

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED143139-146>

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МАЙЕРА – РОКИТАНСКОГО – КЮСТНЕРА – ХАУЗЕРА

С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, А.С. Кургузова, Е.Ю. Есина,
И.С. Добрынина, Д.А. Мартыненко, К.Д. Самков

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Для цитирования: Лагутина С.Н., Скуратова О.С., Чижков П.А., Зуйкова А.А., Кургузова А.С., Есина Е.Ю., Добрынина И.С., Мартыненко Д.А., Самков К.Д. Особенности кишечной микробиоты при хроническом пиелонефрите у пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 139–146.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED143139-146>

АННОТАЦИЯ

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера — это врожденная аномалия развития женской репродуктивной системы, сущность которой составляет нарушение внутриутробного развития мюллеровых протоков, обуславливающее полную аплазию влагалища и матки. Отклонение представляет собой тотальное или же частичное отсутствие матки, двух верхних третей влагалища, чаще всего в сочетании с различными аномалиями органов и систем, таких как выделительная, сердечно-сосудистая. В настоящее время причины возникновения данной патологии до конца не изучены. По данным Всемирной организации здравоохранения, процентное соотношение наследственных факторов нарушения внутриутробного развития составляет примерно от 10 до 25 %. Известно, что пациентки с данной патологией часто страдают заболеваниями мочевыделительной системы (пиелонефрит). Хронические пиелонефриты являются распространенной патологией в любой возрастной категории вследствие избыточного роста бактериальной флоры. Основным возбудителем, чаще всего, становятся представители кишечной микробиоты (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*). Определение родовидового состава кишечной микробиоты может служить одним из диагностических признаков, способствующих своевременной коррекции основной терапии. Представленный клинический случай демонстрирует изменение биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера, что влечет за собой своевременную коррекцию схем лекарственной терапии в отношении хронического пиелонефрита и достижению ремиссии. Таким образом, изучение изменения состава микрофлоры кишечника может стать новым критерием в диагностике и лечении данного заболевания на ранних этапах.

Ключевые слова: микробиота кишечника; синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера; 16S рРНК-секвенирование; родовидовое биоразнообразие.

Поступила: 11.04.2023

Одобрена: 17.05.2023

Принята к печати: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED143139-146>

Research Article

FEATURES OF INTESTINAL MICROBIOTA IN CHRONIC PYELONEPHRITIS IN A PATIENT WITH MAYER-ROKITANSKY-KUSTNER-HAUSER SYNDROME

Svetlana N. Lagutina, Olga S. Skuratova, Pavel A. Chizhkov,
Anna A. Zuikova, Anastasia S. Kurguzova, Elena Yu. Esina,
Irina S. Dobrynina, Daria A. Martynenko, Kirill D. Samkov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

For citation: Lagutina SN, Skuratova OS, Chizhkov PA, Zuikova AA, Kurguzova AS, Esina EYu, Dobrynina IS, Martynenko AS, Samkov KD. Features of intestinal microbiota in chronic pyelonephritis in a patient with Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):139–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED143139-146>

ABSTRACT

Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome is a congenital anomaly in the development of the female reproductive system, the essence of which is a violation of the intrauterine development of the Müllerian ducts, causing complete aplasia of the vagina and uterus. Deviation is a total or partial absence uterus, two upper thirds of the vagina, most often in combination with various anomalies of organs and systems, such as excretory, cardiovascular. Currently, the causes of this pathology are not fully understood studied. According to the World Health Organization, the percentage of hereditary factors intrauterine development disorders is approximately 10 to 25%. It is known that patients with this pathology often suffer from diseases of the urinary system (pyelonephritis). Chronic pyelonephritis is a common pathology in any age group due to excessive growth of the bacterial flora. The main causative agent, most often, are representatives of the intestinal microbiota (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*). Determination of the genus and species composition of the intestinal microbiota can serve as one of the diagnostic signs that contribute to the timely correction of the main therapy. Presented clinical case demonstrates a change in the biodiversity of the intestinal microbiota in a patient with Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome, which entails timely correction of drug therapy regimens in relation to chronic pyelonephritis and achieving remission. Thus, the study of changes in the composition of the intestinal microflora can become a new criterion in the diagnosis and treatment of this disease at an early stage.

Keywords: intestinal microbiota; Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome; 16S rRNA sequencing; generic biodiversity.

Received: 11.04.2023

Revised: 17.05.2023

Accepted: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера (МРКХ) — редкая генетическая патология детского населения, характеризующаяся тотальной аплазией матки с наличием двух рудиментных рогов, объединенных между собой перитонеальной складкой, недоразвитием маточных труб и влагалища, но при этом с нормальным функционированием яичников. Данное заболевание развивается у женщин с нормальным кариотипом (46,XX) вследствие аномалии развития протоков Мюллера, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В структуре общей заболеваемости данный синдром встречается в 4 % случаев. Чаще всего у таких пациентов поражается только задняя часть мюллерова протока и не встречается сопутствующих пороков в развитии других органов. Однако в связи с развитием дистрофических изменений в эстрогензависимых структурах (уретра, мочевого пузыря) повышается риск развития урогенитальных расстройств. Помимо этого, вследствие постоянного воздействия агрессивной кишечной флоры (в том числе патогенных штаммов *Escherichia coli*) увеличивается частота возникновения хронического цистита и пиелонефрита. Данная патология заболевания мочевыделительной системы встречаются в 20 % случаев [1].

В настоящее время для постановки диагноза пиелонефрита используются следующие методы исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), посев мочи на условно-патогенную флору, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек [8, 13]. Поскольку у пациентов с синдромом МРКХ в посеве мочи в большинстве случаев обнаруживается кишечная флора (*E. coli*), которая является основным триггером развития пиелонефрита, требуется исследование кала на микропейзаж. Такой метод исследования недостаточно точный, так как не способен выявлять необходимый спектр условно-патогенных штаммов, в том числе *E. coli*, *Klebsiella* и других микроорганизмов, поэтому актуальным остается вопрос поиска новых ранних диагностических критериев [6]. Использование метода 16S РНК генетического секвенирования кишечной микробиоты способно более информативно отражать родовидовое биоразнообразие кишечной микробиоты, что влечет за собой своевременное назначение лекарственной терапии. Данный метод является неинвазивным, более чувствительным, специфичным в отношении кишечных штаммов и необходим для использования в диагностике данных патологических состояний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 15 лет, в 2021 г. обратилась к врачу общей практики (семейному врачу) с жалобами на тянущие боли в области поясницы, преимущественно справа, повышение температуры до 38,3 °С, учащенное мочеиспускание (до 12 раз в сутки), немотивированную слабость, снижение работоспособности. Ухудшение состояния связывает с перенесенным накануне стрессом.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 7 лет, когда впервые стали беспокоить боли в области поясницы. Были проведены лабораторно-инструментальные методы исследования: ОАМ — лейкоцитурия (64 клет./мкл), протеинурия (3,2 г/л), бактериурия (10^9 КОЕ/мл); ОАК — лейкоцитоз ($12,1 \cdot 10^9/\text{л}$); увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — 38 мм/ч; биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) — 23 мг/л; посев мочи на микрофлору — выявлен рост условно-патогенной микробной флоры (*E. coli*, *Enterococcus*); УЗИ: признаки диффузных изменений, расширение чашечно-лоханочной системы справа. В результате был установлен диагноз: «Острый необструктивный правосторонний пиелонефрит». Назначена антибактериальная, симптоматическая терапия с положительным эффектом. Спустя 2 мес. вышеуказанные жалобы повторились и беспокоили пациентку с периодичностью в 3–5 мес., что позволило установить диагноз: «Хронический правосторонний необструктивный пиелонефрит, стадия обострения». Назначенная терапия не имела продолжительного эффекта.

Анамнез жизни: родилась от первой беременности, роды проходили без особенностей, росла и развивалась соответственно полу и возрасту. В возрасте 15 лет обратилась к детскому гинекологу с жалобами на отсутствие менструаций. В результате УЗИ органов малого таза, гинекологического осмотра, лабораторного исследования гормонального спектра (тиреотропный гормон, пролактин, Т3, Т4, тестостерон, эстрадиол, кортизол, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон) было выявлено отсутствие матки и фаллопиевых труб, с сохранением функции яичников, что позволяло подтвердить синдром МРКХ. Был проведен ряд операционных мероприятий по пластике неовлагалища. Пациентка наблюдается у педиатра, детского гинеколога и эндокринолога. Инфекционные, онкологические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

В связи с обострением хронического пиелонефрита назначена антибактериальная (амоксциллин) и симптоматическая терапия, по результатам которых отмечался положительный кратковременный

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных методов исследования пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера за период 2018–2021 гг.

The results of laboratory research methods of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome for the period 2018–2021

Показатель / Index	Период исследования / Research period				Референтные значения / Reference values
	2018	2019	2020	2021	
Общий анализ крови (биохимический / General Blood Analysis (biochemical))					
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / Leukocytes, ×10 ⁹ /l	14,3	11,8	11,1	13,2	4,3–9,5
Эритроциты, ×10 ¹² /л / Erythrocytes, ×10 ¹² /l	3,7	3,9	3,7	4,1	3,6–5,1
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	26	34	18	26	4–15
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	32	9	16	21	0–5
Креатинин, мкм/л / Creatinine, μm/l	90	78	76	88	50–77
Общий анализ мочи / General Urine Analysis					
Лейкоциты, клет./мкл / Leukocytes, cells/μl	56	47	19	78	0–5
Эритроциты, клет./мкл / Erythrocytes, cells/μl	4	1	0	4	0–3
Белок, г/л / Protein, g/l	3,1	0,8	2,6	2,1	0–0,033
Бактерии, КОЕ/мл / Bacteria, CFU/ml	10 ⁹	10 ⁷	10 ³	10 ⁸	Нет / No

эффект. Эпизоды обострения стали беспокоить пациентку ежемесячно. Назначение антибактериальных средств — без положительного эффекта. Был назначен анализ на антибиотикорезистентность (2021) микроорганизмов *E. coli*, *Enterococcus* диско-диффузным методом к основным группам средств — выявлена антибиотикорезистентность к препаратам пенициллинового ряда (амоксциллин, оксациллин, ампициллин), цефалоспорином III (цефтриаксон), IV поколений (цефепим), фторхинолонам (левофлоксацин). Проведен ряд лабораторных исследований, результаты которых в динамике представлены в табл. 1.

По результатам УЗИ почек (2021): признаки хронического пиелонефрита справа, нефроптоз правой почки.

Бактериологическое исследование кала (2021): выявлен рост *E. coli* / *Shigella*, *Enterococcus*, *Clostridium* ($>10^6$ КОЕ), снижение численности *Bacteroides*.

В связи с выраженной антибиотикорезистентностью (*E. coli*, *Enterococcus*) к основным группам препаратов, обладающих активностью в отношении грамотрицательных бактерий, а также отсутствием дифференцирования по видовому составу данных групп микроорганизмов, наличие ежемесячных обострений основного заболевания, пациентке было рекомендовано проведение 16S рРНК генетическое секвенирование кишечной микробиоты с целью выявления других представителей ус-

ловно-патогенной флоры (*Klebsiella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Clostridium sensu stricto*) и подбора антибактериальной терапии. Данный метод исследования не имеет широкого применения в диагностике заболеваний мочевыделительной системы, используется в настоящее время в рамках научных исследований, которые позволят усовершенствовать тактику лечения пациентов с хроническими заболеваниями. Результаты, полученные при секвенировании, приведены в табл. 2.

Выявлено увеличение условно-патогенных бактерий (более 20 % всего состава кишечной микробиоты). Отмечалось также значимое уменьшение представителей нормальной микрофлоры, что свидетельствует об избыточном бактериальном росте. Обнаружение *Klebsiella* в желудочно-кишечном тракте, в общем случае, не требует лечения. Она является нормальным представителем микробиоты кишечника, когда определяется в пределах нормы (0–0,02 %), но при увеличении значения у детей могут возникнуть клинические проявления заболевания. При нарушении функционирования органов желудочно-кишечного тракта или в результате внешних воздействий, а также антибиотикотерапии, побочное действие которых состоит в подавлении основных представителей микробиоты, возможно значительное увеличение количества *Klebsiella* в организме и развитие инфекции. В образцах стула было обнаружено 5 основных видов: *aerogenes* (ранее *Enterobacter aerogenes*), *pneumoniae*, *oxytoca*,

Таблица 2 / Table 2

Показатели биоразнообразия кишечной микробиоты пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера при первичном секвенировании
 Biodiversity indices of the intestinal microbiota of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome during primary sequencing

Показатель / Index	Полученный результат / Result	Референтные значения / Reference values
Условно-патогенные бактерии, % / Conditionally pathogenic bacteria, %		
<i>Klebsiella</i>	15,4	0–0,02
<i>Streptococcus</i>	4,5	0–0,02
<i>Escherichia coli</i>	6,8	0–0,1
<i>Fusobacterium</i>	0,7	0
<i>Clostridium sensu stricto</i>	1,4	0–0,02
Представители нормальной микрофлоры кишечника, % / Representatives of the normal intestinal microflora, %		
<i>Bifidobacterium</i>	0	0–1,0
<i>Lactobacillus</i>	0	0–0,1
<i>Faecalibacterium</i>	1,3	5,0–9,0
<i>Roseburia</i>	0,3	1,5–3,5
<i>Akkermansia</i>	0	1,0–3,0
<i>Dialister</i>	7,3	0–1,0
<i>Desulfovibrio</i>	1,5	0–0,2

quasivariicola, *variicola*. Некоторые виды также могут вызывать урогенитальные инфекции, в том числе у новорожденных [5]. *Klebsiella* обладает резистентностью к большинству существующих антибактериальных препаратов (карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам) [2, 11, 12]. Лечение антибиотиками не только не целесообразно, но и может способствовать росту условно-патогенной и патогенной флоры за счет уменьшения количества представителей нормофлоры, снижению защитного слизистого барьера и увеличению проницаемости слизистой оболочки, ухудшению основного состояния. Увеличение рода бактерий *Dialister* может быть ассоциировано с инфекциями мочевыделительной системы. Было установлено, что бактерия встречается в кишечных микробиомных сообществах, при обнаружении в кишечнике в повышенных значениях может ассоциироваться с развитием пиелонефрита. Более того, повышение уровня этой бактерии связано со значительным увеличением уровня интерлейкина 6, что способно определить тяжесть патологического процесса [4, 9]. Сульфатредуцирующие бактерии (*Desulfovibrio*) представляют собой семейство анаэробных микроорганизмов с использованием сульфата в качестве терминального акцептора электронов для их дыхания и генерирования больших количеств сероводорода, который является цитотоксическим соединением. Это соединение может действовать через ингибирование окисления бутирата, основ-

ного источника энергии для колоноцитов. Нарушение функций кишечного эпителия может привести к гибели клеток и хроническому воспалению, за счет большей проницаемости для патогенных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella*, *Dialister* и др.) в других органах (мочевой пузырь, почки) с последующим развитием цистита, пиелонефрита [3, 7, 10].

После проведения секвенирования пациентке была скорректирована схема лечения: назначен рифампицин в дозе 10 мг 1 раз в сутки 3 раза в неделю; бактериофаг (пиобактериофаг поливалентный) в дозе 20 мл 3 раза в сутки в течение 7 дней; Сахаромикеты буларди (содержащий лиофилизированные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardi*, обладающие прямым антимикробным действием в отношении *Klebsiella* и других условно-патогенных/патогенных штаммов [14]) в дозе 250 мг 1 раз в сутки 14 дней.

После коррекции терапии, через 21 день пациентке был рекомендован подбор аутопробиотиков (пробиотиков, созданных на основе культур выделенных бактерий, которые являются основными и незаменимыми для пациента с учетом анализа родовидового биоразнообразия) и повторное проведение секвенирования (результаты приведены в табл. 3).

Для контроля была проведена лабораторно-инструментальная диагностика: ОАК — лейкоциты $9,7 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 15 мм/ч, СРБ 8 мг/л, креатинин 76 мкм/л, ОАМ бактерии 10^3 КОЕ/мл, белок 0,1 г/л, эритроциты — нет, лейкоциты 17 клет./мкл.

Таблица 3 / Table 3

Показатели биоразнообразия кишечной микробиоты пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера при повторном секвенировании
 Biodiversity indices of the intestinal microbiota of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome in repeated sequencing

Показатель / Index	Полученный результат / Result	Референтные значения / Reference values
Условно-патогенные бактерии, % / Conditionally pathogenic bacteria, %		
<i>Klebsiella</i>	1,2	0–0,02
<i>Streptococcus</i>	0,7	0–0,02
<i>Escherichia coli</i>	3,1	0–0,1
<i>Fusobacterium</i>	0,02	0
<i>Clostridium sensu stricto</i>	1,1	0–0,02
Представители нормальной микрофлоры кишечника, % / Representatives of the normal intestinal microflora, %		
<i>Bifidobacterium</i> %	0,02	0–1,0
<i>Lactobacillus</i>	0	0–0,1
<i>Faecalibacterium</i>	4,7	5,0–9,0
<i>Roseburia</i>	1,3	1,5–3,5
<i>Akkermansia</i>	0,6	1,0–3,0
<i>Dialister</i>	1,3	0–1,0
<i>Desulfovibrio</i>	0,1	0–0,2

УЗИ почек: признаки стихающего обострения хронического пиелонефрита, нефроптоз справа.

В динамике пациентка отмечает улучшение состояния: снижение количества обострений до двух раз в год, уменьшение выраженности симптомов (боль, лихорадка), улучшение лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, посев мочи на микрофлору — нет роста патогенных микроорганизмов). Антибактериальная терапия проводилась однократно с использованием рифампицина с продолжительным положительным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в развитии патологического процесса (хронического пиелонефрита) у пациентки с синдромом МРКХ. Определение родовидового биоразнообразия микробиоты кишечника может стать одним из вспомогательных методов неинвазивной диагностики, способствующих своевременной медикаментозной коррекции (в том числе, антибактериальной) для каждого конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. 16S рРНК генетическое секвенирование выполняли в рамках грантовой поддержки молодых ученых (фонд содействия инновациям — УМНИК) с использованием бюджетных средств на базе лаборатории метагеномики и биотехнологий Воронежского государственного университета инженерных технологий.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных 28.04.2021.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding source. 16S rRNA genetic sequencing was performed as part of a grant support for young scientists (Innovation Promotion Fund — UMNIK) using budget funds on the basis of the laboratory of metagenomics and biotechnology of the Voronezh State University of Engineering technologies.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript (28.04.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смольнова Т.Ю., Бобкова М.В., Асатурова А.В., и др. Имеются ли фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток репродуктивного возраста при аплазии влагалища и матки? // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т. 21, № 2. С. 73–81. DOI: 10.17116/rosakush20212102173
2. Berg G., Rybakova D., Fischer D., et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges // *Microbiome*. 2020. Vol. 8. ID 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
3. Dry J., Bessede T., Patard JJ. Prize en charge des pyélonéphrites aiguës // *Progrès en Urologie*. 2022. Vol. 22, No. 14. P. 871–875. DOI: 10.1016/j.purol.2012.06.002
4. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract // *Microbes Environ*. 2017. Vol. 32, No. 4. P. 300–313. DOI: 10.1264/jsme2.ME17017
5. Lagrine M., Bennaoui F., El Idrissi Slitine N., Rabou Maoulainine F. Epidemiology of urinary tract infection in neonatal intensive care unit of Mohammed VI University Hospital in Marrakech // *Open Infect Dis J*. 2018. Vol. 10. P. 156–159. DOI: 10.2174/1874279301810010156
6. Meštrović T., Matijašić M., Perić M., et al. The role of the gut, vagina, and urinary tract microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007
7. Nishioka H., Doi A., Takegawa H. Pyelonephritis in Japan caused by *Salmonella enterica* subsp. *Arizonae* // *J Infect Chemother*. 2017. Vol. 23, No. 12. P. 841–843. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.001
8. Praetorius H. Bacteria and the host: a history of purinergic signaling in urinary tract infections // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021. Vol. 321, No. 1. P. C134–C146. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2021
9. Rinninella E., Raul P., Chintoni M., Franceschi F., et al. What is the composition of a healthy gut microbiota? A changing ecosystem with age, rare occurrences, nutrition and infections // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, No. 1. ID14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
10. Stecher B. Roles of inflammation, nutrient availability, and commensal microbiota in intestinal pathogenic infection // *Microbiol Spectr*. 2015. Vol. 3. ID 3. DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014
11. Stepanova N. How advanced is our understanding of the role of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of recurrent urinary tract infections // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. ID 780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122
12. Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A., et al. Intestinal microbiota correction in the treatment and prevention of urinary tract infection // *Urol Res Pract*. 2022. Vol. 48, No. 6. P. 406–414. DOI: 10.5152/tud.2022.22119
13. Warby K.J., Olson B.S., Dodson K.W., et al. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections // *J Clin Invest*. 2022. Vol. 132, No. 5. ID e158497. DOI: 10.1172/JCI158497
14. www.rlsnet.ru [Электронный ресурс]. Энтезол. Доступ по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/enterol-3539>

REFERENCES

1. Smol'nova TYu, Bobkova MV, Asaturava AV, et al. Are there phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia syndrome in patients of reproductive age with aplasia of the vagina and uterus? *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):7381. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush20212102173
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8:103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
3. Dry J, Bessede T, Patard JJ. Management of acute pyelonephritis. *Progrès en Urologie*. 2022;22(14):871–875. (In French) DOI: 10.1016/j.purol.2012.06.002
4. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300–313. DOI: 10.1264/jsme2.ME17017
5. Lagrine M, Bennaoui F, El Idrissi Slitine N, Rabou Maoulainine F. Epidemiology of urinary tract infection in neonatal intensive care unit of Mohammed VI University Hospital in Marrakech. *Open Infect Dis J*. 2018;10:156–159. DOI: 10.2174/1874279301810010156
6. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, et al. The role of the gut, vagina, and urinary tract microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007
7. Nishioka H, Doi A, Takegawa H. Pyelonephritis in Japan caused by *Salmonella enterica* subsp. *Arizonae*. *J Infect Chemother*. 2017;23(12):841–843. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.001
8. Praetorius H. Bacteria and the host: a history of purinergic signaling in urinary tract infections. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;321(1): C134–C146. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2021
9. Rinninella E, Raul P, Chintoni M, Franceschi F, et al. What is the composition of a healthy gut microbiota? A changing ecosystem with age, rare occurrences, nutrition and infections. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
10. Stecher B. Roles of inflammation, nutrient availability, and commensal microbiota in intestinal

- pathogenic infection. *Microbiol Spectr.* 2015;3:3. DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014
11. Stepanova N. How advanced is our understanding of the role of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of recurrent urinary tract infections. *Front Pharmacol.* 2022;13:780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122
 12. Sturov NV, Popov SV, Zhukov VA, et al. Intestinal microbiota correction in the treatment and prevention of urinary tract infection. *Urol Res Pract.* 2022;48(6): 406–414. DOI: 10.5152/tud.2022.22119
 13. Warby K.J., Olson B.S., Dodson K.W., et al. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections // *J Clin Invest.* 2022. Vol. 132, No. 5. ID e158497. DOI: 10.1172/JCI158497
 14. www.rlsnet.ru [Internet]. Ehnterol. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/enterol-3539> (In Russ.)

◆ Информация об авторах

*Светлана Николаевна Лагутина — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; адрес: Россия, 394021, Воронеж, ул. Минская, д. 65; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Ольга Сергеевна Скуратова — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: prokopova15@mail.ru

Павел Андреевич Чижков — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: qooleer@yandex.ru

Анна Александровна Зуйкова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: zuikova@vrngmu.ru

Анастасия Сергеевна Кургузова — ассистент, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: kuguzova@vrngmu.ru

Елена Юрьевна Есина — д-р мед. наук, профессор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: esina@vrngmu.ru

Ирина Сергеевна Добрынина — канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: dobrynina@yandex.ru

Дарья Александровна Мартыненко — студент 6-го курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: dsmart@yandex.ru

Кирилл Денисович Самков — студент 6 курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: kdsamkov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Svetlana N. Lagutina — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 65 Minskaya st., Voronezh, 394021, Russia; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Olga S. Skuratova — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: prokopova15@mail.ru

Pavel A. Chizhkov — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: qooleer@yandex.ru

Anna A. Zuykova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: zuikova@vrngmu.ru

Anastasia S. Kurguzova — Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: kuguzova@vrngmu.ru

Elena Yu. Esina — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: esina@vrngmu.ru

Irina S. Dobrynina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Polyclinic. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: dobrynina@yandex.ru

Daria A. Martynenko — 6th year student of the Faculty of Medicine, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: dsmart@yandex.ru

Kirill D. Samkov — 6th year student of the Faculty of Medicine, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: kdsamkov@yandex.ru