

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР МОЧИ У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3;

²кафедра микробиологии и вирусологии № 1

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;
тел. 863-250-41-28. E-mail: nagu22@mail.ru

С целью изучения микробного спектра мочи больных с различными формами сахарного диабета проводили расширенное бактериологическое исследование мочи, включающее выделение и идентификацию аэробных и неклостридиальных анаэробных бактерий. Во всех случаях в моче регистрировали аэробно-анаэробную микст-инфекцию с доминированием неклостридиальных анаэробных бактерий (*Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium* sp., *Eubacterium* sp.) и представителей грампозитивной флоры (*Corynebacterium* sp.). Общедоказанные патогены – *E. coli* выделяли достоверно реже. Полученные данные по этиологической структуре необходимо учитывать при назначении адекватной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, инфекция мочевых путей, неклостридиальные анаэробы.

V. S. IZBENKO¹, Ju. L. NABOKA², N. I. VOLKOVA¹, I. A. GUDIMA²

MICROBIAL SPECTRUM OF URINE IN WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF DIABETES MELLITUS

¹Chair of internal illnesses with bases of the general physiotherapy № 3;

²chair of microbiology and Virology № 1

of the state-financed educational Institution for higher
professional education «Rostov state medical university» of the Ministry of public health of Russia,
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky str., 29; tel. 863-250-41-28. E-mail: nagu22@mail.ru

The expanded bacteriological examination of urine, including isolation and identification of aerobic and non-clostridial anaerobic bacteria, was carried out in order to study the microbial spectrum of urine in patients with different forms of diabetes mellitus. In all cases, the mixed aerobic/anaerobic infection with the predominance of non-clostridial anaerobic bacteria (*Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium* sp., *Eubacterium* sp.) and representatives of the gram-positive flora (*Corynebacterium* sp.) were found in urine. The general proven pathogens – *E. coli* – were isolated consistently more rarely. The data on the etiological structure should be taken into consideration for administration of the adequate antibiotic therapy.

Key words: diabetes mellitus, urinary tract infection, non-clostridial anaerobes.

Введение

Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете (СД) оказывает негативное воздействие на различные биотопы макроорганизма, в том числе на мочевую систему. К основным урологическим осложнениям относят инфекции мочевых путей (ИМП). Повышение концентрации глюкозы в моче на фоне гипергликемии служит фактором риска повреждения уротелия, в частности его серозно-мукоидного слоя, а также создает благоприятную питательную среду для размножения бактерий [8]. Основными патогенетическими факторами развития ИМП при СД являются: токсическое и дисметаболическое воздействие гипергликемии; микро- и макроангиопатии, способствующие ишемии тканей; специфическая полинейропатия, приводящая к нейрогенной дисфункции мышечного слоя с последующим развитием ретенции мочи; снижение бактерицидных свойств мочи и фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне гипергликозурии.

К общедоказанным и стереотипным патогенам при СД относят представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. и другие, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *S. aureus*, *E. faecalis* [9].

ИМП при СД в некоторых случаях протекает бессимптомно, чаще у женщин (26%). Однако терапию бессимптомной бактериурии проводят по тем же принципам, что и у больных без СД.

В современной литературе практически не обсуждается вопрос о причастности неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) к развитию ИМП при СД. Есть данные о выделении НАБ при хроническом рецидивирующем цистите, обструктивном пиелонефрите у женщин [5, 6]. В последние годы наряду с традиционными путями инфицирования почек обсуждается транслокационный механизм [1, 2, 3, 10], фабула которого заключается в гематогенной и/или лимфогенной транслокации бактерий из эндогенных очагов инфицирования в различные органы, в частности мочевой системы. Необходимо отметить, что во всех биотопах макроорганизма в количественном и качественном отношении доминируют НАБ [3, 14, 16]. Однако при проведении рутинного бактериологического исследования мочи они абсолютно не учитываются.

Цель – изучить микробный спектр мочи у больных с различными формами сахарного диабета, включающий не только факультативно-анаэробные, но и неклостридиальные анаэробные бактерии.

Материалы и методы исследования

Проведено бактериологическое исследование мочи 23 пациенток с компенсированной формой СД (I группа) и 32 – с декомпенсированной формой СД (II группа), средний возраст которых составил $47,0 \pm 5,6$ года. На исследование забирали среднюю порцию утренней мочи при поступлении в стационар до назначения антибиотикотерапии. Забор материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039-05 (2006). Транспортировка мочи в лабораторию не превышала 1 часа. Посев мочи и определение уровня бактериурии проводили согласно методике В. В. Меньшикова [7], но с использованием расширенного набора питательных сред. Для факультативно-анаэробных бактерий использовали среды Эндо, Hi Crom Candida differential Agar, Hi Crom Enterococci Agar, Hi Crom Aureus Agar Base, желточно-солевой агар, кровяной агар, приготовленный на основе Muller Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов. Для выявления НАБ использовали среды Блаурокка, Shaddler Agar и бульон, Bacteroides Bile Esculinum Agar с предварительным разведением исследуемого материала в тiogликолевом буфере и последующим посевом на вышеперечисленные среды. Посевы инкубировали в аэробных и анаэробных (10% CO_2 , 10% H_2 и 80% N_2) условиях культивирования. Идентификацию выделенных бактерий проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам, используя энтеро-, стафило-, неферм- и анаэротесты (Lachema, Чехия). Расчет данных проводили при помощи специализированного комплекса «Статистика+».

Результаты исследования и обсуждение

При бактериологическом исследовании мочи пациенток I и II групп стерильные посевы не регистрировали. Во всех случаях из мочи выделяли аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов. Формально допустимый уровень бактериурии $<10^3$ КОЕ/мл обна-

ружен в 13,3% случаев только у пациенток I группы. С учетом диагностически значимого уровня бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл, установленного для инфекции мочевых путей Европейской ассоциацией урологов [11], в моче пациенток I группы доминировали НАБ (86,7%) (табл. 1), коринеформные бактерии (56,7%), представители семейства Enterobacteriaceae (43,4%), в частности, *E. coli* (33,4%) и коагулазо-отрицательные стафилококки (KOC) (30,0%). Таксономическая структура НАБ в порядке убывания представлена: *Eubacterium* sp. (53,3%), *Petplostreptococcus* sp. и *Propionibacterium* sp. (по 33,4%), *Peptococcus* sp. (30,0%), *Bacteroides* sp. (6,7%), *Veillonella* sp. (3,3%). Паттерн KOC, выделенных из мочи пациенток I группы, включал виды *S. haemolyticus* (36,1%), *S. epidermidis* (27,8%), *S. lentus* (17,0%), *S. warneri* (11,1%).

К общедоказанным и доминирующим патогенам, причастным к развитию ИМП при СД, по данным литературы, относят представителей семейства Enterobacteriaceae. Обращает на себя внимание, что у пациенток I группы суммарно удельный вес энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp.), выделенных из мочи, составил 80%. Однако лишь в 43,4% случаев их количество превышало формально допустимый уровень бактериурии. Аналогичную тенденцию прослеживали для энтерококков и золотистого стафилококка. *E. faecalis* выделяли из мочи больных с компенсированной формой СД в каждом втором случае, но с учетом диагностически значимого уровня бактериурии – лишь в 13,3% случаев. *S. aureus* суммарно обнаруживали в моче у 16,7% пациенток, а в количестве $>10^3$ КОЕ/мл – лишь у 2 (6,7%).

У пациенток II группы с декомпенсированной формой СД наблюдали тенденцию, аналогичную I группе с доминированием в этиологической структуре НАБ (86,1%), представителей семейства Enterobacteriaceae, удельный вес которых в сумме и с учетом диагностически значимого уровня бактериурии составил 61,0%, коринебактерий (41,6%) (табл. 2).

Таблица 1

Микробный спектр мочи больных I группы

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Частота обнаружения (%) $<10^3$ КОЕ/мл	Частота обнаружения (%) $>10^3$ КОЕ/мл
Энтеробактерии:			
<i>E. coli</i>	56,7 $\pm$ 9,0	23,3 $\pm$ 7,7	33,4 $\pm$ 8,6
<i>Klebsiella</i> sp.	20,0 $\pm$ 7,3	10,0 $\pm$ 5,4	10,0 $\pm$ 5,4
<i>Citrobacter</i> sp.	3,3 $\pm$ 3,3	3,3 $\pm$ 3,3	-
Грампозитивная флора:			
<i>Corynebacterium</i> sp.	96,7 $\pm$ 3,3	40,0 $\pm$ 8,9	56,7 $\pm$ 9,0
KOC	63,3 $\pm$ 8,7	33,4 $\pm$ 8,6	30,0 $\pm$ 8,3
<i>E. faecalis</i>	50,0 $\pm$ 9,1	36,7 $\pm$ 8,7	13,3 $\pm$ 6,1
<i>S. aureus</i>	16,7 $\pm$ 6,8	10,0 $\pm$ 5,4	6,7 $\pm$ 4,5
<i>Streptococcus</i> sp.	10,0 $\pm$ 5,4	3,3 $\pm$ 3,36	6,7 $\pm$ 4,5
<i>Candida</i> sp.	3,3 $\pm$ 3,3	3,3 $\pm$ 3,3	-
Некlostридиальные анаэробные бактерии:			
<i>Peptococcus</i> sp.	70,0 $\pm$ 8,4	40,0 $\pm$ 8,9	30,0 $\pm$ 8,3
<i>Petplostreptococcus</i> sp.	56,7 $\pm$ 9,0	23,3 $\pm$ 7,7	33,4 $\pm$ 8,6
<i>Eubacterium</i> sp.	63,3 $\pm$ 8,7	10,0 $\pm$ 5,4	53,3 $\pm$ 9,1
<i>Bacteroides</i> sp.	13,3 $\pm$ 6,1	6,7 $\pm$ 4,5	6,7 $\pm$ 4,5
<i>Propionibacterium</i> sp.	63,3 $\pm$ 8,7	30,0 $\pm$ 8,3	33,4 $\pm$ 8,6
<i>Veillonella</i> sp.	3,3 $\pm$ 3,3	-	3,3 $\pm$ 3,3

Микробный спектр мочи больных II группы

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Частота обнаружения (%) <10 ³ КОЕ/мл	Частота обнаружения (%) >10 ³ КОЕ/мл
Энтеробактерии:			
<i>E. coli</i>	58,3±8,2	16,7±6,2	41,6±8,2
<i>Proteus</i> sp.	11,1±5,2	12,8±2,8	8,3±4,5
<i>Enterobacter</i> sp.	5,5±3,7	-	5,5±3,7
<i>Klebsiella</i> sp.	2,8±2,8	-	1,8±2,8
<i>Citrobacter</i> sp.	2,8±2,8	-	2,8±2,8
<i>Aeromonas</i> sp.	2,8±2,8	-	2,8±2,8
Грамположительная флора:			
<i>Corynebacterium</i> sp.	75,0±7,2	33,4±7,8	41,6±8,2
КОС	63,9±8,0	44,4±8,2	19,5±6,6
<i>E. faecalis</i>	36,1±8,0	22,2±6,9	13,9±5,7
<i>S. aureus</i>	19,5±6,6	11,1±5,2	8,3±4,5
<i>Candida</i> sp.	19,5±6,6	2,8±2,8	16,7±6,2
<i>Alcaligenes</i> sp.	2,8±2,8	2,8±2,8	-
Некловидные анаэробные бактерии:			
<i>Eubacterium</i> sp.	66,7±7,8	16,7±6,2	50,0±8,3
<i>Propionibacterium</i> sp.	63,9±8,0	16,7±6,2	47,2±8,3
<i>Peptococcus</i> sp.	58,3±8,2	30,5±7,7	27,8±7,5
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	38,9±8,1	5,5±3,7	33,4±7,8
<i>Bacteroides</i> sp.	5,5±3,7	-	5,5±3,7
<i>Prevotella</i> sp.	2,8±2,8	2,8±2,8	-

Также как и у пациенток I группы, в моче больных II группы в таксономической структуре НАБ доминировали *Eubacterium* sp. (50,0%), практически с такой же частотой выделяли *Propionibacterium* sp. (47,2%), реже регистрировали *Peptostreptococcus* sp. (33,4%), *Peptococcus* sp. (27,8%), в единичных случаях – *Bacteroides* sp. (5,5%).

Обращает на себя внимание более широкий спектр энтеробактерий, выделенный из мочи пациенток II группы, представленный *E. coli* (41,6%), *Proteus* sp. (8,3%), *Enterobacter* sp. (5,5%), *Citrobacter* sp. и *Klebsiella* sp. (по 2,8%). Энтеробактерии регистрировались в моче больных II группы достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с I группой. Частота обнаружения в моче *Corynebacterium* sp. во II группе (41,6%) достоверно не отличалась от аналогичного показателя в I группе (56,7%). Паттерн КОС, обнаруженных в моче пациенток II группы, не отличался от такового в I группе. Однако удельный вес КОС был достоверно выше ($p < 0,05$) в I группе (30,0%) по сравнению со II (19,5%).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировали в моче больных II группы. Суммарно их удельный вес составил 19,5%, а с учетом диагностически значимого уровня бактериурии – 16,7%. У пациенток I группы кандиды регистрировались в единичном случае (3,3%) и были представлены видом *C. albicans*. У пациенток II группы практически с одинаковой частотой выделяли *C. albicans* (8,3%), *C. tropicalis* и *C. krusei* (по 5,5%).

Таким образом, в этиологической структуре ИМП при различных формах СД доминируют некловидные анаэробные бактерии, которые выделяют из мочи во всех случаях, а с учетом формально допустимого уровня бактериурии – у большинства пациенток.

Сложившееся в течение последних десятилетий представление об этиологической роли представителей семейства *Enterobacteriaceae* в развитии ИМП при СД, на наш взгляд, не является бесспорным. Мы полагаем, что если бы круг патогенов, вызывающих ИМП, был бы столь узок, то в конечном итоге проблема излечения не была бы такой трудной. Если рассматривать патогенетическую концепцию эндогенного инфицирования органов мочевой системы из близлежащих биотопов, в частности толстого кишечника, то обнаруженный нами факт микст-инфекции с превалированием НАБ логичен и объясним, т. к. последние доминируют в макроорганизме.

Пусковым механизмом заболеваний эндогенной природы является нарушение хрупкого эволюционно сложившегося баланса между системой иммунологической защиты и потенциально патогенной микрофлорой, что активирует процесс ее транслокации. Из экзогенных факторов к наиболее значимым следует отнести стрессовые воздействия (независимо от их природы), а из эндогенных – дисбиотические сдвиги и нарушения иммунного статуса (независимо от их генеза) [3, 14, 16].

Как доказанные, так и дискуссионные патогены относят к условно-патогенной микрофлоре, при определенных условиях они могут вызывать заболевания. У больных СД в этиологической структуре помимо НАБ доминируют коринеформные бактерии. Роль последних в генезе ИМП дискутируется в России. Однако различные роды коринебактерий, в частности *C. urealyticum* и *C. glucuronolyticum*, являются доказанными патогенами в этиологии ИМП в США и Канаде [12].

Обнаружение НАБ у больных СД не является революционным феноменом. НАБ выделяют при классическом бактериологическом методе исследования из

мочи здоровых женщин [4, 17] и мужчин [13]. Данная позиция подтверждается исследованиями 16S рДНК микробиоты мочи здоровых людей с обнаружением различных групп аэробных и неклостридиальных анаэробных бактерий [13, 15].

Рутинное бактериологическое исследование мочи, регламентированное приказом № 535 от 22.04.1985 г., к сожалению, не позволяет обнаружить многочисленную группу неклостридиальных анаэробных бактерий, а также коагулазоотрицательных стафилококков, энтерококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, т. к. для них необходимы селективные питательные среды, специальные условия культивирования (для НАБ) и особенности идентификации.

Таким образом, у пациентов с компенсированной и декомпенсированной формами СД в моче регистрируют аэробно-анаэробную микст-инфекцию с доминированием НАБ. Данное обстоятельство необходимо учитывать при назначении стартовой антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 92–100.
2. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. – Тверь: «Триада», 2011. – 88 с.
3. Гриценко В. А., Иванов Ю. Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных инфекций // Журн. микробиол. – 2009. – № 4. – С. 66–71.
4. Коган М. И., Набока Ю. Л., Гудима И. А. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин // Журн. «Урология». – 2010. – № 5. – С. 7–10.
5. Коган М. И., Набока Ю. Л., Гудима И. А. с соавт. Новый взгляд на этиологическую структуру острого обструктивного пиелонефрита // Журн. СПНиО. – 2012. – № 4. – Электронный журнал.
6. Коган М. И., Пасечник Д. Г., Набока Ю. Л. Могут ли неклостридиально-анаэробные бактерии вызывать острый пиелонефрит? (экспериментальная модель) // Журн. «Урология». – 2012. – № 2. – С. 8–13.
7. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. – М.: Лабора, 2009. – Т. 3. – 880 с.
8. Скворцова В. В., Тумаренко А. В., Скворцова Е. М. Проблемы хронической мочевого инфекции при сахарном диабете // Медицинский алфавит. Больница. – 2009. – № 1. – С. 38–42.
9. Хопельман А., Гирлингс С. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете // Клиническая микробиология и анти-микробная терапия. – 2000. – Т. 2. № 2. – С. 40–45.
10. Balzan S., Quadros C. A., Cleve R. B. et al. Bacterial translocation: Overview of mechanism and clinical impact // J. gastroenterol. hepatol. – 2007. – V. 22 (4). – P. 464–471.
11. European association of urology. Guidelines on urological infection. – 2012.
12. Greenwood D., Barer M., Slack R. et al. Medical microbiology. – 2012. – 778 p.
13. Fouts D. E., Pieper R., Szpakowski S. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury // J. transl. med. – 2012. – № 10. – P. 174–183.
14. Nauseef W. M. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view // J. immunol. – 2007. – № 5. – P. 88–92.
15. Siddiqui H., Nederbragt A. J., Lagesen K. et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons // BMC microbiol. – 2011. – № 11. – P. 244–248.
16. Relman D. A. New technologies, human – microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens // J. infect. dis. – 2002. – № 186 (2). – P. 254–258.
17. Wolfe A. J. W., Evelyn T., Noriko S. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder // J. clin. microbiol. – 2012. – № 50 (4). – P. 1376–1383.

Поступила 18.10.2013

Л. Г. ИЗМАЙЛОВА¹, А. Г. ПРИХОДЬКО¹, В. Я. ЗОБЕНКО³, А. А. МАЛАХОВ²

ГИЛЮСНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА: ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНОК ПРОКСИМАЛЬНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

¹Отделение рентгенохирургических и ультразвуковых методов диагностики и лечения

государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Краевая клиническая больница № 2» (ГБУЗ ККБ № 2),

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, корп. 2;

тел. 222-79-11. E-mail: stac@kbb2-kuban.ru;

²кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ;

³кафедра общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 222-00-05. E-mail: izmailova23@mail.ru

Проведен анализ результатов клинко-инструментального обследования 99 пациентов с опухолевым и доброкачественным поражением проксимальных желчных протоков с синдромом механической желтухи и 30 пациентов контрольной группы без патологии желчевыводящей системы. Изучены возможности метода УЗИ в выявлении опухолевого поражения желчных протоков при гилюсной холангиокарциноме и в дифференциальной диагностике с опухолевыми поражениями печени и желчного пузыря и доброкачественными заболеваниями этой локализации. Выделен эхо-признак изменения стенок желчных протоков и проведен анализ частоты его встречаемости в группах сравнения и контрольной группе. Сделан вывод о необходимости включения в алгоритм обследования детального изучения стенок и просвета общего печеночного, правого и левого долевых протоков, так как этот прием помогает улучшить выявление гилюсной холангиокарциномы. Этот ультразвуковой