inclusive with urinary tract infection. Control group — 30 healthy children. All children were tested for serum level of proteins that bind fatty acids L-FABP and I-FABP, and the level of I-FABP, L-FABP and zonulin was measured in urine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* In the blood serum of children with urinary tract infection, the levels of L-FABP and I-FABP were significantly increased compared with those in children of the control group (L-FABP — 753.94 ± 26.16 ng/ml vs. 148.7 ± 19.6 ng/ml, I-FABP — 92.97 ± 1.41 ng/ml vs. 18.03 ± 3.03 ng/ml, respectively, $p < 0.001$). Fractions of urine proteins L-FABP and I-FABP in sick vs. healthy children were also determined at a higher level (6.96 ± 0.19 ng/ml and 1.01 ± 0.25 ng/ml vs. 0.37 ± 0.01 ng/ml and 0.1 ± 0.02 ng/ml, respectively, at $p < 0.001$). The level of urine zonulin was increased (2.84 ± 0.12 ng/ml) in sick vs. healthy children (0.17 ± 0.04 , $p < 0.05$). *Conclusion.* The study allowed to identify early markers of kidney and urinary tract damage (L-FABP, I-FABP, ZO) involved in developing inflammatory bacterial process, whereas measuring urine I-FABP, L-FABP, zonulin level can be used for non-invasive UTI diagnostics in infants and young children.

Key words: urinary tract infection, pathogenesis, infants and young children, fatty acid binding proteins (L-FABP, I-FABP), zonulin, diagnostics.

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) относится к наиболее часто встречающимся бактериальным инфекциям у детей [11]. Частота развития данного заболевания варьирует в зависимости от пола, возраста и расы пациентов, но особенно она актуальна для детей грудного и раннего возраста [3, 11].

Известно множество экзогенных и эндогенных факторов, играющих роль в патогенезе активации воспаления в мочевыводящих путях, среди которых важное место отводится микробиоте кишечника [12, 13]. Нарушение нормальной микробиоты может привести к дисбактериозу кишечника, дисфункции желудочно-кишечного барьера и бактериальной транслокации [7, 16]. Так, в работах J. Vien и соавт. (2012 г.) показано, что при нарушении гомеостаза в кишечнике штаммы *E. coli*, которые при благоприятных условиях являются частью нормальной микрофлоры, приобретают специфические факторы вирулентности и вызывают развитие инфекции различной степени тяжести [9]. Избыточный рост патогенной микрофлоры приводит к повреждению регуляции межклеточных плотных контактов (ТТ) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), нарушению микроциркуляции и, в конечном счете — транслокации бактерий в систему кровотока. Оценить измененную структуру ТТ

возможно с помощью маркеров целостности кишечного эпителия, которые помогают выявить повреждения не только в ЖКТ, но и мочевыводящих путях.

Одним из физиологических регуляторов герметичности ТТ и функции кишечного барьера является протеин зонулин (ZO). Это единственный белок 47 kDa, который выделяется из мембранного комплекса, образуя плотное соединение ТТ в апикальной части эндотелия кишечника [20]. Экспериментальные исследования показали, что повышение концентрации ZO происходит параллельно увеличению проницаемости кишечника [6, 22]. Доказана роль ZO в широком спектре заболеваний — болезнях кишечника (болезнь Крона, целиакия, колит), рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, сахарном диабете 1 типа, а также некоторых почечных патологиях (фиброз почек при хронической болезни почек (ХБП), почечная нефропатия у пациентов с сахарным диабетом и нефротический синдром [6, 20, 22]).

К перспективным маркерам оценки проницаемости кишечника относят протеины, связывающие жирные кислоты, — в первую очередь I-FABP (FABP2, или кишечная фракция), но также, согласно исследованиям последних лет, и L-FABP (FABP1, или печеночная фракция) [10, 14]. Данные пептиды используют в качестве предикторов острого почечного повреждения, при оценке степени фиброза в по-

чечной ткани, а также у пациентов с риском развития почечной нефропатии [5].

Таким образом, в доступной нам литературе нет сведений об изучении роли дисфункции барьера кишечника и повышенной проницаемости в развитии ИМВП, особенно у детей первых лет жизни. Поэтому целью нашего исследования было определить патогенетическое значение ZO и белков, связывающих жирные кислоты FABP (FABP2 и FABP1), в развитии ИМВП у детей первых трех лет жизни.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 детей (основная группа) в возрасте с 29 дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, средний возраст составил $15,8 \pm 1,47$ месяцев. Все обследованные имели диагноз «ИМВП» и находились на лечении в нефрологическом отделении ГБУЗ Краевая детская клиническая больница № 1 г. Владивостока. В группу контроля вошли 30 детей, сопоставимых по гендерным и возрастным признакам, не имеющих в анамнезе и на момент обследования заболеваний мочевыводящих путей. Перед началом исследования от всех родителей (законных опекунов) было получено информированное согласие на проведение диагностических мероприятий их детям. Работа была одобрена независимым междисциплинарным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 04.06.2018).

Всем детям в начале исследования, до назначения антибактериальной терапии, кроме общепринятых стандартных лабораторных исследований, на иммуноферментном автоматическом анализаторе с помощью метода энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровень протеинов FABP2 и FABP1, а в моче кроме фракции FABP — уровень зонулина. В работе использовались реагенты фирмы Cloud-Clone Corp (США).

Статистические данные были обработаны с помощью программ Excel (Microsoft Office, 2018) в операционной среде Windows 10 и с использованием программы StatTech v. 2.1.0. С помощью теста Колмогорова–Смирнова, критерия согласия Пирсона (хи-квадрат), по эксцессу и асимметрии проводилась оценка характера распределения. Все количественные величины рассчитывались в виде «среднее \pm стандартное отклонение». При нормальном распределении статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента, если нормальность распределения

была опровергнута, использовался критерий Манна–Уитни. Корреляция между исследуемыми признаками проводилась с помощью рангового коэффициента Пирсона, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

В клинической картине ИМВП на первом месте по частоте встречаемости был зарегистрирован интоксикационный синдром у 102 ($85,00 \pm 3,26\%$) человек, на втором месте — болевой синдром, он регистрировался у 94 пациентов ($78,33 \pm 3,76\%$), на третьем — расстройство мочеиспускания в виде частых и болезненных микций — 42 человека ($35,00 \pm 4,35\%$), а у 14 детей ($11,67 \pm 2,93\%$), наоборот, отмечалось снижение частоты мочеиспусканий до 3–4 раз в день.

При анализе данных анамнеза было выявлено, что у 104 ($86,67 \pm 3,10\%$) детей в первые 6 месяцев жизни фиксировались функциональные нарушения кишечника, такие как кишечные колики, метеоризм, запоры. Сопутствующими состояниями являлись отягощенный аллергоанамнез — у 48 ($40,00 \pm 4,47\%$) детей грудного и раннего возраста, перинатальное поражение центральной нервной системы — у 25 ($20,83 \pm 3,71\%$), синдром запоров диагностирован у 23 ($19,17 \pm 3,59\%$) детей, малые аномалии развития сердца — у 6 ($5,00 \pm 1,99\%$).

У всех детей с ИМВП при лабораторном обследовании общего анализа мочи регистрировался мочевого синдром в виде лейкоцитурии разной степени выраженности, гематурии — у 19 пациентов ($15,83 \pm 3,33\%$), протеинурия выявлена у 22 ($18,33 \pm 3,53\%$), в среднем составила $0,81 \pm 0,1$ г/л. Бактериурия в общем анализе мочи диагностировалась у 28 детей ($23,33 \pm 3,86\%$). Повышение суточной экскреции оксалатов (более 1 мг/кг/сут) зарегистрировано у 26 ($21,67 \pm 3,76\%$) детей, а уратов (более 10 мг/кг/сут) — у 24 ($20,00 \pm 3,65\%$) пациентов. В бактериологических образцах мочи выявлено преобладание уропатогенов семейства *Enterobacteriaceae*. В 23 пробах мочи ($62,15 \pm 7,97\%$) выделена *E. coli*, в шести пробах ($16,22\%$) — представители рода *Proteus* (*P. mirabilis* — 8,11% и *P. vulgaris* — 8,11%), остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях — *S. epidermidis* (5,41%), *E. aerogenes* (5,41%),

Таблица 1. Средняя концентрация протеинов, связывающих жирные кислоты, в сыворотке крови у детей (M±m)

Table 1. Average concentration of serum proteins that bind fatty acids in children (M±m)

Показатель Parameter	I группа Group I	II группа Group II
I-FABP, нг/мл I-FABP, ng/ml	92,97±1,41*	18,03±3,03
L-FABP, нг/мл L-FABP, ng/ml	753,94±26,16*	148,7±19,6

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,001$) при сравнении показателей пациентов I и II групп.

Note. * — significant differences ($p < 0,001$) while comparing inter-group parameters.

E. faecalis (5,41%). У одного из пациентов в моче была выявлена *P. aeruginosa* (2,7%), а у другого — грибы рода *Candida* (2,7%).

В клиническом анализе крови были зафиксированы изменения, характерные для бактериального воспаления в виде лейкоцитоза (у 68 (56,67±4,52%) больных в среднем количество лейкоцитов составило $14,29 \pm 0,57 \times 10^9$ /л), нейтрофильного сдвига влево [у 72 (60,00±4,47%) пациентов (при среднем значении $64,62 \pm 2,55\%$)], повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (у 45 (37,50±4,42%) человек) и анемического синдрома (у 12 (10,00±2,74%) детей). Уровень креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови у всех обследуемых детей был в пределах возрастной нормы и в среднем составил $32,14 \pm 1,12$ мкмоль/л и $2,15 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно. Повышение уровня трансаминаз выявлено у 60 (50,00±4,56%) детей грудного и раннего возраста, преимущественно за счет

Таблица 2. Средняя концентрация протеинов, связывающих жирные кислоты, и зонулина в моче у детей (M±m)

Table 2. Average concentration of urine proteins that bind fatty acids and zonulin in children (M±m)

Показатель Parameter	I группа Group I	II группа Group II
I-FABP, нг/мл I-FABP, ng/ml	0,37±0,01*	0,1±0,02
L-FABP, нг/мл L-FABP, ng/ml	6,96±0,19*	1,01±0,25
ZO, нг/мл ZO, ng/ml	2,84±0,12*	0,17±0,04

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,001$) при сравнении показателей пациентов I и II групп.

Note. * — significant differences ($p < 0,001$) while comparing inter-group parameters.

АСТ, при среднем значении $58,26 \pm 2,64$ ед/л. Уровни показателей общего билирубина и его фракций, общего белка, мочевой кислоты не были повышены и соответствовали возрастным нормам. С-реактивный белок (СРБ) был повышен у 22 (18,33±3,53%) пациентов и варьировал от 30 до 60 мг/л.

При эхографическом исследовании почек у 15 (12,50±3,02%) обследованных детей с ИМВП визуализировались признаки активного воспаления в почке. Признаки расширения ЧЛС выявлены у 69 (56,67±4,52%) детей, размер варьировал от 0,5 до 1 см. У 26 (21,67±3,76%) пациентов регистрировались множественные гиперэхогенные включения в чашечно-лоханочной системе, а у двух детей были выявлены конкременты в почках. У 12 (10,00±2,74%) детей выявлены ультразвуковые признаки аномалий развития МВС, подтвержденные рентгеноурологическими исследованиями. Методом экскреторной урографии диагностированы аномалии положения почек, удвоение почек, гидрокаликоз, признаки воспалительного процесса в ЧЛС у 8 (6,67%) пациентов. С помощью микционной цистоуретрографии у 6 (5%) пациентов диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР).

Нами установлено, что в сыворотке крови у детей с ИМВП уровень пептидов, связывающих жирные кислоты, регистрировался на более высоком уровне, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Средняя концентрация кишечной и печеночной формы пептида FABP в основной группе в пять раз превышала показатель группы контроля (табл. 1).

Далее мы определили уровень зонулина и фракций FABP в моче. Было установлено, что концентрация ZO у детей с ИМВП была на достоверно более высоком уровне, чем у детей контрольной группы. Нами выявлено, что у детей с ИМВП уровень исследуемых белков FABP в моче не так значительно, но также достоверно ($p < 0,001$) отличался от его значений у здоровых детей. Концентрация I-FABP превышала показатели контрольной группы в основной группе более чем в 3,7 раза, а уровень L-FABP более чем в 6,8 раза (табл. 2)

Для оценки диагностической эффективности предложенных маркеров был проведен ROC-анализ и определен показатель площади под ROC-кривыми — AUC.

Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке крови составляет 1,000 с 95% ДИ: 1,000–1,000 (пороговое значение показателя I-FABP в сыворотке крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена составило 71,000, чувствитель-

ность 100%, специфичность 100%) (рис. 1), для L-FABP — $0,993 \pm 0,005$ с 95% ДИ: 0,983–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), пороговое значение показателя L-FABP в сыворотке крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 356,000, чувствительность 95,8%, специфичность 100% (рис. 2).

Уровень AUC для концентрации I-FABP в моче составляет $0,919 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,875–0,962 (оптимальный порог 0,122, чувствительность 99,2%, специфичность 70%), для L-FABP — $0,993 \pm 0,006$ с 95% ДИ: 0,982–1,000 (оптимальный порог 4,003, чувствительность 100%, специфичность 96,7%), для ZO — $1,000 \pm 0,000$ с 95% ДИ: 1,000–1,000 (оптимальный порог 1,002, чувствительность 100%, специфичность 100%).

Для оценки взаимосвязи между уровнем предложенных пептидов и основных диагностических маркеров ИМВП проведен корреляционный анализ данных. Результаты исследования показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и умеренной силы между выбранными критериями, белками, связывающими жирные кислоты, и ZO. Наиболее значимыми являлись связи между уровнем зонулина мочи, L-FABP сыворотки крови, I-FABP сыворотки крови и микробным спектром мочи ($r = 0,4$ при $p = 0,0041$; $r = 0,41$ при $p = 0,0036$; $r = 0,6$ при $p = 0,0011$ соответственно); между концентрацией ZO мочи, L-FABP сыворотки крови, I-FABP и уровнем уратов ($r = -0,33$ при $p = 0,0162$; $r = 0,24$ при $p = 0,0052$; $r = 0,34$ при $p = 0,0259$ соответственно); между уровнем ZO, L-FABP мочи, L-FABP сыворотки крови и уровнем АСТ ($r = -0,24$ при $p = 0,021$; $r = 0,42$ при $p = 0,0038$; $r = 0,50$ при $p = 0,0016$ соответственно).

Обсуждение

Изменение целостности кишечного барьера связано с образованием каскада иммунных реакций, поражающих органы вне ЖКТ, что приводит к формированию сердечно-сосудистых, аллергологических, аутоиммунных и нефрологических заболеваний [20]. Под воздействием различных индукторов воспаления происходит повреждение структуры TJ и активация Toll-подобных рецепторов (TLR), основная функция которых — распознавать патогены и формировать иммунный ответ. Комплекс патологических сдвигов в микробиоте кишечника способствует выработке веществ, обладающих гепатотоксичными свойствами, что,

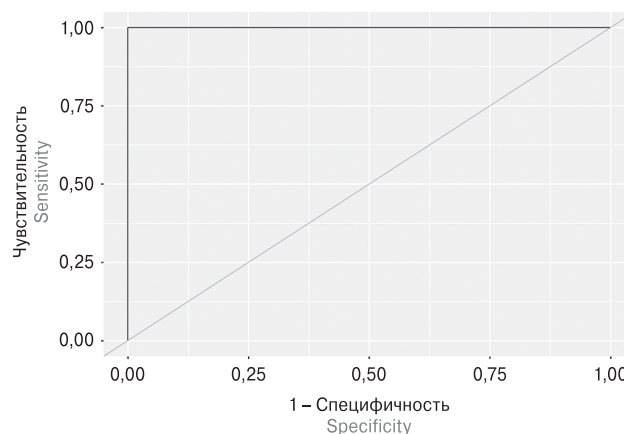


Рисунок 1. ROC-кривая диагностической эффективности I-FABP в сыворотке крови у детей

Figure 1. ROC-curve of diagnostic efficiency of serum I-FABP in children

в свою очередь, еще больше усиливает кишечную проницаемость, активирует окислительный стресс, выработку противовоспалительных цитокинов и способствует транслокации патогенной микрофлоры в портальную систему, а далее гематогенным путем в «органы-мишени» [1, 4].

Известно, что в ответ на воспаление в ЖКТ происходит повышение уровня белков маркеров проницаемости кишечника: ZO и FABP [10, 14, 22]. Полученные нами данные о повышении концентрации FABP1 и FABP2 в сыворотке крови и моче, а также о повышении уровня зонулина в моче свидетельствуют о вовлечении протеинов в патологический процесс при развитии бактериального вос-

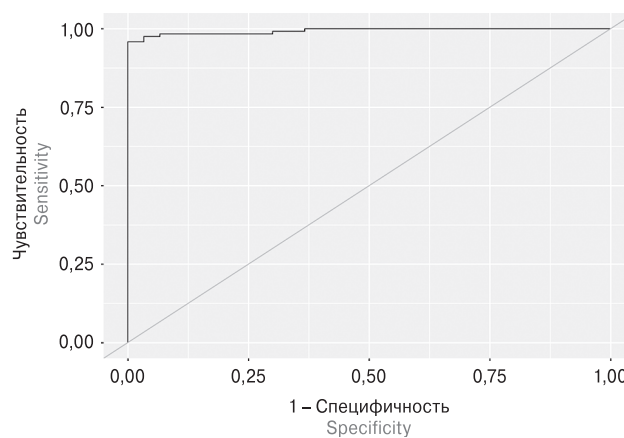


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической эффективности L-FABP в сыворотке крови у детей

Figure 2. ROC-curve of diagnostic efficiency of serum L-FABP in children

паления в мочевыводящих путях. Это было подтверждено при проведении ROC-анализа и определении AUC. Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке крови составила 1,0, в моче — 0,919; для L-FABP — 0,993 в сыворотке крови и 0,993 в моче, для ZO — 1,0. Принято считать, что площадь ROC-кривой, соответствующая интервалу $0,8 \leq AUC < 1$, указывает на превосходное качество диагностического теста [2], поэтому исследуемые маркеры кишечной проницаемости могут быть использованы в клинической практике в качестве вспомогательных диагностических критериев ИМВП.

Установлено, что повышение уровня белков, связывающих жирные кислоты, особенно печеночной формы, отражает степень тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы и часто связано с ее острым повреждением [5]. В нашем исследовании ни у одного ребенка снижения функционального состояния почек выявлено не было, что указывает на необходимость более детального изучения патогенетической значимости данных белков. Так, известно, что белок FABP1 у детей с ИМВП может быть использован в качестве прогностического маркера формирования рубцовых тканей в почечной паренхиме [15, 21]. Кроме того, имеются исследования, предлагающие использовать повышенные значения протеина L-FABP в качестве маркера диагностики ПМР [8]. В нашем исследовании не было выявлено корреляционной связи между уровнем белков, связывающих жирные кислоты, и наличием ПМР.

Известно, что печеночная форма FABP синтезируется не только в кишечнике и проксимальных отделах канальцев почек, но и в печени [5]. В ответ на воспаление белок высвобождается из поврежденных гепатоцитов, и его уровень увеличивается в крови и моче. В нашем исследовании у $50,00 \pm 4,56\%$ детей были выявлены повышенные уровни трансаминаз, преимущественно за счет повышения уровня АСТ, что коррелирует с повышением уровня белка FABP2 у пациентов с ИМВП. По нашему мнению, данная закономерность подтверждает патогенетическую роль печеночной фракции протеинов, связывающих жирные кислоты, в развитии бактериальной инфекции в почках и мочевыводящих путях.

Установлено, что интестинальная форма белка, связывающего жирные кислоты, является маркером острой кишечной ишемии и почечной нефропатии, а повышение концентрации данного протеина указывает на повреждение слизистой тонкого кишечника [5, 18, 19].

Однако работ, описывающих применение кишечного протеина у пациентов с ИМВП, в доступной нам литературе обнаружено не было. На наш взгляд, повышение уровня данного протеина в биологических жидкостях свидетельствует о воспалительных изменениях в почках и мочевыводящих путях и может быть использовано в диагностике ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

В нашем исследовании уровень зонулина в моче у пациентов основной группы был достоверно более высоким уровне, чем в группе контроля. Согласно современным данным, белок ZO является перспективным маркером оценки кишечной проницаемости [20, 22], в доступных нам источниках литературы уровень протеина оценивался в сыворотке крови и копрофильтратах, данных о значениях концентрации в моче выявлено не было.

Таким образом, с помощью маркеров I-FABP и ZO мы подтверждаем наличие повышенной кишечной проницаемости у пациентов с ИМВП и тем самым расширяем представления о патогенезе развития воспаления в органах мочевой системы.

В ряде работ доказана взаимосвязь между патогенной микрофлорой и уровнем белков регуляторов проницаемости кишечника. Установлено, что триггером высвобождения зонулина из кишечной мембраны являются кишечные патогены — *E. coli* и *S. enterica* [18]. А повышенное образование белков семейства FABP связано с воздействием липополисахаридов грамотрицательных бактерий [17]. В нашем исследовании при анализе микробного пейзажа выявлено преобладание представителей семейства *Enterobacteriaceae* (83,78%), которые в основном и являются причиной развития инфекции мочевыводящих путей у детей. Также обнаружена положительная корреляционная связь изучаемых маркеров и основных уропатогенов у детей с ИМВП, что согласуется с литературными данными.

Заключение

Таким образом, полученные результаты расширяют представление о патогенезе ИМВП у детей первых трех лет жизни. С помощью маркеров проницаемости кишечника, таких как белки, связывающие жирные кислоты FABP (кишечная и печеночная фракции), и ZO, возможно подтверждать нарушение барьерной функции кишечника при воспалительных заболеваниях почек. Определение уровня неинвазивных маркеров I-FABP, L-FABP и ZO,

как предикторов бактериального воспаления в мочевыделительной системе у детей грудного и раннего возраста может быть использовано в медицинской практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Фарматека. 2020. № 3. С. 122–128. [Vorobieva N.M., Tkacheva O.N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases. *Farmateka = Pharmateca*, 2020, no. 3, pp. 122–128. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2020.3.122-128]
2. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и roc-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 36–45. [Grigoryev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 36–45. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45]
3. Громова Г.Г., Верижникова Л.Н., Бурмасова А.В., Шувалова О.И. Инфекция мочевой системы у детей и подростков // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 4. С. 8–12. [Gromova G.G., Verizhnikova L.N., Burmasova A.V., Shuvalova O.I. Urinary tract infection in children and adolescents. *Vestnik SurGU. Meditsina = Herald of the Surgut State University. Medicine*, 2018, no. 4, pp. 8–12. (In Russ.)]
4. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 5. С. 116–125. [Karpееva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2020, vol. 65, no. 5, pp. 116–125. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125]
5. Ни А., Сергеева Е.В., Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю., Шишачкая С.Н. Возможности использования маркера L-FABP в диагностике повреждения почек // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. [Nee A., Sergeeva E.V., Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S., Grigoryan L.A., Katenkova E.Y., Shishackaya S.N. The use of the L-FABP marker in the diagnosis of kidney damage. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 4. (In Russ.)] URL: <http://www.science – education.ru/ru/article/view?id=27874>
6. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 4. С. 5–9. [Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Gordeets A.V. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2019, no. 4, pp. 5–9. (In Russ.)] doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9]
7. Al Khodor S., Shatat I.F. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr. Nephrol.*, 2017, no. 32, pp. 921–931. doi: 10.1007/s00467-016-3392-7]
8. Benzer M., Tekin Neijmann S., Gültekin N.D., Tekin A.U. Urinary L-FABP as a marker of vesicoureteral reflux in children: could it also have a protective effect on the kidney? *Int. Urol. Nephrol.*, 2017, no. 49, pp. 1–12. doi: 10.1007/s11255-016-1389-6]
9. Bien J., Sokolova O., Bozko P. Role of uropathogenic escherichia coli virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int. Urol. Nephrol.*, 2012, vol. 2012: 681473. doi: 10.1155/2012/681473]
10. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M., Kverka M. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA can diagnose and predict the disease course in necrotizing enterocolitis at the early stage of disease. *J. Immunol. Res.*, 2020: 3074313. doi: 10.1155/2020/3074313]
11. Kaufman J., Temple-Smith M., Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr. Open*, 2019, vol. 3, no. 1: e000487. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000487]
12. Lee J.R., Muthukumar T., Dadhanian D., Toussaint N.C., Ling L., Pamer E., Suthanthiran M. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*, 2014, vol. 98, no. 7, pp. 697–705. doi: 10.1097/TP.0000000000000370]
13. Paalanne N., Husso A., Salo J., Pievilainen O., Tejesvi M.V., Koivusaari P., Pirttila A.M., Pokka T., Mattila S., Jyrkas J., Turpeinen A., Uhari M., Renko M., Tapiainen T. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, no. 37, pp. 1881–1891. doi: 10.1007/s10096-018-3322-7]
14. Pelsers M.M., Namiot Z., Kisielewski W., Namiot A., Januszkiewicz M., Hermens W.T., Glatz J.F. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin. Biochem.*, 2003, vol. 36, no. 7, pp. 529–535. doi: 10.1016/s0009-9120(03)00096-1]
15. Rafiei A., Abedi Arzefuni F., Mohammadjafari H., Yazdani-Charati J. The Urinary level of liver-type fatty acid binding protein in children with febrile UTI. *IJKD*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 191–197.
16. Ramezani A., Massy Z.A., Meijers B., Evenepoel P., Vanholder R., Raj D.S. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am. J. Kidney Dis.*, 2016, vol. 67, no. 3, pp. 483–498. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.027]
17. Ramos-Benítez M.J., Ruiz-Jiménez C., Aguayo V., Espino A.M. Recombinant *Fasciola hepatica* fatty acid binding protein suppresses Toll-like receptor stimulation in response to multiple bacterial ligands. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1: 5455. doi: 10.1038/s41598-017-05735-w]
18. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 2016, vol. 4, no. 4: e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384]

19. Tsai I.T., Wu C.C., Hung W.C., Lee T.L., Hsuan C.F., Wei C.T., Lu Y.C., Yu T.H., Chung F.M., Lee Y.J., Wang C.P. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 17, no. 15, pp. 2338–2345. doi: 10.7150/ijms.49078
20. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.*, 2011, vol. 141, no. 5, pp. 769–776. doi: 10.3945/jn.110.135657
21. Yamanouchi S., Kimata T., Kino J., Kitao T., Suruda C., Tsuji S., Kurosawa H., Hirayama Y., Saito A., Kaneko K. Urinary C-megalin for screening of renal scarring in children after febrile urinary tract infection. *Pediatr. Res.*, 2018, vol. 83, pp. 662–668. doi: 10.1038/pr.2017.276
22. Yu J., Shen Y., Zhou N. Advances in the role and mechanism of zonulin pathway in kidney diseases. *Int. Urol. Nephrol.*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 2081–2088. doi: 10.1007/s11255-020-02756-9

Авторы:

Сергеева Е.В., аспирант, ассистент института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;
Ни А., д.м.н., профессор института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;
Шуматова Т.А., д.м.н., профессор, директор института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;
Быкова О.Г., к.м.н., доцент института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;
Приходченко Н.Г., д.м.н., доцент института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;
Зернова Е.С., к.м.н., ассистент института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Sergeeva E.V., PhD Student, Assistant Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Nee A., PhD, MD (Medicine), Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Shumatova T.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Bykova O.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Prikhodchenko N.G., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;
Zernova E.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.