

Надійшла 28.07.2021

Акцептована 31.08.2021

УДК 616.62-008.87:616.379-008.64

DOI 10.26641/2307-5279.25.3.2021.241648

Мікробіота сечовивідних шляхів під впливом порушень уродинаміки та декомпенсації цукрового діабету 2-го типу

О.М. Колосов, orcid: 0000-0002-8104-6654, e-mail: aleks-kolosov1989@yandex.ru

Ф.І. Костєв, orcid: 0000-0001-6480-564X, e-mail: prof.Kostev@gmail.com

Р.В. Савчук, orcid: 0000-0002-9917-2413, e-mail: savrus7@rambler.ru

Одеський національний медичний університет

Keywords:

diabetes mellitus, urodynamics, microbiota, urine

ДСТУ 8302 2015:

Колосов О.М., Костєв Ф.І., Савчук Р.В. Мікробіота сечовивідних шляхів під впливом порушень уродинаміки та декомпенсації цукрового діабету 2-го типу. *Урологія*. 2021. Т. 25, № 3. С. 193–198. DOI: 10.26641/2307-5279.25.3.2021.241648.

APA:

Kolosov, O.M., Kostev, F.I., & Savchuk, R.V. (2021). Mikrobiota sechovyvidnykh shlyakhiv pid vplyvom porushen' urodynamiky ta dekompensatsiyi tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Urinary tract microbiota as affected by urodynamic disorders and decompensation of type 2 diabetes mellitus]. *Urolohiya – Urologiya*, 25(3), 193–198. DOI: 10.26641/2307-5279.25.3.2021.241648 [in Ukrainian].

SUMMARY

Urinary tract microbiota as affected by urodynamic disorders and decompensation of type 2 diabetes mellitus

O.M. Kolosov, F.I. Kostev, R.V. Savchuk

The aim of the study was to study the features of the urinary microbiota in patients with urodynamic disorders of the lower urinary tract on the background of decompensated type 2 diabetes. Material and methods. The study was performed on the basis of MCL №10 (Odessa) in 2019-2020. We examined 50 patients with decompensated diabetes mellitus² with manifestations of urodynamics of the lower urinary tract (main group) and 30 healthy individuals of the same age, examined according to the medical program. The mean age of patients was 42.4 ± 1.1 years. The sample was dominated by women (38 (76.0%) of the main group, 19 (63.3%) of the control group). Among the disorders of urodynamics dominated by manifestations of incontinence. In all patients, fasting blood glucose, glycated hemoglobin HbA1c, glucosuria were determined, and PGS index was calculated.

Results. All patients in the main group showed signs of decompensation of diabetes. The average glycemic level was 11.3 ± 1.1 mmol / l, HbA1c content - $8.8 \pm 0.9\%$. The value of PGS in the main group averaged 122 ± 9 units.

When assessing the qualitative composition of urine microbiocenoses, it was found that patients of the main group were often identified bacteria of intestinal origin. The total microbial count in the main group averaged 2×10^7 CFU/ml (cv = 5%), in the control group - 1×10^4 CFU/ml (cv = 10 %).

Conclusions. 1. In patients with diabetes mellitus 2 who have urodynamic disorders, there is both asymptomatic and symptomatic bacteriuria. 2. Urinary microbiota in patients with diabetes mellitus is represented by facultative aerobes and anaerobes. 3. There is a close correlation between the qualitative composition of the intestinal microbiota and the urinary tract in patients with decompensated diabetes mellitus². 4. To reduce the risk of urinary

tract infection in patients with diabetes mellitus, it is advisable to take measures to compensate for the course of the disease, avoid prolonged use of catheters and prophylactic use of uroseptics.

ВСТУП Introduction

Загальна поширеність цукрового діабету у 2019 р., за оцінками експертів, становила 9,3% (463 млн. осіб), до 2030 р. зросте до 10,2% (578 млн.) та до 2045 р. – до 10,9% (700 млн.). Поширеність захворювання вища в містах (10,8%), ніж у сільській місцевості (7,2%), а також у країнах з високим рівнем доходу (10,4%), ніж у країнах з низьким рівнем доходу (4,0%). За прогнозами, після 2050 року 25% населення економічно розвинутих країн світу буде страждати на діабет [1, 2].

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – гетерогенна група ендокринних розладів, що характеризується різним ступенем резистентності до інсуліну, порушенням секреції інсуліну та підвищеною продукцією глюкози. Пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу мають підвищений ризик інфікування, при цьому найчастішим місцем зараження є сечовивідні шляхи. Різні порушення імунної системи, на додаток до поганого метаболічного контролю діабету та неповного спорожнення сечового міхура внаслідок вегетативної нейропатії може сприяти патогенезу інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) у хворих на цукровий діабет. До факторів, які, як було встановлено, підвищують ризик розвитку ІСШ у діабетиків, належать вік, метаболічний контроль та довгострокові ускладнення, в першу чергу діабетична нефропатія та цистопатія [3–5].

Спектр ІСШ у цих пацієнтів коливається від безсимптомної бактеріурії до таких проявів маніфестованої урогенітальної інфекції як цистит, пієлонефрит та важкий уросепсис [3]. Серйозні ускладнення ІСШ, такі як емфізематозний цистит та пієлонефрит, абсцеси нирок та нирковий папілярний некроз – частіше зустрічаються при цукровому діабеті 2-го типу, ніж серед загальної популяції. Цукровий діабет 2-го типу є не лише фактором ризику для позалікарняних захворювань на ІСШ, але також і для нозокоміальних ІСШ. Особливе місце посідають ІСШ, пов'язані із наявністю уретрального або цистостомічного катетера, а також ІСШ після трансплантації нирок [3, 4]. Крім того, у хворих на ЦД часто виникають інфекції, викликані резистентними до антибактеріальної терапії патогенами (β -лактамаза-позитивні та резистентні до карбапенему ентеробактерії, резистентні до ванко-

міцину ентерококи, резистентні до фторхінолонів уропатогени. Це обумовлює гірші клінічні висліді, включаючи більш тривалий термін госпіталізації та збільшення смертності [5–9].

Останні епідеміологічні дані свідчать про те, що серед хворих на ЦД2 порівняно з загальною популяцією ризик розвитку ІСШ становить 25%, при чому ризик майже вдвічі є більшим для жінок [2].

Penckofer S. et al. (2020) виявили стійкі бактеріальні асоціації, характерні для пацієнтів з ІСШ на тлі ЦД2, але використані ними методи (секвенування генів, визначення рРНК та методи експрес-аналізу) набагато перевищують за чутливістю класичні бактеріологічні методики [6].

Метою дослідження було вивчення особливостей мікробіоти сечі у хворих з порушеннями уродинаміки нижніх сечових шляхів на тлі декомпенсованого цукрового діабету 2-го типу.

МАТЕРАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Materials and methods

Дослідження виконане на базі МКЛ № 10 (м. Одеса) у 2019–2020 рр. Обстежено 50 хворих на декомпенсований ЦД2 із проявами порушень уродинаміки нижніх сечових шляхів (основна група) та 30 практично здорових осіб того ж віку, обстежених відповідно до програми диспансеризації (контрольна група). Середній вік пацієнтів склав $42,4 \pm 1,1$ року. У вибірці переважали жінки (38 (76,0%) основної групи, 19 (63,3%) – контрольної групи). Серед порушень уродинаміки переважали прояви інконтиненції. Комплексне уродинамічне дослідження проводили за рекомендаціями [10].

У всіх пацієнтів визначали рівень глікемії натще, вміст глікованого гемоглобіну HbA_{1c}, рівень глюкозурії [11]. Додатково розраховували значення індексу PGS за формулою:

$$PGS = GVI \times MG \times (1 - TRI),$$

де GVI – відношення довжини сахарної кривої за певний проміжок часу до тривалості ідеальної сахарної кривої для того часу, MG – середній рівень глікемії, TRI – час з дотриманням показників у межах цільових. При PGS > 100 визначали декомпенсований перебіг ЦД2 [12].

Проведений аналіз якісного та кількісного вмісту уропатогенів у зразках сечі відібраних у

стерильну тару під час вранішнього сечовипускання [11, 13]. Також оцінювали мікробіоту кишечника шляхом аналізу якісного та кількісного вмісту бактерій у зразках калу [13]. Статистична обробка проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу із застосуванням пакету прикладних програм Statistica 13.5 (TISCO, США) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Results and discussion

У всіх пацієнтів основної групи відзначалися ознаки декомпенсації ЦД. Середній рівень глікемії склав $11,3 \pm 1,1$ ммоль/л, вміст HbA1c – $8,8 \pm 0,9\%$. Значення PGS в основній групі в середньому складало 122 ± 9 од.

При оцінці якісного складу мікробіоценозів сечі встановлено, що у пацієнтів основної групи часто визначалися бактерії кишкового поход-

ження (табл. 1). Загальне мікробне число в основній групі в середньому складало 2×10^7 КУО/мл, у контрольній групі – 1×10^2 КУО/мл.

Як видно з наведеного, бактерії, виявлені в сечі, були представлені грамнегативною та грампозитивною флорою. Найбільш ймовірним шляхом надходження у статеві шляхи є висхідна інфекція, але не виключено, що дисемінація гетерохтонних уропатогенів, у т.ч. умовно патогенної флори, може відбуватися гематогенним шляхом. Поряд з факультативно аеробною флорою висівалися й анаеробні мікроорганізми.

Подальший аналіз показав, що значною мірою якісний склад мікробіоти сечових шляхів пацієнтів основної групи збігався з результатами бактеріологічного аналізу калу (рис. 1).

Здоровий сечовий міхур не є стерильним. У сечі містяться складні мікробні асоціації навіть у здорових, безсимптомних людей. Вважається, що такі мікробні співтовариства виконують кри-

ТАБЛИЦЯ 1. Якісний склад мікробіоти сечі у обстежених пацієнтів (Me)

Мікроорганізми	Основна група n=50	Контрольна група n=30
Klebsiella spp.	10^2	Не визначається
Proteus spp.	10^4	Не визначається
Enterobacter spp.	10^5	Не визначається
Salmonellas spp.	10	Не визначається
Pseudomonas spp.	10^5	Не визначається
Citrobacter spp	10	Не визначається
Staphylococcus spp.	10^7	Не визначається
E. coli	10^7	10^2
Bacteroides spp.	10^7	10^2
Prevotella spp.	10^7	Не визначається
Fusobacterium spp.	10^2	Не визначається
Clostridium spp.	20	Не визначається
Corynebacteria spp.	10	Не визначається
Bifidobacteria spp.	2×10^7	10^2
Lactobacteria spp.	1×10^7	10^2

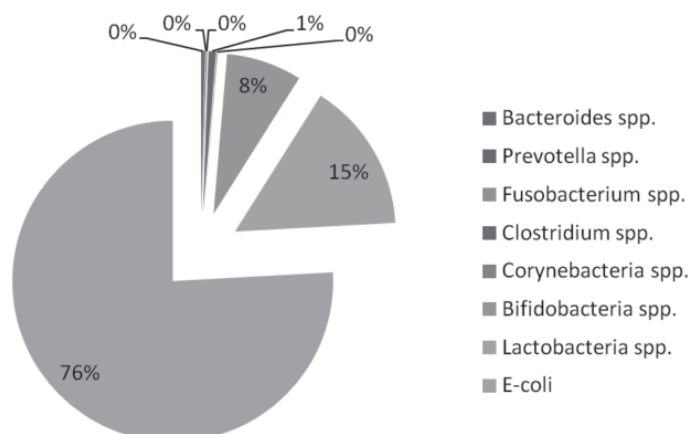


РИСУНОК 1. Мікробіоценоз кишечника обстежених пацієнтів

тичні функції в гомеостазі сечового міхура, виконуючи потенційні ролі у підтримці цілісності уротелію, захисті від інфекції, регуляції нейро-медіації та сприянні нормальній імунній функції [2, 3]. Виявлення мікробної спільноти в зразках сечі не може припустити однакової мікробної спільноти всередині або на тканині як нижніх (сечовий міхур, уретра), так і верхніх (сечовід, ниркові балії) сечовивідних шляхів. У порівнянні з іншими ділянками тіла, залишаються нез'ясованими шляхи формування мікробіоти сечових шляхів, особливо за умов мінімальної клінічної маніфестації ІСШ.

У кишечнику вміст мікробів у калі не повною мірою відповідає вмісту слизової оболонки товстої кишки [5].

ВИСНОВКИ

Conclusions

1. У хворих на ЦД2, які мають уродинамічні порушення, має місце як безсимптомна, так і симптомна бактеріурія.

2. Мікробіота сечі у пацієнтів з ЦД2 представлена факультативними аеробами та анаеробами.

3. Відзначається тісна кореляція якісного складу мікробіоти кишечника та сечових шляхів у пацієнтів з декомпенсованим ЦД2.

4. Для зниження ризику інфікування сечових шляхів у хворих з ЦД2 доцільно проводити заходи з досягнення компенсації перебігу захворювання, уникання тривалого використання катетерів та профілактичне застосування уросептиків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

References

1. Liu J., Ren Z.H., Qiang H. et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20(1). P. 1415.

2. Balkau B., Holt R.I.G. Learning about diabetes through epidemiology. *Diabet Med*. 2019. Vol. 36(10). P. 1195–1198. Doi: 10.1111/dme.14120.

3. Ackerman A.L., Chai T.C. The Bladder is Not Sterile: an Update on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019. Vol. 14(4). P. 331–341.

4. Gandhi J., Dagur G., Warren K., Smith N.L., Khan S.A. Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev*. 2017. Vol. 13(5). P. 498–518.

5. Papaefstathiou E., Moysidis K., Sarafis P., Ioannidis E., Hatzimouratidis K. The impact of

Diabetes Mellitus on Lower urinary tract symptoms (LUTS) in both male and female patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. Vol. 13(1). P. 454–457.

6. Penckofer S., Limeira R., Joyce C., Gziesiak M., Thomas-White K., Wolfe A.J. Characteristics of the microbiota in the urine of women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020. Vol. 34(6).

7. Гурженко Ю.Н. и др. Исследование эффективности использования препарата Диурол в комплексном лечении больных хроническим циститом. *Семейная медицина*. 2015. № 1. С. 70–74.

8. Возіанов С.О., Гурженко А.Ю. Аналіз післяопераційних ускладнень у хворих на цукровий діабет після проведення малоінвазивних втручань з приводу уретеролітіазу. *Семейная медицина*. 2017. № 3. С. 99–103.

9. Пасечніков С.П. и др. Особенности складу госпіталізованих хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози в аспекті амбулаторного етапу медичної допомоги. *Здоровье мужчины*. 2018. № 2. С. 59–64.

10. Drake M.J., Doumouchtsis S.K., Hashim H., Gammie A. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn*. 2018. Vol. 37. P. 50–60. Doi: 10.1002/nau.23773.

11. Клінічна лабораторна діагностика / за ред. Л.Є. Лаповець. К.: Медицина, 2019. 471 с.

12. Rodriguez-Gutierrez R., Montori V.M. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016. Vol. 9(5). P. 504–512.

13. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит, 2008. 415 с.

14. Халафян А.А. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином, 2011. 496 с.

REFERENCES

Список літератури

1. Liu, J., Ren, Z.H., Qiang, H., et al. (2020). Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*, 20(1), 1415.

2. Balkau, B., & Holt, R.I.G. (2019). Learning about diabetes through epidemiology. *Diabet Med.*, 36(10), 1195–1198. Doi: 10.1111/dme.14120.

3. Ackerman, A.L., & Chai, T.C. (2019). The Bladder is Not Sterile: an Update on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.*, 14(4), 331–341.

4 Gandhi, J., Dagur, G., Warren, K., Smith, N.L., & Khan, S.A. (2017). Genitourinary Complications of Diabetes Mellitus: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev.*, 13(5), 498–518.

5. Papaefstathiou, E., Moysidis, K., Sarafis, P., Ioannidis, E., & Hatzimouratidis, K. (2019). The impact of Diabetes Mellitus on Lower urinary tract symptoms (LUTS) in both male and female patients. *Diabetes Metab Syndr.*, 13(1), 454–457.

РЕФЕРАТ

Мікробіота сечовивідних шляхів під впливом порушень уродинаміки та декомпенсації цукрового діабету 2-го типу

О.М. Колосов, Ф.І. Костєв,
Р.В. Савчук

Метою дослідження було вивчення особливостей мікробіоти сечі у хворих з порушеннями уродинаміки нижніх сечових шляхів на тлі декомпенсованого цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал та методи. Дослідження виконане на базі МКЛ № 10 (м. Одеса) у 2019–2020 рр. Обстежено 50 хворих на декомпенсований ЦД2 із проявами порушень уродинаміки нижніх сечових шляхів (основна група) та 30 практично здорових осіб того ж віку, обстежених відповідно до програми диспансеризації. Середній вік пацієнтів склав $42,4 \pm 1,1$ року. У вибірці переважали жінки (38 (76,0%) основної групи, 19 (63,3%) – контрольної групи). Серед порушень уродинаміки переважали прояви інконтиненції. У всіх пацієнтів визначали рівень глікемії натще, вміст глікованого гемоглобіну HbA1c, рівень глюкозурії, розраховували значення індексу PGS.

Результати. У всіх пацієнтів основної групи відзначалися ознаки декомпенсації ЦД. Середній рівень глікемії склав $11,3 \pm 1,1$ ммоль/л, вміст HbA1c – $8,8 \pm 0,9\%$. Значення PGS в основній групі в середньому складало 122 ± 9 од.

При оцінці якісного складу мікробіоценозів сечі встановлено, що у пацієнтів основної групи часто визначалися бактерії кишкового походження. Загальне мікробне число в основній групі в середньому складало 2×10^7 КУО/мл ($c_v = 5\%$), у контрольній групі – 1×10^4 КУО/мл ($c_v = 10\%$).

Висновки. 1. У хворих на ЦД2, які мають уродинамічні порушення, має місце як безсимптомна, так і симптомна бактеріурія. 2. Мікробіота сечі у пацієнтів з ЦД2 представлена факультативними аеробами та анаеробами. 3. Відзначається тісна кореляція якісного складу мікробіоти кишечника та сечових шляхів у пацієнтів

6. Penckofer, S., Limeira, R., Joyce, C., Grzesiak, M., Thomas-White, K., & Wolfe, A.J. (2020). Characteristics of the microbiota in the urine of women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 34(6).

7. Drake, M.J., Doumouchtsis, S.K., Hashim, H., & Gammie, A. (2018). Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn.*, 37, 50–60. Doi: 10.1002/nau.23773.

РЕФЕРАТ

Мікробіота мочевыводящих путей под влиянием нарушений уродинаміки и декомпенсации сахарного диабета 2-го типа

А.Н. Колосов, Ф.И. Костєв,
Р.В. Савчук

Целью исследования было изучение особенностей микробиоты мочи у больных с нарушениями уродинаміки нижних мочевых путей на фоне декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе ГКБ № 10 (г. Одесса) в 2019–2020 гг. Обследовано 50 больных декомпенсированным СД2 с проявлениями нарушений уродинаміки нижних мочевых путей (основная группа) и 30 практически здоровых лиц того же возраста, обследованных в соответствии с программой диспансеризации. Средний возраст пациентов составил $42,4 \pm 1,1$ лет. В выборке преобладали женщины (38 (76,0%) основной группы, 19 (63,3%) – контрольной группы). Среди нарушений уродинаміки преобладали проявления недержания. У всех пациентов определяли уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина HbA1c, уровень глюкозурии, рассчитывали значение индекса PGS.

Результаты. У всех пациентов основной группы отмечались признаки декомпенсации СД. Средний уровень гликемии составил $11,3 \pm 1,1$ ммоль / л, содержание HbA1c – $8,8 \pm 0,9\%$. Значение PGS в основной группе в среднем составляло 122 ± 9 ед.

При оценке качественного состава микробиоценозов мочи установлено, что у пациентов основной группы часто определялись бактерии кишечного происхождения. Общее микробное число в основной группе в среднем составляло 2×10^7 КОЕ / мл ($c_v = 5\%$), в контрольной группе – 1×10^4 КОЕ / мл ($c_v = 10\%$).

Выводы. 1. У больных СД2, которые имеют уродинамические нарушения, имеет место как

з декомпенсованим ЦД2. 4. Для зниження ризику інфікування сечових шляхів у хворих з ЦД2 доцільно проводити заходи з досягнення компенсації перебігу захворювання, уникання тривалого використання катетерів та профілактичне застосування уросептиків.

Ключові слова: цукровий діабет, уродинаміка, мікробіота, сеча.

безсимптомная, так и симптоматическая бактериурия. 2. Микробиота мочи у пациентов с СД2 представлена факультативными аэробами и анаэробами. 3. Отмечается тесная корреляция качественного состава микробиоты кишечника и мочевых путей у пациентов с декомпенсированным СД2. 4. Для снижения риска инфицирования мочевых путей у больных с СД2 целесообразно проведение мероприятий по достижению компенсации течения заболевания, ухода длительного использования катетеров и профилактическое применение уросептиков.

Ключевые слова: сахарный диабет, уродинамика, микробиота, моча.