



Ростовский
государственный
медицинский
университет,

¹ кафедра
микробиологии
и вирусологии № 1

² НИИ урологии
и нефрологии,
кафедра урологии
и репродуктивного
здоровья человека
с курсом детской
урологии –
андрологии

Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом

Ю.Л. Набока¹, Л.И. Васильева¹, И.А. Гудима¹, М.И. Коган², Х.С. Ибишев²,
Е.А. Мирошниченко¹

Адрес для переписки: Халид Сулейманович Ибишев, ibishev22@mail.ru

Авторами было проведено полнообъемное исследование микрофлоры мочи при хроническом цистите у женщин. В 64,3% случаев бактерии, обнаруженные в моче и в биоптатах мочевого пузыря, были идентичны. В моче доминировала аэробно-анаэробная микст-инфекция, в 100% случаев были выявлены неклостридиальные анаэробы, из вирусов в моче был обнаружен только вирус простого герпеса I типа (7,1%). В биоптатах мочевого пузыря преобладали неклостридиальные анаэробные бактерии (85,7%), а также достоверно чаще были зарегистрированы вирусы. Обнаружение идентичных видов неклостридиальных анаэробов в моче и биоптатах мочевого пузыря свидетельствует о едином процессе инфицирования, вопрос об их роли в развитии инфекционного процесса требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический цистит, биоптаты мочевого пузыря, микст-инфекция, неклостридиальные анаэробные бактерии

Среди инфекций мочевых путей хронический цистит занимает ведущее место. Число хронических заболеваний мочеполовой сферы инфекционно-воспалительного характера с каждым годом увеличивается, кроме того, для хронического цистита свойственно рецидивирующее течение. 20% девушек в возрасте 18–20 лет отмечают хотя бы один эпизод цистита,

в 50% случаев происходит рецидив заболевания [1–3].

Несмотря на существование большого количества мощных антибактериальных препаратов, лечение хронического цистита вызывает некоторые сложности [4], что связано с ростом в последние годы штаммов возбудителей, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. Как известно, в этиологической

структуре хронического цистита доминируют представители семейства *Enterobacteriaceae* с ведущей ролью *Escherichia coli* (70–95%), реже из мочи выделяют *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и другие грамотрицательные бактерии [5]. До настоящего времени дискутируется этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков, в частности *Staphylococcus saprophyticus* [6, 7]. В формировании хронического цистита также могут участвовать дрожжеподобные грибы рода *Candida*, ферментирующие грамотрицательные бактерии, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и вирусы [8–11]. К сожалению, в литературе практически не освещен вопрос о причастности неклостридиальных анаэробов к развитию хронического цистита у женщин, что отчасти связано с техническими трудностями культивирования данной группы микроорганизмов.

С целью полнообъемного изучения микрофлоры мочи (включая неклостридиальные анаэробы, бактерии и вирусы) при хроническом цистите у женщин нами было проведено клиническое исследование.



Материалы и методы

Обследованы 28 женщин (20–30 лет) с хроническим рецидивирующим циститом в период очередной манифестации заболевания до назначения антибактериальной терапии. Проведено бактериологическое исследование средней порции утренней мочи с соблюдением правил забора материала. По показаниям проведена цистоскопия и щипковая биопсия стенки мочевого пузыря с последующим бактериологическим исследованием биоптатов. Транспортировка мочи и биоптатов в лабораторию происходила в течение 1 часа.

Бактериологическое исследование биоптатов, посев мочи и определение уровня бактериурии проводили согласно методике В.В. Меньшикова, 2009 г. [12], но с использованием расширенного набора питательных сред (Эндо, ХайХром селективный агар для грибов *Candida*, ХайХром селективный агар для энтерококков, желточно-солевой агар, 10% кровяной агар, приготовленный на основе агара Мюллера – Хинтона). Для выделения неклостридиальных анаэробов использовали агар Мюллера – Хинтона, агар и бульон Шадлера, желчно-эскулиновый агар для бактероидов, среду Блаурокка. Для определения количества неклостридиальных анаэробов проводили десятикратные разведения в тиогликолевом буфере с высеванием на соответствующие питательные среды. Посевы инкубировали в аэробных и анаэробных (10% CO₂, 10% H₂, 80% N₂) условиях культивирования. Идентификацию выделенных бактерий проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, неферм-, анаэротестов (“Lachema”, Чехия). В биоптатах мочевого пузыря определяли присутствие ДНК хламидий, микоплазм, вируса простого герпеса (ВПГ) I и II типов, цитомегаловирусов, вируса Эпштейна – Барр и вируса папилломы человека с помощью стандартной полиме-

Таблица 1. Микробный спектр мочи женщин с хроническим циститом (n = 28)

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %	Ig КОЕ/мл
<i>Анаэробы</i>		
Неклостридиальные анаэробы	100	4,2
✓ <i>Propionibacterium</i> spp.	50	4,3
✓ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	35,7	4,0
✓ <i>Eubacterium</i> spp.	28,6	4,8
✓ <i>Peptococcus</i> spp.	28,6	4,5
✓ <i>Bacteroides</i> spp.	14,3	3,5
<i>Аэробы</i>		
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	50	2,6
✓ <i>Escherichia coli</i>	21,4	1,7
✓ <i>Citrobacter freundii</i>	14,3	1,0
✓ <i>Proteus vulgaris</i>	7,1	10,0
✓ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,1	1,0
Коагулазоотрицательные стафилококки	42,8	2,0
✓ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	28,6	2,5
✓ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	28,6	1,5
<i>Corynebacterium</i> spp.	42,8	1,3
<i>Mycoplasma</i> spp.	35,7	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,4	4,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	21,4	1,7
<i>Candida albicans</i>	21,4	1,7
<i>Streptococcus</i> spp.	7,1	1,0
<i>Chlamidia</i> spp.	7,1	–

разной цепной реакции, используя диагностические наборы производства АО «ДНК-технология», «ДиаЛат», «Литех» (Москва).

Результаты

При бактериологическом исследовании мочи 28 пациенток с хроническим циститом в 14,3% случаев были выделены только неклостридиальные анаэробы, в 85,7% обнаружена аэробно-анаэробная микст-инфекция, в том числе неклостридиальные анаэробные бактерии. Из вирусов в моче был обнаружен только ВПГ I типа (7,1%).

В микробной структуре мочи при хроническом цистите доминировали неклостридиальные анаэробы (табл. 1). Паттерн неклостридиальных анаэробов, выделенных из мочи больных хроническим циститом, был представлен:

Propionibacterium spp. (50,0 ± 4,3) со средним уровнем бактериурии Ig4,3, *Peptostreptococcus* spp. (35,7 ± 5,4) – Ig4,0, *Eubacterium* spp. (28,6 ± 4,1) – Ig4,8, *Peptococcus niger* (28,6 ± 4,7) – Ig4,5, *Bacteroides* spp. (14,3 ± 4,4) – Ig4,4. Во всех случаях неклостридиальные анаэробы выделяли из мочи в количествах, превышающих формально допустимые для нормы показатели бактериурии (> 10³ КОЕ/мл), с максимальным уровнем для *Eubacterium* spp. – Ig4,8.

Из мочи выделяли также представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* доминировали *E. coli* (21,4%), реже выделяли *Citrobacter freundii* (14,3%), *Proteus vulgaris* и *Klebsiella pneumoniae* (по 7,1%). Обращает на себя внимание низкий уровень выделения дан-



Таблица 2. Микробный спектр биоптатов мочевого пузыря женщин с хроническим циститом (n = 28)

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %	Ig КОЕ/мл
<i>Аэробы</i>		
<i>Corynebacterium</i> spp.	7,1	3,0
<i>Mycoplasma</i> spp.	7,1	–
<i>Chlamydia</i> spp.	7,1	–
<i>Анаэробы</i>		
<i>Propionibacterium</i> spp.	42,8	2,2
<i>Peptococcus</i> spp.	35,7	1,6
<i>Eubacterium</i> spp.	28,6	2,0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	14,3	2,0
<i>Bacteroides</i> spp.	14,3	2,0
<i>Veillonella</i> spp.	7,1	4,0

ных видов бактерий из мочи за исключением штаммов *Proteus vulgaris* (lg10,0).

Коагулазоотрицательные стафилококки и *Corynebacterium* spp. регистрировали с одинаковой частотой – по 42,8%. В группе коагулазоотрицательных стафилококков в моче были обнаружены *Staphylococcus haemolyticus* (lg2,5) и *Staphylococcus epidermidis* (lg1,5) – по 28,6%. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* были определены в 21,4% случаев. В единичных случаях (7,1%) регистрировали стрептококки. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* обнаружены в моче у 35,7% пациенток, *Chlamidia* spp. – у 7,1%. Среди представителей грампозитивной флоры только *Staphylococcus aureus* выделяли из мочи со средним уровнем бактериурии lg4,0, формально превышающим нормативные показатели.

При бактериологическом исследовании 28 биоптатов мочевого пузыря только неклостридиальные анаэробы выделены в 85,7% случаев, только аэробные – в 7,1%, аэробно-анаэробные ассоциации – в 7,1%. Из аэробных бактерий в биоптатах регистрировали *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma* spp. и *Chlamidia* spp. (по 7,1%).

В биоптатах, так же как и в моче, доминировали *Propionibacterium* spp. (42,8 ± 3,8) (табл. 2). *Eubacterium* spp. и *Bacteroides* spp. выделяли с такой же частотой, как и из мочи, – 28,6% и 14,3% соответственно. В биоптатах чаще обнаруживали *Peptococcus* spp. (35,7%) и реже *Peptostreptococcus* spp. (14,3%). *Veillonella* spp. регистрировали только в биоптатах (7,1%). В 64,3% случаев обнаружено полное или частичное совпадение бактерий, выделенных из средней порции утренней мочи и биоптатов мочевого пузыря. В этих случаях обнаруживали высокую тесноту ранговой коррелятивной связи ($r = 0,39$, $p < 0,05$) между видовой характеристикой микроорганизмов. Совпадение по 1 микробу регистрировали в 35,7% случаев. В частности, *Propionibacterium* spp. выделяли из мочи и биоптатов мочевого пузыря в 14,3% случаев (n = 4), *Peptococcus* spp. (n = 2), *Eubacterium* spp. (n = 2), *Bacteroides* spp. (n = 2) – по 7,1%. Совпадение по 2 микроорганизмам обнаруживали в 21,4% (n = 6): ассоциации *Peptostreptococcus* spp. + *Eubacterium* spp. – 7,1% (n = 2) и *Propionibacterium* spp. + *Peptococcus* spp. – 14,3% (n = 4). У 2 пациенток (7,1%) в моче и биоптатах регистрировали трехкомпонентные ассоциации, представленные *Peptostreptococcus* spp. + *Eubacterium* spp. + *Mycoplasma hominis*.

Вирусы достоверно чаще ($p < 0,05$) обнаруживали в биоптатах мочевого пузыря (35,7%) по сравнению со средней порцией утренней мочи (7,1%). В биоптатах регистрировали вирус Эпштейна – Барр (21,4%), ВПГ II типа (14,3%), вирус папилломы человека (7,1%). Моноварианты вирусов выделены в 28,6% случаев (n = 8), в составе вирусно-вирусной микст-инфекции – в 7,1% (n = 2). В биоптатах мочевого пузыря вирусные патогены всегда обнаруживали в сочетании с бактериальными.

Обсуждение результатов

При проведении полнообъемного микробиологического исследова-

ния, включающего классический бактериологический метод, но с использованием расширенного набора питательных сред как для аэробных, так и для анаэробных бактерий и ПЦР-диагностику, у женщин с хроническим циститом установлено доминирование неклостридиальных анаэробов в моче. ВПГ и вирус папилломы человека достоверно чаще регистрировали в биоптатах мочевого пузыря. Ни в одном случае не были получены стерильные результаты бактериологического исследования биоптатов мочевого пузыря.

Из факультативно-анаэробных бактерий в биоптатах были определены лишь *Corynebacterium* spp. и *Mycoplasma* spp. Представителей семейства *Enterobacteriaceae*, как наиболее изученных и доказанных патогенов, в биоптатах не регистрировали. Только неклостридиальные анаэробы выделены из биоптатов в 85,7% случаев. Данное обстоятельство, на наш взгляд, является чрезвычайно важным, так как при отсутствии питательных сред для анаэробов и анаэробной техники культивирования сужается круг выделяемых бактериальных патогенов.

Обнаружение идентичных видов неклостридиальных анаэробов в моче и биоптатах мочевого пузыря свидетельствует о едином процессе инфицирования. В данной работе мы лишь констатируем факт выделения неклостридиальных анаэробных бактерий из мочи и биоптатов мочевого пузыря. Вопрос об их роли в развитии инфекционного процесса требует дальнейшего изучения. Но все бактерии, и неклостридиальные анаэробы не исключение, имеют достаточно широкий арсенал различных факторов патогенности. В частности, анаэробные кокки продуцируют ферменты патогенности: уреазу, протеазу, гликозидазу и т.д. Уреазы, гидролизующая мочевины с образованием токсических соединений аммиака, играет важную роль в генезе инфекции мочевых



путей [13]. Вещества, входящие в состав клеточной стенки грамположительных анаэробных кокков, выполняют функцию, аналогичную функции эндотоксинов. Полученные нами данные о выделении неклостридиальных анаэробных бактерий из мочи и биоптатов мочевого пузыря с высоким уровнем бактериурии для данных микроорганизмов от-

вечают патогенетической концепции В.А. Гриценко [11] о транслокации бактерий из кишечника и экстрауретральных очагов инфекции при возникновении инфекционного процесса различной локализации.

Выводы

При хроническом цистите у женщин в моче и биоптатах мочевого

пузыря доминируют неклостридиальные анаэробы. В 64,3% случаев идентичные виды бактерий выделяются из средней порции утренней мочи и биоптатов мочевого пузыря. ВПГ и вирус папилломы человека достоверно чаще ($p < 0,05$) были обнаружены в биоптатах мочевого пузыря по сравнению со средней порцией утренней мочи. ☺

Литература

- Romanenkova O., Rafalskiy V., Chemesov S. et al. Epidemiology of acute cystitis: the first Russian multicenter study // 5th European congress of chemotherapy and infections: abstr. France, 2006. P. 124–127.
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита // Урология. 2005. № 2. С. 74–78.
- Raz R., Chazan B., Kennes Y. et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. № 9. P. 1165–1169.
- Кульчавеня Е.В. Роль Уро-Ваксома в комплексном лечении больных с хроническим пиелонефритом и циститом // Русский медицинский журнал. 2004. № 24. С. 1462–1465.
- Hooton T.M. Practice guidelines for urinary tract infections in the era of managed care // Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. Vol. 11. № 3–4. P. 241–245.
- Рафальский В.В., Малеев И.В., Рохликов И.М. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России // Consilium medicum. 2006. Т. 4. № 7. С. 3–6.
- Рафальский В.В., Малев И.В., Рохликов И.М. и др. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 9. С. 25–31.
- Экология микроорганизмов человека / под ред. О.В. Бухарина. Екатеринбург, 2006. 477 с.
- Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении // Лечащий врач. 2008. № 7. С. 56–59.
- Григорян В.А., Петровский Н.В., Султанова Е.А. Антибактериальная терапия при инфекциях урогенитального тракта // Русский медицинский журнал. 2007. № 12. С. 1123–1127.
- Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных инфекций // Журнал микробиологии. 2009. № 4. С. 66–71.
- Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований. М.: Лабора, 2009. 880 с.
- Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб., 2008. 112 с.

Microbial spectrum of urine and bladder biopsy material in women with chronic recurrent cystitis

Yu.L. Naboka¹, L.I. Vasilyeva¹, I.A. Gudima¹, M.I. Kogan², Kh.S. Ibishev², Ye.A. Miroshnichenko¹

Rostov State Medical University,

¹ Microbiology and Virology Department No.1

² Research Institute of Urology and Nephrology, Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology and Andrology

Contact person: Khalid Suleymanovich Ibishev, ibishev22@mail.ru

Advanced microbiological examination of urine was undertaken in women with chronic cystitis. Bacterial spectra of urine and bladder biopsy materials were identical in 64,3% of cases. Mixed aerobic and anaerobic pathogenic flora predominated in the urine samples. Non-clostridial anaerobes were found in 100% of samples; the only viral pathogen found in urine was herpes simplex virus type I (7,1%). In the bladder bioplates, non-clostridial anaerobes were most common (85,7%); viral infections were significantly more prevalent. Demonstration of identity of non-clostridial anaerobic flora in urine and bladder biopsy samples indicated uniformity of the infection process; the role of individual pathogens needs further investigation.

Key words: chronic cystitis, bladder biopsy materials, mixed infection, non-clostridial anaerobes

Урология