

**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

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток,
Россия

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

E. V. Sergeeva,

A. Nee,

T. A. Shumatova,

O. G. Bykova,

N. G. Prikhodchenko,

E. S. Zernova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Резюме. Инфекция мочевыводящих путей 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, необходим 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. Материал и методы исследования. Обследовано 120 детей в возрасте на момент участия в исследовании 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 – $753,94 \pm 26,16$ нг/мл и $148,7 \pm 19,6$ нг/мл, I-FABP – $92,97 \pm 1,41$ нг/мл 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 ($6,96 \pm 0,19$ нг/мл и $1,01 \pm 0,25$ нг/мл и $0,37 \pm 0,01$ нг/мл и $0,1 \pm 0,02$ 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 ($0,17 \pm 0,04$, 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, связывающего жирные кислоты (L-FABP, I-FABP); зонулин; диагностика

Abstract. Urinary tract infection 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 nonspecific 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. 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. Material and methods. there were examined 120 children, aged at the time of participation in the study 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 $0,1 \pm 0,02$, 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

1 Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) относится к наиболее часто
2 встречающейся бактериальной инфекции среди детского населения [11].
3 Частота развития данного заболевания варьирует в зависимости от пола,
4 возраста и расы пациентов, но особенно она актуальна для детей грудного и
5 раннего возраста [3,11].

6 Известно множество экзогенных и эндогенных факторов, играющих
7 роль в патогенезе активации воспаления в мочевыводящих путях, среди
8 которых важное значение отводится микробиоте кишечника [12,13].
9 Нарушение нормальной микробиоты может привести к дисбактериозу
10 кишечника, дисфункции желудочно–кишечного барьера и бактериальной
11 транслокации [7,16]. Так, в работах Justyna Vien с соавторами (2012 г.)
12 показано, что при нарушении гомеостаза в кишечнике штаммы *E. Coli*,
13 которые при благоприятных условиях являются частью нормальной
14 микрофлоры, приобретают специфические факторы вирулентности и
15 вызывают развитие инфекции различной степени тяжести [9]. Избыточный
16 рост патогенной микрофлоры приводит к повреждению регуляции
17 межклеточных плотных контактов (ТJ) в желудочно–кишечном тракте
18 (ЖКТ), нарушению микроциркуляции и, в конечном счете – транслокации
19 бактерий в систему кровотока. Оценить измененную структуру ТJ возможно
20 с помощью маркеров целостности кишечного эпителия, которые не только
21 помогают выявить повреждения в ЖКТ, но и мочевыводящих путях.

22 Одним из физиологических регуляторов герметичности ТJ и функции
23 кишечного барьера является протеин зонулин (ZO). Этот единственный
24 белок 47 кДа, который выделяется из мембранного комплекса, образуя
25 плотное соединение ТJ в апикальной части эндотелия кишечника [20].
26 Экспериментальные исследования показали, что повышение концентрации
27 ZO происходит параллельно увеличению проницаемости кишечника [6,22].
28 Доказана роль зонулина в широком спектре заболеваний – болезни
29 кишечника (болезнь Крона, целиакия, колит), рассеянный склероз,
30 ревматоидный артрит, сахарном диабете 1 типа, а также некоторых почечных

31 патологиях (фиброз почек при хронической болезни почек (ХБП), почечная
32 нефропатия у пациентов с сахарным диабетом и нефротический синдром
33 [6,20,22]).

34 К перспективными маркерам оценки проницаемости кишечника
35 относят протеины, связывающие жирные кислоты – в первую очередь I–
36 FABP (FABP 2 или кишечная фракция), но также, согласно исследованиям
37 последних лет, и L–FABP (FABP 1 или печеночная фракция) [10,14]. Данные
38 пептиды используют в качестве предикторов острого почечного
39 повреждения, при оценке степени фиброза в почечной ткани, а также у
40 пациентов с риском развития почечной нефропатии [5].

41 Таким образом, в доступной нам литературе нет сведений об изучении
42 роли дисфункции барьера кишечника и повышенной проницаемости в
43 развитии ИМВП, особенно у детей первых лет жизни. Поэтому, целью
44 нашего исследования было определить патогенетическое значение ZO и
45 белков, связывающие жирные кислоты FABP (FABP 2 и FABP 1) в развитии
46 ИМВП у детей первых трех лет жизни.

47 Материалы и методы

48 В исследование было включено 120 детей (основная группа), в возрасте
49 с 29 дня жизни и до 2 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, средний
50 возраст которых составил $15,8 \pm 1,47$ месяцев с диагнозом ИМВП,
51 находящихся на лечении в нефрологическом отделении ГБУЗ «Краевая
52 детская клиническая больница № 1» г. Владивостока. В группу контроля
53 вошли 30 детей, сопоставимых по гендерным и возрастным признакам, не
54 имеющих в анамнезе и на момент обследования заболеваний мочевыводящих
55 путей. Перед началом исследования от всех родителей детей (законных
56 опекунов) было получено информированное согласие на проведение
57 диагностических мероприятий их детям. Работа была одобрена независимым
58 междисциплинарным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ
59 Минздрава России (протокол № 3 от 04.06.18 г.).

60 Всем детям в начале работы, до назначения антибактериальной
61 терапии, кроме общепринятых стандартных лабораторных исследований, на
62 иммуноферментном автоматическом анализаторе с помощью метода
63 энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) в сыворотке крови
64 определяли уровень протеинов FABP 2 и FABP 1, а в моче, кроме фракции
65 FABP, – уровень зонулина. В работе использовались реагенты фирмы Cloud–
66 Clone Corp (USA).

67 Статистические данные были обработаны с помощью программ Excel
68 (Microsoft Office, 2018) в операционной среде Windows 10 и с
69 использованием программы StatTech v. 2.1.0. С помощью тестом
70 Колмогорова – Смирнова, согласия Пирсона Хи–квадрат, по эксцессу и
71 асимметрии проводилась оценка характера распределения. Все
72 количественные величины рассчитывались в виде среднее \pm стандартное
73 отклонение. При нормальном распределении статистический анализ
74 проводился с использованием t – критерия Стьюдента, если нормальность
75 распределения была опровергнута, использовались критерии Манна–Уитни.
76 Корреляция между исследуемыми признаками проводилась с помощью
77 рангового коэффициента Пирсона, различия считались значимыми $p < 0,05$.
78 Для оценки диагностической значимости количественных признаков при
79 прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC–
80 кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut–off
81 определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

82 Результаты исследования

83 В клинической картине ИМВП на первом месте по частоте
84 встречаемости был зарегистрирован интоксикационный синдром у 102
85 ($85,00 \pm 3,26$ %) человек, на втором месте – болевой синдром, он
86 регистрировался у 94 пациентов ($78,33 \pm 3,76$ %), на третьем – расстройство
87 мочеиспускания в виде частых и болезненных микций – 42 человек
88 ($35,00 \pm 4,35$ %), а у 14 детей ($11,67 \pm 2,93$ %), наоборот, отмечалось урежение
89 количества мочеиспусканий до 3–4 раз в день.

90 При анализе данных анамнеза было выявлено, что у 104 (86,67±3,10 %)
91 детей в первые 6 месяцев жизни фиксировались функциональные нарушения
92 кишечника, такие, как кишечные колики, метеоризм, запоры. При оценке
93 состояния здоровья детей задокументированы следующие сопутствующие
94 состояния: отягощённый аллергоанамнез – у 48 (40,00±4,47 %) детей
95 грудного и раннего возраста, перинатальное поражение центральной нервной
96 системы – у 25 (20,83±3,71 %), синдром запоров диагностирован у 23
97 (19,17±3,59 %) детей, малые аномалии развития сердца – у 6 (5,00±1,99 %).

98 У всех детей с ИМВП, при лабораторном обследовании общего анализа
99 мочи, регистрировался мочевого синдром в виде лейкоцитурии разной
100 степени выраженности, гематурии у 19 пациентов (15,83±3,33 %),
101 протеинурия выявлена у 22 (18,33±3,53 %), (в среднем составила – 0,81±0,1
102 г/л). Бактериурия в общем анализе мочи диагностировалась у 28 детей
103 (23,33±3,86 %). Повышение суточной экскреции оксалатов (более 1
104 мг/кг/сутки) зарегистрировано у 26 (21,67±3,76 %) детей, а уратов (более 10
105 мг/кг/сутки) – у 24 (20,00±3,65 %) пациентов. В бактериологических
106 образцах мочи выявлено преобладание уропатогенов семейства
107 *Enterobacteriaceae*. В 23 пробах мочи (62,15±7,97 %) выделена *E. Coli*, в
108 шести пробах (16,22 %) – представители рода *Proteus* (*Pr. Mirabilis* 8,11 % и
109 *Pr. Vulgaris* 8,11 % соответственно), остальные микроорганизмы встречались
110 в единичных случаях – *Staphylococcus epidermidis* (5,41 %), *E. aerogenes* (5,41
111 %), *E. faecalis* (5,41 %). У одного из пациентов в моче была
112 выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (2,7 %), а у другого – грибы рода *Candida*
113 (2,7 %).

114 В клиническом анализе крови были зафиксированы изменения,
115 характерные для бактериального воспаления в виде лейкоцитоза – у 68
116 (56,67±4,52 %) больных, в среднем, количество лейкоцитов составило
117 (14,29±0,57x10⁹/л, нейтрофильного сдвига влево у 72 (60,00±4,47 %)
118 пациентов (при среднем значении 64,62±2,55 %), повышения скорости
119 оседания эритроцитов (СОЭ) – у 45 (37,50±4,42 %) человек и анемического

120 синдрома – у 12 (10,00±2,74 %) детей. Уровень креатинина и мочевины в
121 биохимическом анализе крови у всех обследуемых детей был в пределах
122 возрастной нормы и в среднем составил 32,14±1,12 мкмоль/л и 2,15±0,12
123 ммоль/л, соответственно. Повышение уровня трансаминаз выявлено у 60
124 (50,00±4,56 %) детей грудного и раннего возраста, преимущественно за счет
125 АСТ, при среднем значении (58,26±2,64) ед/л. Уровни показателей общего
126 билирубина и его фракций, общего белка, мочевой кислоты не были
127 повышены и соответствовали возрастным нормам. С-реактивный белок (СРБ)
128 был повышен у 22 (18,33±3,53%) пациентов и варьировал от 30 до 60 мг/л.

129 При эхографическом исследовании почек у 15 (12,50±3,02%)
130 обследованных детей с ИМВП визуализировались признаки активного
131 воспаления в почке. Признаки расширения ЧЛС выявлены у 69 (56,67±4,52
132 %) детей и варьировали от 0,5 до 1 см. У 26 (21,67±3,76 %) пациентов
133 регистрировались множественные гиперэхогенные включения в чашечно–
134 лоханочной системе, а у двух детей были выявлены конкременты в почках. У
135 12 (10,00±2,74 %) детей выявлены ультразвуковые признаки аномалий
136 развития МВС, подтвержденные рентгеноурологическими исследованиями.
137 Методом экскреторной урографии диагностированы аномалии положения
138 почек, удвоение почек, гидрокаликоз, признаки воспалительного процесса в
139 ЧЛС – у 8 (6,67 %) пациентов. С помощью микционной цистоуретрографии
140 у 6 (5 %) пациентов диагностирован пузырно–мочеточниковый рефлюкс
141 (ПМР).

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

147 Далее мы определили уровень зонулина и фракций FABP в моче. Было
148 установлено, что концентрация ZO у детей с ИМВП была на достоверно
149 более высоком уровне, чем в детей контрольной группы. Нами выявлено, что

150 у детей с ИМВП уровень исследуемых белков FABP в моче не так
151 значительно, но также достоверно ($p < 0,001$) отличался от его значений у
152 здоровых детей. Концентрация I-FABP в основной группе более, чем в 3,7
153 раза, а уровень L-FABP более, чем в 6,8 раза превышала показатели
154 контрольной группы (таб. 2)

155 Для оценки диагностической эффективности предложенных маркеров был
156 проведен ROC – анализ и определен показатель площади под ROC – кривыми
157 – AUC.

158 Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке крови
159 составляет 1,000 с 95 % ДИ: 1,000–1,000 (пороговое значение показателя I-
160 FABP в сыворотке крови в точке cut-off, которому соответствовало
161 наивысшее значение индекса Юдена, составило 71,000, чувствительность 100
162 %, специфичность 100 %) (рис. 1), для L-FABP – $0,993 \pm 0,005$ с 95% ДИ:
163 $0,983–1,000$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$),
164 пороговое значение показателя L-FABP в сыворотке крови в точке cut-off,
165 которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило
166 $356,000$, чувствительность 95,8 %, специфичность 100 %) (рис. 2).

167 Уровень AUC для концентрации I – FABP в моче составляет $0,919 \pm$
168 $0,022$ с 95% ДИ: $0,875–0,962$ (оптимальный порог 0,122, чувствительность
169 99,2 %, специфичность 70 %), для L-FABP – $0,993 \pm 0,006$ с 95% ДИ: $0,982–$
170 $1,000$ (оптимальный порог 4,003, чувствительность 100 %, специфичность
171 96,7 %), для зонулина – $1,000 \pm 0,000$ с 95% ДИ: $1,000 – 1,000$ (оптимальный
172 порог 1,002, чувствительность 100 %, специфичность 100 %).

173 Для оценки взаимосвязи между уровнем предложенных пептидов и
174 основных диагностических маркеров ИМВП проведен корреляционный
175 анализ данных. Результаты исследования показали наличие достоверных
176 разнонаправленных связей слабой и умеренной силы между выбранными
177 критериями, белками, связывающими жирные кислоты и зонулином.
178 Наиболее значимыми являлись: между уровнем зонулина мочи, L-FABP
179 сыворотки крови, I-FABP сыворотки крови и микробным спектром мочи

180 ($r=0,4$ при $p=0,0041$; $r=0,41$ при $p=0,0036$; $r=0,6$ при $p=0,0011$
181 соответственно); между концентрацией зонулина мочи, L-FABP сыворотки
182 крови, I-FABP и уровнем уратов ($r= - 0,33$ при $p= 0,0162$; $r=0,24$ при $p=$
183 $0,0052$; $r=0,34$ при $p= 0,0259$ соответственно); между уровнем ZO, L-FABP
184 мочи, L-FABP сыворотки крови и уровнем АСТ ($r= - 0,24$ при $p= 0,021$;
185 $r=0,42$ при $p= 0,0038$; $r=0,50$ при $p= 0,0016$ соответственно).

186 Обсуждение полученных данных

187 Изменение целостности кишечного барьера связано с образованием
188 каскада иммунных реакций, поражающих органы вне ЖКТ, что приводит к
189 формированию сердечно – сосудистых, аллергологических, аутоиммунных и
190 нефрологических заболеваний [20]. Под воздействием различных индукторов
191 воспаления происходит повреждение структуры TJ и активация Toll –
192 подобных рецепторов (TLR), основная функция которых распознавать
193 патогены и формировать иммунный ответ. Комплекс патологических сдвигов
194 в микробиоте кишечника способствует выработке веществ, обладающих
195 гепатотоксичными свойствами, что, в свою очередь, еще больше усиливает
196 кишечную проницаемость, активирует окислительный стресс, выработку
197 противовоспалительных цитокинов и способствует транслокации патогенной
198 микрофлоры в портальную систему, а далее, гематогенным путем в «органы
199 мишени» [1,4].

200 Известно, что в ответ на воспаление в ЖКТ происходит повышение
201 уровня белков, маркеров проницаемости кишечника – ZO и FABP [10,14,22].
202 Полученные нами результаты о повышении концентрации FABP 1 и FABP 2
203 в сыворотке крови и моче, а также повышение уровня зонулина в моче
204 свидетельствуют о вовлечении протеинов в патологический процесс при
205 развитии бактериального воспаления в мочевыводящих путях. Это было
206 подтверждено при проведении ROC – анализа и определении AUC. Величина
207 AUC для концентрации I – FABP в сыворотке крови составила 1,0, в моче –
208 0,919; для L-FABP – 0,993 в сыворотке крови и 0,993 в моче, для ZO – 1,0.
209 Принято считать, что площадь ROC-кривой, соответствующая интервалу 0,8

210 $\leq AUC < 1$ указывает на превосходное качество диагностического теста [2],
211 поэтому исследуемые маркеры кишечной проницаемости могут быть
212 использованы в клинической практике в качестве вспомогательных
213 диагностических критериев ИМВП.

214 Установлено, что повышение уровня белков, связывающие жирные
215 кислоты, особенно печеночной формы, отражает степень
216 тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы и часто связано
217 с ее острым повреждением [5]. В нашем исследовании ни у одного ребенка
218 снижения функционального состояния почек задокументировано не было,
219 что указывает на необходимость более детального изучения
220 патогенетической значимости данных белков. Так, известно, что белок FABP
221 1 у детей с ИМВП может быть использован в качестве прогностического
222 маркера формирования рубцовых тканей в почечной паренхиме [15,21].
223 Кроме того, имеются исследования, предлагающие использовать
224 повышенные значения протеина L-FABP в качестве маркера диагностики
225 ПМР [8]. В нашем исследовании не было выявлено корреляционной связи
226 между уровнем белков, связывающих жирные кислоты и наличием ПМР.

227 Известно, что печеночная форма FABP синтезируется не только в
228 кишечнике и проксимальных отделах канальцев почек, но и в печени [5]. В
229 ответ на воспаление белок высвобождается из поврежденных гепатоцитов и
230 его уровень увеличивается в крови и моче. В нашем исследовании у
231 $47,97 \pm 4,50$ % детей были выявлены повышенные уровни трансаминаз,
232 преимущественно за счет повышения уровня АЛТ, что коррелирует с
233 повышением уровня белка FABP 2 у пациентов с ИМВП. По нашему
234 мнению, данная закономерность подтверждает патогенетическую роль
235 печеночной фракции протеинов, связывающих жирные кислоты в развитии
236 бактериальной инфекции в почках и мочевыводящих путях.

237 Установлено, что интенстиальной формы белка, связывающего
238 жирные кислоты является маркером острой кишечной ишемии и почечной
239 нефропатии, а повышение концентрации данного протеина указывает на

240 повреждение слизистой тонкого кишечника [5,18,19]. Однако работ,
241 указывающих на применение кишечного протеина у пациентов с ИМВП, в
242 доступной нам литературе, обнаружено не было. На наш взгляд, повышение
243 уровня данного протеина в биологических жидкостях свидетельствует о
244 воспалительных изменениях в почках и мочевыводящих путях и может быть
245 использовано в диагностике ИМВП у детей грудного и раннего возраста.

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

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

256 В ряде работ доказана взаимосвязь между патогенной микрофлорой и
257 уровнем белков, регуляторов проницаемости кишечника. Установлено, что
258 триггером высвобождения зонулина из кишечной мембраны являются
259 кишечные патогены – *E. Coli* и *Salmonella enterica* [18]. А повышенное
260 образование белков семейства FABP связано с воздействием
261 липолисахаридов грамотрицательных бактерий [17]. В нашем исследовании,
262 при анализе микробного пейзажа выявлено преобладание семейства
263 *Enterobacteriaceae* (78,37 %), которые, в основном, и являются причиной
264 развития инфекции мочевыводящих путей у детей. Также обнаружена
265 положительная корреляционная связь изучаемых маркеров и основных
266 уропатогенов у детей с ИМВП, что согласуется с литературными данными.

267 Заключение

268 Таким образом, полученные результаты расширяют представление о
269 патогенезе ИМВП у детей первых трех лет жизни. С помощью маркеров

270 проницаемости кишечника, таких как белки, связывающие жирные кислоты
271 FABP (кишечная и печеночная фракции) и зонулин, возможно подтвердить
272 нарушение барьерной функции кишечника при воспалительных
273 заболеваниях почек. Определение уровня неивазивных маркеров I-FABP, L-
274 FABP и ZO может быть использовано в медицинской практике, как
275 предикторов бактериального воспаления в мочевыделительной системе у
276 детей грудного и раннего возраста

277

278 Конфликт интересов

279 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РИСУНКИ

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

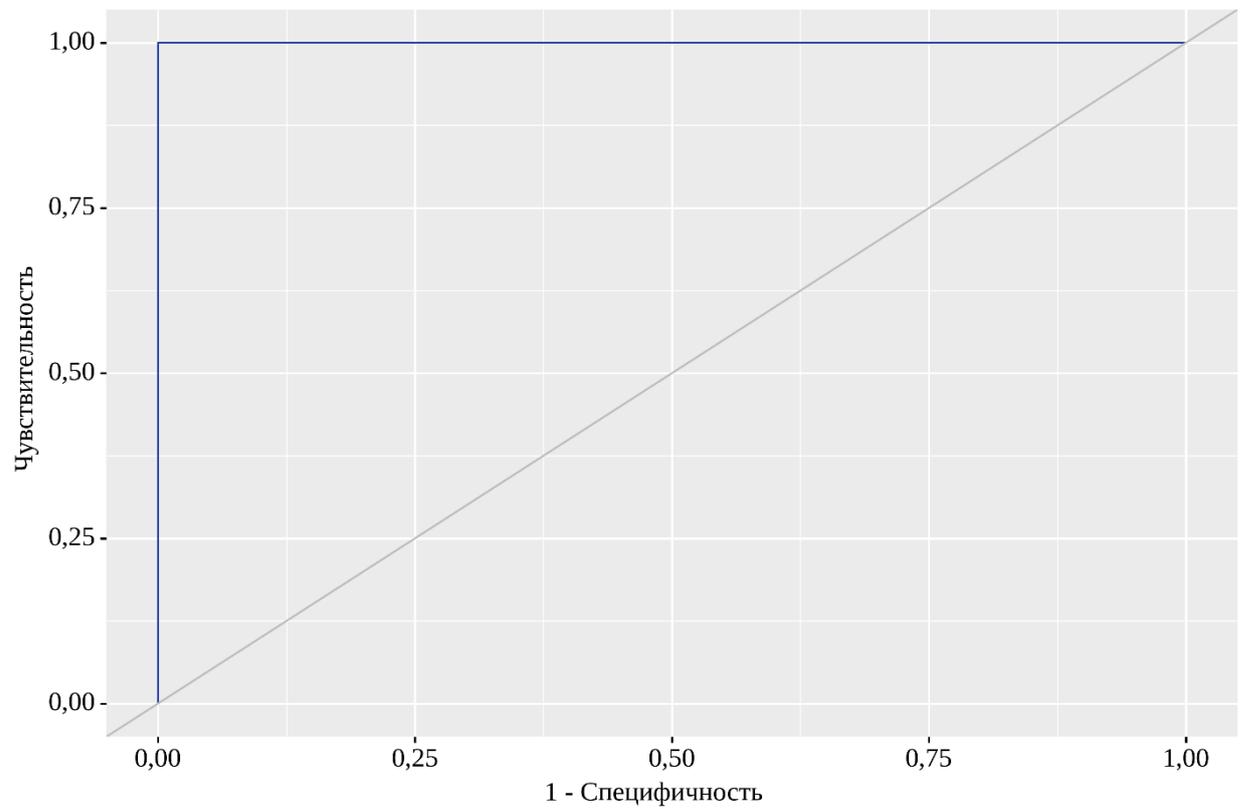
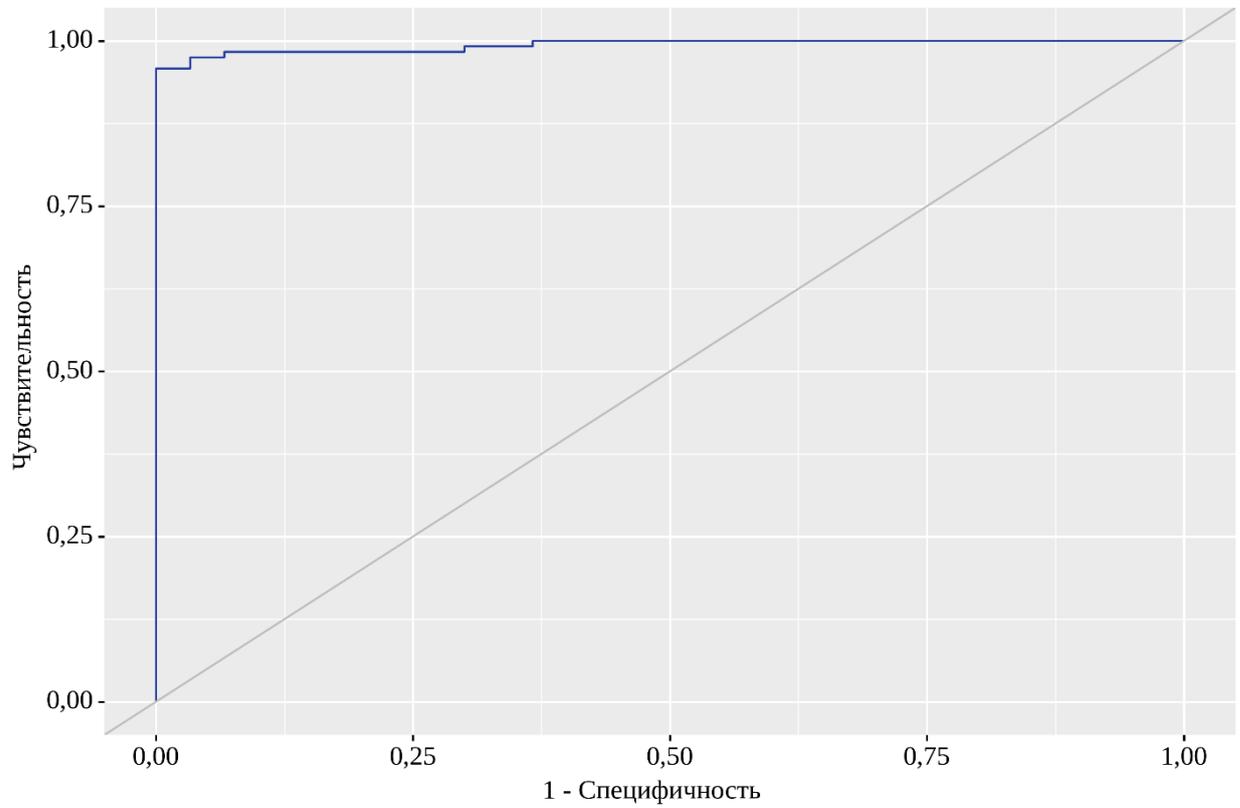


Рисунок 2 – ROC – кривая диагностической эффективности L-FABP в сыворотке крови у детей

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



ТАБЛИЦЫ

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

Notes: * – significant differences (p<0,001) while comparing inter-group parameters

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

Notes: * – significant differences (p<0,001) while comparing inter-group parameters

МЕТАДАННЫЕ

Адрес для переписки:

Сергеева Елена Васильевна - аспирант, ассистент Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); тел. 89143271168; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Contacts:

Sergeeva Elena Vasilievna - PhD Student, assistant of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Авторы статьи:

1. Ни А., доктор медицинских наук, профессор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); тел. 8(423)242-07-16; e-mail: neeant56@mail.ru

A. Nee, Doctor of Medical Sciences, Professor of Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: neeant56@mail.ru.

2. Шуматова Т. А., доктор медицинских наук, профессор, директор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский

государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); тел. 8(423)242-07-16; e-mail: shumatov@mail.ru

T. A. Shumatova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: shumatov@mail.ru

3. Быкова О. Г., кандидат медицинских наук, доцент института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); тел. 8(423)242-07-16; e-mail: lis822007@mail.ru

Bykova O. G., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: lis822007@mail.ru.

4. Приходченко Н. Г., кандидат медицинских наук, доцент Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова 2); тел. 8(423)242-07-16; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

N. G. Prikhodchenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

5. Зернова Е. С., кандидат медицинских наук, ассистент Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г.Владивосток, проспект Острякова 2); тел. 8(423)242-07-16; e-mail: kate-zernova@mail.ru

E. S. Zernova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia, Phone: 8(423)242-07-16; e-mail: kate-zernova@mail.ru

Подписи авторов:

Аспирант, ассистент

Института

Сергеева Е. В.

педиатрии

д.м.н., профессор

Института педиатрии

А.

Ни

д.м.н.,

профессор,

директор

Шуматова Т. А.

Института педиатрии

к.м.н., доцент

Института педиатрии

Быкова О. Г.

к.м.н., доцент

Приходченко

Н. Г.

Института педиатрии

к.м.н., доцент

Зернова Е. С.

Института педиатрии

Название статьи:

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

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

Количество страниц -18; количество рисунков – 2; количество таблиц –
2.

В раздел журнала: оригинальная статья

Дата:

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

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

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

Е. В. Сергеева¹, А. Ни¹, Т. А. Шуматова¹, О. Г. Быкова¹, Н. Г. Приходченко¹, Е. С. Зернова¹

E. V. Sergeeva¹, A. Nee¹, T. A. Shumatova¹, O. G. Bykova¹, N. G. Prikhodchenko¹, E. S. Zernova¹

1. Ни А., доктор медицинских наук, профессор Института педиатрии; Nee A.,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Institute of Pediatrics

2. Шуматова Т. А., доктор медицинских наук, профессор, директор
Института педиатрии; Shumatova T. A., Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director of Institute of Pediatrics

3. Быкова О. Г., кандидат медицинских наук, доцент института педиатрии;
Bykova O. G., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Pediatrics.

4. Приходченко Н. Г., кандидат медицинских наук, доцент Института
педиатрии; Prikhodchenko N. G., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor,
Institute of Pediatrics.

5. Зернова Е. С., кандидат медицинских наук, ассистент Института
педиатрии; Zernova E. S., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Institute of
Pediatrics

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, г.
Владивосток, Россия

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**РОЛЬ МАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ИМВП У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ
ЖИЗНИ**

THE ROLE OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY
MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF UTI OF CHILDREN IN THE FIRST
THREE YEARS OF LIFE

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; патогенез; дети грудного и раннего возраста; белки, связывающего жирные кислоты (L–FABP, I–FABP); зонулин

Key words: urinary tract infection; pathogenesis; infants and young children; fatty acid binding proteins (L – FABP, I – FABP); zonuli

Адрес для переписки:

Сергеева Елена Васильевна - аспирант, ассистент Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 2); тел. 89143271168; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

Contacts:

Sergeeva Elena Vasilievna - PhD Student, assistant of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 prospect Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russia; Phone: 89143271168; e-mail: sergeeva.elenav@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. [Vorobyeva N. M., Tkacheva O.N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases // *Farmateka*. 2020, no. 3, pp. 122–128 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/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 // *Journal Infectology*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 36–45. (In Russ.)]. <https://doi.org/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. Medicina*, 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 Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*, 2020, vol. 65, no. 5, pp. 116 – 125. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.3.122 – 128>
5. Ни А., Сергеева Е. В., Шуматова Т. А., Приходченко Н. Г., Зернова Е. С., Григорян Л. А., Катенкова Э. Ю., Шишацкая С. Н. Возможности

- использования маркера L – FABP в диагностике повреждения почек // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. URL: <http://www.science – education.ru/ru/article/view?id=27874> (дата обращения: 29.05.2021). [Nee A., Sergeeva E. V., Shumatova T. A., Prihodchenko 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 // *Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 4. URL: <http://science – education.ru/ru/article/view?id=27874>; Accessed 29.05.2021 (In Russ.).]
6. Приходченко Н. Г., Шуматова Т. А., Григорян Л. А., Гордеец А. В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. № 4. С. 5–9. [Prihodchenko N. G., Shumatova T. A., Grigoryan L. A., Gordeets A.V. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy // *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 IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol*, 2017, no. 32, pp. 921–931. <https://doi.org/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? *International Urology and Nephrology*, 2017, no. 49, pp. 1–12. <doi.org/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. *International Journal of Nephrology*, 2012, vol. 2012. <https://doi.org/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. *Journal of Immunology Research*, 2020, 3074313. doi.org/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., Dadhania 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.org/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 – 35. 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. *Iranian journal of kidney diseases (ijkd)*, 2020, vol. 14, no. 3, pp.191 – 197. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=773913>
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. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 5455. doi.org/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. *The Journal of Nutrition*, 2011, vol. 141, no. 5, pp. 769–776. <https://doi.org/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, no. 83, pp. 662–668. doi.org/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. <https://doi.org/10.1007/s11255 – 020 – 02756 – 9>