

А. А. Гаврусев, А. А. Рагузин

РОЛЬ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты сравнительных исследований мочи пациентов с пиелонефритом и пациентов без признаков инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Проведен анализ результатов бактериоскопического и бактериологического исследования мочи 69 пациента с пиелонефритом и 27 – без ИМП. Выявлена высокая частота отрицательных результатов бактериологического посева при пиелонефрите (59,4 %), а также распространенность отрицательных посевов при наличии бактериурии, выявленной микроскопически в осадке мочи (37,5 %). У пациентов без пиелонефрита бактериологическое исследование показало рост бактерий в 66,7 % случаев, что указывает на распространенность бессимптомной бактериурии (ББ) у урологических пациентов. Проанализированы данные литературы по проблемам диагностики и возможным причинам ложноотрицательных результатов бактериологических исследований при ИМП. Одной из причин этого являются недостатки и ограничения стандартного бактериологического посева. Актуальным является необходимость внедрения в клиническую практику новых расширенных методов бактериологических исследований.

Ключевые слова: *инфекция мочевых путей, пиелонефрит, бактериологический посев мочи, микроскопическое исследование мочи, бактериурия, стерильная пиурия.*

A. A. Gavrusev, A. A. Raguzin

THE ROLE OF BACTERIOLOGICAL AND BACTERIOSCOPIC EXAMINATION OF URINE IN THE DIAGNOSIS URINARY TRACT INFECTIONS

The article presents the results of comparative urine studies of patients with pyelonephritis and patients without signs of UTI. The results of bacterioscopic and bacteriological examination of urine of 69 patients with pyelonephritis and 27 without UTI were analyzed. A high prevalence of negative urine culture in pyelonephritis (59.4 %) was revealed, as well as the prevalence of negative culture in the presence of bacteriuria detected microscopically in urine sediment (37.5 %). In patients without pyelonephritis, a bacteriological study showed bacterial growth in 66.7 % of cases, which indicates the prevalence of asymptomatic bacteriuria in urological patients. Literature data on diagnostic problems and possible causes of false negative results of bacteriological examination in UTI are analyzed. One of the reasons for these results are the disadvantages and limitations of standard bacteriological culture. The need to introduce new advanced methods of bacteriological research into clinical practice is urgent.

Key words: *urinary tract infection, pyelonephritis, urine culture, urine microscopy, bacteriuria, sterile pyuria.*

Инфекция мочевых путей (ИМП) это одна из наиболее важных медицинских проблем. Актуальность ее связана с распространенностью, частыми рецидивами за-

болеваний и недостаточной эффективностью антибиотикотерапии. Несмотря на это до настоящего времени нет общепризнанного определения понятия ИМП и точных крите-

риев ее диагностики. Проблема ИМП связана еще и с недостаточной эффективностью применяемых в клинической практике стандартных методов бактериологического исследования. Структура мочевого микробиома в норме и при патологии может включать в себя десятки различных микроорганизмов, в том числе вирусов, грибов, простейших, роль которых в патологии человека изучается до настоящего времени. На практике, в амбулаторных и стационарных отделениях урологии, проводят исследования на выявление в основном аэробных бактерий, имеющих значение в этиологии острых циститов, простатитов, пиелонефритов. Часто наблюдается несоответствие между видом и количеством высеянных бактерий и тяжестью воспалительного процесса в мочевых путях.

Целью нашего исследования являлся анализ результатов бактериологического посева и микроскопического исследования мочи у пациентов урологического стационара с признаками ИМП либо без таковых.

Материал и методы

В период с августа 2021 по январь 2022 г. проведено ретроспективное исследование 96 пациентов (48 женщин, 48 мужчин), госпитализированных в урологическое отделение 4 ГКБ им. Н. Е. Савченко. Критерием включения в исследование являлось наличие у обследуемых результатов бактериологического и микроскопического анализа мочи. Все пациенты разделены на две группы. В основную группу (группа А) вошли 69 человек, госпитализированных с инфекцией верхних мочевых путей – пиелонефритом. Диагноз пиелонефрита устанавливали на основании клинической картины (боли в поясничной области, обычно односторонние, дизурия, гипертермия), лейкоцитурии, лейкоцитоза крови, структурных изменений почек по данным УЗИ. Контрольную группу составили 27 пациентов, направленных в урологический стационар для планового лечения МКБ и не имевших активной ИМП (группа В). Группы были сопоставимы по возрасту, сред-

ний возраст мужчин обеих групп $62,4 \pm 16,2$, женщин – $51,6 \pm 18,7$. Материалом для исследования являлась средняя порция мочи. У каждого пациента изучали результаты бактериологического посева и микроскопического исследования мочи. Бактериологическое исследование мочи проводили в лаборатории городского центра эпидемиологии и микробиологии. Стандартный бактериологический посев проводили на твердую питательную среду – 5 % кровяной агар и определяли степень бактериурии и чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам. Для определения степени бактериурии применяли метод секторных посевов – количественный метод исследования, основанный на определении числа микробных клеток в 1 мл мочи. Клинически значимым являлось обнаружение бактерий в количестве 10^3 и выше КОЕ/мл при наличии симптомов ИМП, при бессимптомной бактериурии (ББ) – 10^5 КОЕ/мл и выше. Степень лейкоцитурии оценивали микроскопически по количеству лейкоцитов в осадке мочи. Нормальное количество лейкоцитов в моче не превышало 6 в поле зрения микроскопа (п/зр). Умеренной лейкоцитурия считалась при количестве лейкоцитов от 7 до 100 в п/зр. Выраженная лейкоцитурия – большое количество лейкоцитов, которое не поддавалось подсчету при микроскопии. Микроскопически бактериурию устанавливали при наличии в осадке мочи более одной бактерии в п/зр микроскопа.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрического метода – Критерия согласия Пирсона (хи-квадрат, χ^2), использован программный комплекс IBM SPSS Statistics version 20.

Результаты и обсуждение

Результаты бактериологического посева показали, что в структуре бактериальной микрофлоры *E. Coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumonia* составляли суммарно 62 % от всех высеваемых бактерий. Сравнительная оценка характера микрофлоры по группам нами не проводилась в связи

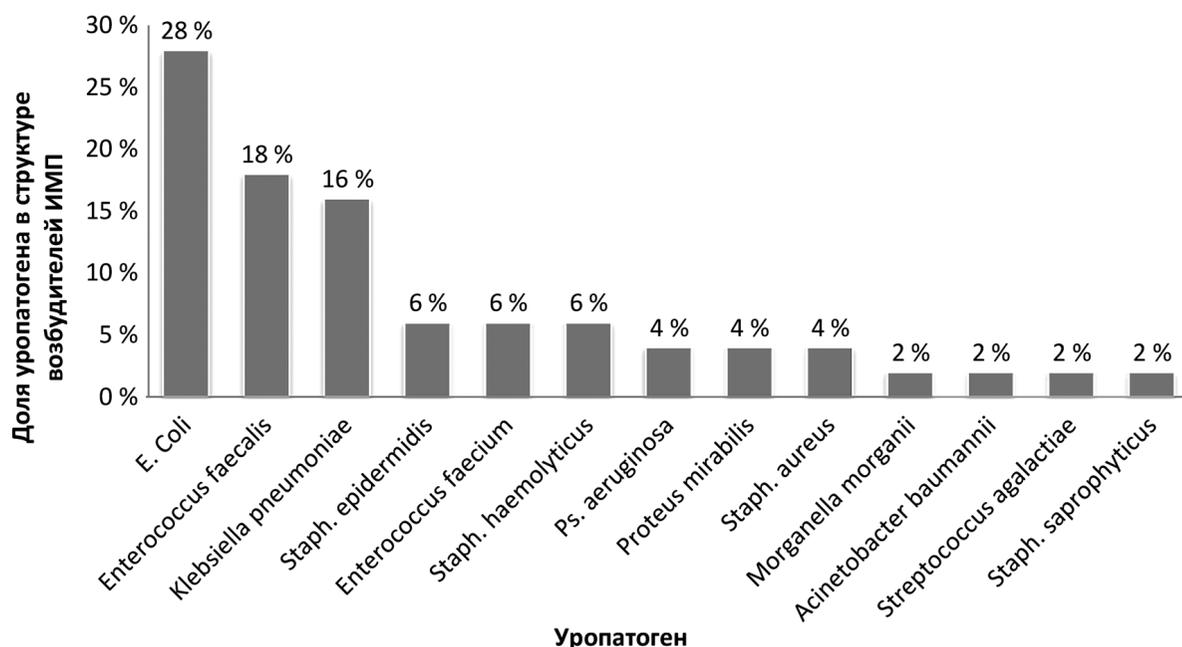


Рисунок 1. Спектр выявленных возбудителей ИМП

с небольшим количеством исследованных случаев. Результаты бактериологического посева в обеих группах суммарно приведены на рисунке 1.

Результаты микроскопического и бактериологического анализа мочи показали, что в каждой из групп были пациенты как с положительным, так и с отрицательным бактериологическим посевом, с наличием или отсутствием бактериурии. Полученные результаты позволили распределить пациентов на 5 подгрупп в каждой группе. Данные представлены на рисунке 2.

Результаты наших исследований показали, что положительных бактериологических посевов у пациентов с пиелонефритом (группа А) было только 40,6 %. У пациентов без пиелонефрита (группа В) бактериологическое исследование показало рост бактерий в 66,7 % случаев, что статистически значимо чаще, чем в группе А ($\chi^2 = 5,29$, $p = 0,021$).

По нашим данным микроскопическое исследование осадка мочи у пациентов группы А показало наличие бактериурии в 72,5 % случаев. Бактериурия микроскопически у пациентов группы В наблюдалась в 25,9 % случаях, что статистически значимо реже, чем у пациентов группы А ($\chi^2 = 17,42$,

$p < 0,0005$). Примечательно, что в группе с пиелонефритом из 41 пациента с отрицательным бактериологическим посевом в 34 случаях (82,9 %) выявлена бактериурия микроскопически. Наличие бактериурии, определяемой бактериоскопически, пиурии и отрицательного бактериального роста позволяет трактовать данные бактериологических исследований как ложноотрицательные.

В медицинском сообществе дискуссии по вопросам этиологии, диагностики и лечения ИМП ведутся до настоящего времени. Существует множество различных определений понятия ИМП. В простом варианте ИМП называют инфекцией почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры [1]. Также термин ИМП употребляется в тех случаях, когда инфекция безусловно присутствует, но нет ясных признаков прямого поражения почек [2]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов вообще отсутствует определение термина ИМП, а описание этого понятия начинается с классификации, которая разделяет его на неосложненные и осложненные инфекции. Многие источники, в том числе учебные пособия и клинические рекомендации интерпретируют ИМП как инфекционно-воспалительный процесс в мочевыделительной системе, подчерки-

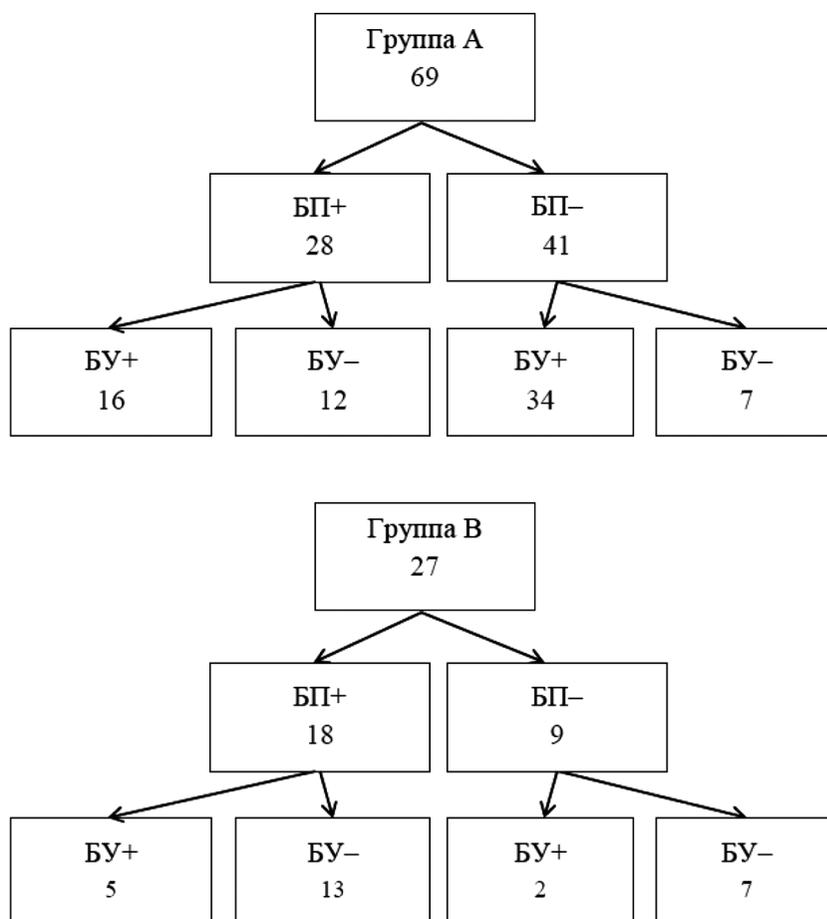


Рисунок 2. Количество пациентов с положительным и отрицательным бактериологическим посевом и бактериурией (по группам)

Примечание: БП – бактериологический посев, БУ – бактериурия, + есть, – нет.

вая, что это воспалительный ответ уротелия на бактериальную инвазию [1, 3, 4]. В то же время критерием установки диагноза ИМП является обязательное обнаружение бактерий методом стандартного посева в клинически значимом количестве без учета выраженности воспалительного процесса.

Еще одним нерешенным вопросом является установление этиологически значимой степени бактериурии. Пока общепринятой значимой бактериурией является количество бактерий более 10^5 КОЕ/мл. Однако многие исследователи утверждают, что таким образом можно пропустить другие этиологически важные уропатогены, количество которых меньше принятого порога. В настоящее время существуют другие рекомендации по диагностике ИМП на основе количества 10^3 КОЕ/мл, в зависимости от типов обнаруженных бактерий и клини-

ческих условий [5]. В своих исследованиях за нижний порог бактериурии мы принимали 10^3 КОЕ/мл, так как у пациентов была клиническая картина ИМП и пиурия.

Анализ результатов наших исследования привел к выводу о высокой распространённости отрицательных бактериологических посевов у пациентов с пиелонефритом – 59,4 %. Некоторые исследователи дают еще большую частоту отрицательных посевов. Так, Rollino С. и соавт. получили положительные результаты культуральных исследований только у 30,7 % пациентов с острым пиелонефритом [6]. У детей отрицательные результаты бактериологического исследования при пиелонефрите определялись в 35,5 % случаев (culture negative pyelonephritis) [7].

Известно, что сочетание лейкоцитурии с отсутствием бактерий, определяемым с помощью аэробных лабораторных методов,

называют стерильной пиурией [8, 9]. Среди причин этого явления называют мочеполовой туберкулез, инфекции, передаваемые половым путем, в том числе вирусные и протозойные, грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания [10]. Одной из важных причин стерильной пиурии может являться предшествующая антибиотикотерапия ИМП. Так, по данным разных исследователей, моча, представленная в лабораторию для бактериологического посева, в 20–46 % случаев содержала вещества с антимикробной активностью [11]. Кроме того, антибиотикотерапия сама по себе может приводить к возникновению некультивируемых форм микроорганизмов. Это микроорганизмы, которые в ответ на действие неблагоприятных факторов прекращают рост на питательных средах, но сохраняют жизнеспособность, а при улучшении условий культивирования возобновляют пролиферацию [12]. Бактерии в некультивируемом состоянии могут находиться в составе биопленок [13]. В настоящее время для улучшения диагностики проводятся исследования методов активизации, перевода в культивируемую форму данных микроорганизмов.

Одним из состояний, связанных с ИМП является бессимптомная бактериурия (ББ). ББ – это наличие бактерий, растущих в моче в количестве более 10^5 КОЕ/мл независимо от наличия пиурии, при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы [4]. По литературным данным распространенность ББ от нескольких процентов до 30 % и выше в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии. В нашем исследовании частота ББ оказалась выше – 66,7 %. Вероятным объяснением этого может быть наличием мочекаменной болезни у пациентов и, возможно, не диагностированным латентным пиелонефритом. Однако данный феномен требует дальнейших исследований.

Является ли ББ инфекционно-воспалительным заболеванием? Исследования последних лет в области мочевого микробиома доказали, что моча здорового человека

не является стерильной [14, 15]. Кроме того, во многих случаях присутствие бактерий в моче является защитным фактором от развития активной ИМП. Авторитетное издание Campbell-Walsh-Wein Urology в связи с исследованиями мочевого микробиома признает термин ББ устаревшим [3]. Исходя из определения ББ как наличия бактерий, выделяемых при микробиологическом исследовании мочи независимо от наличия пиурии, логично предположить, что бактериурия без пиурии, т. е. без признаков воспалительной реакции со стороны эпителия мочевыводящих путей, не является ИМП. Тогда такую ББ не следует вносить в классификацию ИМП. Кроме того, остается открытым вопрос о распространенности ББ с пиурией, данных в литературных источниках о ней найти не удалось.

Обнаружение бактерий в моче микроскопически при отрицательном бактериологическом посеве – еще одна нерешенная проблема. Отчасти объяснить ее можно присутствием некультивируемых бактерий и ограниченными возможностями стандартного микробиологического исследования на аэробы. В нашем исследовании таких случаев выявлено 36 (34 из группы А и 2 из группы В) или 37,5 %. Имеются лишь единичные исследования, описывающие бактериурию при отрицательном посеве. Так, Ribot S. et al. описывает клинический случай пиурии, вызванной анаэробной микрофлорой, определяемой микроскопически в осадке мочи при отрицательном культуральном исследовании [16]. Анаэробная микрофлора может быть причиной не менее 7 % ИМП [17]. По данным Hilt E. и соавт. стандартный бактериологический посев ограничен в своих возможностях и позволяет обнаружить только 10 % из всего спектра микроорганизмов, присутствующих в моче. Для инкубации анаэробных микроорганизмов требуются специальные условия и питательная среда, которые обычно не используются в клинической практике [15]. Некоторые авторы утверждают, что стандартный посев мочи больше не следует считать «зо-

лотым стандартом» для выявления уропатогенов [18]. Применение расширенного бактериологического исследования позволило бы улучшить диагностику ИМП. Следует помнить, что даже при наличии более сложных методов обнаружения микробов клиническое суждение имеет первостепенное значение для диагностики и лечения ИМП, в том числе для предотвращения чрезмерной антибиотикотерапии бактериурии.

Таким образом, отрицательные результаты бактериологического посева пиелонефрите и бактериурии, определяемой микроскопически, часто встречаются в клинической практике. Для повышения эффективности диагностики ИМП и, следовательно, эффективности этиотропного лечения, необходимо внедрять в клиническую практику новые методы бактериологических исследований.

Литература

1. *Oxford Handbook of Urology*. 4th Edition // Oxford University Press. – 2019. – 896 p.
2. *Инфекции мочевыводящих путей (часть 1). Методические рекомендации № 57* / А. В. Зайцев, Т. С. Перепанова, М. Ю. Гвоздев, О. А. Арефьева. – М., 2017. – 28 с.
3. *Infections of the Urinary Tract*. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th Edition // Elsevier Science. – 2020. – 4200 p.
4. *Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей*. Утверждены Минздравом РФ; 2021.
5. *Urinary tract infection: the result of the strength of the pathogen, or the weakness of the host* / T. Jarzembowski, A. Daca, A. Debska-Szlizień // IntechOpen. – 2018. – 126 p.
6. *Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients* / C. Rollino, G. Beltrame, M. Ferro [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – № 27 (9). – P. 3488–3493.
7. Lee, J. H. Discrimination of culture negative pyelonephritis in children with suspected febrile urinary tract infection and negative urine culture results // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2019. – № 52 (4). – P. 598–603.
8. Wise, G. J., Schlegel P. N. Sterile Pyuria // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372. – P. 1048–1054.
9. Строчкий, А. В., Руденко Д. Н. Стерильная пиурия // *Здравоохранение*. – 2022. – № 7. – С. 23–28.
10. Dieter, R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis // *Compr Ther*. – 2000. – № 26. – P. 150–152.
11. Smyth, M., Moore J. E., McClurg R. B., Goldsmith C. E. Quantitative colorimetric measurement of residual antimicrobials in the urine of patients with suspected urinary tract infection // *Br J Biomed Sci*. – 2005. – № 62. – P. 114–119.
12. Соколенко, А. В. Некультивируемые формы бактерий: распространение в природе, индукторы не культивируемого состояния и реверсии // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
13. Conway, B. A., Venu V., Speert D. Biofilm formation and acylhomoserine lactone production in the Burkholderia cepacia complex // *Bacteriol*. – 2002. – Vol. 184 (20). – P. 5678–5685.
14. Гаврусев, А. А., Бабенко А. С., Малаева Е. Г., Строчкий А. В. Микробиом мужских мочеполовых органов: методы исследования, перспективы применения в практической урологии // *Здравоохранение*. – 2022. – № 5. – С. 36–45.
15. Hilt, E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder // *J Clin Microbiol*. – 2014. – № 52(3). – P. 871–876.
16. Ribot, S., Gal K., Goldblat M. V. et al. The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections // *J Urol*. – 1981. – № 126. – P. 852–853.
17. *Urinary tract infections: Should we think about the anaerobic cocci?* // L. Boyanova, Y. Marteva-Proevska, R. Markovska, D. Yordanov [et al.] // *Anaerobe*. – 2022. – № 77. – P. 102509.
18. Price, T. K., Hilt E. E., Dune T. J. et al. Urine trouble: should we think differently about UTI? // *Int Urogynecol J*. – 2018. – № 29(2). – P. 205–210.

References

1. *Oxford Handbook of Urology*. 4th Edition // Oxford University Press. – 2019. – 896 p.
2. *Infekcii mochevyvodyashchih putej (chast' 1). Metodicheskie rekomendacii № 57* // A. V. Zajcev, T. S. Perepanova, M. Yu. Gvozdev, O. A. Aref'eva. – M., 2017. – 28 s.
3. *Infections of the Urinary Tract*. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th Edition // Elsevier Science. – 2020. – 4200 p.
4. *Klinicheskie rekomendacii. Infekciya mochevyvodyashchih putej u detej*. Utverzhdeny Minzdravom RF; 2021.
5. *Urinary tract infection: the result of the strength of the pathogen, or the weakness of the host* // T. Jarzembowski, A. Daca, A. Debska-Szlizień // IntechOpen. – 2018. – 126 p.
6. *Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients* // C. Rollino, G. Beltrame, M. Ferro [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – № 27 (9). – P. 3488–3493.

7. Lee, J. H. Discrimination of culture negative pyelonephritis in children with suspected febrile urinary tract infection and negative urine culture results // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* – 2019. – № 52 (4). – P. 598–603.
8. Wise, G. J., Schlegel P. N. Sterile Pyuria // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1048–1054.
9. Strockij, A. V., Rudenko D. N. Steril'naya piuriya // *Zdravoohranenie.* – 2022. – № 7. – P. 23–28.
10. Dieter, R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis // *Compr Ther.* – 2000. – № 26. – P. 150–152.
11. Smyth, M., Moore J. E., McClurg R. B., Goldsmith C. E. Quantitative colorimetric measurement of residual antimicrobials in the urine of patients with suspected urinary tract infection // *Br J Biomed Sci.* – 2005. – Vol. 62. – P. 114–119.
12. Sokolenko, A. V. Neku'tiviruemye formy bakterij: rasprostranenie v prirode, induktory ne kul'tiviruemogo sostoyaniya i reversii // *Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* – 2006. – № 2. – P. 11–15.
13. Conway, B. A., Venu V., Speert D. Biofilm formation and acylhomoserine lactone production in the Burkholderia cepacia complex // *Bacteriol.* – 2002. – № 184 (20). – P. 5678–5685.
14. Gavrusev, A. A., Babenko A. S., Malaeva E. G., Strockij A. V. Mikrobiom muzhskih mochepolovnyh organov: metody issledovaniya, perspektivy primeneniya v prakticheskoy urologii // *Zdravoohranenie.* – 2022. – № 5. – P. 36–45.
15. Hilt, E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder // *J Clin Microbiol.* – 2014. – № 52(3). – P. 871–876.
16. Ribot, S., Gal K., Goldblat M. V. et al. The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections // *J Urol.* – 1981. – Vol. 126. – P. 852–853.
17. *Urinary tract infections: Should we think about the anaerobic cocci?* // L. Boyanova, Y. Marteva-Proevska, R. Markovska, D. Yordanov [et al.] // *Anaerobe.* – 2022. – Vol. 77. – P. 102509.
18. Price, T. K., Hilt E. E., Dune T. J. et al. Urine trouble: should we think differently about UTI? // *Int Urogynecol J.* – 2018. – № 29(2). – P. 205–210.

Поступила 10.03.2023 г.