

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Коган М. И., Набока Ю. Л., Гудима И. А., Газаев З. И., Ибишев Х. С., Митусова Е. В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: dept_kogan@mail.ru

Проведен анализ бактериологии мочи у пациенток с острым обструктивным пиелонефритом (ООП) при поступлении, через 1, 3 и 6 месяцев после купирования клиники заболевания. Посевы мочи и определение уровня бактериурии проводили с использованием расширенного набора питательных сред. Во всех случаях при первичном обследовании у больных с ООП в моче регистрировалась микст-инфекция с доминированием НАБ (*Peptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp.), грампозитивная флора и лишь третье место по частоте в этиологической структуре занимали представители семейства *Enterobacteriaceae*. По двум клиническим группам сравнения доказано, что стандартная этиотропная терапия ООП, нацеленная на известные уропатогены (I группа), приводила к ремиссии пиелонефрита в течение 6 мес. лишь в трети случаев. Напротив, этиотропная терапия ООП, направленная на элиминацию основных ассоциантов бактериальной флоры мочи (II группа), повышала степень клинико-лабораторного излечения до 93 % как для общедоказанных, так и для дискутабельных патогенов.

Ключевые слова: острый обструктивный пиелонефрит, бактериурия, этиотропная терапия.

NEW VIEW ON ETIOLOGICAL STRUCTURE OF THE ACUTE OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS

Kogan M. I., Naboka J. L., Gudima I. A., Gazaev Z. I., Ibishev H. S., Mitusova E. V.

Rostov State Medical University, Department of Urology, Rostov-on-Don, Russia (344022, Nahichevansky str. 29, Rostov-on-Don,), e-mail: dept_kogan@mail.ru

The analysis of the bacteriology of urine in patients with acute obstructive pyelonephritis (PLO) on admission, after 1, 3 and 6 months after relief of clinical disease. Urine culture and determination of the level of bacteriuria was performed with the use of an expanded set of culture media. In all cases, the initial Survey in patients with the PLO in the urine was recorded mixed infection is dominated by NAB (*Peptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp.), Grampozitivnaya flora and only the third in frequency in the etiological structure occupied by representatives of the family *Enterobacteriaceae*. By comparing the two clinical groups, it is proved that the standard causal therapy of the PLO aimed at well-known uropathogens (I group), led to remission of pyelonephritis within 6 months. only a third of cases. In contrast, the PLO causal treatment aimed at the elimination of basic associative Ants bacterial flora of urine (II group), increased the degree of clinical and laboratory cure rates of up to 93% for both obschedokazannyh and debated for pathogens.

Key words: acute obstructive pyelonephritis, bacteriuria, causal therapy.

Введение. Проблема изучения этиологической структуры и патогенеза острого обструктивного пиелонефрита (ООП) не теряет своей актуальности. Тенденции к снижению заболеваемости не наблюдается, нарастает частота хронизации процесса, а стандартная антибактериальная терапия не всегда эффективна. Социальная значимость проблемы усугубляется тем, что среди больных преобладают лица молодого и среднего возрастов [1,2].

Известно, что ООП характеризуется этиологической мультифакторностью. Помимо анатомических и функциональных изменений в почках основное значение в развитии и поддержании инфекционно-воспалительного процесса играет инфекционный фактор. В этиологической структуре заболевания ведущее место занимают представители семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых доминируют общедоказанные патогены *E.coli*, а также *Klebsiella* sp.,

Proteus sp. и другие грамотрицательные бактерии [3]. Кроме энтеробактерий к возбудителям ООП относят грамположительные кокки – *E. faecalis*, *S. aureus*, а также неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), в частности, *P. aeruginosa* [5,6].

В современной литературе практически не обсуждается вопрос о причастности неклостридиальных анаэробов (НА) к развитию заболевания. В последние годы, наряду с традиционными путями инфицирования почек, изучается транслокационный механизм [7], фабула которого сводится к транслокации (гематогенно и лимфогенно) бактерий из эндогенных очагов инфицирования с колонизацией и альтерацией микрофлоры в различные органы, в частности, почки. Этому способствуют дефекты антимикробной защиты, а также особенности био профиля микроорганизмов, которые позволяют им состояться в качестве возбудителей. При этом следует принять во внимание, что во всех биотопах человека в количественном и качественном отношении преобладают НА, однако при проведении стандартного бактериологического исследования мочи, НА не могут быть обнаружены.

Целью настоящего исследования явилось изучение микробного спектра мочи пациенток с ООП, включающего не только аэробные, но и неклостридиально-анаэробные бактерии.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациенток с ООП при поступлении в стационар и наличии клинических и лабораторных симптомов заболевания: температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$, боли в поясничной области, пиурии. Средний возраст пациенток – $34,2 \pm 8,8$ лет. Причинами ООП являлись мочекаменная болезнь (63,8 %), стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента (34,5 %), парапельвикальная киста (1,7 %). Для бактериологического исследования забирали среднюю порцию утренней мочи в соответствии с МУ 4.22039-05 до назначения антибактериальной терапии и через 1, 3, 6 месяцев после госпитализации. Пациенткам проводили общеклинические исследования крови (при поступлении и выписке) и мочи (при поступлении, выписке, через 1, 3, 6 месяцев).

Посев мочи и определение уровня бактериурии проводили по методике В. В.Меньшикова [8], но с использованием расширенного набора питательных сред. Для факультативно-анаэробных бактерий использовали среды Эндо, HiCrom Candida Differential Agar, HiCrom Enterococci Agar, HiCrom Aureus Agar Base, желточно-солевой агар, кровяной агар, приготовленный на основе Muller Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов. Для выделения неклостридиальных анаэробных бактерий использовали среды Блаурокка, Shaedler Agar и бульон, Bacteroides Bile Esculinum Agar. Посев мочи на плотные питательные среды производили секторными методами стандартной бактериологической петлей. Для определения НА бактерий в жидких (бульон Shaedler) и полужидких средах (Блаурокка) проводили десятикратные разведения в тиогликолевом буфере с высевом на соответствующие питательные среды [4].

Посевы аэробных бактерий инкубировали в термостате 1–2 суток, анаэробных 3–7 суток (температура 37 °С). Для создания анаэробных условий из микроанаэроостата МИ-752 откачивали воздух вакуумным насосом и заполняли его газовой смесью (углекислого газа, водорода, азота).

После инкубирования в аэробных и анаэробных условиях подсчитывали количество выросших в разных секторах колоний и определяли степень бактериурии по Меньшикову [8]. Подсчёт микроорганизмов, выросших методом серийных разведений в жидких и полужидких средах, проводили по аналогии с бактериологическим исследованием фекалий.

Идентификацию выделенных бактерий проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, неферм-, анаэро-стэстов (Lachema, Чехия). При бактериологическом исследовании из 232 проб мочи выделены 957 культур микроорганизмов.

Больные были разделены на две группы по 29 человек в каждой. Пациенткам обеих групп назначали стандартную эмпирическую антибиотикотерапию в соответствии с рекомендациями ЕАУ. После получения результатов индивидуальных антибиотикограмм больным I группы назначали препараты с наивысшей чувствительностью к общедоказанным патогенам, больным II группы – с учетом чувствительности основных групп уропатогенов, включающих не только аэробные, но и НА бактерии.

Результаты. При поступлении в стационар клинические проявления у пациенток I и II групп практически во всех случаях были отмечены болью в поясничной области (100 % и 93,1 % соответственно) и гиперпирексией (100 % в обеих группах). При выписке у пациенток I группы достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировали боль в поясничной области (24,1 %) и субфебрильную температуру (20,7 %) по сравнению со II группой (3,4 % и 0 %).

Исходные лабораторные показатели крови у больных в I и II группах были идентичными. Выявлена анемия ($34,5 \pm 8,8$ и $20,7 \pm 7,5$), лейкоцитоз ($75,9 \pm 7,9$ и $79,3 \pm 7,5$), лейкомоидная реакция нейтрофильного типа с увеличением палочкоядерных ($86,2 \pm 6,4$ и $79,3 \pm 7,5$) гранулоцитов, а также повышение креатинина ($37,9 \pm 8,9$ и $10,3 \pm 5,6$) и билирубина ($20,7 \pm 7,5$ и $24,1 \pm 7,9$). При выписке из стационара в обеих группах регрессировали ($p < 0,05$) лабораторные показатели анемического синдрома. Достоверно ($p < 0,05$) снизился лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы.

При поступлении в стационар в моче лейкоцитурию более 10 клеток в x^1 регистрировали в 41,4 и 33,9 % случаев соответственно. При выписке данный показатель достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировали у пациенток I группы ($34,5 \pm 8,8$) по сравнению со II группой ($13,8 \pm 6,4$).

При бактериологическом исследовании мочи с использованием расширенного набора питательных сред у пациенток I группы выявлено доминирование (100 %) НА бактерий (рис. 1), различных видов грампозитивной флоры (93,1 %) и представителей семейства Enterobacteriaceae (75,8 %) и реже из мочи выделяли дрожжеподобные грибы рода *Candida* (24,1 %) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (10,2 %).

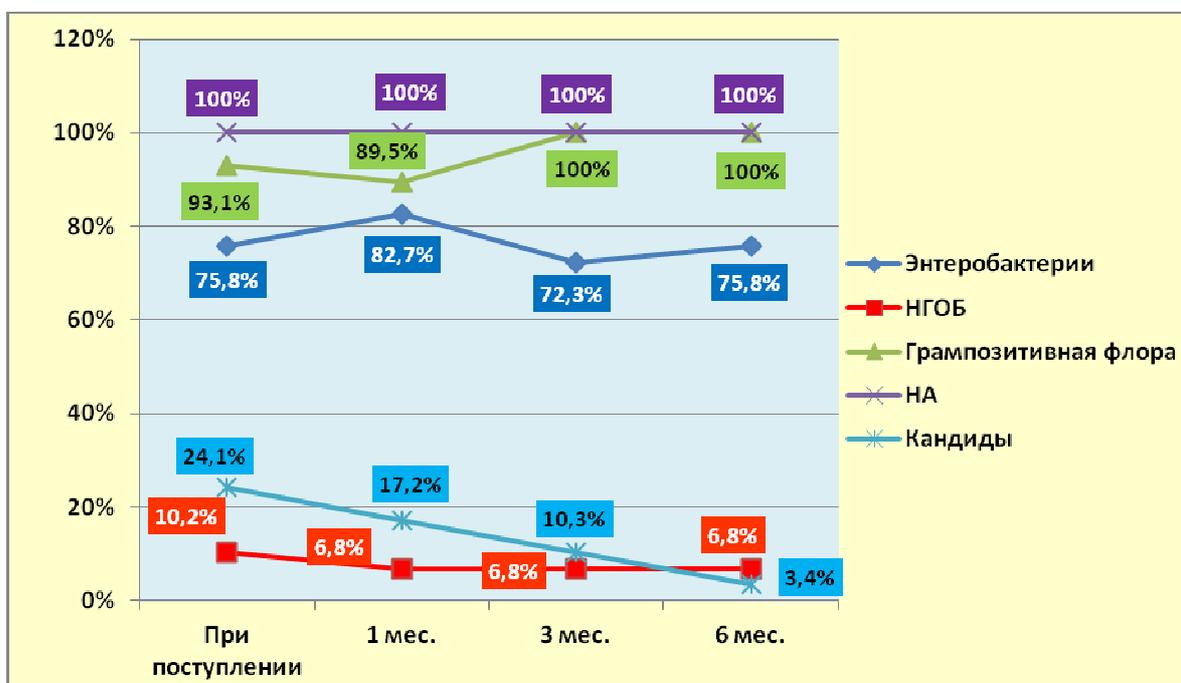


Рис. 1. Частота обнаружения микроорганизмов в моче у пациенток I группы в динамике обследования

Общедоказанные патогены – представители семейства Enterobacteriaceae в порядке убывания были представлены *E.coli* (48,3 %), *Klebsiella sp.* (17,2 %), *Proteus sp.* (6,9 %), *Citrobacter sp.* (3,4 %) со средним уровнем бактериурии $1g6,5 \pm 0,5$ КОЕ/мл.

НГОБ идентифицировались видами *P.alcaligenes*, *P.putida* и видом *Acinetobacter sp.*

Среди представителей грампозитивной флоры преобладали (41,4 %) коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) с доминированием *S. haemolyticus*.

При поступлении в стационар из мочи больных ООП I группы выделяли *Corynebacterium sp.* (31,0 %), *E.faecalis* (13,8 %), *S.aureus* (6,9 %) со средним уровнем бактериурии $1g4,0 \pm 0,3$ КОЕ/мл.

Таксономическая характеристика НА бактерий, выделенных во все сроки обследования, была представлена: *Peptococcus sp.* (44,8 %), *Eubacterium sp.* (44,8 %), *Propionibacterium sp.* (41,4 %), *Peptostreptococcus sp.* (13,8 %), *Bacteroides sp.* (6,9 %), *Prevotella sp.*, *Fusobacterium sp.* (по 3,4 %).

Обращает внимание высокая частота (20,7 %) обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* с уровнем бактериурии $lg 4,0$ КОЕ/мл у данного контингента больных при поступлении, которые были представлены следующими видами: *C.albicans* (10,3 %), *C.kruzei* (6,9 %), *C.tropicalis* (3,4 %).

Микробный спектр мочи пациенток II группы при поступлении был аналогичен таковому для I группы с тенденцией доминирования НА бактерий, различных видов грампозитивной флоры и представителей семейства *Enterobacteriaceae* (рис.2).

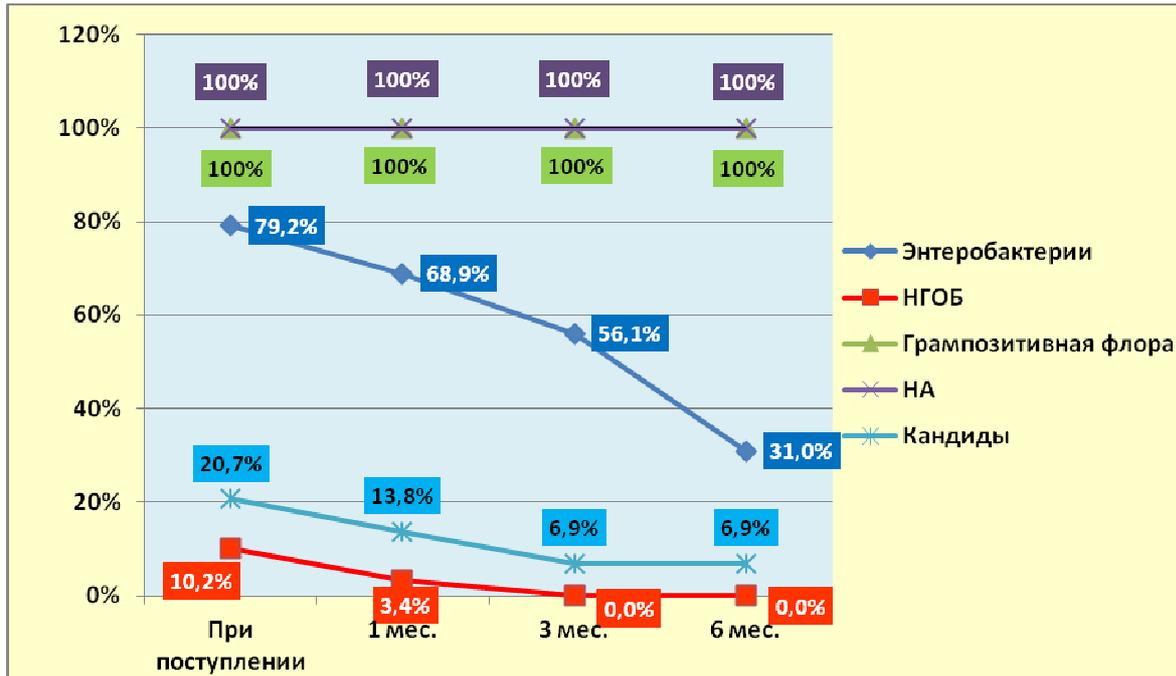


Рис. 3. Частота обнаружения микроорганизмов в моче у пациенток II группы в динамике обследования

У II группы пациенток паттерн энтеробактерий был шире по сравнению с I группой и в порядке убывания представлен: *Escherichia coli* (31,0 %), *Klebsiella sp.* (13,8 %), *Enterobacter sp.* (10,3 %), *Proteus sp.*, *Serratia sp.*, *Providencia sp.* (по 6,9 %), *Citrobacter sp.* (3,4 %).

При поступлении с такой же частотой (20,7 %), как в I группе, из мочи выделяли дрожжеподобные грибы рода *Candida*, но с доминированием (10,3 %) *C. kruzei*.

Среди представителей грампозитивной флоры преобладали КОС (55,2 %) с превалированием *S. haemolyticus* и *S. warnerii* (по 36,7 %).

Спектр НА бактерий, выделенных из мочи пациенток II группы, был представлен *Peptostreptococcus sp.* (62,1 %), *Eubacterium sp.* (51,7 %), *Propionibacterium sp.* (31,0 %), *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides sp.* (по 13,8 %), *Prevotella sp.* (6,9 %), *Veillonella sp.* (3,4 %).

Обсуждение. Используя расширенный набор питательных сред, во всех случаях при первичном обследовании у больных с ООП в моче регистрируется микст-инфекция с доминированием НАБ (*Peptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp.), представителей грампозитивной флоры, и лишь третье место по частоте в этиологической структуре занимают представители семейства *Enterobacteriaceae*.

У пациенток I группы, получавших стандартную терапию, в динамике обследования практически у половины (48,3 %) регистрировали лейкоцитурию более 10 клеток в поле зрения. В этиологической структуре общепризнанных патогенов – энтеробактерий – не наблюдали кардинальных изменений как в таксономической характеристике, так и в уровнях бактериурии. Бесспорно, уровень бактериурии снижался по сравнению с таковыми до начала терапии, но сохранялся на пороговых значениях. В частности, средний уровень бактериурии для *E.coli* при поступлении составил $10^{6,9}$ КОЕ/мл, спустя 6 месяцев – $10^{4,6}$ КОЕ/мл. Однако к шестому месяцу обследования у 50,0 % больных он был выше предельно допустимого (10^5 КОЕ/мл). Таким образом, бактериологическую эффективность для *E.coli* регистрировали в 50 % случаев у пациенток I группы. Однако в динамике обследования в I группе повышалась частота обнаружения и уровень бактериурии для КОС (41,4 %, $10^{3,7}$ КОЕ/мл при поступлении и 100 %, $10^{6,0}$ КОЕ/мл через 6 месяцев) и НАБ (100 %, $10^{4,0}$ КОЕ/мл при поступлении и 100 %, $10^{5,3}$ КОЕ/мл через 6 месяцев). Для дискусутабельных патогенов (КОС и НАБ) четко прослеживалась тенденция увеличения количества бактерий в моче к 6 месяцу обследования. Бактериологическая эффективность для данной группы отсутствовала (табл.1).

Таблица 1

Частота обнаружения (%) микроорганизмов в моче и средний уровень бактериурии у пациенток I группы в динамике обследования

При поступлении	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев
I. Энтеробактерии			
75,8% $10^{6,5}$ КОЕ/мл	82,7% $10^{3,7}$ КОЕ/мл	72,3% $10^{4,2}$ КОЕ/мл	75,8% $10^{4,2}$ КОЕ/мл
II. НГОБ			
10,2% $10^{6,0}$ КОЕ/мл	6,8% $10^{5,0}$ КОЕ/мл	6,8% $10^{4,0}$ КОЕ/мл	6,8% $10^{4,0}$ КОЕ/мл
III. Грампозитивная флора			
93,1% $10^{4,0}$ КОЕ/мл	89,5% $10^{3,6}$ КОЕ/мл	100% $10^{4,0}$ КОЕ/мл	100% $10^{4,0}$ КОЕ/мл
IV. НА			
100% $10^{4,0}$ КОЕ/мл	100% $10^{4,2}$ КОЕ/мл	100% $10^{4,9}$ КОЕ/мл	100% $10^{5,4}$ КОЕ/мл
V. Candida			
24,1% $10^{4,2}$ КОЕ/мл	17,2% $10^{3,4}$ КОЕ/мл	10,3% $10^{2,0}$ КОЕ/мл	3,4% $10^{2,0}$ КОЕ/мл

У пациенток II группы частота обнаружения доказанных патогенов – представителей семейства *Enterobacteriaceae* – достоверно ($p < 0,05$) снижалась в динамике с 79,2 % при поступлении до 31 % спустя 6 месяцев.

Так же, как у и пациенток I группы возростала частота обнаружения КОС, но, в отличие от I группы, уровень бактериурии для этих микроорганизмов был минимален.

Для НАБ сужался видовой спектр выделенных бактерий от 7 видов при поступлении ($10^4,4$ КОЕ/мл) до 4 видов через 6 месяцев ($10^1,6$ КОЕ/мл) со снижением уровня бактериурии.

Таким образом, у пациенток II группы бактериологическую эффективность регистрировали во всех случаях как для общедоказанных, так и для дискутабельных патогенов. Лабораторная эффективность (отсутствие лейкоцитурии) констатирована в 93,1 % случаев к 6 месяцу обследования (табл.2).

Таблица 2

Частота обнаружения (%) микроорганизмов в моче и средний уровень бактериурии у пациенток II группы в динамике обследования

При поступлении	Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев
I. Эшерихии			
79,2% $10^{6,5}$ КОЕ/мл	68,9% $10^{2,3}$ КОЕ/мл	56,1% $10^{1,9}$ КОЕ/мл	31,0% $10^{1,0}$ КОЕ/мл
II. НГОБ			
10,2% $10^{6,0}$ КОЕ/мл	3,4% $10^{1,0}$ КОЕ/мл	-	-
III. Грампозитивная флора			
100% $10^{4,2}$ КОЕ/мл	100% $10^{1,8}$ КОЕ/мл	100% $10^{1,8}$ КОЕ/мл	100% $10^{1,6}$ КОЕ/мл
IV. НА			
100% $10^{5,0}$ КОЕ/мл	100% $10^{2,8}$ КОЕ/мл	100% $10^{1,9}$ КОЕ/мл	100% $10^{1,5}$ КОЕ/мл
V. Candida			
20,7% $10^{4,9}$ КОЕ/мл	13,8% $10^{2,0}$ КОЕ/мл	6,9% $10^{1,0}$ КОЕ/мл	6,9% $10^{1,0}$ КОЕ/мл

Выводы

1. У пациенток с ООП во всех случаях в моче регистрируется бактериальная микстинфекция с доминированием НА (пептококков и эубактерий), КОС и эшерихий.
2. Стандартная этиотропная терапия ООП, нацеленная на известные уропатогены, приводит к ремиссии пиелонефрита в течение 6 мес. лишь в трети случаев. Напротив, этиотропная терапия ООП, направленная на элиминацию основных ассоциантов бактериальной флоры мочи, способна повышать степень клинко-лабораторного излечения до 93 %, а микробиологическая эффективность достигается во всех случаях в те же сроки.

Список литературы

1. Арбулиев К. М., Османов Г. Р., Магомедов М. Г. Патогенез и лечение хронического пиелонефрита у рабочих химического производства // Урология. – 2010. – № 3. – С. 3 – 5.
2. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. – Тверь: Триада, 2011. – 88 с.

3. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований. – М.: Лабора, 2009.
4. Набока Ю. Л., Коган М. И., Гудима И. А., Ковалева Е. А., Ибишев Х. С., Васильева Л. И., Газаев З. И., Остапенко Н. С. Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята // Патент России № 2452773.2012. Бюл. №16.
5. Яровой С. К., Лавринова Л. Н., Александров Н. С., Прохоров А. В. Чувствительность основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к новому антибиотику тигециклину // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 86–89.
6. Naber K. G., Bishop M. C., Bjerklund-Jobansen T. E. et al. The management of urinary and male genital tract infection // European association of urology. 2006.
7. Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C. et al. Campbell-walsh Urology. Philadelphia, 2012.
8. van Nieuwkoop C., van't Wout J. W., Spelt I. C. et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment // Journ. of Infection. – 2010. – Vol.60, № 2. – P. 114–121.

Рецензенты:

Шангичев Александр Васильевич, д.м.н., заведующий урологическим отделением клиники РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

Сизякин Дмитрий Владимирович д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Городская больница №4 города Ростова-на-Дону», г. Ростов-на-Дону.