

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ШМЕЛЬКОВ Илья Юрьевич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ
МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.13. Урология и андрология

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Попов Сергей Витальевич,
доктор медицинских наук, доцент;
Стуров Николай Владимирович,
кандидат медицинских наук, доцент

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Грибковая инфекция мочевых путей (ИМП)	12
1.2. Этиология грибковой инфекции мочевых путей	13
1.3. Патогенез грибковой инфекции мочевых путей.....	16
1.4. Клинические проявления грибковой инфекции мочевых путей.....	25
1.5. Диагностика грибковой инфекции мочевых путей	26
1.6. Лечение грибковой инфекции мочевых путей.....	31
1.7. Профилактика грибковой инфекции мочевых путей	38
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	40
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	41
2.2. Характеристика методов обследования	43
2.3. Характеристика методов лечения.....	47
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ.....	50
3.1. Результаты микологического исследования образцов мочи больных грибковой инфекцией мочевых путей.....	50
3.2. Результаты обследования больных грибковой ИМП в группах исследования.....	54
3.3. Обсуждение результатов обследования больных в группах исследования.....	62
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ	65
4.1. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у больных, перенесших антибактериальную терапию.....	66
4.2. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с инфравезикальной обструкцией	67
4.3. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с сахарным диабетом.....	68
4.4. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с мочевым дренажом	70
4.5. Безопасность и лекарственное взаимодействие флуконазола при лечении грибковой инфекции мочевых путей.....	71
4.6. Обсуждение результатов лечения больных грибковой инфекцией мочевых путей	74

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86
Приложение А (обязательное). Алгоритм диагностики и лечения грибковой ИМП у амбулаторных больных	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы причиной инфекций различных локализаций все чаще становятся условно-патогенные возбудители [51; 96; 128]. Это связано с широким применением инвазивных медицинских процедур и увеличением количества пациентов с предрасполагающими факторами развития инфекций. Частота возникновения инфекций зависит от возраста, пола, состояния иммунного статуса, и тяжести сопутствующих заболеваний [22; 47; 99]. Условно-патогенные возбудители особенно часто вызывают инфекции у пациентов после трансплантации органов, у онкологических больных и с иммунодефицитами [21; 47; 96]. В этиологической структуре инфекций возрастает роль грибковых возбудителей [29; 68]. В конце 20-го столетия 90% всех нозокомиальных инфекций были вызваны бактериями, а вирусы, грибы и простейшие встречались значительно реже [20; 21; 50].

Длительные, масштабные исследования, проведенные в последнее десятилетие, демонстрируют рост частоты инфекции мочевых путей (ИМП), вызванной грибами. Так, исследование Gajdács M. и соавт. с 2008 по 2017 гг. продемонстрировало увеличение доли грибковых возбудителей при микробиологическом исследовании мочи с 0,11% до 0,75% у амбулаторных и с 5,01% до 10,63% у стационарных пациентов [22; 65]. В Китае у больных в блоках интенсивной терапии в 46,1% ИМП вызвана грибами *Candida* [77]. У 10% стационарных пациентов в Израиле рост грибов в моче выявлен через 48 часов после установки мочевого дренажа [107]. В Южной Корее, Японии и Тайване грибы *Candida* являются наиболее частыми, после *E.coli*, возбудителями ИМП у больных реанимационных отделений и блоков интенсивной терапии [41; 94].

Наиболее часто появление грибов в моче связано с контаминацией, колонизацией или инфекцией мочевых путей, однако в части случаев эти микроорганизмы могут вызывать и диссеминированный грибковый процесс [21; 23; 65; 91].

Противогрибковая терапия показана при выявлении грибов в моче у

пациентов: с симптомами ИМП, иммунокомпрометированных больных, новорожденных с низкой массой тела, а также перед урологическими оперативными вмешательствами [11; 21; 23; 35; 40; 65; 79; 85; 109]. Большинство пациентов перед урологическими оперативными вмешательствами операциями являются амбулаторными, при этом рекомендациями IDSA продолжительность противогрибковой терапии для данной группы больных не определена [23; 109]. Проведение противогрибковой терапии при фунгурии перед урологическим вмешательствами позволяет снизить риск развития инвазивной грибковой инфекции, ассоциированной с высокой летальностью и длительными сроками стационарного лечения [22; 65].

Наиболее распространенным препаратом для лечения грибковой инфекции мочевых путей является флуконазол [29; 100; 129]. В США терапию кандидозного цистита препаратом флуконазола рекомендовано проводить в течение 14 дней [23; 109]. В 2015 году рекомендации для больных блоком интенсивной терапии определяют терапию флуконазолом в течение 7–14 дней в дозе 3 мг/кг/сут. [7]. Согласно тем же рекомендациям, лечение легкой формы грибковой инфекции – кандидозного вульвовагинита эффективно при однократном приеме флуконазола.

В России реализуется стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ), направленная на оптимизацию применения антимикробных препаратов в стационарах и сдерживание антибиотикорезистентности. Согласно клиническим рекомендациям СКАТ от 2018 года к основным задачам относятся: профилактика распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам и рациональное применение антимикробных препаратов с лечебной и профилактической целью, повышение эффективности эмпирической антимикробной терапии [23; 25]. Основополагающие принципы данной стратегии справедливы и для амбулаторных условий и определяют необходимость оптимизации терапии пациентов с грибковой ИМП.

Актуальной задачей является разработка рекомендаций по лечению грибковой ИМП у амбулаторных больных, в зависимости от факторов риска развития данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Диагностика грибковой ИМП в настоящее время проводится в основном у больных отделений интенсивной терапии, а роль грибов в развитии инфекций у амбулаторных больных остается недостаточно изученной. Исследование этиологической структуры, оптимизация методов диагностики и определение оптимальных сроков терапии грибковой ИМП у амбулаторных больных в зависимости от факторов риска заболевания, являются актуальными направлениями научных исследований.

Цель исследования

Оптимизация методов диагностики и лечения амбулаторных пациентов с грибковой инфекцией мочевых путей.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления грибов в диагностическом титре в моче у амбулаторных пациентов с расстройствами мочеиспускания при микробиологическом исследовании.

2. Изучить этиологическую структуру грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных пациентов.

3. Определить частоту выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных.

4. Изучить возможности применения методики микологического исследования мочи Kopeman E. и соавт. (1997 г.), модифицированной по продолжительности инкубации посевного материала и его объему, для выявления грибковых патогенов и контроля противогрибковой терапии у амбулаторных пациентов.

5. Исследовать эффективность и безопасность применения флуконазола в лечении амбулаторных больных грибковой инфекцией мочевых путей с учётом факторов риска ее развития.

Научная новизна

1. Установлено, что *Candida albicans* выявляется в 37% случаев грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных, что указывает на снижение

роли данного возбудителя в этиологической структуре.

2. Впервые предложена модификация метода микологического исследования мочи по Kopelman E. и соавт. (1997 г.), что позволило устранить ее недостатки: незначительный рост колоний при инкубации в течение 24 часов, недостаточную чувствительность микологического исследования при посевном объеме 0,01 мл и неточность в определении титра грибковых возбудителей.

3. Впервые разработан алгоритм диагностики и лечения грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике, определяющий необходимость проведения микологического исследования мочи у пациентов с симптомами и факторами риска: предшествующей антибактериальной терапией, инфравезикальной обструкцией, сахарным диабетом 2-го типа и наличием мочевого дренажа.

Теоретическая значимость

По результатам микологического исследования впервые продемонстрировано снижение частоты выявления наиболее распространенного штамма *Candida albicans* в этиологической структуре грибковой ИМП у амбулаторных больных – менее 50%.

Определена целесообразность увеличения продолжительности терапии грибковой ИМП флуконазолом при сахарном диабете второго типа.

Практическая значимость

1. Усовершенствована методика микологического исследования мочи Kopelman E. и соавт. (1997 г.) для диагностики грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике посредством увеличения посевного объема и времени инкубации.

2. Определена возможность проведения противогрибковой терапии флуконазолом при грибковой ИМП у амбулаторных больных без предварительного определения чувствительности грибковых возбудителей к данному препарату.

3. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики и лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных.

Методология и методы исследования

Исследование является проспективным, базируется на подробном и целостном подходе к проблеме грибковой инфекции мочевых путей. Методологическим каркасом послужили труды отечественных и зарубежных исследователей по теоретическим и практическим вопросам этиологии, предрасполагающих факторов, диагностики и лечения грибковой инфекции мочевых путей.

Научная работа представляет собой прикладное исследование, решающее задачу практического подхода к проблеме выявления и оптимальных сроков лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных пациентов.

Пробы мочи амбулаторных пациентов с расстройствами мочеиспускания, направленные в лабораторию клинической микробиологии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, в период исследования, наряду с бактериологическим – подвергались и микологическому исследованию. Всего было проведено 1842 микологических исследования мочи. В образцах мочи 62 пациентов выявлен рост грибов. У 56 пациентов наличие грибов в моче было подтверждено повторным микологическим исследованием, и они были включены в первый этап исследования. У 53 больных выявленный грибковый возбудитель был чувствителен к флуконазолу, и данные пациенты были включены во второй этап исследования, в котором получали противогрибковую терапию. После лечения проводилось контрольное микологическое исследование образцов мочи.

Обобщение, анализ полученных данных и написание глав диссертационной работы выполнено на кафедре общей врачебной практики Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы.

Алгоритм сбора информации состоял из: прочтения больными формы Информированного согласия для пациента, подписания Информированного согласия, опроса исследуемых, изучения данных амбулаторной карты, назначения и анализа результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики, назначения микробиологических исследований мочи и лекарственного препарата.

Методы исследования включали: специальные (микологические),

статистические, клинические, описательный и системный анализ.

Положения. выносимые на защиту

1. В этиологической структуре грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных возбудители, отличные от *Candida albicans*, преобладают и составляют 63%, при этом 10% штаммов не относятся к *Candida* (*Trichosporon asahii*, *Geotrichum candidum*, *Cryptococcus unigutulatus*).

2. Частота выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных составляет 94,6%.

3. Терапия грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных без сахарного диабета второго типа препаратом флуконазол в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней эффективна в 94,9%, а у пациентов с сахарным диабетом второго типа — в 50,0% случаев.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем выборки и количество проведенных исследований позволили получить достоверные результаты при статистической обработке данных. Результаты работы были доложены на 7-й Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции» (Москва, 2007); 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии 2008» (Москва, 2008); 10-й Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии» (Москва, 2008), 6-м Российском научном форуме «Мужское здоровье и долголетие» (Москва, 2008); 4-м Всероссийском конгрессе «Мужское здоровье» (Москва, 2008), 9-м Российском научно-образовательном форуме «Мужское здоровье и долголетие» (Москва, 2011), 19-й Международной научно-практической конференции «Глобальные науки и инновации 2023: центральная Азия» (Астана, Казахстан, 2023).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 101 странице, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), общей характеристики больных, методов диагностики и лечения (глава 2), двух глав собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы (25 отечественных и 120 зарубежных источников) и приложения. Работа содержит 14 таблиц и 12 рисунков.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.13. Урология и андрология, а именно пункту 1 «Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний», пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний» и пункту 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику», а также паспорту специальности 3.11.18. Внутренние болезни, а именно пункту 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и пункту 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Личный вклад автора

Соискатель самостоятельно проводил анализ литературных источников по теме работы, сформулировал цель и задачи исследования, участвовал в выборе методов исследования. Автором были набраны 53 пациента в исследование лекарственного препарата, проведен анализ их амбулаторных карт. Соискателем проведен осмотр и обследование пациентов, больные были рассмотрены в группах исследования. Автор непосредственно контролировал ход лечения и последующего обследования пациентов. Также произведена интерпретация полученных данных, систематизация и статистическая обработка результатов. Подготовлены публикации по результатам выполненной работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 23 публикации в рецензируемых

журналах, из них 9, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, а также результаты исследования представлены в материалах 7 конференций. По результатам диссертационной работы издано учебно-методическое пособие.

Сведения о внедрении

Материалы и рекомендации исследования используются в практической работе консультативно-диагностического отделения ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова, а также ГБУЗ ГП № 212 ДЗМ.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Грибковая инфекция мочевых путей (ИМП)

ИМП являются наиболее частым вариантом нозокомиальной инфекции [5; 90; 111; 116]. Согласно анатомической классификации к инфекциям верхних мочевых путей относят острый и хронический пиелонефрит. Цистит является наиболее частым проявлением инфекции нижних мочевых путей [1; 37].

В России регистрируется до 36 миллионов случаев заболевания острого цистита в год [17]. По наличию сопутствующих заболеваний и состоянию мочевых путей инфекции делят на осложненные и неосложненные. К осложненным – относят все случаи заболевания у мужчин, беременных женщин, пациентов с функциональными или анатомическими аномалиями мочевых путей, с постоянными уретральными катетерами, стентами, с хронической болезнью почек, с сахарным диабетом, иммуносупрессией и т. д. [1; 37; 83; 143].

ИМП составляет приблизительно 40% от всех нозокомиальных инфекций [6; 116].

По частоте выявления среди инфекций различных локализаций, связанных с оказанием медицинской помощи грибы *Candida*, занимают 3-е место в мире [22; 132]. Пять представителей: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei* – вызывают 95–97% инвазивных грибковых инфекций всех локализаций [22; 111].

В большинстве случаев грибы *Candida* выявляются в моче (кандидурия) [34; 84; 132; 136]. Обнаружение грибов *Candida* в моче (кандидурия) редко сопровождается симптомами ИМП и может быть обусловлено колонизацией мочевых путей по дренажу [6; 34; 46; 84; 99; 105]. У пациентов отделений интенсивной терапии грибы *Candida* выявляют в 27–40% случаев катетер-ассоциированной ИМП, а у амбулаторных пациентов этот показатель достигает 5% [22; 34; 86; 136]. В связи с этим диагностика грибковой ИМП остается важной и трудной задачей. Знание этиологии и локализации грибкового процесса являются основой в выборе эффективной тактики лечения данного заболевания.

1.2. Этиология грибковой инфекции мочевых путей

Грибы относятся к царству *Fungi*, или *Mycota*, и являются неподвижными гетеротрофными эукариотами, одноклеточными (дрожжи) или образующими ветвящиеся нити – (плесени). Царство *Fungi* делят на 4 отдела: *Chytridomycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota* и *Basidiomycota*. Каждый отдел делится на классы, семейства, роды и виды. В настоящее время известно более 80 тыс. видов грибов, из них около 400 видов являются возбудителями микозов. Наибольшее число возбудителей грибковой инфекции входит в отделы *Ascomycota* и *Basidiomycota* [20].

Особенностью ультраструктуры грибов является строение наружной оболочки клеток, состоящей из клеточной мембраны и жесткой клеточной стенки. Клеточная стенка содержит хитин, а клеточная мембрана – большое количество эргостерина, в состав которого входит стерол 14 α -деметилаза, являющаяся мишенью многих противогрибковых препаратов [34; 112]. В составе клеток организма человека эргостерин отсутствует [20].

Дрожжи широко распространены в природе. Известно около 500 видов дрожжевых грибов, из которых более 30 – могут вызывать инфекционный процесс у человека [24]. Дрожжевые грибы можно обнаружить в виде колоний почти на любой слизистой оболочке организма человека [24; 34; 142]. Грибковая инфекция может быть: поверхностной (поражение слизистой оболочки), поверхностно-инвазивной (распространение инфекции за пределы базальной мембраны, но без поражения паренхимы органов), инвазивной (поражение паренхимы внутренних органов) и диссеминированной (распространение в другие органы с кровотоком) [20; 24; 97].

В 80–94% случаев выявление грибов в моче обусловлено с дрожжеподобными, комменсальными грибами *Candida* (C), но может также быть обусловлено и оппортунистическими возбудителями – *Trichosporon spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Geotrichum spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pichia terricola*, *Saccharomyces spp.* и возбудителями эндемичных микозов – *Coccidioides immitis*, *Blastomyces* и *Histoplasma capsulatum* [9; 24; 61; 103; 117; 128; 132].

Грибы *Candida* могут существовать в 3 формах: дрожжи, с псевдогифами и с

гифами [34; 97; 142].

Среди представителей одного рода дрожжевых грибов встречаются виды, значительно отличающиеся друг от друга. Так, размер *Candida glabrata* составляет 2–4 мкм, данный вид не является диморфным – не образует гифов, и размножается только бесполом путем в отличие от других представителей этого рода [114].

Самым распространенным возбудителем кандидоза мочевых путей является *Candida albicans* (19–72%) [24; 40; 46; 58; 68; 78; 80; 90; 93; 106; 107; 111; 116; 132; 140].

В последние годы все больше публикаций авторов сообщают о том, что частота выявления в моче штаммов *Candida non-albicans* (NAC) выросла и теперь достигает 50% [24; 29; 46; 56; 59; 68; 72; 80; 81; 90; 93; 111; 132; 133]. *Candida krusei* выявляют в 3–20%, *Candida kefyr* – 1–5%, *Candida parapsilosis* – 2–17% [46; 111], *Candida tropicalis* – 3–36% [30; 46; 68; 93; 111; 136], остальные представители *Candida* выявляются в 1–1,5% случаев [8; 45; 85; 96; 128].

В последние годы увеличивается частота выявления грибов *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum* и других грибковых патогенов [3; 5; 46; 81; 99; 132]. За последние 20 лет с 11,1% до 28,8% выросла заболеваемость аспергиллезом [69]. Такие изменения этиологической структуры грибковой инфекции могут быть связаны с неконтролируемым и нерациональным применением антимикотиков, увеличением продолжительности жизни и числа пациентов с дренажами и усовершенствованием методов диагностики [24; 116; 132].

Частота выявления разных штаммов NAC зависит также от географического региона [132]. Так, например *Candida tropicalis* выявляется наиболее часто в странах Азии и Южной Америки, а *Candida glabrata* – в Соединенных Штатах, Северной и Центральной Европе [28; 30; 80; 93; 122; 132].

Выявление редких разновидностей *Candida*, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* характерно для стационарных больных с факторами риска инвазивного кандидоза: нейтропенией, новорожденных с низкой массой тела, на фоне иммуносупрессивной терапии [4; 78; 94; 128; 132; 133; 136].

Выявление NAC ассоциировано с высоким уровнем летальности – 30–50%

[24; 72; 122; 132]. В 2009 году впервые был выявлен возбудитель кандидоза *Candida auris*, который проявляет резистентность ко всем трем группам противогрибковых препаратов [24; 69; 89]. Исследование, проведенное с 2014 по 2017 г. Sayeed M. и соавт., продемонстрировало уровень летальности при кандидозе, вызванном *Candida auris*, равный 42% [24; 125]. При этом не было выявлено отличий в уровне летальности в группах пациентов с бессимптомной колонизацией *Candida auris* и инвазивным кандидозом [24; 125]. Кроме того, *Candida auris* является первым видом *Candida*, который возник повсеместно [70]. В экспериментальных моделях кандидемии и диссеминированного кандидоза *Candida albicans* демонстрирует уровень вирулентности равный *Candida auris* и в большинстве случаев вызывает кандидоз почек [57]. Уровень летальности при кандидемии, вызванной *Candida albicans*, составляет 23% [115].

Обнаружение грибов *Candida* в моче наиболее часто происходит у лиц в возрасте старше 50 [24; 77; 78]. *Candida spp.* чаще выявляют в моче у женщин [24; 47; 78; 84; 99; 132]. Возможно выявление в моче двух видов *Candida* [7; 24; 58].

Микроскопическое изображение дрожжеподобных грибов *Candida albicans* представлено на Рисунке 1.

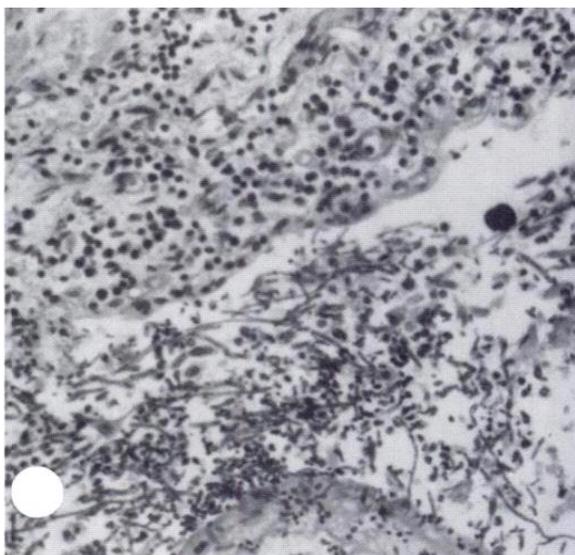


Рисунок 1 – Микроскопическая картина формирования гифов у *Candida albicans* [50]

Candida albicans обладает достаточно широким спектром антагонистической активности и способен подавлять близкородственные виды грибов, а также

некоторые виды условно-патогенных бактерий [13].

Смешанная инфекция, вызванная грибами и бактериями, может протекать в более тяжелой форме. Так, присутствие *Streptococcus gordonii* стимулирует рост гифов и образование биопленок *Candida albicans* на слизистой оболочке полости рта [24; 92]. Другое исследование выявило, что *Candida albicans* существенно способствует росту и пролиферации комменсальной *E. coli* [24; 92]. Влияние *Candida albicans* на *Group B Streptococcus* in vivo приводит к усилению бактериальной адгезии к эпителию мочевого пузыря [24; 126].

Таким образом, в большинстве случаев появление грибов в моче связано с колонизацией или ИМП. Возбудителем грибковой ИМП наиболее часто становится *Candida*, при этом растет частота выявления в моче видов *Candida*, отличных от *albicans*, и появляются новые виды.

1.3. Патогенез грибковой инфекции мочевых путей

Наиболее часто грибковую ИМП вызывают представители *Candida* [84; 117]. *Candida* являются комменсальными, условно-патогенными микроорганизмами и входят в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта, слизистых оболочек рта, верхних дыхательных путей и влагалища [34; 65; 99; 117; 118; 128; 142]. Грибы рода *Candida* выявляют при посевах со слизистой оболочки гениталий – у 20–30% здоровых женщин и из полости рта и ЖКТ у 30–50% представителей обоих полов [14; 93].

Переход грибов от состояния колонизации к инвазивной форме заболевания происходит при состояниях, снижающие уровень местной и системной иммунной защиты [24; 34; 124].

Исследование механизма перехода от комменсальной к оппортунистической форме *Candida albicans* выявило на поверхности функциональный холинергический рецептор, активация которого подавляла рост гифов и образование биопленок [104]. Повышение вирулентности и рост гифов происходит при подавлении клеточного дыхания *Candida albicans*, но при этом усиливается клеточный противогрибковый иммунитет [54].

Уровень железа в организме человека, наряду со способностью *Candida albicans* регулировать собственный уровень железа, является одним из важных факторов стимуляции роста и вирулентности данного возбудителя. [24; 63]. Кроме того, высоко вероятна роль железа во взаимодействии *Candida albicans* как с комменсальными, так и с патогенными микроорганизмами в различных нишах человека [24; 63].

Состояние иммунной системы организма играет ключевую роль в развитии и степени тяжести грибковой инфекции [24; 99; 124]. Врожденный иммунитет поддерживается множеством естественных барьеров, включая кожу и слизистую оболочку, неспецифические молекулы, такие как интерфероны и различные типы клеток, включающие дендритные клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [24; 33].

Состояниями и заболеваниями, снижающими местный и системный иммунный статус, являются: онкологическое заболевание, сахарный диабет второго типа, нейтропения, перенесенное хирургическое вмешательство, голодание, почечная или печеночная недостаточность, прием глюкокортикостероидов, пожилой возраст [5; 11; 21; 24; 47; 58; 65; 67; 69; 77; 81; 85; 93; 99; 113].

Усиление колонизации мочевых путей грибами происходит после антибактериальной терапии, при наличии мочевого дренажа и конкремента в мочевых путях [24; 58; 65; 77; 81; 93; 99; 117]. Однако изолированное влияние такого фактора как антибактериальная терапия на усиление колонизации влагалища грибами *Candida* у женщин с неосложненной ИМП не подтвердилось в исследовании Rocha R и соавт. на примере норфлоксацина [24; 120].

Так же, как и при бактериальной ИМП глипопротеид Тамма – Хорсфалла эпителия мочевых путей ограничивает колонизацию грибов *Candida* и играет защитную роль от адгезии гифальной формы *Candida albicans* [24; 43].

Уротелиальные клетки действуют как чувствительные биосенсоры, которые индуцируют провоспалительные цитокины и другие иммунологические реакции в присутствии патогенов [24; 33]. Качество иммунных реакций организма хозяина и

микробные факторы вирулентности напрямую определяют уровень тяжести ИМП [24; 33].

В отношении макроорганизма выявлено 4 фактора вирулентности *Candida albicans*:

1. Адгезия определяется агглютинин подобными адгезинами Als1-7,9 и Gls-связанными белками гифальной формы гриба *Candida albicans*, являющимися белками распознавания и связывания с клетками хозяина [24; 34].

2. Диморфность – возможность переходить из дрожжевой формы в гифальную с образованием биопленочных связей [24; 97; 142].

3. Инвазия осуществляется с помощью фермента фосфолипазы в гифальной структуре патогенных штаммов [24; 58]. Инвазины Als3 и Ssa1 способны связываться с лигандами клеток-хозяев, включая е-кадгерин на эпителиальных клетках и N-кадгерин на эндотелиальных клетках [24; 34].

4. Наличие дегратирующих ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода (АФК) [24; 34; 97; 142].

К наиболее важным факторам риска кандидурии относят: сахарный диабет, функциональное или анатомическое нарушения оттока мочи, оперативные вмешательства на мочевых путях, антибактериальную терапию, пожилой возраст и наличие дренажей в мочевых путях [5; 11; 29; 42; 58; 65; 68; 69; 74; 77; 81; 85; 86; 93; 99; 105; 111; 114; 117; 122; 140; 142].

К факторам риска развития кандидемии на фоне кандидурии относят: нейтропению, наличие центрального венозного катетера, парентеральное питание, наличие гастростомы, стационарное лечение 12 и более суток, злокачественные новообразования тазовых органов и крови, лечение ингибиторами бета-лактамаз, почечную недостаточность, лихорадку, нейтрофилию, сахарный диабет [24; 40; 136]. Независимым фактором риска развития мочевой инфекции, вызванной *Candida spp.*, является пребывание больного в блоке интенсивной терапии [24; 65; 77; 112; 122]. При кандидурии у больных старше 65 лет повышенный индекс коморбидности Чарлсона, повышение уровня С-реактивного белка и снижение уровня преальбумина должны рассматриваться как дополнительные факторы риска

повышенной летальности [24; 77; 78].

В 36% случаев ИМП обусловлены грибами *Candida* при нарушении оттока мочи по мочевым путям [24; 58]. Роль основных предрасполагающих факторов в развитии фунгурии показана в Таблице 1. В 81% случаев имеет место 2 и более предрасполагающих фактора.

Таблица 1 – Заболевания и состояния, предрасполагающие фунгурии у стационарных больных [24; 58; 67; 68]

<i>Сопутствующие заболевания и состояния</i>	
Нарушение оттока мочи	36%
Наличие мочевого дренажа	15–34%
Сахарный диабет	21–43%
Мочекаменная болезнь	15–32%
Нахождение в блоке интенсивной терапии	29%
Перенесенное вмешательство на мочевых путях	16%
Предшествующая антибактериальная терапия	16%
Нейтропения, иммуносупрессия	15%
Перенесенная трансплантация органов	3–11%
Возраст старше 65 лет	10%

1.3.1. Роль сахарного диабета в развитии грибковой инфекции мочевых путей

У пациентов с сахарным диабетом грибы *Candida* составляют 5–38% случаев ИМП [88; 140; 145]. Исследование, проведенное в 2019 году, определило, что у 1% амбулаторных пациентов с сахарным диабетом ИМП была вызвана грибами *Candida* [26].

Повышенная концентрация глюкозы в моче приводит к усилению колонизации микроорганизмами, в том числе *Candida*, кроме того, к развитию ИМП у пациентов с сахарным диабетом предрасполагает снижение фагоцитарной способности нейтрофилов при дефиците инсулина [96; 128; 140]. Исследование Lao M. и соавт. у пациентов с сахарным диабетом второго типа выявило значительную дополнительную роль анемии, лимфопении и гипоальбуминемии в развитии

инвазивной грибковой инфекции [88].

Ряд авторов сообщают, что у женщин с сахарным диабетом грибы *Candida* в моче выявляют чаще, чем у мужчин [14; 99; 132; 140]. Это связано с тем, что женщины имеют более выраженную колонизацию влагалища и промежности грибами *Candida* [14; 128; 140]. По данным Padawer D. и соавт. *Candida albicans* наиболее часто становится причиной кандидурии при сахарном диабете и наличии мочевого дренажа [24; 107]. Исследования факторов риска возникновения редкой формы грибковой инфекции – эмфизематозного пиелонефрита определило сахарный диабет в качестве основной причины данного заболевания [24; 95; 143].

Имеются противоречивые данные о влиянии препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного контртранспортера 2-го типа (SGLT2) на развитие ИМП [24; 44; 134]. В экспериментах прямая взаимосвязь выраженности явлений пиелонефрита с уровнем глюкозурии у мышей, инфицированных грибами *Candida albicans* и получавших гипогликемические препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного контртранспортера 2-го типа (SGLT2), продемонстрирована в исследовании Suzuki M. и соавт. [24; 132]. Данное обстоятельство позволяет рассматривать прием препаратов группы SGLT2 независимым фактором риска развития грибковой ИМП у больных сахарным диабетом.

1.3.2. Роль мочевого дренажа в развитии грибковой инфекции мочевых путей

У пациентов с мочевым дренажем кандидурия возникает в 83–90% случаев [24; 58; 65]. В 85% случаев у пациентов с мочевыми дренажами в отделениях интенсивной терапии выявляют грибы в моче [24; 65]. В многопрофильных стационарах грибы *Candida* вторая по частоте причина катетерассоциированной ИМП [24; 107]. Грибы *Candida* способны формировать биопленки на мочевых дренажах в течение 3–7 дней после их установки [24; 45; 93; 99; 116].

Биопленки – это группа микроорганизмов, которые внедряются во внеклеточный матрикс, образуя сложную трехмерную архитектуру на биотических и абиотических поверхностях [24; 99]. Грибы способны формировать биопленки на

слизистых оболочках и поверхностях катетеров и дренажей [24; 32].

Исследования, проведенные в США, определили, что 80% всех инфекций твердых и мягких тканей проходит с образованием биопленок [24; 135].

Биопленки значительно более устойчивы к противогрибковым препаратам, включая амфотерицин В и флуконазол [24; 32; 51; 99]. При этом резистентность к амфотерицину В и флуконазолу у грибов *Candida* в составе биопленки возрастает в несколько раз [24; 32]. Это приводит к значительному снижению эффективности противогрибковых препаратов и при сопутствующей иммуносупрессии *Candida spp.* часто вызывают инвазивную форму заболевания [24; 38; 116].

1.3.3. Роль антибактериальной терапии в развитии грибковой инфекции мочевых путей

Нарушение нормальной микробной флоры организма под влиянием антибактериальных препаратов занимает особое значение в развитии кандидоза слизистых оболочек и кандидурии [5; 7; 24; 96; 128]. Длительная терапия препаратами широкого спектра действия повышает риск кандидурии, при этом обнаружение грибов *Candida* в моче может быть обусловлено применением любого антибактериального средства [24; 68]. Подавляя бактериальную микрофлору половых органов, антибактериальная терапия обуславливает усиление грибковой колонизации слизистых оболочек и обеспечивает доступ грибов к мочевым путям, особенно при наличии мочевого дренажа [5; 24]. С этим связана высокая частота инфекции мочевых путей, вызванной грибами *Candida*, у пациентов после антибактериальной терапии. После проведения антибактериальной терапии 4 препаратами у пациентов в отделении интенсивной терапии вероятность возникновения кандидемии составляет 35%. При этом, если у этих пациентов выявляют кандидурию, то риск кандидемии возрастает до 80% [24; 93].

1.3.4. Роль иммуносупрессии в развитии грибковой инфекции мочевых путей

Нейтропения и иммуносупрессия являются наиболее неблагоприятными факторами развития грибковой инфекции и приводят к резкому повышению

восприимчивости к большинству грибковых патогенов, включая *Candida* [19; 24; 39; 96; 124; 128]. Так, уровень летальности при системном аспергиллезе достигает 40%, а при кандидемии и системном кандидозе – 43% [24; 62].

При адгезии грибов к клеткам слизистой оболочки мочевых путей начинаются провоспалительные внутриклеточные реакции и выработка молекул рецепторов распознавания патогенов (PRRs). Из всех PRRs в настоящее время TLR признаны наиболее важным звеном врожденной иммунной реакции [24; 33]. TLR демонстрируют потенциал в быстрой идентификации инфекционных агентов и запуске сигналов для элиминации грибковых патогенов или активации адаптивных иммунных реакций [24; 33; 98].

На начальном этапе развития инфекционного процесса *Candida albicans* вызывает нарушение морфологии клеток эпителия мочевого пузыря и их повреждение с формированием воспалительных реакций, включая экспрессию гена циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также накопление простагландина E2 [24; 139]. Особую роль в запуске и подавлении этих механизмов принадлежит TLR и рецептору эпидермального фактора роста [24; 139]. Адгезивные механизмы грибов *Candida* продолжают изучаться. Так, в геноме *Candida parapsilosis* определены 5 локусов, кодирующих агглютинин подобные белки. Из них роль адгезина *Spar2_404800* в прикреплении к уротелию почек и мочевого пузыря убедительно продемонстрирована на мышинной модели [24; 36].

Основой клеточного противогрибкового иммунитета являются нейтрофилы, которые определяют каскад иммунологических и фагоцитарных реакций [124; 141].

При недостаточной фагоцитарной активности защитную функцию выполняют иммунные механизмы [24; 121]. Одним из звеньев механизма защиты является ИЛ-2, который экспрессируется активированными Т-клетками и, в свою очередь, стимулирует пролиферацию этих клеток. При этом данный цитокин может опосредованно осуществлять как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное воздействие через Т-reg клетки [24; 121]. Это объясняет отнесение представителей рода *Candida* к полноценным Т-зависимым антигенам

[27]. Ослабление иммунного статуса могут приводить не только к развитию тяжелых форм грибковой инфекции, но и к формированию иммунопатологических реакций [121].

Сложная система внутри- и внеклеточных рецепторов определяет восприимчивость к грибам и обеспечивает распознавание грибковых патогенов и формирование неспецифических, адаптивных реакций защиты или комменсализм грибов [24; 124; 141]. Способность переходить из дрожжевой формы в плесневую с формированием гифов играет особую роль в вирулентности грибов *Candida*. Эта способность определяется экспрессией гена ERG11, в результате чего образуется фермент Стерол 14 α -деметилаза, необходимый для формирования клеточной стенки и гифов. Данный фермент является мишенью большинства противогрибковых препаратов [24; 142].

Длительное лечение кортикостероидами может приводить к нарушению защитных механизмов слизистых оболочек мочевых путей [24; 39]. Кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием и ослабляют иммунологические свойства ткани, обеспечивая возникновение и распространение грибковой инфекции [5; 24; 39]. Высокая частота развития инвазивного кандидоза у новорожденных и пожилых пациентов также связана с нарушением или недостаточным развитием иммунологического состояния организма [24; 39].

1.3.5. Патогенез микотической инфекции, обусловленной грибами, отличными от *Candida*

Грибы *Aspergillus* и *Cryptococcus* в отличие от *Candida* встречаются в окружающей среде и являются возбудителями оппортунистических инфекций у больных с нарушениями иммунитета [4; 24; 117; 123; 128].

Системный криптококкоз чаще всего проявляется поражением мозговых оболочек и в 30–40% сопровождается появлением криптококков в моче, что также может быть ранним признаком менингита. Криптококкурия может быть признаком системного инфекционного процесса и указывает на неблагоприятный прогноз

заболевания. Появление криптококков в моче даже без признаков распространённого инфекционного процесса определяет необходимость проведения комплексного клинического обследования, поиска признаков системного и менингеального воспаления [14; 24; 123]. По результатам аутопсии пациентов с диссеминированной криптококковой инфекцией в 26–57% случаев выявлено поражение почек [24; 123].

Предрасполагающие факторы системной грибковой инфекции, вызванной *Aspergillus spp.*, не отличаются от таковых при развитии диссеминированного кандидоза, к ним относятся: сопутствующая ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации органов, сахарный диабет, онкологические заболевания в период химиотерапии или иммунодепрессивная терапия [4; 117]. Аспергиллез у пожилых пациентов в большинстве случаев возникает на фоне хронических обструктивных заболеваний легких [69].

Диагностика аспергиллеза, вызванного главным образом *A. fumigatus*, основывается на выявлении антигена гликан-галактоманнана методами иммуноферментного анализа (ELISA) или EIA (Enzyme-Linked Assay). Данный антиген может быть обнаружен в крови, ликворе, бронхоальвеолярных смывах и моче [4; 117].

Грибы *Geotrichum spp.* являются сапрофитами и распространены в окружающей среде. Также эти грибы могут быть комменсалами в желудочно-кишечном тракте, ротовой полости, коже и мочевых путях. Морфологически и клинически грибы *Geotrichum* напоминают гриб *Candida* [24; 82]. Грибы *Geotrichum spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, однако способны вызывать синусит, септицемию, грибковый безоар в чашечно-лоханочной системе почки у пациентов с лейкозом, нейтропенией и после трансплантацией почки [24; 82]. В настоящее время регистрируется все больше случаев геотрихоза у иммунокомпетентных пациентов в том числе с поражением мочевых путей, протекающих бессимптомно [24; 82].

Таким образом, возникновение и течение грибковой ИМП зависит от ряда факторов риска, основными из которых являются нарушение местных и системных

механизмов антимикробной защиты, а также от вида возбудителя данного заболевания.

1.4. Клинические проявления грибковой инфекции мочевых путей

В большинстве случаев появление грибковых патогенов в моче обусловлено штаммами *Candida spp.* и не сопровождается симптомами ИМП [47; 68; 84; 99]. Симптомы при фунгурии возникают у 24% больных [99]. В настоящее время отсутствуют точные критерии отличия грибковой инфекции от колонизации мочевых путей при появлении фунгурии [65; 68].

У больных без мочевого дренажа и сопутствующей бактериурии, лейкоцитурия является важным признаком, отличающим грибковую ИМП от колонизации [46; 84; 96; 113]. Кроме того, наличие боли или расстройств мочеиспускания у пациентов с фунгурией без бактериурии также является важным отличием грибковой ИМП от колонизации [68; 84]. По данным Padawer D. и соавт. у пациентов с мочевым дренажем лейкоцитурия в 33% случаев сопутствует кандидурии, однако не может быть критерием для дифференциальной диагностики колонизации от инвазивного кандидоза [107].

В большинстве случаев клинические проявления грибковой ИМП неспецифичны [65; 84]. У больных с грибковым уретритом симптомы заболевания не отличаются от таковых при бактериальной инфекции [7; 15; 96; 128]. Выделения из уретры возникают редко и имеют слизистый или водянистый характер. При уретроскопии выявляют диффузные и ограниченные белесовато-серые налеты, напоминающие кандидоз слизистой оболочки полости рта [128]. При кандидозном уретрите поражение длительное время ограничивается передней уретрой, однако затянувшийся воспалительный процесс может распространяться и на заднюю ее часть. Осложнениями данной формы инфекции могут быть кандидозный простатит, везикулит, цистит и эпидидимит [34; 84].

Кандидозный цистит может протекать остро с выраженными клиническими проявлениями или иметь хроническое течение [103]. В редких случаях кандидозный цистит развивается без предшествующего воспаления уретры [128].

Однако при этом имеют место факторы риска развития изолированного грибкового поражения мочевого пузыря: конкременты мочевого пузыря, аномалии развития мочевого пузыря, нарушения пассажа мочи по мочевым путям, сахарный диабет, нейтропения и др. [7; 34; 128]. У больных циститом, вызванным грибами *Candida*, могут возникать затрудненное или учащенное мочеиспускание, боль над лоном, гематурия или императивные позывы к мочеиспусканию [34; 84]. Недавнее исследование средней порции мочи женщин с синдромом хронической тазовой боли в фазе обострения выявило грибы *Candida* и *Saccharomyces* в 5 раз чаще, чем у женщин – вне обострения [103]. При цистоскопии картина кандидозного воспаления может быть в виде очагового или распространенного поражения в виде белесоватых, мягких, приподнятых над поверхностью налетов, на фоне воспалительно-измененной слизистой, а также характеризуется наличием грибковых безоаров [7; 14; 128].

Грибковый эмфизематозный пиелонефрит после трансплантации почки сопровождается болевым синдромом, лихорадкой и признаками системной интоксикации [39].

К редким проявлениям грибковой инфекции относят грибковый простатит [91]. Описаны случаи грибкового простатита, сопровождавшегося дизурическими расстройствами и лихорадкой [91].

Таким образом, клинические проявления грибковой ИМП в большинстве случаев неспецифичны. Наличие клинической симптоматики при выявлении грибковых патогенов в моче является одним из важнейших критериев для постановки диагноза грибковой ИМП и определения тактики лечения. В случаях кандидурии у критических больных без симптомов ИМП и у всех пациентов с симптомами правомочен диагноз инвазивного кандидоза [84; 128].

1.5. Диагностика грибковой инфекции мочевых путей

Источник грибковой инфекции или колонизации может находиться на любом уровне мочевых путей [84]. При этом обнаружение грибов в моче может быть как следствием бессимптомной колонизации, так и сопровождаться клиническими

проявлениями грибковой ИМП или даже быть одним из симптомов системного кандидоза с поражением почек [7; 14; 34; 40; 45; 53; 58; 61; 68; 84; 93; 107; 128]. Рядом исследований продемонстрировано, что при кандидемии инфицирование грибами почек наступает в 80% случаев [84]. Исследование Alp S. и соавт. определило, что у пациентов с мочевым дренажем *Candida albicans* чаще, чем *NAC* становится причиной кандидемии [31].

Важным отличием колонизации мочевых путей от инфекции может быть обнаружение грибов при микроскопическом исследовании [84; 113].

Исследование Ahmadikia K. и соавт. определило повышение концентрации ИЛ-17 в моче у пациентов с кандидурией [27]. Ожидается, что будущие исследования смогут установить уровень концентрации различных цитокинов в моче при кандидозе мочевых путей, а, значит, отличать его от колонизации.

Кандидоз почек не всегда сопровождается кандидемией [7; 40; 129]. Кандидурия у таких пациентов на фоне лихорадки неясного генеза становится единственным признаком диссеминированного кандидоза [7; 29]. Обнаружение в моче грибов, отличных от *Candida*. у пациентов со сниженным иммунитетом должно расцениваться как грибковая ИМП или диссеминированный грибковый процесс [29; 40; 84].

При кандидурии проведение полного клинического обследования является обязательным у больных с высоким риском кандидоза для выявления уровня поражения мочевых путей [61; 84; 129]. К методам диагностики кандидоза с поражением почек относят: неоднократные посеы крови и других биологических жидкостей, УЗИ почек, а также компьютерную томографию брюшной полости и таза [7; 68; 91; 96].

При помощи экскреторной урографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии можно выявить уретеропельвикальные грибковые конгломераты (безоары), очаговые изменения почечной паренхимы, паранефральные и простатические абсцессы, гидронефроз и явления эмфизематозного пиелонефрита [39; 84; 91]. Картина абсцесса предстательной железы, вызванного грибом *Candida* представлена на Рисунке 2.

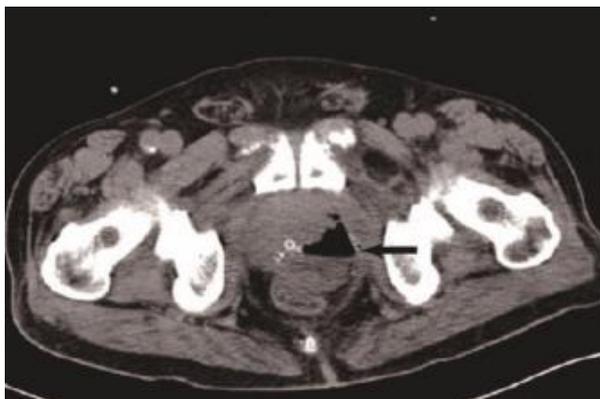


Рисунок 2 – Абсцесс предстательной железы, вызванный *Candida*.
Компьютерная томограмма [91]

Stein J и соавт. представили данные о грибковом хориоретините, возникшем у иммунокомпрометированной пациентки в результате двустороннего почечного кандидоза с формированием безоаров [129]. Данный случай свидетельствует о возможности развития кандидоза почек у иммунокомпрометированных пациентов и определяет необходимость включения в диагностический комплекс при кандидозе почек осмотра глазного дна.

Скопления колоний грибов в виде конгломератов – грибковые безоары наиболее часто выявляют в лоханке или верхней трети мочеточника [14; 73; 84]. Безоары могут быть двусторонними и часто приводят к обструкции мочеточника [14; 73; 84; 95]. Обструкция может быть временной и исчезать после приступа почечной колики или отхождения «мягких» камней [14; 95]. Применение компьютерной томографии с контрастированием при выявлении грибкового поражения почек превосходит по своим диагностическим возможностям экскреторную урографию и УЗИ [84]. Применение изотопных методов диагностики и магнитно-резонансной томографии имеют второстепенное значение в диагностике грибковой инфекции верхних мочевых путей [84].

Обнаружение грибов *Candida* в крови одновременно с кандидурией или после нее возникает лишь в 6,2% случаев [137]. Мочевые пути редко становятся источником кандидемии, даже в результате обструкции мочевых путей или после проведения урологической операции [53].

Основным методом обнаружения грибов является культуральное исследование [5; 68; 96; 128]. Как правило, грибковые возбудители растут на

стандартных средах, используемых для бактериологического исследования в течение 48 часов [12; 85]. Для первичного культивирования грибов наиболее часто используется среда Сабуро и ее модификации [46; 84]. Для подавления роста бактериальной флоры в среду Сабуро добавляют антибактериальные препараты. Наиболее часто используют хлорамфеникол и гентамицин, также могут применяться стрептомицин, пенициллин, тетрациклин. Оптимальная температура роста патогенных грибов – 30 °С, однако допустимо проведение культурального исследования и при комнатной температуре – 22–25 °С. Инкубация при температуре 37 °С проводится для выявления диморфных штаммов грибковых патогенов. Для разных грибковых патогенов сроки культурального исследования различны, так для большинства дрожжей рост происходит за 2 дня, а для *Candida glabrata* – за 4 дня [84].

В последние годы для ускоренной диагностики возбудителей ИМП предложены методы, основанные на «затемнении» биолюминисцентных бактерий в среде с *Candida albicans*. Эти тесты позволяют почти со 100%-й вероятностью определить наличие *Candida albicans* в титре 10⁵ КОЕ/мл в моче в течение 3 часов [118].

При микологическом исследовании наиболее часто используется методика Конетан Е. и соавт. и ее модификации, при которой образцы мочи в объеме 0,01 мл. засевают на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубируют в течении 24 часов при температуре 37 °С. [86; 132]. Чувствительность данной методики составляет 100 КОЕ/мл, что соответствует росту одной колонии [86]. Следует отметить, что длительность инкубации в течение 24 часов при температуре 37 °С не соответствует срокам культурального исследования дрожжевых грибов [12; 20]. Продление срока инкубации до 4–5 суток с одновременной оптимизацией температуры, позволяет получить более достоверный рост колоний дрожжевых грибов.

Идентификация полученных культур грибов может быть осуществлена уже при макроскопическом исследовании роста колоний – дрожжеподобные грибы, как правило, имеют гладкие колонии, тогда как для плесневых грибов из-за наличия

мицелия характерна «пушистая» поверхность. Кроме того, рост дрожжеподобных грибов происходит быстрее, чем плесневых [20].

Микроскопия культуры с изучением морфологии грибов долгое время была основным методом родовой и видовой идентификации грибов. В последние годы все большее распространение получили методы быстрой, ориентировочной идентификации штаммов *Candida* с использованием тест наборов «Fungiscreen». Для проведения расширенной ориентировочной идентификации грибов применяют тест системы «Auhacolor», «BBL Mycotube», «API 20 C» и другие. Достоверность данных тест систем по сравнению с классическими методами достигает 99% [20].

Появляются и другие тест-системы для усредненного определения, грибов в моче, например, методика Sysmex UF-1000i. Данная методика является перспективной разработкой для точной и быстрой диагностики грибковой ИМП. При этом существуют выраженные погрешности в определении грибов *Candida* в титре от 10^3 КОЕ/мл до 10^4 КОЕ/мл, что ограничивает использование данной методики [144].

В настоящее время, определение чувствительности штаммов грибов к противогрибковым препаратам, согласно критериям NCCLS M44-A, в основном проводится диско-диффузионным методом на агаре Мюллер – Хинтон с добавлением глюкозы из расчета 0,4 г/мл и метиленового синего – 5 г/мл, с последующим учетом и анализом зон задержки роста [2; 110]. Кроме того, для определения чувствительности штаммов грибов могут использоваться коммерческие тест-системы, например «Fungitest» (Bio-Rad, США) [18].

Диагностический титр грибковых тел может быть различным и зависит от наличия у больного мочевого дренажа. У пациентов с внутренним мочеточниковым стентом диагностическим порогом кандидурии считают 10^5 КОЕ/мл [45]. В то же время у больных без мочевого дренажа с доказанным почечным кандидозом выявлялась кандидурия с титром грибковых тел меньше 10^4 КОЕ/мл [84]. Величина диагностического титра *Candida spp.* в моче продолжает оставаться предметом дискуссии, при этом большинство авторов все же считают

кандидурией обнаружение грибковых возбудителей в титре больше 10^3 КОЕ/мл, в образцах правильно собранной мочи у больных без мочевого дренажа [5; 7; 14; 32; 65; 84; 111; 128]. В связи с возможным развитием бессимптомной колонизации грибами *Candida* мочевых путей, особенно у больных с мочевыми дренажами, в случае возникновения кандидурии необходимо повторное микологическое исследование после удаления или замены дренажа [7; 32; 34; 46; 65; 84; 128]. При этом у пациентов в отделениях интенсивной терапии 23% повторных исследований мочи оказываются отрицательными [98].

Всё чаще для обнаружения грибковой инфекции в последние годы используются методы молекулярной диагностики, в частности амплификация последовательностей генов, специфических для грибковых клеток, с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) [72; 106; 132].

Для быстрой постановки диагноза грибковой инфекции метод ПЦР представляет большой интерес, однако культуральное исследование остается наиболее точным методом диагностики, позволяющим провести видовую идентификацию и оценку чувствительности грибов к противомикробным препаратам [68; 72; 106]. Применение ПЦР в режиме реального времени также может оказаться эффективным диагностическим методом при грибковой инфекции. Стандартизация данной методики может помочь в расширении ее клинического применения.

Таким образом, диагностика грибковой ИМП и дифференциальная диагностика ее от колонизации мочевых путей, включает в себя широкий комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, а также двукратное культуральное исследование мочи при кандидурии [32]. Несмотря на это, точные критерии отличия грибковой колонизации от инфекции в настоящее время до конца не определены [65].

1.6. Лечение грибковой инфекции мочевых путей

Назначение противогрибковых препаратов не всегда является необходимым при появлении грибов в моче. Показанием для проведения антимикробной терапии

при бессимптомной кандидурии является её сохранение после удаления или замены мочевого дренажа и наличия факторов риска развития инвазивного кандидоза [5; 7; 11; 16; 22; 34; 40; 61; 68; 71; 79; 96; 105; 110; 111; 128].

У больных с нейтропенией, длительная бессимптомная кандидурия определяет необходимость исключения гематогенного почечного кандидоза [5; 7; 22; 40; 68; 105; 110].

Антимикробная терапия при бессимптомной кандидурии и отсутствии факторов риска инвазивного кандидоза имеет кратковременный эффект и способствует селекции резистентных штаммов *Candida spp.* [7; 11; 22; 61].

Прекращение антибактериальной терапии у пациентов без мочевого дренажа с симптомами ИМП и кандидурией часто не приводит к самопроизвольному исчезновению кандидурии и определяет необходимость назначения противогрибковой терапии [7; 8; 11; 22; 68; 110].

Для лечения кандидоза мочевых путей или диссеминированного кандидоза рекомендуется применение препаратов из группы триазолов, амфотерицина В и флуцитозина [71].

Многие грибы обладают природной или приобретенной устойчивостью к противогрибковым препаратам. Например, у *Candida tropicalis*, выделенного из мочевых путей, резистентность к флуконазолу достигает 50% [22; 138].

Флуконазол – препарат выбора в лечении кандидоза мочевых путей [14; 16; 22; 23; 29; 30; 52; 61].

Флуконазол не активен против *Aspergillus spp.*, однако эффективен в отношении наиболее частых возбудителей кандидоза [7; 14; 22; 61; 68; 96; 105; 111; 128].

Известно, что *Candida albicans* и большинство других представителей *Candida* обладают чувствительностью к флуконазолу [22; 41; 52; 61; 142]. У *Candida glabrata* часто определяется дозозависимый эффект при его применении, а *Candida krusei* резистентна к флуконазолу [3; 7; 11; 22; 61; 72; 68; 93]. Чувствительность к флуконазолу у штаммов *Candida* показана в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение *Candida* по чувствительности к флуконазолу [2; 22]

<i>Возбудитель</i>	<i>Чувствительные (%)</i>	<i>Умеренно-чувствительные (%)</i>	<i>Устойчивые (%)</i>
<i>C. albicans</i>	95,9	0,3	3,8
<i>C. glabrata</i>	60,7	15,7	23,7
<i>C. krusei</i>	9,0	15,9	75,1
<i>C. parapsilosis</i>	87,4	3,9	8,7
<i>C. tropicalis</i>	82,2	3,1	14,7
<i>C. kefyr</i>	95,6	1,3	3,2
<i>C. guilliermondii</i>	79,3	12,6	8,0
<i>C. famata</i>	80,7	3,5	15,8
<i>C. lusitaniae</i>	97,7	0	2,3
<i>C. inconspicua</i>	25,0	17,5	57,5
<i>C. norvegensis</i>	52,5	37,5	10,0

Флуконазол обладает длительным периодом полувыведения (более 24 часов) и высокой биодоступностью при приеме внутрь (> 90%). Данный препарат увеличивает проницаемость клеточной мембраны и нарушает ее рост. Это происходит в результате блокировки превращения ланостерола клеток грибов в эргостерол. Флуконазол обладает низкой гепатотоксичностью, так как высоко специфичен для изоферментов цитохрома P450 грибов и в меньшей степени угнетает их в организме человека. Флуконазол увеличивает период полувыведения пероральных гипогликемических препаратов. Также флуконазол не обладает антиандрогенной активностью [22; 60]. При условии коррекции дозы, применение флуконазола возможно у больных почечной недостаточностью [60].

Национальные рекомендации по диагностике и лечению грибковых инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, опубликованные в 2015 году, определяют длительность терапии флуконазолом при грибковой ИМП в течение 7–14 дней в дозе 3 мг/кг/сут. [7; 22]. При диссеминированном кандидозе и кандидозе верхних мочевых путей доза препарата должна составлять 5–10 мг/кг/сут. При системном кандидозе показана длительная терапия продолжительностью до 4–6 недель [7; 11; 68; 96; 110; 111; 128].

Согласно практическим рекомендациям общества инфекционных болезней США (IDSA) по лечению кандидоза мочевых путей, опубликованным в 2016 году, терапию кандидозного цистита препаратом флуконазол рекомендовано проводить в течение 14 дней [109]. При этом целесообразность назначения флуконазола при бессимптомной кандидурии остается сомнительной [61; 79; 105].

Флуцитозин (не зарегистрирован в РФ) – пероральный противогрибковый препарат, нарушающий синтез ДНК грибов путем взаимодействия с м-РНК. Данный препарат хорошо растворим в воде и создает высокие концентрации в моче, однако отличается ограниченным спектром активности, включающем *Candida* и *Cryptococcus spp.* Флуцитозин – эффективный противогрибковый препарат для лечения кандидоза мочевых путей, вызванного грибами, отличными от *Candida albicans* [22; 29; 61; 82; 108]. Применение флуцитозина ограничено в связи с высокой частотой выраженных нежелательных побочных реакций, таких как нейротоксичность и миелотоксичность. Препарат флуцитозин при грибковой ИМП рекомендуется принимать в дозе 25 мг/кг 4 раза в день, однако при его назначении часто происходит формирование резистентных штаммов у *Candida*. Применение флуцитозина противопоказано при почечной недостаточности [7; 9; 22; 61]. В большинстве случаев грибковой инфекции рекомендуется использование флуцитозина не в качестве монотерапии, а в комбинации с другим противогрибковым препаратом, например, с амфотерицином В [22; 108].

Амфотерицин В – противогрибковый препарат из группы полиеновых антибиотиков. К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей микозов, в том числе *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Candida neoformans* и др. Чувствительность штаммов *Candida* к амфотерицину В достигает 100% [22; 93; 94]. К амфотерицину В устойчивы *Candida lusitaniae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Trichosporon spp.* Применение данного препарата ограничено в связи с его высокой токсичностью, отсутствием пероральной формы и низкой концентрацией в моче при в/в введении [9; 22; 46; 61].

Амфотерицин В применяют в течение 1–7 дней в виде внутривенных инфузий в дозе от 0,3 до 1,0 мг/кг/сут. [3; 5; 7; 16; 22; 61; 108]. Существуют

липосомальные формы амфотерицина В, которые используют при тяжелых инфекциях, обусловленных резистентными к флуконазолу возбудителями, и при наличии почечной недостаточности или других противопоказаний к амфотерицину В, однако эффективность данной формы при лечении ИМП очень низкая [3; 5; 7; 14; 61].

Амфотерицин В может быть введен внутрипузырно при кандидозном цистите [22; 29; 61; 130]. Однако результаты исследований Sullivan К. и соавт. показали, что и пероральная терапия флуконазолом, и внутрипузырное введение амфотерицина В эффективны в равной степени [130]. Рекомендации по тактике лечения различных форм кандидоза мочевых путей представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Подходы к лечению различных форм кандидозной ИМП [22; 95]

<i>Форма кандидозной инфекции</i>	<i>Основное направление лечения</i>	<i>Альтернативные способы лечения</i>
Бессимптомная кандидурия	Коррекция факторов риска	Перед урологической операцией – терапия флуконазолом в дозе 3 мг/кг/сут. в течение 7–14 дней
Цистит	Терапия флуконазолом в дозе 3 мг/кг в сутки – в течение 7–14 дней	Амфотерицин В в дозе 0,3 мг/кг однократно или Внутрипузырное введение раствора амфотерицина В (50 мг/л) в течение 5 дней; или терапия флуцитозином в дозе 25 мг/кг/сут. – 7–14 дней
Пиелонефрит (безоар)	Дренирование мочевых путей и терапия флуконазолом 6 мг/кг в сутки или в/в – амфотерицином В в дозе более 0,6 мг/кг в сутки – лечение от 2 до 6 недель	Альтернативна не известна
Кандидемия	Флуконазол в дозе 6 мг/кг в сутки или в/в – амфотерицином В в дозе более 0,6 мг/кг в сутки	Альтернатива не известна

К альтернативным препаратам при лечении грибковой ИМП можно отнести вориконазол – из группы триазолов и каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин – из группы эхинокандинов, нитроксолин – производное 8-оксихинолина.

Препараты вориконазол, каспофунгин и микафунгин обладают широким спектром действия и относительно низким уровнем возникновения побочных эффектов. Они с успехом применяются в терапии инвазивного кандидоза и аспергиллеза или как альтернативные препараты в терапии почечного кандидоза. При этом эффективность и безопасность данных препаратов при лечении

кандидемии не выявило преимуществ в сравнении с флуконазолом [22; 64]. Наиболее важным отличием данных препаратов от флуконазола является то, что они не создают высоких концентраций в моче, что ограничивает их применение при грибковой ИМП [5; 11; 22; 29; 61; 66]. Проблема увеличения частоты резистентных к флуконазолу штаммов грибов *Candida* может быть решена с помощью комбинированной терапии с другими противомикробными препаратами. Так, исследование Edward E. и соавт. выявило преодоление резистентности к флуконазолу у штаммов *Candida* при одновременном назначении данного препарата с амикацином у пациентов с кандидозом мочевых путей [55]. Каспофунгин может быть эффективен в виде инстилляций мочевых путей в сочетании с пероральной терапией флуцитозином у пациентов с кандидозом почки и резистентностью возбудителя к флуконазолу [66].

Нитроксолин – производное 8-оксихинолина, селективно ингибирует синтез микробной ДНК, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки, вызывает бактериостатический эффект. В 2017 году Hof H. представил данные исследования, показавшего высокую *in vitro* эффективность нитроксолина в отношении различных штаммов грибов *Candida*. Высокая антимикотическая активность нитроксолина была продемонстрирована в том числе в отношении грибковых биопленок [74].

Во всех случаях абсцесса простаты, вызванного грибковой флорой, необходимо проводить этиотропную противогрибковую терапию длительностью не менее 14 дней в сочетании с трансуретральной резекцией предстательной железы [91]. Чрескожная пункция и дренирование абсцесса не эффективны [91].

Лечение криптококкурии независимо от наличия или отсутствия симптомов требует системной противогрибковой терапии в виде флуконазола в дозе 5–10 мг/кг в день или внутривенного амфотерицина В в дозе 0,7 мг/кг в день. При обнаружении криптококков в крови у пациентов без поражения центральной нервной системы или положительного титра криптококкового антигена > 1:8, или при симптомах поражения мочевых путей длительность терапии флуконазолом должна составлять 3–6 месяцев. При признаках мочевой инфекции и

кроптококкурии у ВИЧ инфицированных пациентов флуконазол назначают в дозе 200–400 мг/день. При этом всем ВИЧ-инфицированным больным рекомендуется пожизненная антифунгальная терапия [22; 61; 123].

При аспергиллезе с внелегочными поражениями необходима специфическая противогрибковая терапия. При папиллярном некрозе и пиелонефрите, вызванном аспергиллами, может сформироваться участок очаговой инфекции с распадом ткани – аспергиллема. При обнаружении аспергиллемы показано хирургическое лечение, в сочетании с системной противогрибковой терапией [4; 14; 15; 22]. Оправдано назначение амфотерицина В в дозе 1,0–1,5 мг/кг в день, также возможно применение назначения липосомальных форм амфотерицина В в дозе 3–5 мг/кг в день с повышением дозы до 6 мг/кг в день. Возможно назначение итраконазола 400–600 мг в день – 4 дня, затем 200 мг дважды в день. Длительность курса терапии окончательно не определена и зависит от времени исчезновения признаков инфекции *Aspergillus spp.* [4; 14; 15].

Терапия антимикотиками у пациентов с инвазивной грибковой инфекцией при одновременном восстановлении иммунного статуса в ряде случаев приводит к ухудшению состояния пациентов или даже летальному исходу в результате воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) [49]. ВСВИ описан при всех видах грибковой инфекции и наиболее часто возникает у больных ВИЧ инфекцией. Вероятной причиной возникновения ВСВИ считают активацию отдельных групп Т-лимфоцитов и усиление иммуносупрессии [49]. Для коррекции данного состояния лишь назначение кортикостероидов является официально рекомендованным [49].

Таким образом, назначение противогрибковой терапии показано во всех случаях обнаружения в моче грибковых возбудителей, отличных от *Candida*, перед урологическими инструментальными вмешательствами, а также при кандидурии, сопровождающейся симптомами ИМП или при наличии нескольких факторов риска развития инвазивного кандидоза. Флуконазол является препаратом выбора для лечения грибковой ИМП [22; 45].

1.7. Профилактика грибковой инфекции мочевых путей

Соблюдению мер асептики и антисептики у пациентов с мочевым дренажем является основой профилактики грибковой инфекции мочевых путей. Следование рекомендациям по ведению пациентов с мочевым дренажем в отделениях интенсивной терапии позволяет снизить риск грибковой инфекции мочевых путей на 22–83%. К профилактическим мероприятиям относят: туалет наружных половых органов и промежности перед установкой дренажа, антисептическую обработку рук медицинских работников, антисептическое соединение дренажа и мочеприемника, недопущение переполнения мочеприемника более 80%, соблюдение правил фиксации мочевого мешка ниже уровня мочевого пузыря, по возможности раннее удаление мочевого дренажа [22; 87]. Следует отметить, что обработка катетера и промежности антисептиком перед установкой не приводит к снижению частоты возникновения грибковой инфекции, при этом достаточно только соблюдения стерильных условий установки дренажа [22; 114].

Исследования показали, что в течение нескольких недель использование катетеров со специальным металлическим или силиконовым покрытием позволяет отсрочить образование биопленки грибов, но в отдаленной перспективе колонизация все же наступает [48]. Существуют перспективные разработки включения на поверхность мочевых дренажей β -пептида, естественного, нетоксичного агента, препятствующего образованию биопленок *Candida albicans* [116]. Исследование *in vitro* применения проантацидогонов экстракта клюквы на формирование биопленок на поверхности мочевого катетера определило достоверное изменение в адгезии и метаболизме железа у штаммов *Candida albicans* [131]. Применение оксида цинка также продемонстрировало снижение адгезивной способности грибов *Candida* и уменьшение образования биопленок [75; 76]. С 2016 года проходят исследования мочевых катетеров, позволяющих, по требованию, менять геометрию поверхности с механическим разрушением биопленок, что повышает эффективность противогрибковых препаратов *in vitro* на 90% [102].

Профилактическое назначение противогрибковых препаратов оправдано у

больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии 6 и более суток [87]. Необходимо начинать курс лечения флуконазолом при выявлении грибов в моче у пациентов с мочеточниковым стентом в период от 3 недель, до 48 часов до замены стента для предотвращения реколонизации инфекции [21; 45].

Таким образом, профилактика грибковой ИМП в большинстве случаев не требует назначения лекарственной терапии. В основе мероприятий по предотвращению развития грибковой ИМП лежит коррекция факторов риска развития данного заболевания: своевременное удаление или замена мочевого дренажа, прекращение антибактериальной терапии и восстановление пассажа мочи по мочевым путям [87].

Резюме

В настоящее время подробно изучены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данной группы заболеваний у больных различного профиля. Несмотря на это, остается недостаточно изученной роль грибковой ИМП у амбулаторных больных. Недостаточно данных об этиологической структуре фунгурии у амбулаторных больных и о чувствительности возбудителей к противогрибковым препаратам, при этом наиболее частым возбудителем грибковой ИМП у больных в многопрофильных стационарах считается *Candida albicans*. Необходимо изучение факторов риска и их значения в возникновении грибковой колонизации и ИМП как осложненной инфекции мочевых путей у амбулаторных больных. Особенно актуальны оптимизация диагностики и определение длительности назначения флуконазола у амбулаторных больных в зависимости от наличия факторов риска грибковой ИМП.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Работа выполнена на кафедре общей врачебной практики Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», в Консультативно-диагностическом центре Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова. Все пробы мочи амбулаторных пациентов, направленные в лабораторию Клинической микробиологии ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова, в период с 2007 по 2009 гг., наряду с бактериологическим исследованием, подвергались и микологическому исследованию. Всего было проведено 1842 микологических исследований мочи. В образцах мочи 62 пациентов выявлен рост грибов.

В работе были выделены два этапа. В первый этап исследования включили 56 пациентов, у которых наличие грибов в моче было подтверждено повторным микологическим исследованием. У данных пациентов была проведена видовая идентификация грибковых штаммов и определена их чувствительность к антимикотикам.

На втором этапе больным с выявленной грибковой ИМП проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование. Кроме того, на втором этапе исследования больным с грибковой ИМП, возбудители которой были чувствительны к флуконазолу, назначали противогрибковую терапию на 10 дней. На 7-й день противогрибковой терапии проводилось микологическое исследование мочи, при сохранении фунгурии курс лечения продлевали до 14 дней, при этом посев мочи на грибковую микрофлору осуществляли на 10-й и 14-й дни. С целью оценки отдаленных результатов лечения контрольное микологическое исследование мочи проводили через месяц после окончания противогрибковой терапии.

Для лечения больных грибковой ИМП назначали флуконазол в дозе 150 мг в сутки, однократно, перорально, что соответствовало рекомендациям по лечению на момент начала исследования [20]. Флуконазол, в отличие от других

антимикотиков, растворим в воде, и до 80% препарата выводится с мочой неизменном виде. Период полувыведения препарата составляет до 30 часов и при приеме препарата внутрь перорально в моче создается эффективная терапевтическая концентрация – МПК более 2 мг/л. Данный препарат обладает широким спектром действия и эффективен в отношении наиболее частых возбудителей кандидоза [15; 60].

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, в котором были подробно описаны применяемые методы диагностики и лечения и их возможные осложнения. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» и ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В исследовании участвовали больные, которые входили в группу риска возникновения грибковой ИМП. К факторам риска возникновения грибковой ИМП относили: предшествующую антибактериальную терапию, наличие у больного уретрального катетера или цистостомического дренажа, предшествующий прием кортикостероидных или цитостатических препаратов, сахарный диабет, инфравезикальную обструкцию. Грибковой ИМП в настоящем исследовании считали рост колоний грибкового патогена в диагностическом титре при двукратном микологическом исследовании правильно собранной мочи.

Повторное микологическое исследование мочи у больных с мочевыми дренажами проводилось после замены дренажа. Все случаи бессимптомной фунгурии у таких пациентов считались контаминацией и в дальнейшем исследовании не участвовали. В исследование также не включали больных с признаками кандидоза наружных половых органов, с признаками нарушения функции печени или в связи с любыми другими медицинскими противопоказаниями, которые могли повлечь за собой особые условия терапии. Кроме того, в исследовании не участвовали больные с алкогольной или

наркотической зависимостью в анамнезе, психологическими или другими эмоциональными проблемами, которые могли ограничить способность пациента следовать требованиям протокола, а также участвующие в другом клиническом исследовании. В связи с применением флуконазола в лечении грибковой ИМП, в исследование не включали больных, получавших в течение последнего года или на момент начала исследования системную противогрибковую терапию, принимавших местную антимикотическую терапию по поводу микоза кожи или вульвовагинального кандидоза, с аллергической реакцией на любой компонент препарата флуконазола. Также в исследование не включали пациентов, принимающих цизаприм, гидрохлортиазид и рифампицин. Прием препарата цизаприм несовместим с терапией флуконазолом, а лечение гидрохлортиазидом и рифампицином приводит к выраженному изменению фармакокинетики флуконазола [60].

У 56 амбулаторных больных (31 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 21 до 91 года (средний возраст – 62,7 года) в двух последовательных посевах мочи, выполненных с интервалом более 48 часов, выявлена грибковая ИМП. Из них у 26 (46,4%) наряду с грибковым возбудителем выявлен рост бактерий.

Распределение больных грибковой ИМП в зависимости от возраста представлено на Рисунке 3.

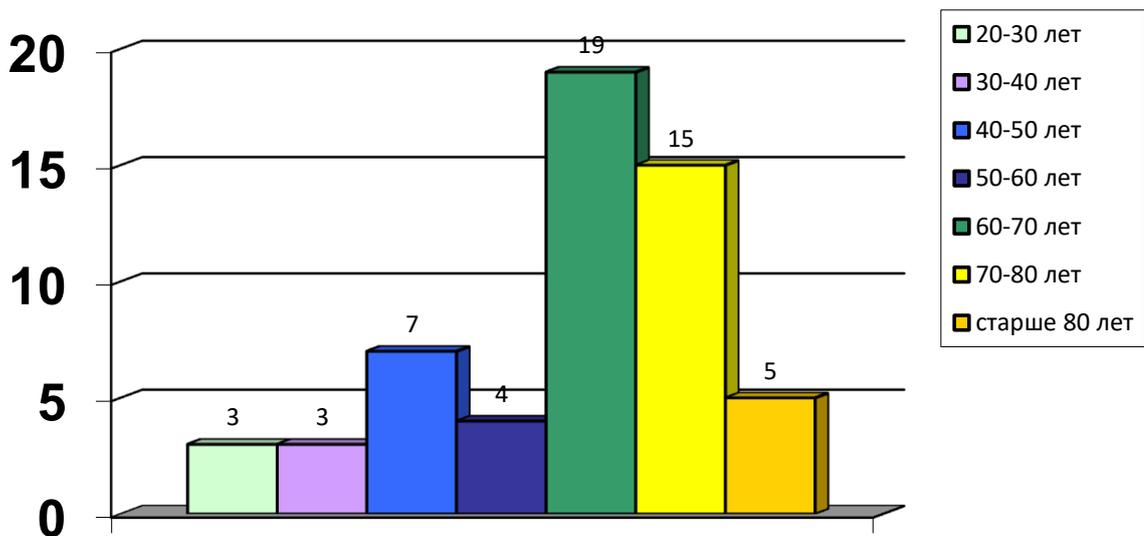


Рисунок 3 – Распределение больных грибковой ИМП по возрастным категориям

Наибольшее количество больных грибковой ИМП находилось в возрасте от 60 до 70 лет ($n = 19, 33,9\%$) и от 70 до 80 лет ($n = 15, 26,7\%$). В целом доля больных в возрасте от 60 до 80 лет составила $60,7\%$.

В ходе обследования были выявлены факторы риска грибковой ИМП у амбулаторных больных: предшествующая антибактериальная терапия у 43, инфравезикальная обструкция у 18, сахарный диабет второго типа у 14 и наличие мочевого дренажа у 12 больных. Согласно полученным результатам больные были разделены на 4 группы исследования: 1-я группа – после антибактериальной терапии, 2-я группа – с инфравезикальной обструкцией, 3-я группа – с сахарным диабетом второго типа и 4-я группа – с мочевым дренажом. У 21 ($37,5\%$) больного было выявлено два и у 5 ($8,9\%$) – три фактора риска развития грибковой ИМП, и эти пациенты были включены в две или три группы исследования одновременно.

Во втором этапе исследования приняло участие 53 больных (28 мужчин и 25 женщин) грибковой ИМП, у которых выявленный возбудитель был чувствителен к флуконазолу *in vitro*. Таким образом, частота выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных составила $94,6\%$.

Все обследованные больные принимали флуконазол в дозе 150 мг ежедневно. Больные со смешанной (грибковой и сопутствующей бактериальной) ИМП получали антибактериальную терапию с учетом данных антибиотикограммы.

2.2. Характеристика методов обследования

Для всесторонней оценки состояния больных грибковой ИМП, а также для выявления критериев включения/исключения, всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее в себя: выяснение жалоб, сбор общемедицинского анамнеза, общий осмотр, биохимический и клинический анализ крови, клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, а также всем мужчинам проводилось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

Жалобы и анамнез. При выяснении жалоб больного особое внимание

уделялось наличию выделений из мочеиспускательного канала или примеси крови в моче, жжению при мочеиспускании, болезненности в области промежности или в области лобкового сочленения и частоте мочеиспускания. Определялось наличие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, онкологических заболеваний системы крови и грибковой инфекции различной локализации. Кроме того, если больной получал антибактериальную терапию или лечение кортикостероидным или цитостатическим препаратами за последние два месяца, то уточнялось название, доза и длительность их приема.

Общий осмотр. При осмотре больного обращалось внимание на состояние кожных покровов аногенитальной области. Проводилась пальпация мочевого пузыря, а также всем мужчинам проводилось пальцевое ректальное исследование. При пальцевом ректальном исследовании простаты обращалось внимание на размер железы, симметричность долей, консистенцию, наличие очаговых изменений и болезненность при пальпации. Полученные результаты суммировали и относили в одну из категорий изменений простаты при пальцевом ректальном исследовании: без изменений, доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит, острый простатит, хронический простатит или рак простаты.

Ультразвуковое исследование. Для проведения всех ультразвуковых методов исследования использовался аппарат Aloka (Япония). Всем больным проводилось ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, а также всем мужчинам проводилось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы.

Лабораторные исследования. Лабораторные исследования проводились в клинической лаборатории ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова. Исследования включали в себя клинический и биохимический анализ крови, а также клинический анализ мочи. При оценке данных клинического анализа крови определялся уровень содержания лейкоцитов (норма $4-9 \times 10^9$ клеток в литре). При оценке биохимического анализа крови для определения функционального состояния почек оценивался уровень мочевины (норма до 8,0 ммоль/л), креатинина (норма 74–

110 мкмоль/л), для выявления метаболических нарушений оценивался уровень глюкозы (норма – до 6,0 ммоль/л) и гликированного гемоглобина крови (HbA1c) (норма 4,5–5,9%). В общем анализе мочи оценивалась кислотность, наличие лейкоцитов (норма для мужчин 0–3, для женщин – 0–6 в поле зрения), эритроцитов (норма 0–1 в поле зрения) и глюкозы.

Микробиологическое исследование мочи проводилось в лаборатории клинической микробиологии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова.

Существующие методики выявления грибов в моче значительно отличаются друг от друга и не повторяются [58; 65; 68; 84; 93; 140; 145]. При этом рекомендации IDSA и Российские рекомендации сходятся в том, что только посев образцов мочи может быть использован для выявления фунгурии [7; 109]. Питательные среды для проведения исследования также отличаются и включают в себя: Сабуро, CHROM, CLED, MacConkey, UriSelect и кровяной агар [12; 58; 65; 68; 84; 93; 140; 145]. Ряд исследователей используют последовательное культивирование на двух питательных средах с различной длительностью преинкубации и инкубации [58; 140]. Кроме того, несмотря на необходимость продолжения инкубации более 48 часов для выявления штаммов *Candida glabrata* ряд авторов ограничиваются 24–48 часами [12; 65; 145].

Отсутствие единой, стандартизированной методики выявления и идентификации грибов в моче определило необходимость предложить четкие практические рекомендации по ее проведению.

На начальном этапе исследования была использована методика Kopelman E. и соавт., согласно которой образцы мочи в объеме 0,01 мл засеивали на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °С. Чувствительность данной методики составляет 100 КОЕ/мл, что соответствует росту одной колонии [86]. Применение данной методики выявило ряд недостатков, наиболее важным из которых был незначительный рост колоний при инкубации в течение 24 часов, что затрудняло определение титра грибковой инфекции и её дальнейшую идентификацию. Кроме того, чувствительность микологического исследования при посевном объёме 0,01 мл, была недостаточной

для точного определения титра грибковых патогенов в образцах мочи. Для улучшения условий обнаружения грибковых патогенов методика, предложенная Kopeman E. и соавт., была модифицирована, увеличением посевного объема и времени инкубации. При выделении чистой культуры образцы мочи в объеме 0,1 мл засеивали на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубировали в течение 24 часов при 37 °С, а затем в течение 72 часов при 30 °С.

Диагностическим титром грибкового возбудителя считался уровень больше 10^3 КОЕ/мл. Выбор диагностического титра был сделан на основании данных исследований, указывающих на то, что большинство случаев грибковой ПМП, сопровождающихся симптомами, возникают при выявлении грибов в моче менее 10^5 КОЕ/мл [67]. По мнению Kauffman титр грибковых возбудителей в моче не имеет значения для отличия бессимптомной колонизации от инфекции и существует вероятность ИМП и при титре – менее 10^4 КОЕ/мл. [84].

Для идентификации штаммов *Candida* использовалась тест-система Auxocolor (Bio Rad, США), изображенная на Рисунке 4.

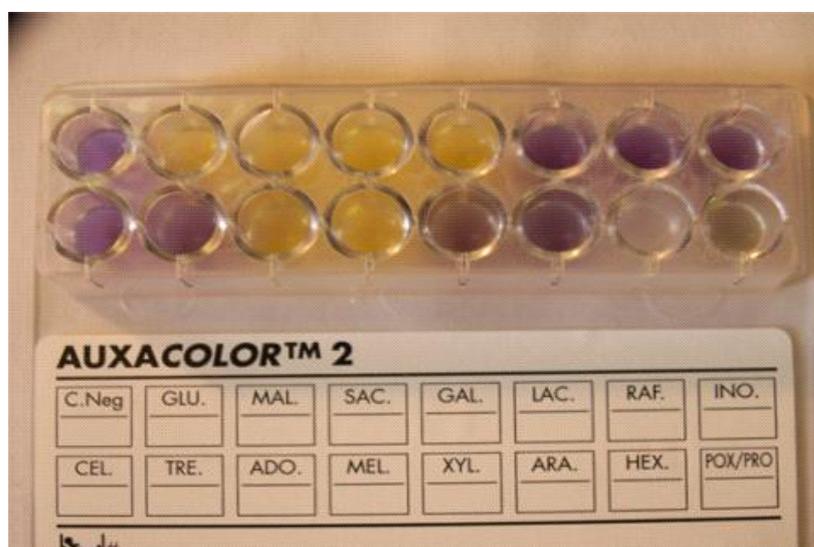


Рисунок 4 – Тест-система Auxocolor (Bio Rad, США)

Данная система позволяет определять видовую принадлежность 33 видов грибов, используя различную способность дрожжей и дрожжеподобных микроорганизмов в метаболизме сахаров. Видовая принадлежность определяется по цветовой индикации различных ферментов и продуктов обмена дрожжей.

Тест-система Fungitest (Bio Rad, США) использовалась для определения

чувствительности выделенных штаммов грибов к 6 противогрибковым препаратам: флуконазол, амфотерицин В, флуцитозин, миконазол, итраконазол и кетоконазол. В тест-системе Fungitest каждый антимикотик представлен двумя пограничными концентрациями (максимальной и минимальной), позволяющими дифференцировать микроорганизмы по степени их чувствительности на три категории: чувствительные, умеренно-устойчивые, устойчивые.

Бактериологическое исследование мочи выполнялось классическим методом: осуществляли посев на питательные среды с выделением чистой культуры и идентификацией штаммов при помощи полуавтоматического микробиологического анализатора Sceptor (Becton Dickinson, USA). Чувствительность выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом.

Методы исследования включали: специальные (микологические), статистические, клинические, описательный и системный анализ. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ). В связи с распределением ряда пациентов сразу в нескольких группах исследования межгрупповой сравнительный анализ не проводился.

Оценка показателей в номинативной шкале, оценивалась с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Динамика показателей в группах исследования проводилась с помощью оценки критерия Фридмана и критерия Вилкоксона. Графическое представление количественных показателей в группах исследования применялось для удобства визуализации.

Критерий достоверности различий был принят на уровне $p \leq 0,05$.

2.3. Характеристика методов лечения

При проведении исследования эффективности и безопасности флуконазола у амбулаторных больных с грибковой ИМП и различными факторами риска данного

заболевания применяли препарат флуконазол.

Флуконазол является азоловым антифунгальным препаратом, обладает длительным периодом полувыведения и высокой биодоступностью при приеме внутрь ($> 90\%$). Данный препарат обладает высокой избирательностью для изоферментов цитохрома P450 грибов, при этом флуконазол в меньшей степени угнетает этот фермент в организме человека. В сравнении с другими представителями азолов флуконазол значительно меньше влияет на окислительные процессы в гепатоцитах. Кроме того, флуконазол не обладает антиандрогенной активностью. До 80% препарата в неизменном виде выводится с мочой, а период полувыведения составляет до 30 часов. 11% флуконазола связывается с белками плазмы [20; 60]. Таким образом, при приеме флуконазола создаются высокие концентрации препарата в моче, что делает данный антимикотик препаратом выбора при лечении грибковой ИМП.

Все обследованные больные принимали флуконазол в дозе 150 мг. однократно, ежедневно, перорально вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Выбор дозы, кратности и длительности терапии соответствовал официальной рекомендации по лечению грибковой ИМП на период исследования [20]. Терапию считали эффективной при отсутствии роста колоний грибковых патогенов при микологическом исследовании мочи. Во всех других случаях терапию расценивали как неэффективную.

Резюме

Таким образом, в исследовании, наряду со стандартными методами комплексного обследования, была предложена и использована оригинальная методика лабораторной диагностики грибковой инфекции в моче. Модифицированная методика микологического исследования мочи позволяет выявить все виды штаммов грибов, в том числе с длительным сроком инкубации, повысить порог выявления грибов в моче и успешно проводить видовую идентификацию штаммов.

В ходе исследования изучалось влияние различных факторов риска развития грибковой ИМП. Также проведена микробиологическая оценка эффективности

флуконазола в лечении больных грибковой ИМП с различными предрасполагающими факторами возникновения заболевания.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В настоящей главе представлены данные обследования 56 больных грибковой ИМП.

Грибковой ИМП в исследовании считали рост колоний грибкового патогена в диагностическом титре при двукратном микологическом исследовании мочи у больных с симптомами ИМП. Повторное микологическое исследование мочи у больных с мочевыми дренажами проводилось после замены дренажа. Все случаи бессимптомной фунгурии у таких пациентов считались контаминацией и в исследование не включались.

У обследованных больных не было анамнестических данных об онкологических заболеваниях системы крови или приеме кортикостероидных или цитостатических препаратов. У всех больных грибковой ИМП при осмотре аногенитальной области кожные покровы были чистые, не было выявлено каких-либо воспалительных или других изменений. Пальпация мочевого пузыря и области почек была безболезненной у всех больных, включенных в исследование. При ультразвуковом исследовании почек у 73,6% больных не было выявлено структурных изменений.

По результатам проведенного исследования у 56 больных с грибковой ИМП наблюдались следующие клинические проявления заболевания: поллакиурия (более 8 раз в сутки) — у 28 (50,0%), болевые ощущения над лоном или в промежности — у 16 (28,6%), дизурия – у 12 (21,4%).

3.1. Результаты микологического исследования образцов мочи больных грибковой инфекцией мочевых путей

В результате микологического исследования 56 образцов средней порции мочи у 30 больных обнаружены представители *Candida non-albicans*: 11 – *Candida parapsilosis*, 4 – *Candida kefyr*, и по 3 *Candida lipolytica*, *Candida zeylanoides*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis* и *Candida tropicalis*. У 20 больных выявлена *Candida albicans*, а у 4 – *Trichosporon asahii*. Также обнаружено по одному штамму

Geotrichum candidum и *Cryptococcus unigutulatus*. Картины роста колоний *Candida zeylanoides*, *Candida parapsilosis*, *Geotrichum candidum* и *Candida albicans* представлены на Рисунках 5–8.



Рисунок 5 – Рост *Candida zeylanoides* в моче у больной П., 68 лет, после антибактериальной терапии обострения хронического цистита



Рисунок 6 – Рост *Candida parapsilosis* в моче у больного Г., 90 лет, с хроническим циститом и уретральным катетером



Рисунок 7 – Рост *Geotrichum candidum* в моче у больного Ч., 69 лет, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сахарным диабетом второго типа



Рисунок 8 – Рост *Candida albicans* в моче у больного З., 68 лет, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сахарным диабетом второго типа после антибактериальной терапии

Этиологическую структуру грибковой ИМП у исследованных больных демонстрирует Рисунок 9.

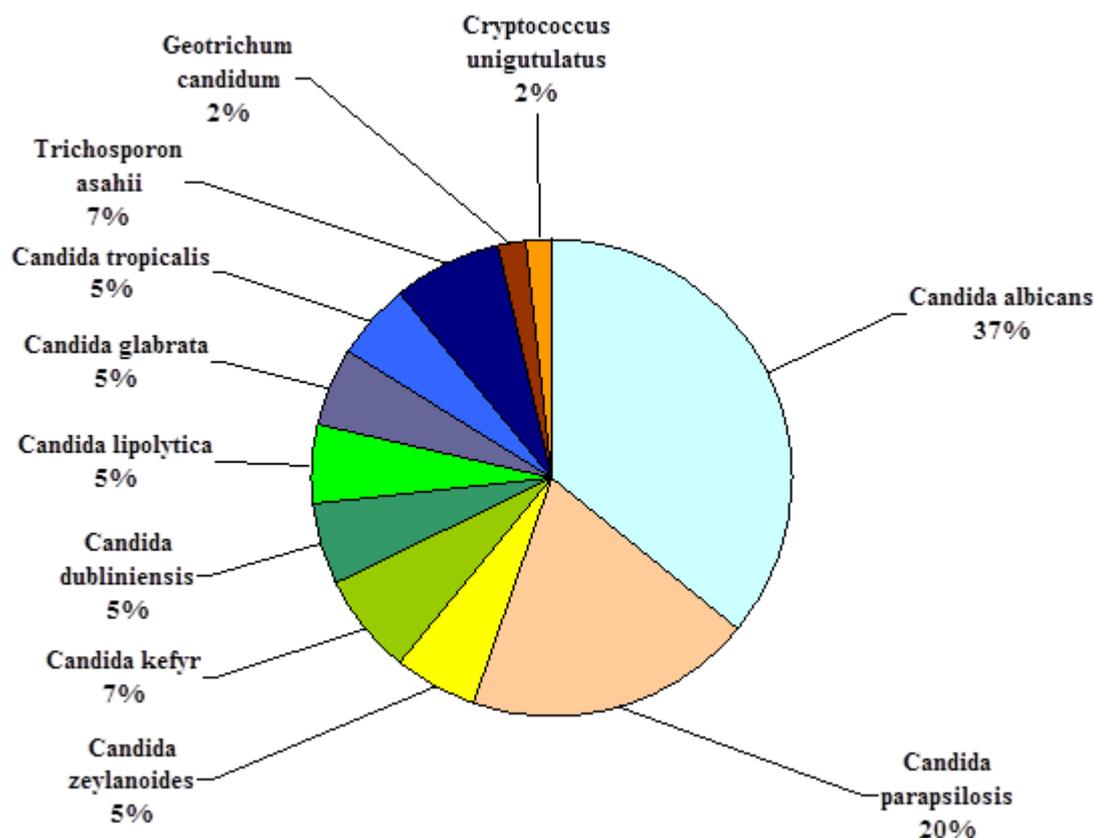


Рисунок 9 – Этиологическая структура грибковой ИМП у амбулаторных больных

У 53 больных, включенных в исследование, грибковые возбудители были чувствительны к флуконазолу. Были выявлены штаммы *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* и *Trichosporon asahii*, которые оказались устойчивы к флуконазолу *in vitro* и эти трое больных с грибковой ИМП во втором этапе исследования не участвовали. Чувствительность возбудителей грибковой ИМП к противогрибковым препаратам представлена в Таблице 4.

Несмотря на увеличение частоты выявления грибковых патогенов, отличных от *Candida albicans*, большинство возбудителей грибковой ИМП обладают чувствительностью к основным противогрибковым препаратам.

Таким образом, в этиологической структуре грибковой ИМП доля *Candida albicans* составила 37%. Аналогичные исследования, проведенные в последующие годы, определили сохранение ведущей роли *Candida albicans* у амбулаторных пациентов с ИМП [64]. 94,6% штаммов возбудителей грибковой ИМП в настоящем исследовании оказались чувствительны к флуконазолу.

Таблица 4 – Чувствительность возбудителей грибковой ИМП у амбулаторных больных к противогрибковым препаратам

Возбудитель	Количество штаммов	Чувствительные / умеренно-устойчивые					
		AB	FC	Flu	Itr	Ket	Mcz
<i>Candida albicans</i>	20	19/1	20	20	19/1	20	18/2
<i>Candida parapsilosis</i>	11	11	11	10	9/2	10/1	6/5
<i>Candida Kefyr</i>	4	4	4	4	4	4	4
<i>Candida zeylanoides</i>	3	3	3	2/1	3	2/1	2/1
<i>Candida dubliniensis</i>	3	3	3	3	3	3	3
<i>Candida tropicalis</i>	3	3	3	2/1	2	2/1	2/1
<i>Candida glabrata</i>	3	3	3	2	2/1	3	2/1
<i>Candida lipolytica</i>	3	3	2/1	3	3	3	2
<i>Trichosporon asahii</i>	4	2	½	3	1/2	½	1/3
<i>Geotrichum candidum</i>	1	1	1	1	1	1	1
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	1	1	1	1	1	1	1
Всего	56	53/1	52/3	51/2	48/6	50/5	42/12

Примечание – AB – амфотерицин В; FC – флуцитозин; Flu – флуконазол; Itr – итраконазол; Ket – кетоконазол; Mcz – миконазол

3.2. Результаты обследования больных грибковой ИМП в группах исследования

В ходе обследования больных были выявлены факторы риска грибковой ИМП: предшествующая антибактериальная терапия у 43, инфравезикальная обструкция у 18, сахарный диабет второго типа у 14 и наличие мочевого дренажа у 12 больных.

Согласно полученным результатам больные были разделены на 4 группы исследования. У 21 (37,5%) больного было выявлено два и у 5 (8,9%) – три фактора риска развития грибковой ИМП, и эти пациенты были включены в две или три группы исследования одновременно.

Результаты обследования больных в группах исследования представлены в Таблице 5. Анализ результатов обследования пациентов с грибковой ИМП в группах исследования представлен в Таблицах 6–8.

Таблица 5 – Характеристика больных грибковой ИМП в группах исследования

Результаты обследования	1-я группа. Антибактериальная терапия, n = 43	2-я группа. Инфравезикальная обструкция, n = 18	3-я группа. Сахарный диабет 2-го типа, n = 14	4-я группа. Мочевой дренаж, n = 12
Количество мужчин / количество женщин	22/21	18/–	5/9	12/–
Средний возраст мужчин / средний возраст женщин (годы)	63,4/59,6	64,8/–	68,8/70,5	64,6/–
Микологическое исследование мочи:				
Candida albicans (%)	16 (37,2%)	3 (16,6%)	5 (35,7%)	4 (33,3%)
Candida non-albicans (%)	21 (48,8%)	12 (66,6%)	7 (50,0%)	6 (50,0%)
Non-Candida (%)	6 (13,9%)	3 (16,6%)	2 (14,2%)	2 (16,6%)
Сопутствующая бактериурия (%)	20 (46,5%)	7 (38,8%)	6 (42,8%)	8 (66,6%)
Лейкоцитоз (%) (норма 4–9×10 ⁹ клеток/л)	9 (20,9%)	2 (11,7%)	2 (14,2%)	2 (16,6%)
Гипергликемия (%) (> 6,0 ммоль/л)	14 (32,5%)	7 (38,8%)	10 (71,4%)	4 (33,3%)
Щелочная реакция мочи (%) (pH > 6,0)	5 (11,6%)	1 (5,5%)	1 (7,14%)	3 (25,0%)
Лейкоцитурия (%) (норма: мужчины 0–3 в п/зр; женщины 0–6 в п/зр)	27 (62,7%)	12 (66,6%)	5 (35,7%)	11 (91,6%)
Утолщение стенки мочевого пузыря при УЗИ (%) (> 4 мм)	19 (44,1%)	6 (33,3%)	3 (21,4%)	4 (33,3%)
Остаточная моча при УЗИ (%)	8 (18,6%)	10 (55,5%)	2 (14,2%)	–
Конкремент мочевого пузыря (%)	7 (16,3%)	10 (55,5%)	1 (7,1%)	2 (16,6%)
Мочевина крови выше 8,0 ммоль/л	5 (11,6%)	2 (11,0%)	1 (7,1%)	2 (16,6%)
Креатинин выше 110 мкмоль/л	5 (11,6%)	1 (11,0%)	1 (7,1%)	2 (16,6%)
УЗИ почек. Структурные изменения	11 (25,5%)	5 (27,7%)	2 (14,2%)	1 (8,3%)

Таблица 6 – Анализ результатов обследования в исследуемых группах пациентов с грибковой ИМП

Результаты осмотра и обследования	Группа 1. Антибактериальная терапия		Группа 2. Инфравезикальная обструкция		Группа 3. Сахарный диабет второго типа		Группа 4. Мочевой дренаж	
	среднее	стд. откл.	среднее	стд. откл.	среднее	стд. откл.	среднее	стд. откл.
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
Масса	84,05	13,46	91,61	12,61	86,00	10,49	88,17	16,01
Возраст	61,56	16,82	64,83	11,15	69,93	12,16	64,67	16,80
Титр гриба (10×3)	259,78	810,79	273,08	415,95	995,25	1750,56	440,66	1436,31
Гемоглобин крови	120,02	12,27	127,50	13,02	119,93	17,93	114,00	16,13

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоциты крови	7,36	1,82	6,98	1,38	7,41	1,57	7,50	2,07
Тромбоциты крови	231,26	58,04	226,50	64,96	220,36	55,03	243,00	68,85
СОЭ	16,56	10,09	13,61	6,87	20,64	11,38	17,58	12,75
Общ. Белок	69,09	8,18	70,67	7,24	67,86	11,19	69,33	10,97
Креатинин	92,81	21,87	97,83	26,75	96,79	25,86	90,25	29,36
Мочевина	6,34	2,26	6,45	1,46	6,51	3,18	6,82	3,45
Глюкоза	6,03	2,47	6,54	3,33	7,89	3,37	5,98	1,90
НbA1c	6,19	0,40	6,19	0,34	6,17	0,35	6,35	0,41
Билирубин	18,97	16,67	16,10	6,14	16,43	6,91	20,40	8,60
АЛТ	24,21	9,75	23,00	9,71	26,36	7,86	29,92	10,91
АСТ	26,35	9,88	26,50	9,38	28,36	8,55	31,25	11,10
Холестерин	5,57	1,25	6,03	1,38	6,36	1,07	6,14	0,87
Триглицериды	0,85	0,34	0,96	0,22	0,98	0,31	0,90	0,45
pH мочи	6,30	1,02	5,89	0,83	6,46	1,10	6,48	1,11
Лейкоцитурия в п. зр	23,44	37,29	30,28	40,18	13,86	25,85	26,83	35,46
Эритроцитурия в п. зр	16,37	32,76	15,56	32,86	8,64	26,34	5,00	14,23
Объем простаты	62,18	48,74	53,61	46,41	64,00	28,24	55,25	42,28
Толщина стенки м.п.	5,86	2,39	5,44	2,57	4,86	1,70	5,25	2,09
Объем ост. Мочи (мл)	15,24	43,74	68,67	117,17	5,71	15,05	0	0
ЧСС	78,86	17,02	81,56	15,12	75,86	15,58	85,08	18,94

Таблица 7 – Анализ этиологической структуры грибковой ИМП в группах исследования

Показатели		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Пол	Ж	21	48,8	0	0,0	9	64,3	0	0,0
	М	22	51,2	18	100,0	5	35,7	12	100,0
Штамм гриба	<i>C.glabrata</i>	2	4,7	1	5,6	2	14,3	1	8,3
	<i>C.kefyr</i>	2	4,7	2	11,1	0	0,0	0	0,0
Штамм гриба	<i>C.tropicalis</i>	1	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	<i>C.zeylanoides</i>	3	7,0	0	0,0	1	7,1	0	0,0
	<i>C.albicans</i>	16	37,2	3	16,7	5	35,7	3	25,0
	<i>C.dublinsiensis</i>	1	2,3	2	11,1	1	7,1	0	0,0
	<i>C.kefyr</i>	0	0,0	0	0,0	1	7,1	0	0,0

Продолжение таблицы 7

Показатели		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Штамм гриба	<i>C.lipolytica</i>	1	2,3	2	11,1	1	7,1	0	0,0
	<i>C.parapsilosis</i>	9	20,9	5	27,8	1	7,1	5	41,7
	<i>C.tropicalis</i>	2	4,7	0	0,0	0	0,0	1	8,3
	<i>Cr. unigutulatus</i>	1	2,3	0	0,0	0	0,0	1	8,3
	<i>Geotrihum caudidum</i>	1	2,3	1	5,6	1	7,1	0	0,0
	<i>T.asahii</i>	4	9,3	2	11,1	1	7,1	1	8,3
Чувствительность к флуконазолу	0	3	7,0	1	5,6	0	0,0	2	16,7
	1	40	93,0	17	94,4	14	100,0	10	83,3
	1	6	14,0	4	22,2	1	7,1	0	0,0

Таблица 8 – Анализ факторов риска грибковой ИМП в группах исследования

Показатели		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Антибактериальная терапия	нет	0	0,0	8	44,4	5	35,7	0	0,0
	да	42	100	10	55,6	9	64,3	11	91,6
Инфравезикальная обструкция	нет	33	76,7	0	0,0	11	78,6	11	91,7
	да	10	23,3	18	100,0	3	21,4	1	8,3
	1	6	14,0	2	11,1	6	42,9	1	8,3
Сахарный диабет	нет	34	79,1	15	83,3	0	0,0	10	83,3
	да	9	20,9	3	16,7	14	100,0	2	16,7
Мочевой дренаж	нет	31	72,1	17	94,4	12	85,7	0	0,0
	катетер	10	23,3	1	5,6	2	14,3	10	83,3
	цистостома	2	4,7	0	0,0	0	0,0	2	16,7

В результате анализа было выявлено, что женщины достоверно чаще встречаются среди пациентов с сахарным диабетом – 64,3%. Мужчины одинаково часто встречаются в группах пациентов с инфравезикальной обструкцией – 100,0% и с мочевым дренажем – 100,0%.

В большинстве случаев грибковая ИМП развивалась после антибактериальной терапии. Уровень глюкозы оказался достоверно выше в группе пациентов с сахарным диабетом при этом у всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c) находился в интервале 6,5–6,9 г/дл. У пациентов с сахарным диабетом второго типа средний уровень глюкозы равен 7,89, у пациентов с антибактериальной терапией – 6,03, у пациентов инфравезикальной обструкцией – 6,54, у пациентов с мочевым дренажем – 5,98.

Средний уровень остаточной мочи в группе пациентов с инфравезикальной обструкцией составил 68,67. У пациентов с антибактериальной терапией средний объем остаточной мочи составил 15,24, у пациентов с сахарным диабетом – 5,71.

Глюкозурия выявлена у двух пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Структурные изменения почек и верхних мочевых путей по данным ультразвукового исследования были выявлены у 14 (25,0%) больных: простая киста почки – 5 (35,7%), конкремент почки – 3 (21,4%), односторонняя пиелокаликоектазия – 3 (21,4%), двусторонняя пиелокаликоектазия – 3 (21,4%), кисты обеих почек – 2 (14,2%), конкремент почки – 1 (7,1%), нефросклероз односторонний – 1 (7,1%). У 4 (28,5%) пациентов имело место сочетание структурных изменений почек.

Повышение уровня мочевины крови более 8,0 ммоль/л и креатинина выше 110 мкмоль/л было выявлено у 5 (8,9%) больных.

3.2.1. Результаты обследования больных 1-й группы – после антибактериальной терапии

У 43 (76,7%) больных (средний возраст 61,5 года) (22 мужчины и 21 женщина) грибковая ИМП выявлена в течение 2 месяцев после антибактериальной терапии. При этом у 55,8% больных наряду с предшествующей антибактериальной терапией имели место другие предрасполагающие факторы развития грибковой ИМП.

По результатам проведенного исследования у 43 больных с грибковой ИМП после антибактериальной терапии наблюдались следующие клинические проявления заболевания: поллакиурия (более 8 раз в сутки) — у 17 (39,5%), болевые ощущения над лоном или в промежности — у 13 (30,2%), дизурия – у 12 (27,9%) больных.

В результате микологического исследования 43 образцов средней порции мочи у больных грибковой ИМП после антибактериальной терапии обнаружено 21 представитель *Candida non-albicans*: 9 – *Candida parapsilosis*, по 3 *Candida tropicalis* и *Candida zeylanoides*, 2 *Candida kefyr*, 2 *Candida glabrata* и по 1 *Candida lipolytica*

и *Candida dubliniensis*. У 16 больных выявлена *Candida albicans*, а у 4 – *Trichosporon asahii*. Также обнаружено по одному штамму *Geotrichum candidum* и *Cryptococcus unigutulatus*.

У 21 больных грибковая ИМП возникла после приема фторхинолонов, у 10 – цефалоспоринов III поколения, у 3 – цефалоспоринов I поколения, у 4 – аминогликозидов, у 3 – препаратов пенициллинового ряда, у 1 – тетрациклинов и у 1 – макролидов. Значение различных групп антибактериальных препаратов в развитии грибковой ИМП показывает Рисунок 10.

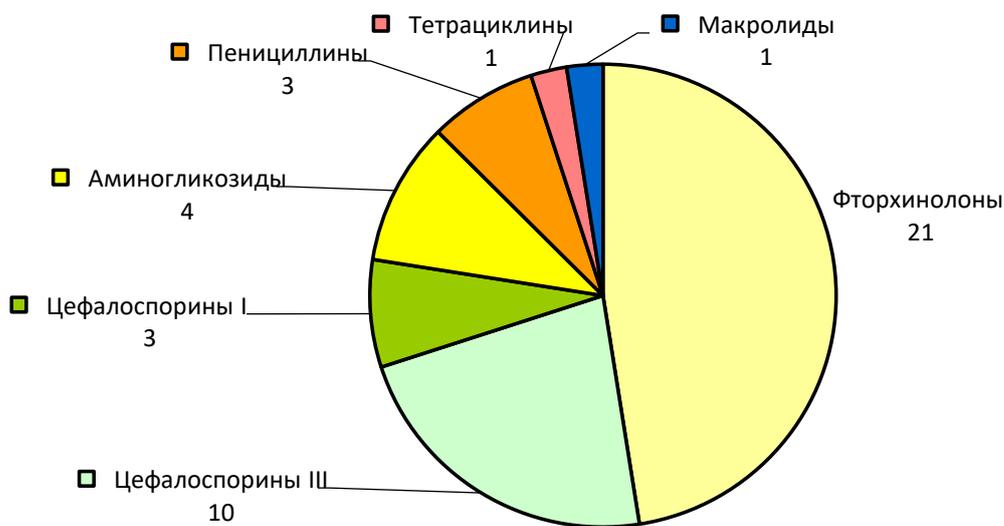


Рисунок 10 – Сравнительная частота приема антибактериальных препаратов, предшествующая развитию грибковой ИМП

Среди групп антибактериальных препаратов возникновение грибковой ИМП главным образом произошло после приема фторхинолонов.

3.2.2. Результаты обследования больных 2-й группы – с инфравезикальной обструкцией

У 18 (32,1%) (средний возраст 64,8 года) больных выявлены признаки инфравезикальной обструкции.

По результатам проведенного исследования у 18 мужчин с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП наблюдались следующие клинические проявления заболевания: поллакиурия (более 8 раз в сутки) — у 11

(61,1%), болевые ощущения над лоном или в промежности — у 3 (16,6%), дизурия – у 4 (22,2%).

В результате микологического исследования мочи у 18 мужчин с грибковой ИМП и инфравезикальной обструкцией обнаружено 12 представителей *Candida non-albicans*: 5 *Candida parapsilosis*, по 2 *Candida lipolytica*, *Candida kefir*, *Candida dubliniensis*, и 1 *Candida glabrata*. У 3 больных выявлена *Candida albicans*. Также обнаружено 2 штамма *Trichosporon asahii* и один *Geotrichum candidum*.

У 10 (55,5%) мужчин с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП обнаружена остаточная моча, у 6 (33,3%) – выявлено утолщение стенки мочевого пузыря, и у 10 (55,5%) – выявлен конкремент мочевого пузыря. У 10 мужчин с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП обнаружена остаточная моча: у 5 – до 50 мл, у 1 – 50–100 мл и у 4 – более 100 мл. Результаты ультразвукового исследования мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи у мужчин с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП представлены на Рисунке 11.



Рисунок 11 – Результаты ультразвукового исследования мочевого пузыря больных с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП

При ультразвуковом исследовании предстательной железы у 13 (72,2%) мужчин с инфравезикальной обструкцией и грибковой ИМП выявили доброкачественную гиперплазию простаты, у 3 (16,6%) – хронический простатит,

а также у одного мужчины – склероз шейки мочевого пузыря. У одного пациента инфравезикальная обструкция была вызвана гипертонусом поперечнополосатого сфинктера уретры вследствие травмы спинного мозга, что было подтверждено ранее проведенным комплексным уродинамическим исследованием.

Таким образом, инфравезикальная обструкция на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы является важным фактором риска возникновения грибковой ИМП у мужчин.

3.2.3. Результаты обследования больных 3-й группы – с сахарным диабетом

По результатам проведенного исследования сахарный диабет второго типа был подтвержден у 14 больных. У всех 14 больных с сахарным диабетом второго типа заболевание имело среднюю степень тяжести и уровень глюкозы крови натощак в среднем составил 7,2 ммоль/л., а уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c) составил 6,5–6,9 г/дл.

У всех 14 больных с сахарным диабетом второго типа данный диагноз был установлен ≥ 3 более лет назад (среднее – 6,2 года). Средний возраст больных данной группы составил 69,9 года и среди них преобладали женщины – 64,2 года.

У 14 больных сахарным диабетом второго типа и грибковой ИМП наблюдались следующие клинические проявления заболевания: поллакиурия (более 8 раз в сутки) – у 10 (71,4%), болевые ощущения над лоном или в промежности – у 3 (21,4%), дизурия – у 1 (7,1%) больного.

В результате микологического исследования 14 образцов средней порции мочи больных сахарным диабетом второго типа и грибковой ИМП обнаружено 7 представителей *Candida non-albicans*: 2 – *Candida glabrata* и по одному *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida zeylanoides* и *Candida lipolytica*. У 5 больных выявлена *Candida albicans*. Также обнаружено по одному штамму *Geotrichum candidum* и *Trichosporon asahii*.

3.2.4. Результаты обследования больных 4-й группы – с мочевым дренажом

У 12 (21,4%) больных (средний возраст 64,6 года) на момент выявления грибковой ИМП в мочевом пузыре был установлен дренаж (9 уретральных катетеров и 3 цистостомы).

По результатам проведенного исследования все 12 мужчин с грибковой ИМП и мочевым дренажом предъявляли жалобы на болевые ощущения над лоном или в промежности.

Микологическое исследование мочи осуществлялось в течение 48 часов после установки мочевого дренажа или после его замены. В результате микологического исследования 12 образцов средней порции мочи больных с мочевым дренажом и грибковой ИМП обнаружено 6 представителей *Candida non-albicans*: 4 *Candida parapsilosis* и по одному *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*. У 4 больных выявлена *Candida albicans*. Также обнаружено по одному штамму *Trichosporon asahii* и *Cryptococcus unigutulatus*.

3.3. Обсуждение результатов обследования больных в группах исследования

Частота выявления грибковой ИМП у амбулаторных больных составила 3,0%. Относительно невысокая частота данного заболевания обусловлена незначительной ролью факторов иммуносупрессии у амбулаторных больных: распространенных глубоких ожогов, хирургических вмешательств на органах брюшной полости в анамнезе, тяжелой травмы, декомпенсированного сахарного диабета и сопутствующей нейтропении [7; 128; 132]. С другой стороны, в конце 1990-х годов были опубликованы данные, согласно которым обнаружение грибковых патогенов в моче у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигало 31% и в большинстве случаев было связано с наличием мочевого дренажа [128]. При проведении данного исследования случаи кандидурии при повторном микологическом исследовании, выявленной у больных с мочевыми дренажами позднее 48 часов после замены дренажа, считали

колонизацией мочевых путей, в исследование не включали. Данное обстоятельство объясняет выявление грибковой ИМП у больных с мочевыми дренажами лишь у 18,8%. Таким образом, случаи кандидурии, связанные с колонизацией мочевых путей грибковыми возбудителями, очевидно, возникают чаще, что также объясняет различия в полученном результате в сравнении с данными аналогичных исследований.

По результатам исследований, проведенным в 90-е годы прошлого столетия, не менее половины случаев фунгурии обусловлены наличием в моче *Candida albicans* [21; 128]. По данным настоящего исследования, в этиологической структуре кандидурии отмечается снижение частоты выявления грибов *Candida albicans* (с 50% до 37%), а также увеличение числа редких представителей *Candida*. С другой стороны, тенденция уменьшения роли *Candida albicans* у амбулаторных пациентов с ИМП, в период с 2008 по 2017 гг. в аналогичном исследовании не прослеживается, доля *Candida albicans* составила 59%, при этом видовое соотношение возбудителей грибковой ИМП изменилось – выросла частота обнаружения *Candida glabrata* [21; 65].

В ходе обследования амбулаторных больных были выявлены факторы риска грибковой ИМП: предшествующая антибактериальная терапия – у 43, инфравезикальная обструкция – у 18, сахарный диабет второго типа – у 14 и наличие мочевого дренажа – у 12 больных.

Наиболее частым предрасполагающим фактором в развитии грибковой ИМП у амбулаторных больных стала перенесенная ранее антибактериальная терапия.

Известно, что выявление редких разновидностей *Candida*, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* характерно для стационарных больных с факторами риска осложненной ИМП: с сахарным диабетом, нейтропенией и наличием уретрального катетера [99; 116; 132; 142]. Штаммы, отличные от *Candida albicans*, при определенных условиях могут приобретать устойчивость к флуконазолу или, такие как *Candida krusei*, обладают ей изначально [7; 10; 61; 68; 93]. По результатам данного исследования штаммы, отличные от *Candida albicans* преобладали у амбулаторных больных с инфравезикальной обструкцией (70,5%).

Таким образом, инфравезикальная обструкция играет значительную роль в возникновении кандидоза мочевых путей, вызванного штаммами, отличными от *Candida albicans*, у амбулаторных пациентов. В связи с небольшим количеством больных в данной группе проведение дальнейших исследований у амбулаторных пациентов с грибковой ИМП, в будущем, поможет лучше изучить этиологическую структуру и динамику развития резистентности к флуконазолу штаммов *Candida*.

Резюме

Грибковая ИМП возникает у 3,0% амбулаторных больных. Клиническая картина грибковой ИМП неспецифична и наиболее распространенным проявлением заболевания является поллакиурия. У больных с мочевыми дренажами симптомы грибковой ИМП ограничиваются болевыми ощущениями над лоном или в промежности.

На долю грибов *Candida albicans* приходится 37% возбудителей грибковой ИМП. В ходе обследования амбулаторных больных были выявлены факторы риска грибковой ИМП: предшествующая антибактериальная терапия – у 43 (76,7%), инфравезикальная обструкция – у 18 (32,1%), сахарный диабет второго типа – у 14 (25,0%) и наличие мочевого дренажа – у 12 (21,4%) больных. По результатам настоящего исследования, 94,6% штаммов возбудителей грибковой ИМП оказались чувствительны к флуконазолу, что свидетельствует о целесообразности применения данного препарата для лечения грибковой ИМП у амбулаторных больных. Эффективность лечения грибковой ИМП у больных с различными предрасполагающими факторами будет рассмотрена в следующей главе.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В данной главе представлены результаты лечения 53 амбулаторных больных грибковой ИМП, а также проведена оценка эффективности флуконазола в лечении этой категории пациентов с различными факторами риска.

Всем больным грибковой ИМП был назначен флуконазол в дозе 150 мг. ежедневно, в течение 10 дней.

На 7-й день противогрибковой терапии проводилось микологическое исследование мочи, при сохранении фунгурии курс лечения продлевали до 14 дней, при этом посев мочи на грибковую микрофлору осуществляли на 10-й и 14-й дни. С целью оценки отдаленных результатов лечения, контрольное микологическое исследование мочи проводили через месяц после окончания противогрибковой терапии. Терапию считали эффективной при отсутствии роста колоний грибковых патогенов при микологическом исследовании мочи. Во всех других случаях терапию расценивали как неэффективную.

В результате терапии флуконазолом эрадикации возбудителя удалось добиться у 51 (96,2%) больных. Рост грибковых патогенов через месяц после лечения отсутствовал при посеве мочи у 46 (86,7%) исследованных больных.

Результаты лечения пациентов представлены в Таблице 9 и на Рисунке 12.

Таблица 9 – Динамика результатов микологического исследования в группах пациентов с грибковой ИМП на фоне лечения

Рост колоний грибов	Через 48 часов		На 7-е сутки		На 10-е сутки		На 14-е сутки		Через месяц		P-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Группа 1	43	100,0	7	16,3	2	4,7	2	4,7	6	14,0	0,007*
Группа 2	18	100,0	3	16,7	1	5,6	0	0,0	2	11,1	0,075*
Группа 3	14	100,0	7	50,0	3	21,4	2	14,3	6	42,9	0,017*
Группа 4	12	100,0	2	16,7	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0,155
<i>Примечание – * – достоверность различий при $p \leq 0,05$</i>											

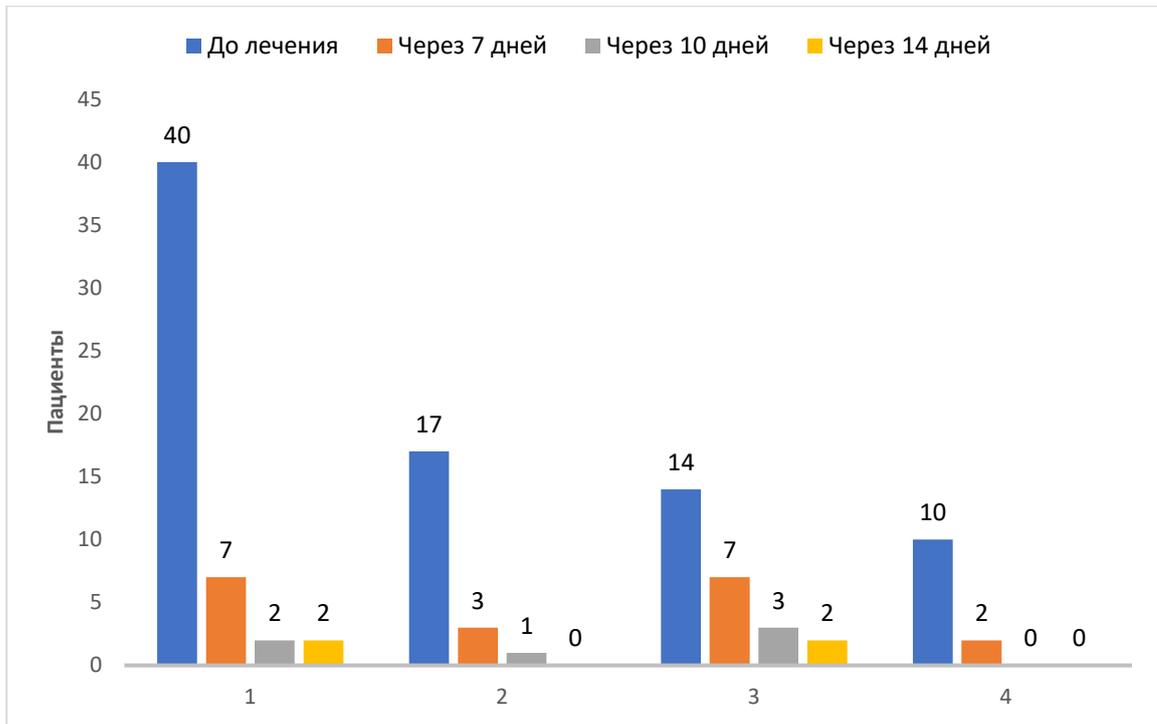


Рисунок 12 – Динамика фунгурии при лечении грибковой ИМП

4.1. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у больных, перенесших антибактериальную терапию

У 33 (82,5%) из 40 больных грибковой ИМП после антибактериальной терапии, курс лечения флуконазолом в течение 7 дней был эффективен, из них у 2 (6,0%) больных через месяц после окончания лечения выявлен рецидив инфекции. У 5 (12,5%) – терапия была эффективна на 10-е сутки приема флуконазола, из них у 2 (40,0%) больных через месяц после окончания лечения выявлен рецидив инфекции.

У 2 (5,0%) больных, несмотря на курс лечения в течение 14 дней, терапия оказалась неэффективна.

Эффективность флуконазола при лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных после антибактериальной терапии демонстрирует Таблица 10.

Полученные результаты эффективности через 7 дней лечения были значимыми при расчете критерия Вилкоксона $T_{ЭМП} = 1$, при $T_{КР} = 7$ ($p < 0,01$).

Таблица 10 – Динамика результатов микологического исследования мочи у амбулаторных больных с грибковой ИМП после антибактериальной терапии

Возбудитель	До лечения	7-е сутки терапии	10-е сутки терапии	14-е сутки терапии	Месяц после терапии
<i>Candida Albicans</i>	16	4	1	1	4
<i>Candida parapsilosis</i>	8	1	–	–	–
<i>Candida Kefyr</i>	2	–	–	–	–
<i>Candida zeylanoides</i>	3	1	–	–	1
<i>Candida dubliniensis</i>	1	–	–	–	–
<i>Candida tropicalis</i>	3	–	–	–	–
<i>Candida Glabrata</i>	1	1	1	1	1
<i>Candida lipolytica</i>	1	–	–	–	–
<i>Trichosporon asahii</i>	3	–	–	–	–
<i>Geotrichum candidum</i>	1	–	–	–	–
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	1	–	–	–	–
Всего	40	7	2	2	6

Таким образом, стойкого эффекта от противогрибковой терапии флуконазолом, у амбулаторных больных грибковой ИМП после антибактериальной терапии удалось достичь у 34 (85,0%) пациентов, из них у 33 (82,5%) после 7 дней лечения. У пациента с грибковой ИМП, вызванной *Candida glabrata*, терапия была неэффективна. Наиболее часто рецидив грибковой ИМП был связан с *Candida albicans*.

4.2. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с инфравезикальной обструкцией

У 14 (82,3%) из 17 больных грибковой ИМП на фоне инфравезикальной обструкции, курс лечения флуконазолом в течение 7 дней оказался эффективным. У 2 (11,7%) больных отмечен стойкий положительный эффект после 10 дней приема флуконазола. У 1 (5,8%) больного терапия была эффективна через 14 дней противогрибковой терапии, однако через месяц был выявлен рецидив заболевания.

Эффективность флуконазола при лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных с инфравезикальной обструкцией демонстрирует Таблица 11.

Таблица 11 – Динамика результатов микологического исследования мочи у амбулаторных больных грибковой ИМП и инфравезикальной обструкцией

Возбудитель	До лечения	7-е сутки терапии	10-е сутки терапии	14-е сутки терапии	Месяц после терапии
<i>Candida Albicans</i>	3	1	–	–	1
<i>Candida parapsilosis</i>	5	–	–	–	–
<i>Candida Kefyr</i>	2	–	–	–	–
<i>Candida zeylanoides</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida dubliniensis</i>	2	–	–	–	–
<i>Candida tropicalis</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida Glabrata</i>	1	1	1	–	1
<i>Candida lipolytica</i>	2	1	–	–	–
<i>Trichosporon asahii</i>	1	–	–	–	–
<i>Geotrichum candidum</i>	1	–	–	–	–
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	–	–	–	–	–
Всего	17	3	1	–	2

Полученные результаты эффективности через 7 дней лечения были неопределенными при расчете критерия Вилкоксона $T_{ЭМП} = 10$, при $T_{КР} = 7$ ($p < 0,01$).

Таким образом, стойкого эффекта от терапии флуконазолом у амбулаторных больных с грибковой ИМП и инфравезикальной обструкцией удалось достичь у 15 (88,2%) пациентов. У 1 пациента с грибковой ИМП, вызванной *Candida glabrata*, терапия в течение 14 дней была эффективна, однако через месяц после лечения возник рецидив заболевания.

4.3. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с сахарным диабетом

У 7 (50,0%) из 14 больных грибковой ИМП на фоне сахарного диабета второго типа курс лечения флуконазолом в течение 7 дней был эффективен. Из них у 2 (14,2%) больных через месяц после окончания лечения выявлен рецидив инфекции.

У 4 (28,5%) – терапия была эффективна на 10-е сутки приема флуконазола, из них у 2 (50,0%) больных через месяц после окончания лечения выявлен рецидив

инфекции. У 1 (7,1%) больного терапия была эффективна на 14-е сутки противогрибковой терапии, однако через месяц был выявлен рецидив заболевания. У 2 (14,2%) больных, несмотря на курс лечения в течение 14 дней, терапия оказалась неэффективна.

Эффективность флуконазола при лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных с сахарным диабетом второго типа демонстрирует Таблица 12.

Таблица 12 – Динамика результатов микологического исследования мочи у амбулаторных больных грибковой ИМП и сахарным диабетом второго типа

<i>Возбудитель</i>	<i>До лечения</i>	<i>7-е сутки терапии</i>	<i>10-е сутки терапии</i>	<i>14-е сутки терапии</i>	<i>Месяц после терапии</i>
<i>Candida Albicans</i>	5	3	1	1	3
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1	–	–	–
<i>Candida Kefyr</i>	1	–	–	–	–
<i>Candida zeylanoides</i>	1	1	–	–	1
<i>Candida dubliniensis</i>	1	–	–	–	–
<i>Candida tropicalis</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida Glabrata</i>	2	2	2	1	2
<i>Candida lipolytica</i>	1	–	–	–	–
<i>Trichosporon asahii</i>	1	–	–	–	–
<i>Geotrichum candidum</i>	1	–	–	–	–
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	–	–	–	–	–
Всего	14	7	3	2	6

Полученные результаты эффективности через 7 дней лечения были незначимыми при расчете критерия Вилкоксона $T_{ЭМП} = 15$, при $T_{КР} = 7$ ($p < 0,01$), однако при расчете через 10 дней результаты были значимыми – $T_{ЭМП} = 6$, при $T_{КР} = 7$ ($p < 0,01$).

Корреляционная связь между уровнем гликемии крови пациентов до лечения и титром грибов в моче после 7 дней лечения оказалась слабой ($r_{xy} = -0,18$).

Таким образом, терапия флуконазолом в течение 7 дней у амбулаторных больных с грибковой ИМП и сахарным диабетом второго типа оказалась эффективна у 7 (50,0%) пациентов. После 10 дней приема флуконазола терапия

была эффективна у 11 (78,5) % пациентов. Стойкого эффекта терапии в данной группе удалось достичь у 8 (57,1%) пациентов. У двух пациентов данной группы с грибковой ИМП, вызванной *Candida glabrata*, противогрибковая терапия была неэффективна.

4.4. Результаты лечения грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных с мочевым дренажом

У 8 (80,0%) из 10 больных грибковой ИМП и мочевым дренажом, курс лечения флуконазолом в течение 7 дней оказался эффективным, из них у 1 (14,2%) больного через месяц после окончания лечения выявлен рецидив инфекции. У 3 (30,0%) больных отмечен стойкий положительный эффект после 10 дней приема флуконазола.

Эффективность флуконазола при лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных с мочевым дренажом демонстрирует Таблица 13.

Таблица 13 – Динамика результатов микологического исследования мочи у амбулаторных больных грибковой ИМП и мочевым дренажом

Возбудитель	До лечения	7-е сутки терапии	10-е сутки терапии	14-е сутки терапии	Месяц после терапии
<i>Candida Albicans</i>	4	1	–	–	1
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1	–	–	–
<i>Candida Kefyr</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida zeylanoides</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida dubliniensis</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida tropicalis</i>	1	–	–	–	–
<i>Candida Glabrata</i>	–	–	–	–	–
<i>Candida lipolytica</i>	–	–	–	–	–
<i>Trichosporon asahii</i>	1	–	–	–	–
<i>Geotrichum candidum</i>	–	–	–	–	–
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	1	–	–	–	–
Всего	10	2	–	–	1

Полученные количественные результаты эффективности через 7 дней

лечения были незначимыми при расчете критерия Вилкоксона $T_{ЭМП} = 45$, при $T_{КР} = 7$ ($p < 0,01$) и требуют дальнейшего изучения с увеличением группы исследования.

Таким образом, стойкого эффекта от терапии флуконазолом у амбулаторных больных с грибковой ИМП и мочевым дренажом удалось достичь у 9 (90,0%) пациентов, из них у 8 (80,0%) через 7 дней лечения.

4.5. Безопасность и лекарственное взаимодействие флуконазола при лечении грибковой инфекции мочевых путей

В настоящее время, подробно изучены побочные эффекты и реакции непереносимости флуконазола, которые включают в себя изменения со стороны: нервной, пищеварительной, гепатобилиарной, иммунной, сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Также известны реакции на прием флуконазола со стороны кожных покровов, органов кроветворения, обмена веществ и опорно-двигательного аппарата. Кроме того, возможно развитие слабости, астении, повышенной утомляемости и вертиго [60].

Побочные эффекты со стороны нервной системы возникли у 5 пациентов: у 4 (7,5%) в виде головной боли и у 1 (1,9%) – головокружения. Во всех случаях эти явления непереносимости носили временный, умеренный характер и купировались самостоятельно в течение нескольких дней. Ни один пациент не сообщил о возникновении в период приема препарата – судорог, изменения вкуса, парестезии, бессонницы, сонливости или тремора.

Побочные эффекты со стороны пищеварительной системы возникли у 3 (5,6%) пациентов в виде тошноты и у 1 (1,9%) пациента – с однократной рвотой.

Пациентам было предложено прекратить прием препарата, однако в связи с отсутствием повторения данных нежелательных явлений в дальнейшем больные продолжили курс лечения. Ни один из пациентов не сообщил о диарее, боли в животе, диспепсии, метеоризме, сухости слизистой оболочке полости рта или запоре.

Побочных эффектов со стороны кожных покровов в виде сыпи, кожного зуда, крапивницы, повышенного потоотделения, лекарственной сыпи, эксфолиативных поражений кожи, отека лица или алопеции – не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Нежелательных явлений со стороны органов кроветворения и лимфатической системы в виде лейкопении у пациентов в исследовании не наблюдались. До начала курса лечения у 6 (11,3%) пациентов отмечался лейкоцитоз, однако концентрация лейкоцитов в общем анализе крови после лечения была нормальной во всех случаях. Явлений агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии не наблюдалось.

Побочных эффектов со стороны иммунной системы в виде анафилаксии не отмечено.

В период приема флуконазола ни у одного из пациентов с синусным ритмом сердца длительность интервала QT не превышала 0,44 секунды. У 2 пациентов до начала приема препарата флуконазол на ЭКГ было зафиксировано нарушение ритма в виде предсердной мерцательной аритмии. У обоих пациентов прием флуконазола в дозе 150 мг в сутки не привел к повышению тяжести мерцательной аритмии. Признаков желудочкового нарушения ритма у пациентов также отмечено не было.

Побочные эффекты со стороны обмена веществ в виде гипогликемии или повышения уровня холестерина и триглицеридов в период лечения в сравнении с исходными показателями до начала приема препарата отмечены не были.

Побочного эффекта со стороны опорно-двигательного аппарата в виде миалгии не отмечали.

На фоне приема флуконазола не регистрировали повышения температуры тела выше 37 °С. 34 пациента при выяснении жалоб указали на быструю утомляемость или общую слабость. На фоне приема флуконазола усиление данных симптомов отметили еще 5 пациентов.

Нежелательные реакции при приеме флуконазола у амбулаторных больных с грибковой ИМП представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Известные и возможные побочные эффекты при приеме флуконазола у амбулаторных больных с грибковой ИМП

<i>Нежелательная реакция (побочный эффект)</i>	<i>Частота реакции до начала приема флуконазола (количество пациентов)</i>	<i>Частота реакции в период приема флуконазола (количество пациентов)</i>
Астения	34	39
Головная боль	–	4
Головокружение	1	2
Тошнота, рвота	–	3
Лейкоцитоз (более $9,5 \times 10^9/\text{л}$)	6	2
Мерцательная аритмия	2	2
Гиперхолестеринемия (более 6 ммоль/л)	2	2

Лекарственные взаимодействия флуконазола в настоящее время изучены в отношении 1323 лекарственных форм [60]. Наиболее существенным считается взаимодействие с варфарином и другими антикоагулянтами, бензодиазепинами, пероральными препаратами сульфонилмочевины (хлорпирамид, глибенкалмид, глипизид и толбутамид), фенитоином, рифабутином, теофиллином, так как флуконазол приводит к повышению концентрации данных препаратов в плазме крови и усилению их эффекта [60].

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, не получали терапию антикоагулянтами, фенитоином, рифабутином и теофиллином. Пероральной терапии гипогликемическими препаратами придерживались 8 из 14 больных сахарным диабетом второго типа. Контроль гликемии в ходе лечения пациенты осуществляли самостоятельно и ни один из пациентов не отметил существенного снижения уровня глюкозы крови натощак в период приема флуконазола.

Выраженное усиление симпатомиметического эффекта происходит при одновременном приеме флуконазола с цизапримом, которое выражается в увеличении интервала QT, аритмии типа «пирует». Прием цизаприда несовместим с терапией флуконазолом [60]. Аналогичный эффект может возникать при одновременном приеме с терфенадином, однако данная реакция возникает при дозе флуконазола 400 мг/сут. и выше.

Участники исследования были информированы о несовместимости приема цизаприма и флуконазола и необходимость приема данного препарата была критерием исключения из исследования.

Известно, что при применении рифампицина повышается время полувыведения флуконазола, а постоянный прием гидрохлортиазида приводит к повышению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Среди 56 пациентов с выявленной грибковой ИМП никто не получал постоянную терапию гидрохлортиазидом или рифампицином.

Флуконазол оказывает влияние на фармакокинетику зидавудина и цитостатиков. Так как в исследовании не участвовали ВИЧ инфицированные пациенты и больные после трансплантации органов, оценка взаимодействия флуконазола с данными препаратами не проводилась.

Таким образом, ни у одного из 53 пациентов, получавших препарат флуконазол, курс лечения не был прерван в связи с развитием побочного эффекта или нежелательной реакции. При применении флуконазола для лечения грибковой ИМП побочные эффекты в виде астении, головной боли, головокружения, тошноты и рвоты возникли у 5 (9,4%) пациентов. Однако данные эффекты были кратковременными и не привели к необходимости отмены приема флуконазола. Изменения показателей ЭКГ или концентрации глюкозы крови натошак выявлено не было. Совместный прием гипогликемических препаратов и флуконазола не привел к необходимости коррекции терапии сахарного диабета второго типа или явлениям гипогликемии. Прием флуконазола в дозе 150 мг в сутки показал хорошую переносимость и высокую безопасность у пациентов с грибковой ИМП.

4.6. Обсуждение результатов лечения больных грибковой инфекцией мочевых путей

Все больные грибковой ИМП получали терапию флуконазолом в дозе 150 мг в сутки. Эффективность лечения в первой, второй и четвертой группах исследования была высокой после 7 дней терапии. У амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета второго типа эффективность применения

флуконазола в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней составила 94,9%. У пациентов с сахарным диабетом второго типа после 7 дней терапии эффективность составила 50,0%, что определяет необходимость продолжения терапии у пациентов данной группы не менее 10 дней. Данное обстоятельство можно объяснить, тем, что изученные нами факторы риска грибковой ИМП (антибактериальная терапия, нарушение пассажа мочи, наличие мочевого дренажа) не приводят к иммуносупрессии. В большей степени эти предрасполагающие факторы способствуют усилению колонизации грибами мочевых путей, что при сочетании 2 и более из них приводит к грибковой ИМП. При этом у больных сахарным диабетом второго типа явления иммуносупрессии возможно обусловлены снижением фагоцитарной способности нейтрофилов при дефиците инсулина, а усиление колонизации грибами *Candida* проявляется повышенной концентрацией глюкозы в моче [21; 68; 96; 128; 140].

Терапия флуконазолом во всех группах исследования оказалась безопасной. Лишь у 5 (9,4%) пациентов на фоне лечения возникли нежелательные реакции, которые в свою очередь были кратковременными и не привели к необходимости отмены препарата.

Далее представлены клинические случаи амбулаторных пациентов, демонстрирующие сочетание нескольких предрасполагающих факторов возникновения грибковой ИМП.

Клинический случай № 1

Больной 3. 68 лет, обратился с жалобами на боли в промежности и дискомфорт при мочеиспускании. Из анамнеза известно, что больной страдает сахарным диабетом второго типа более 10 лет. В связи с подозрением на обострение хронического простатита больной принимал офлоксацин в дозе 400 мг в сутки в течение 10 дней. При микробиологическом исследовании мочи у больного выявлен штамм *Candida albicans* в титре $3,6 \times 10^3$ КОЕ/мл. По результатам ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря и предстательной железы, а также при пальцевом ректальном исследовании были выявлены признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического

простатита, а воспалительного процесса в верхних мочевых путях не отмечено. Объем предстательной железы составил 95 см³, остаточной мочи – 30 мл. Уровень глюкозы крови составил 13,6 ммоль/л. Показатели клинического анализа мочи были в пределах физиологических значений, однако выявлена глюкозурия. Больному был назначен флуконазол в дозе 150 мг. в сутки в течение 10 дней. Кроме того, больной был консультирован эндокринологом с целью коррекции терапии сахарного диабета. После окончания терапии флуконазолом и через месяц после лечения больной жалоб не предъявлял и при микробиологическом исследовании мочи роста микрофлоры выявлено не было.

Клинический случай № 2

Больной Ч. 68 лет, обратился с жалобами на учащенное мочеиспускание до 12 раз в сутки. Из анамнеза стало известно, что в течение последних 2 лет больной наблюдается урологом по месту жительства с диагнозом – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В связи с подозрением на обострение хронического простатита больной принимал ципрофлоксацин в дозе 1000 мг. в сутки в течение 10 дней. При микробиологическом исследовании мочи у больного выявлен штамм *Candida parapsilosis* в титре > 10⁶ КОЕ/мл. По результатам ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря и предстательной железы, а также при пальцевом ректальном исследовании – доброкачественная гиперплазия предстательной железы и хронический простатит, признаков воспалительного процесса в верхних мочевых путях выявлено не было. Объем предстательной железы составил 54 см³, остаточной мочи 30 мл. Уровень глюкозы крови составил 6,1 ммоль/л. Показатели клинического анализа мочи были в пределах физиологических значений. Больному был назначен флуконазол в дозе 150 мг. в сутки в течение 14 дней. После окончания терапии флуконазолом и через месяц, больной жалоб не предъявлял, и при микробиологическом исследовании мочи роста микрофлоры выявлено не было.

Резюме

Клиническая эффективность и безопасность флуконазола при лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных в значительной степени зависит от

наличия факторов риска осложненной ИМП. Коррекция факторов риска развития ИМП: сахарного диабета, инфравезикальной обструкции и удаление или замена дренажа в мочевых путях – играют важную роль в улучшении результатов лечения грибковой ИМП. У амбулаторных больных грибковой ИМП, терапия флуконазолом является высокоэффективной в дозе 150 мг. в сутки в течение 7 дней, при этом для пациентов с сахарным диабетом второго типа целесообразно проводить терапию в течение не менее 10 дней. При приеме флуконазола не отмечено возникновения нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к проблеме грибковой инфекции связан, прежде всего, с недостаточным изучением данной формы заболевания у амбулаторных больных. При этом исследования грибковой инфекции у иммунокомпрометированных больных ведутся достаточно широко [4; 10; 21; 28; 42; 58; 65; 67; 68; 77; 82; 85; 93; 99; 105; 111; 114; 117; 140; 142]. Результаты исследований по проблеме грибковых инфекций различной локализации свидетельствуют о том, что частота данных заболеваний, за последние десятилетия, выросла в 2 и более раз [46; 53; 58; 65; 68; 80; 93; 111; 132]. У больных в многопрофильных стационарах в 10,6% посевов мочи выявляют рост грибковых патогенов [65]. Каждый третий случай инфекции мочевых путей у больных блоков реанимации и интенсивной терапии хирургических отделений в США вызван грибковым патогеном. При этом наиболее частой формой заболевания является инфекция мочевых путей у больных с постоянным мочевым дренажом в мочевом пузыре [34]. К основным факторам риска грибковой инфекции относят: нейтропению, иммуносупрессию, перенесенное хирургическое вмешательство, пожилой возраст, сахарный диабет, наличие внутривенных катетеров, применение антибиотиков широкого спектра действия, наличие дренажей в мочевых путях, анатомическую или функциональную обструкцию мочевых путей [5; 10; 68; 79; 80; 82; 85; 88; 106; 110; 118; 119; 121; 127; 129; 140]. Одной из задач настоящего исследования стало определение роли грибковых патогенов в этиологической структуре грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных.

В ходе набора больных в исследование, 1842 амбулаторным пациентам выполнено микробиологическое исследование мочи на грибковую флору, из которых у 56 больных (3,0%) (31 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 21 до 91 года (средний возраст – 62,7 года) подтверждена грибковая ИМП.

В начале данной работы при выполнении микологического исследования образцов мочи по методике, предложенной Kopelman E. и соавт., был выявлен недостаточный рост колоний на рекомендуемых питательных средах, что потребовало модификации методики в виде увеличения посевного объема и

времени инкубации [86]. Усовершенствование методики позволило с большой точностью определять титр грибковых возбудителей и проводить их дальнейшую идентификацию с помощью тест-системы *Auxocolor* (Bio Rad, США). Благодаря модифицированной методике микологического исследования мочи при проведении данной работы, кроме штаммов *Candida*, были обнаружены редкие грибковые патогены *Cryptococcus unigutulatus*, *Trichosporon asahii* и *Geotrichum candidum*.

У амбулаторных больных среди факторов риска наиболее значимыми в развитии грибковой ИМП оказались: предшествующая антибактериальная терапия, инфравезикальная обструкция, сахарный диабет второго типа и наличие дренажа в мочевых путях. В 46,4% случаев возникновению грибковой ИМП способствовали два и более предрасполагающих факторов.

Известно, что наибольшее значение в возникновении грибковой инфекции играет нейтропения и иммуносупрессия [34; 124]. Преимущественное отсутствие нарушений иммунного статуса в виде нейтропении или под влиянием иммуносупрессоров объясняет низкую частоту грибковой ИМП у амбулаторных пациентов (3,0%) в сравнении со стационарными больными (10,63%) и – блоков реанимации и интенсивной терапии (27,8%) [21; 34; 65].

По результатам проведенного исследования, штамм *Candida albicans* выявлен в образцах средней порции мочи 37% амбулаторных больных. Важно, отметить, что при сравнении полученных результатов с данными исследований грибковой инфекции мочевых путей, проведенных в период с 1995 по 2000 гг., отмечено существенное различие в частоте выявления *Candida albicans*. В различных источниках того периода, частота выявления *Candida albicans* превышает 50% [82; 85; 110; 128]. Полученный результат отражает тенденцию уменьшения роли данного возбудителя в структуре ИМП, что связано с развитием селекции и колонизации грибами отличными от *Candida albicans* слизистых оболочек мочевых путей. Аналогичные исследования, проведенные в последующие годы, определили сохранение ведущей роли *Candida albicans* у амбулаторных пациентов с ИМП, однако вторым по частоте возбудителем стал

Candida glabrata [57; 72; 65]. Данное обстоятельство имеет важное практическое значение так как, *Candida albicans* обладает природной чувствительностью к флуконазолу – препарату выбора в лечении грибковой ИМП. Другие представители рода *Candida* либо могут приобретать устойчивость к флуконазолу, либо обладают промежуточной чувствительностью или полной резистентностью к данному препарату [7; 10; 41; 42; 61; 68; 72; 93; 142]. Несмотря на выявленные изменения в этиологической структуре грибковой ИМП, у большинства больных 94,6% грибковые возбудители были чувствительны к флуконазолу *in vitro*.

Специфических симптомов грибковой ИМП в настоящее время не определено [84; 98]. В большинстве случаев грибковой ИМП симптомы заболевания выражены слабо, что во многом объясняется условно-патогенным характером грибковых возбудителей. По данным настоящего исследования грибковая ИМП и у мужчин, и у женщин в большинстве случаев проявлялась поллакиурией. При этом по данным ультразвукового исследования у большинства обследованных мужчин выявлена доброкачественная гиперплазия простаты (60,7%) и признаки инфравезикальной обструкции (82,2%). У женщин ультразвуковые признаки хронического цистита в виде утолщения стенки мочевого пузыря встречались значительно реже (36,6%). Таким образом, клинические проявления в виде поллакиурии могли быть обусловлены не грибковой ИМП, а другим заболеванием. Однако при проведении исследования у 16 (28,6%) из обследованных больных не было выявлено сопутствующих заболеваний или состояний способных вызвать симптомы ИМП и у 11 (68,7%) пациентов данной группы грибковая ИМП проявлялась поллакиурией. Полученные данные позволяют считать поллакиурию наиболее характерным симптомом грибковой ИМП у амбулаторных пациентов. Изучение лабораторных показателей мочи больных грибковой ИМП свидетельствует о низкой диагностической ценности лейкоцитурии, эритроцитурии и уровня рН мочи при выявлении данного заболевания.

У 46,4% всех амбулаторных больных грибковой ИМП при микробиологическом исследовании мочи, наряду с грибковыми штаммами, были

обнаружены бактериальные возбудители ИМП в диагностическом титре. При этом в этиологической структуре преобладали грамотрицательные штаммы (76,9%).

Чувствительность выделенных штаммов грибов определялась с помощью тест-системы Fungitest (Bio Rad, США). У 3 больных грибковой ИМП возбудители были устойчивы к флуконазолу *in vitro* и в исследовании эффективности лечения данным препаратом не участвовали. Согласно практическим рекомендациям Общества инфекционных болезней США (IDSA) по лечению кандидоза мочевых путей, опубликованным в 2016 году, терапия флуконазолом при грибковой ИМП должна продолжаться в течение 14 дней [109]. Российские национальные рекомендации по лечению инвазивных микозов в блоках интенсивной терапии, опубликованные в 2015 году, определяют терапию флуконазолом при грибковой инфекции мочевых путей в течение 7–14 дней в дозе 3 мг/кг/сут. [7]. Для определения оптимальной длительности курса лечения флуконазолом у амбулаторных больных, всем больным грибковой ИМП был назначен флуконазол в дозе 150 мг. ежедневно, в течение 10 дней. На 7-й день противогрибковой терапии проводилось микологическое исследование мочи, при сохранении фунгурии курс лечения продлевали до 14 дней, при этом посев мочи на грибковую микрофлору осуществляли на 10-й и 14-й дни. С целью оценки отдаленных результатов лечения, контрольное микологическое исследование мочи проводили через месяц после окончания противогрибковой терапии. В результате терапии флуконазолом эрадикации возбудителя удалось добиться у 51 (96,2%) больных. Микологическое исследование мочи через месяц после лечения не выявило роста грибов у 46 (86,7%) больных.

Микробиологическая эффективность терапии флуконазолом в течение 7, 10 и 14 дней составила – 83,0%, 94,3% и 96,2% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности флуконазола в лечении грибковой ИМП у амбулаторных больных в течение 7 дней в дозе 150 мг в сутки. У амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета второго типа эффективность терапии грибковой ИМП в течение 7 дней составила 94,9%. При этом у пациентов с сахарным диабетом второго типа терапия флуконазолом в

течение 7 дней эффективна лишь у 50,0% больных и должна продолжаться 10 дней ($T_{\text{ЭМП}} = 6$, при $T_{\text{КР}} = 7$ [$p < 0,01$]).

В результате микробиологического исследования средней порции мочи амбулаторных больных, получавших лечение флуконазолом, выявлено 29 (54,7%) штаммов грибковой и 24 (45,3%) – смешанной ИМП. По результатам проведенного исследования, клиническая эффективность флуконазола у амбулаторных больных грибковой ИМП составила 76,4%. У больных смешанной ИМП клиническая эффективность комбинированной противогрибковой и антибактериальной терапии составила 62,5%.

Микробиологическая диагностика грибковой ИМП у амбулаторных больных должна проводиться у больных с симптомами ИМП и факторами риска ее развития. Назначение противогрибковой терапии показано при выявлении в моче штаммов *Candida* в диагностическом титре и наличии симптомов ИМП, а также при выявлении грибковых патогенов, не относящихся к *Candida*. Большинство возбудителей грибковой ИМП у амбулаторных больных чувствительны к флуконазолу – препарату выбора для лечения данной инфекции. Микробиологическая эффективность флуконазола в лечении грибковой ИМП в амбулаторной практике составляет 96,2%. Флуконазол показал высокую эффективность при лечении больных грибковой ИМП в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней. С учетом полученных результатов разработан оригинальный алгоритм диагностики и лечения грибковой ИМП в амбулаторной практике (Приложение А).

ВЫВОДЫ

1. У 3,0% амбулаторных пациентов с расстройствами мочеиспускания при микробиологическом исследовании мочи выявлен рост грибов в диагностическом титре.

2. Этиологическую структуру грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных составили: *Candida albicans* — 37%, другие представители *Candida* (*Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida lipolytica*, *Candida zeylanoides*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*) – 53% и штаммы отличные от *Candida* (*Trichosporon asahii*, *Geotrichum candidum*, *Cryptococcus unigutulatus*) – 10%.

3. Частота выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных составила 94,6%.

4. Увеличение посевного объема до 0,1 мл и продление времени инкубации при 30 °С до 72 часов при использовании методики микологического исследования мочи по Копетан Е. и соавт. (1997 г.) позволило интенсифицировать рост колоний грибов, оптимизировав условия для определения возбудителя инфекции мочевых путей.

5. Факторы риска развития грибковой инфекции мочевых путей: перенесенная антибактериальная терапия, инфравезикальная обструкция, сахарный диабет второго типа и наличие мочевого дренажа, – могут определять продолжительность терапии флуконазолом в амбулаторной практике. У амбулаторных больных грибковой инфекцией мочевых путей без сахарного диабета второго типа при использовании флуконазола в дозе 150 мг/сут. в течение 7 дней эффективность составила 94,9%. У амбулаторных больных – с сахарным диабетом второго типа при использовании флуконазола в дозе 150 мг/сут. в течение 7 дней эффективность составила 50,0%. Высокий профиль безопасности флуконазола у амбулаторных больных подтвержден отсутствием серьезных нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение микологического исследования мочи показано больным с симптомами инфекции мочевых путей и предрасполагающими факторами развития грибковой ИМП: предшествующей антибактериальной терапией, инфравезикальной обструкцией, сахарным диабетом второго типа и мочевым дренажом.

2. Для улучшения условий обнаружения грибковых возбудителей целесообразно при проведении микологического исследования мочи увеличивать посевной объем до 0,1 мл и время инкубации до 96 часов.

3. Чувствительность возбудителей грибковой ИМП у амбулаторных больных к флуконазолу превысила 96%. Таким образом, при выявлении грибковой ИМП у амбулаторных пациентов назначение флуконазола можно проводить без предварительного определения чувствительности грибковых возбудителей к данному препарату

4. При лечении грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных препарат флуконазол следует назначать в дозе 150 мг в сутки в течение 7 дней, а пациентам с сахарным диабетом второго типа – в течение 10 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CLR – лектиновые рецепторы С-типа

IDSA – общество инфекционных болезней США

NAC – non albicans Candida

NLR – NOD-подобные рецепторы

NOD – домен связывающий и олигомеризующий нуклеотид

PMN-DCs – гибридные нейтрофил-дендритные клетки

PRRs – рецептор распознавания паттерна

RIG – ген, индуцируемый ретиноевой кислотой

Rlr – RIG-подобные рецепторы

TLR – толл-подобные рецепторы

ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ИМП – инфекция мочевых путей

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю. Г. Урология: Российские клинические рекомендации / Ю. Г. Аляев, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкарь. – М. : Медфорум, 2017. – 505 с.
2. Веселов, А. В. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России / А. В. Веселов, Н. Н. Клишко, О. И. Кречикова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 4. – С. 345–354.
3. Выборнова, И. В. Чувствительность изолятов дрожжей, выделенных от больных в Санкт-Петербурге, к флуконазолу / И. В. Выборнова // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – № 2. – 28 с.
4. Елинов, Н. П. Аспергиллёзная инфекция; подходы к её диагностике и лечению / Н. П. Елинов, В. С. Митрофанов, Р. М. Чернопятова // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – № 1. – С. 4–15.
5. Карабак, В. И. Грибковые инфекции нижних мочевых путей у урологических больных / В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 49–52.
6. Каприн, А. Д. Катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей / А. Д. Каприн, А. А. Костин, С. В. Попов // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 3. – С. 34–38.
7. Клишко, Н. Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Н. Н. Клишко. – М. : Фармтек, 2015. – 96 с.
8. Клишко, Н. Н. Инвазивные микозы: новые возможности лечения / Н. Н. Клишко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 2. – С. 71–74.
9. Клишко, Н. Н. Кандидурия и кандидоз мочевыводящих путей: врачебная тактика / Н. Н. Клишко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4. № 3. – С. 71–75.
10. Клишко, Н. Н. Микозы – скрытая угроза / Н. Н. Клишко // Клиническая медицина. – 2018. – № 20. – С. 289–292.

11. Климко, Н. Н. Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина / Н. Н. Климко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 4. – С. 394–396.
12. Козлов, Р. С. Бактериологический анализ мочи / Р. С. Козлов, В. В. Меньшиков, В. С. Михайлова [и др.]. – 2014. – URL: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/Bakteriologicheskiy-analiz-mochi_metodicheskie-rekomendacii.pdf?ysclid=lgag2emof3768247431. – Текст : электронный.
13. Лисовская, С. А. Адгезивные и антигенные характеристики штаммов *Candida albicans* при поверхностных кандидозах / С. А. Лисовская, Е. В. Халдеева, Н. И. Глушко // Материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – Т. 7. – М., 2006. – С. 13–14.
14. Мазо, Е. Б. Грибковые инфекции мочевыводящих путей / Е. Б. Мазо, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Урология. – 2007. – № 5. – С. 70–73.
15. Мазо, Е. Б. Современные аспекты диагностики и лечения грибковых инфекций нижних мочевых путей / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Врачебное сословие. – 2007. – № 5. – С. 16–18.
16. Мазо, Е. Б. Грибковые инфекции предстательной железы (обзор литературы) / Е. Б. Мазо, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Consilium medicum. – 2008. – № 4. – С. 106–109.
17. Неймарк А. И. Лечение рецидивирующего цистита и профилактика его обострений у женщин / А. И. Неймарк, М. В. Раздорская, П. А. Оберемок // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 92–97.
18. Птицин, С. А. Сопоставление двух методов исследования чувствительности *Candida spp.* к флуконазолу: диско-диффузионного и тест-систем «Fungitest» / С. А. Птицин, Г. А. Клясова // Материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. Т. 7. – М., 2006. – С. 172–173.
19. Сергеев, А. Ю. Иммунитет при кандидозе / А. Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 1999. – № 1. – С. 91–99.
20. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Бином-пресс, 2003. – 439 с.

21. Стуров, Н. В. Грибковая инфекция мочевых путей в амбулаторной практике: подходы к диагностике и лечению / Н. В. Стуров, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Медицинский совет. – 2021. – № 2. – С. 138–142.
22. Стуров, Н. В. Современные подходы к лечению и профилактике грибковой инфекции мочевых путей / Н. В. Стуров, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Фарматека. – 2022. – № 14. – С. 27–33.
23. Стуров, Н. В. Этиотропная терапия грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике / Н. В. Стуров, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Фармакология&фармакотерапия. – 2022. – № 4. – С. 39–43.
24. Стуров, Н. В. Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей / Н. В. Стуров, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 178–184.
25. Яковлев, С. В. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / С. В. Яковлев, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М. : Перо, 2018. – 153 с.
26. Ahmad, S. Diabetes mellitus and urinary infections: Causative uropathogens, their antibiotic susceptibility pattern and the effects of glycemic status / S. Ahmad, A. Hussain, M. Sajjad Ali Khan [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2020. – Vol. 7 (36). – P. 1550–1557.
27. Ahmadikia, K. Increased Urine Interleukin-17 and Interleukin-22 Levels in Patients With Candidal Urinary Tract Infection / K. Ahmadikia, P. Kordbacheh, P. Shadpour [et al.] // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2018. – Vol. 1 (12). – P. 33–39.
28. Al-Obaid, K. Population structure and molecular genetic characterization of clinical *Candida tropicalis* isolates from a tertiary-care hospital in Kuwait reveal infections with unique strains / K. Al-Obaid, M. Asadzadeh, S. Ahmad [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 8. – P. 1–16.
29. Alfouzan, W. A. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? / W. A. Alfouzan, R. Dhar // J. Mycol. Med. – 2017. – Vol. 3 (27). – P. 293–302.
30. Almeida, A. A. Genotypic variability and antifungal susceptibility of *Candida*

tropicalis isolated from patients with candiduria / A. A. Almeida, S. S. Nakamura, A. Fiorini // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2015. – Vol. 3 (32). – P. 153–158.

31. Alp, S. Epidemiology of Candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 Candidaemia episodes between 2001 and 2010 / S. Alp, S. Arıkan-Akdagli, D. Gulmez [et al.] // *Mycoses.* – 2015. – Vol. 8 (58). – P. 498–505.

32. Aslan, H. Investigation of the Correlation Between Biofilm Forming Ability of Urinary Candida Isolates with the Use of Urinary Catheters and Change of Antifungal Susceptibility in the Presence of Biofilm / H. Aslan, D. Gulmez // *Mikrobiyol. Bul.* – 2016. – Vol. 2 (50). – P. 256–265.

33. Behzadi, E. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs) / E. Behzadi, P. Behzadi // *Cent. European J. Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 404–410.

34. Behzadi, P. Urinary tract infections and Candida albicans / P. Behzadi, E. Behzadi, P. Ranjbar // *Cent. European J. Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 96–101.

35. Benjamin, M. D. Fungal colonization in preterm neonates weighing less than 1500g admitted to the neonatal intensive care unit / M. D. Benjamin, E. Jolivet, N. Desbois [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2016. – Vol. 9 (23). – P. 887–894.

36. Bertini, A. Targeted gene disruption in Candida parapsilosis demonstrates a role for CPAR2_404800 in adhesion to a biotic surface and in a murine model of ascending urinary tract infection / A. Bertini, M. Zoppo, L. Lombardi [et al.] // *Virulence.* – 2016. – Vol. 2 (7). – P. 85–97.

37. Bonkat, G. Guidelines on Urological Infections / G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyere [et al.]. – 2019. – URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf>. – Текст : электронный.

38. Capote-Bonatoa, F. Murine model for the evaluation of candiduria caused by Candida tropicalis from biofilm / F. Capote-Bonatoa, D. Bonatob, I. Ayerc [et al.] // *Microbiological Research.* – 2018. – Vol. 117. – P. 170–174.

39. Cases-Corona, C. Fulminant Emphysematous Pyelonephritis by Candida glabrata in a Kidney Allograft / C. Cases-Corona, A. Shabaka, A. Gonzalez-Lopez [et al.] // *Nephron.* – 2020. – Vol. 6 (144). – P. 304–309.

40. Cavus, M. A. Opportunistic infections in critical COVID-19 patients / M. A.

Cavus, H. Sav // *Pol. J. Microbiol.* – 2022. – Vol. 3 (71). – P. 411–419.

41. Cho-Han, C. Healthcare-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: recent trends based on national surveillance reports / C. Cho-Han, P. Sung-Ching, Y. Tyán-Shin [et al.] // *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* – 2018. – Vol. 7. – P. 129–141.

42. Clifford, T. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients / T. Clifford, B. Katebian, C. Van Horn [et al.] // *World J. Urol.* – 2018. – Vol. 5 (36). – P. 775–781.

43. Coady, A. Tamm-Horsfall Protein Protects the Urinary Tract against *Candida albicans* / A. Coady, A. Ramos, J. Olson [et al.] // *Infection and Immunity.* – 2018. – Vol. 12 (86). – P. 1–10.

44. Dave, Ch. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of severe urinary tract infections / Ch. Dave, S. Schneeweiss, D. Kim [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 4 (171). – P. 248–256.

45. Dariane, C. Fungal infections and ureteral material: How to manage? / C. Dariane, J. N. Cornu, E. Esteve [et al.] // *Prog. Urol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 306–311.

46. Datta, P. Epidemiology and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Urinary Tract Infections: A Study from an Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital / P. Datta, M. Kaur, J. Chander // *Indian J. Crit. Care. Med.* – 2018. – Vol. 1 (22). – P. 56–57.

47. Datta, R. Antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria or candiduria in advanced cancer patients transitioning to comfort measures / R. Datta, T. Wang, M. Zhu [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2019. – Vol. 4. – P. 470–472.

48. De La Franier, B. Reduction of microbial adhesion on polyurethane by a sub-nanometer covalently-attached surface modifier / B. De La Franier, D. Asker, D. Van Der Berg [et al.]. – Текст : электронный // *Colloids and surfaces B: Biointerfaces.* – 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517152>.

49. Dellièrè, S. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections / S. Dellièrè, R. Guery, S. Candon [et al.] // *J. Fungi.* – 2018. – Vol. 4. – P. 139–161.

50. Dembner, A. G. Fungal infection of the urinary tract: demonstration by antegrade pyelography and drainage by percutaneous nephrostomy / A. G. Dembner, R. C. Pfister // *Am. J. Roentgenol.* – 1977. – Vol. 129. – P. 415–418.
51. Deorukhkar, S. Medical Device-Associated Candida Infections in a Rural Tertiary Care Teaching Hospital of India / S. Deorukhkar, S. Saini. – DOI 10.1155/2016/1854673. – Текст : электронный // *Interdis. Persp. on Inf. Dis.* – 2016.
52. Ding, R. The Epidemiology of Symptomatic Catheter-associated Urinary Tract Infections in the Intensive Care Unit: A 4-year Single Center Retrospective Study/ R. Ding, X. Li, X. Zhang [et al.] // *Miscellaneous.* – 2019. – Vol. 3 (16). – P. 312–317.
53. Drogari-Apiranthitou, M. Association Between Candiduria and Candidemia: A Clinical and Molecular Analysis of Cases / M. Drogari-Apiranthitou, I. Anyfantis, I. Galani [et al.] // *Mycopathologia.* – 2017. – Vol. 11–12. – P. 1045–1052.
54. Duvenage, L. Inhibition of Classical and Alternative Modes of Respiration in *Candida albicans* Leads to Cell Wall Remodeling and Increased Macrophage Recognition / L. Duvenage, L. Walker, A. Bojarczuk [et al.] // *mBio.* – 2019. – Vol. 1 (10). – P. 1–18.
55. Edward, E. A. Resensitization of Fluconazole-Resistant Urinary *Candida* spp. Isolates by Amikacin through Downregulation of Efflux Pump / E. A. Edward, N. M. Mohamed, A. S. Zakaria // *Genes Polish Journal of Microbiology.* – 2020. – Vol. 1 (69). – P. 73–84.
56. Ejaz, H. Determination of minimum inhibitory concentrations of various antifungal agents in clinical isolates of *Candida* species / H. Ejaz, M. Ramzan. // *Lab. Research.* – 2019. – Vol. 8 (69). – P. 1131–1135.
57. Fakhim, H. Comparative virulence of *Candida auris* with *Candida haemulonii*, *Candida glabrata* and *Candida albicans* in a murine model / H. Fakhim, A. Vaezi, E. Dannaoui [et al.] // *Mycoses.* – 2018. – Vol. 6 (61). – P. 377–382.
58. Alenzi, F. Q. Virulence factors of *Candida* species isolated from patients with urinary tract infection and obstructive uropathy / F. Q. Alenzi // *Pak. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 1 (32). – P. 143–146.
59. Fazeli, A. Candiduria in Hospitalized Patients and Identification of Isolated *Candida* Species by Morphological and Molecular Methods in Ilam, Iran / A. Fazeli, P.

- Kordbacheh, A. Nazari [et al.]. – Текст : электронный. // Iran J. Public Health. – 2019. – Vol. 48. – P. 156–161.
60. FDA Approved Drug Products Diflucan (fluconazole). – Pfizer : Roerig division of Pfizer corp., 2019. – URL: [https:// www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019949s065,020090s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019949s065,020090s0471bl.pdf).
61. Fisher, J. Candida Urinary Tract Infections – Treatment / J. Fisher, J. Sobel, C. Kauffman [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. S6 (52). – P. S457–S466.
62. Fites, J. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections / J. Fites, M. Gui, J. Kernien [et al.] // PLOS Pathogenes. – 2018. – Vol. 14. – P. 1–32.
63. Fourie, R. Iron at the Centre of Candida albicans Interactions / R. Fourie, O. Kuloyo, B. Mochochoko [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018. – Vol. 8 (185). – P. 1–14.
64. Gabardi, S. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients / S. Gabardi, S. Martin, M. Sura [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2016. – Vol. 11 (48). – P. 1881–1885.
65. Gajdács, M. Epidemiology of candiduria and Candida urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey / M. Gajdács, I. Dóczi, M. Ábrók [et al.] // Cent. European J. Urol. – 2019. – Vol. 72. – P. 209–214.
66. Garcia, H. Caspofungin irrigation through percutaneous calicostomy catheter combined with oral flucytosine to treat fluconazole-resistant symptomatic candiduria / H. Garcia, J. Guitard, J. Peltier [et al.] // J. Mycol. Med. – 2015. – Vol. 1 (25). – P. 87–90.
67. García-Agudo, L. Nosocomial Candiduria in the Elderly: Microbiological Diagnosis / L. García-Agudo, M. Rodríguez-Iglesias, R. Carranza-González // Mycopathologia. – 2018. – Vol. 3 (183). – P. 591–596.
68. Gharanfoli, A. Isolation, characterization, and molecular identification of Candida species from urinary tract infections / A. Gharanfoli, E. Mahmoudi, R. Torabizadeh [et al.] // Curr. Med. Mycol. – 2019. – Vol. 2 (5). – P. 33–36.
69. Gong, Y. Epidemiology and Mortality-Associated Factors of Invasive Fungal Disease in Elderly Patients: A 20-Year Retrospective Study from Southern China / Y.

Gong, C. Li, C. Wang [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 711–723.

70. Griffith, N. Candida auris Urinary Tract Infections and possible Treatment / N. Griffith, L. Danzinger. // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9 (12). – P. 898–913.

71. Gubbins, P. O. Current management of funguria / P. O. Gubbins, S. A. McConnell, S. R. Penzak // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 1999. – Vol. 56. – P. 1929–1938.

72. Hernández-Carreón, O. Highly specific and rapid molecular detection of *Candida glabrata* in clinical samples / O. Hernández-Carreón, C. Hernández-Howell, G. Hernández-Hernández [et al.] // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2021. – Vol. 52. – P. 1733–1744.

73. Hiyama, Y. Management of fungus balls as a result of *Candida albicans* / Y. Hiyama, S. Takahashi, N. Masumori // *Int. J. of Urol.* – 2018. – P. 635–636.

74. Hof, H. Candiduria! What now? Therapy of urinary tract infections with *Candida*/ H. Hof // *Urologe A*. – 2017. – Vol. 2 (56). – P. 172–179.

75. Hosseini, S. Influence of ZnO nanoparticles on *Candida albicans* isolates biofilm formed on the urinary catheter / S. Hosseini, E. Ghaemi, F. Koohsar // *Iran. J. Microbiol.* – 2018. – Vol. 6 (10). – P. 424–432.

76. Hosseini, S. Zinc Oxide Nanoparticles Inhibition of Initial Adhesion and ALS1 and ALS3 Gene Expression in *Candida albicans* Strains from Urinary Tract Infections / S. Hosseini, E. Ghaemi, A. Noroozi [et al.] // *Mycopathologia*. – 2019. – Vol. 2 (184). – P. 261–271.

77. Hu, W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections / W. Hu, S. Xie, F. Yu [et al.] // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2019. – Vol. 6 (19). – P. 541–546.

78. Ioannou, P. *Candida* Species Isolation from Hospitalized Patients with COVID-19 – A Retrospective Study / P. Ioannou, D.P. Kofteridis, K. Alexakis [et al.]. – Текст : электронный // *Diagnostics*. – 2022. – URL: <https://mdpi.com/2075-4418/12/12/3065>.

79. Jacobs, D. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study / D. Jacobs, T. Dilworth, N. Beyda [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 1 (62). – P. 1–8.

80. Jamil, S. Frequency of *Candida albicans* in Patients with Funguria / S. Jamil, N. Jamil, U. Saad [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2016. – Vol. 2 (26). – P. 113–116.
81. Jiménez-Guerra, G. Candiduria en pacientes hospitalizados: etiología, sensibilidad a los fármacos antifúngicos y factores de riesgo / G. Jiménez-Guerra, I. Moreno-Torres, M. Gutiérrez-Soto. // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2018. – Vol. 4 (31). – P. 323–328.
82. Kandi, V. Geotrichosis Presenting As Funguria and Asymptomatic Urinary Tract Infection in a Patient with Renal Cyst / V. Kandi, R. Vaish, P. Gurrapu [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 4 (12). – P. 1–8.
83. Kamei, J. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus / J. Kamei, Sh. Yamamoto // *Journal of infection and chemotherapy.* – 2021. – Vol. 8 (27). – P. 1131–1136.
84. Kauffman, C. *Candida* Urinary Tract Infections – Diagnosis / C. Kauffman, J. Fisher, J. Sobel [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. S6 (52). – P. S452–S456.
85. Kauffman, C. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients / C. Kauffman, J. Vazquez, J. Sobel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 14–18.
86. Koneman E. *Diagnostico Mikrobiologico: Texto y Atlas Color* / E. Koneman, S. Allen, V. Dowell [et al.]. – 3rd ed. – Mexico : Editorial Medica Panamericana, 1997. – P. 139–140.
87. Lai, C. Implementation of a national bundle care program to reduce catheter-associated urinary tract infection in high-risk units of hospitals in Taiwan / C. Lai, C. Lee, H. Chiang [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* – 2017. – Vol. 50. – P. 464–470.
88. Lao, M. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: Clinical features and associated factors / M. Lao, C. Li, J. Li [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2020. – Vol. 3 (11). – P. 731–744.
89. Levy, Y. Case report: Emergence of *Candida auris* in the Indian Ocean Regio / Y. Levy, G. Miltgen, A. Rousseau [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol. 2 (104). – P. 739–743.

90. Li, J. Analysis of the Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Patients with Urinary Tract Infection in the Eastern Chongming Area of Shanghai from 2018 to 2020 / J. Li, F. Jiang, A. Xie, Y. Jiang // *Infection and Drug Resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 6413–6422.
91. Li, Z. Emphysematous prostatic abscess due to candidiasis: A case report and review of the literature / Z. Li, J. Wen, N. Zhang [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 9 (99). – P. 1–5.
92. Lia, S. The opportunistic human fungal pathogen *Candida albicans* promotes the growth and proliferation of commensal *Escherichia coli* through an iron responsive pathway / S. Lia, X. Yub, W. Wubet [et al.] // *Microbiological Research*. – 2018. – Vol. 207. – P. 232–239.
93. Lima, G. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil / G. Lima, M. Nunes, M. Chang [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. – 2017. – Vol. 59. – P. e75–e83.
94. Liu, Y. Urinary tract infection control in intensive care patients / Y. Liu, D. Xiao, S. Xiao-hui // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – P. 38–40.
95. Lotfali, E. Complicated bilateral fungal emphysematous pyelonephritis in a 55-year-old diabetic female: A case report and review of literature / E. Lotfali, S. Abolghasemi, F. Gatmirimotahhari [et al.] // *Current Medical Mycology*. – 2018. – Vol. 2 (4). – P. 32–35.
96. Lundstrom, T. Nosocomial Candiduria: A Review / T. Lundstrom, J. Sobel // *Clin. Infect. Dis*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1602–1607.
97. Maciel, E. The Planarian *Schmidtea mediterranea* is a New Model to Study Host-Pathogen Interactions During Fungal Infections / E. Maciel, C. Jiang, P. Barghouth [et al.] // *Dev. Comp. Immunol*. – 2019. – Vol. 93. – P. 18–27.
98. Maldonado, I. Yeast urinary tract infections. Multicentre study in 14 hospitals belonging to the Buenos Aires City Mycology Network / I. Maldonado, A. Arechavala, L. Guelfand [et al.] // *Rev. Iberoam. Micol*. – 2016. – Vol. 2 (33). – P. 104–109.
99. Marak, M. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida* spp. Isolated from Clinical Samples / M. Marak, B. Dhanashree // *International Journal of*

Microbiology. – 2018. – Vol. 1. – P. 1–5.

100. Martell, O. Immunology of urinary tract infections / O. Martell // *GMS Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–7.

101. Martínez, A. Systemic Candidiasis and TLR2 Agonist Exposure Impact the Antifungal Response of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells / A. Martínez, C. Bono, J. Megías [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8 (309). – P. 1–16.

102. Maskarinec, S. On-demand release of *Candida albicans* biofilms from urinary catheters by mechanical surface deformation/ S. Maskarinec, Z. Parlakb, Q. Tub [et al.] // *Biofouling*. – 2018. – Vol. 6 (34). – P. 595–604.

103. Nickel, J. Assessment of the Lower Urinary Tract Microbiota during Symptom Flare in Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP Network Study/ J. Nickel, A. Stephens, J. Landis [et al.] // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 356–362.

104. Nile, C. Repurposing Pilocarpine Hydrochloride for Treatment of *Candida albicans* Infections / C. Nile, M. Falleni, D. Cirasola [et al.] // *mSphere*. – 2019. – Vol. 1 (4). – P. 1–14.

105. Odabasi, Z. *Candida* urinary tract infections in adults / Z. Odabasi, A. Mert // *World Journal of Urology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 991–995.

106. Ortiz, B. Molecular identification of *Candida* species from urinary infections in Honduras / B. Ortiz, E. Pérez-Alemán, C. Galo [et al.] // *Rev. Iberoam. Micol.* – 2018. – Vol. 2 (35). – P. 73–77.

107. Padawer, D. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility / D. Padawer, N. Pastukh, O. Nitzan [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2015. – Vol. 7 (43). – P. 19–22.

108. Padda, I. Flucytosine / I. Padda, M. Parmar. – Текст : электронный // *StatPearls*. – 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557607>.

109. Pappas, P. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America / P. Pappas, C. Kauffman, D. Andes [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2016. – Vol. 62. – P. e1–50.

110. Pappas, P. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis/ S. Pappas, C.

- Kauffman, D. Andes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38. – P. 161–189.
111. Peman, J. Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria / J. Peman, A. Ruiz-Gaitan // *Hospital Practice.* – 2018. – Vol. 5 (46). – P. 243–245.
112. Peng, D. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis / D. Peng, X. Li, P. Liu [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2018. – Vol. 12 (46). – P. e81–e90.
113. Poloni, J. Urine Sediment Findings and the Immune Response to Pathologies in Fungal Urinary Tract Infections Caused by *Candida* spp / J. Poloni, L. Rotta // *Journal of Fungi.* – 2020. – Vol. 6. – P. 245–257.
114. Rahimkhani, M. Urinary Tract Infection with *Candida glabrata* in a Patient with Spinal Cord Injury / M. Rahimkhani, M. Saberian, A. Mordadi [et al.] // *Acta. Medica Iranica.* – 2015. – Vol. 8 (53). – P. 516–517.
115. Raja, N. Epidemiology, risk factors, treatment and outcome of *Candida* bloodstream infections because of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in two district general hospitals in the United Kingdom / N. Raja // *Int. J. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1–5.
116. Raman, N. Antifungal Activity of a β -Peptide in Synthetic Urine Media: Toward Materials-Based Approaches to Reducing Catheter-Associated Urinary Tract Fungal Infections / N. Raman, M. Lee, A. Rodríguez López [et al.] // *Acta. Biomater.* – 2016. – Vol. 43. – P. 240–250.
117. Rao, P. *Aspergillus* infection in urinary tract post-ureteric stenting / P. Rao // *Indian journal of medical microbiology.* – 2015. – Vol. 33. – P. 316–318.
118. Reyes, S. An Intact Cell Bioluminescence-Based Assay for the Simple and Rapid Diagnosis of Urinary Tract Infection / S. Reyes, N. Le, M. Fuentes [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1–14.
119. Richardson, M. Special Issue “Fungal Burden in Different Countries” / M. Richardson, D. Cole // *J. Fungi.* – 2018. – Vol. 4. – P. 80–81.
120. Rocha, R. Effect of norfloxacin therapy for acute, uncomplicated lower urinary tract infection on vaginal *Candida* prevalence / R. Rocha, P. Zanni, P. Bonfim-Mendonça

[et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2016. – Vol. 5 (27). – P. 773–780.

121. Rodríguez-Cerdeira, C. Interleukin-2 and other cytokines in candidiasis: expression, clinical significance, and future therapeutic targets / C. Rodríguez-Cerdeira, M. Carnero-Gregorio, A. López-Barcenas [et al.] // *Acta. Dermatovenerol. APA.* – 2018. – Vol. 27. – P. 91–102.

122. Ryan, P. Candidaemia in an Irish intensive care unit setting between 2004 and 2018 reflects increased incidence of *Candida glabrata* / P. Ryan, C. Motherway, J. Powell [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2019. – Vol. 3 (102). – P. 347–350.

123. Saag, M. IDSA practice guidelines for the management of cryptococcal disease / M. Saag, R. Graybill, R. Larsen [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 710–718.

124. Salazar, F. Antifungal Innate Immunity: A Perspective from the Last 10 Years / F. Salazar, G. Brown // *Journal of Innate Immunity.* – 2018. – Vol. 10. – P. 373–397.

125. Sayeed, M. Clinical spectrum and factors impacting outcome of *Candida auris*: a single center study from Pakistan / M. Sayeed, J. Farooqi, K. Jabeen [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 19. – P. 384–392.

126. Shing, S. The Fungal Pathogen *Candida albicans* Promotes Bladder Colonization of Group B Streptococcus / S. Shing, A. Ramos, A. Kathryn [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2020. – Vol. 9 (437). – P. 1–9.

127. Silva, D. In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development / D. Silva, J. Sardi, I. Freires [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 5 (842). – P. 64–69.

128. Sobel, J. Fungal infections of the urinary tract / J. Sobel, J. Vazquez // *World. J. Urol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 410–414.

129. Stein, J. Fungaemia caused by obstructive renal *Candida* bezoars leads to bilateral chorioretinitis: a case report / J. Stein, S. Latz, J. Ellinger [et al.] // *BMC Urology.* – 2018. – Vol. 18 (21). – P. 1–3.

130. Sullivan, K. Comparison of Amphotericin B Bladder Irrigations Versus Fluconazole for the Treatment of Candiduria in Intensive Care Unit Patients / K. Sullivan, M. Caylor, F. Lin [et al.] // *J. Pharm. Pract.* – 2017. – Vol. 3 (30). – P. 347–352.

131. Sundararajan, A. Cranberry-derived proanthocyanidins induce a differential

transcriptomic response within *Candida albicans* urinary biofilms / A. Sundararajan, H. Rane, T. Ramaraj [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 8 (13). – P. e0201969.

132. Suzuki, M. Effect of SGLT2 inhibitors in a murine model of urinary tract infection with *Candida albicans* / M. Suzuki, M. Hiramatsu, M. Fukazawa [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2014. – Vol. 7 (16). – P. 622–627.

133. Taei, M. An alarming rise of non-*albicans* *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents / M. Taei, M. Chadeganipour, M. Mohammadi // BMC Research Notes. – 2019. – Vol. 12. – P. 779–786.

134. Uitrakul, S. The incidence and risk factors of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus using SGLT2 inhibitors: a real-world observational study / S. Uitrakul, K. Aksonnam, P. Srivichai [et al.]. – Текст : электронный // Medicines (Basel). – 2022. – Vol. 9 (12). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9785475/>.

135. Van Dijck, P. Methodologies for in vitro and in vivo evaluation of efficacy of antifungal and antibiofilm agents and surface coatings against fungal biofilms / P. Van Dijck, J. Sjollema, B. Cammue // Microbial. Cell. – 2018. – Vol. 5 (7). – P. 300–326.

136. Wang, B. *Candida* isolates from blood and other normally sterile foci from ICU patients: determination of epidemiology, antifungal susceptibility profile and evaluation of associated risk factors / B. Wang, X. He, F. Lu [et al.] – Текст : электронный // Front. Public Health. – 2021. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.779590/full>.

137. Wang, K. Creation and assessment of a clinical predictive model for *Candidaemia* in patients with candiduria / K. Wang, K. Hsueh, R. Kronen [et al.] // Mycoses. – 2019. – Vol. 62(7). – P. 554–561.

138. Wang, Q. Molecular epidemiology of *Candida tropicalis* isolated from urogenital tract infections / Q. Wang, C. Li, D. Tang [et al.] // Microbiologyopen. – 2020. – Vol. 9. – P. e1121.

139. Wang, S. Induction of cyclooxygenase-2 gene by *Candida albicans* through EGFR, ERK, and p38 pathways in human urinary epithelium / S. Wang, S. Wang, P. Chen [et

al.] // *Med. Mycol.* – 2017. – Vol. 3 (55). – P. 314–322.

140. Woldemariam, H. Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients / H. Woldemariam, D. Geleta D. K. Tulu [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 19. – P. 43–53.

141. Wu, S. *Candida albicans* triggers NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular traps through dectin-2 / S. Wu, C. Weng, M. Jheng [et al.] // *PLoS Pathogens.* – 2019. – Vol. 11 (15). – P. 1–27.

142. Wu, Y. ERG11 couples oxidative stress adaptation, hyphal elongation and virulence in *Candida albicans* / Y. Wu, M. Wu, Y. Wang [et al.] // *FEMS Yeast Research.* – 2018. – Vol. 7 (18). – P. 1–7.

143. Zeng, G. Treatment of urinary tract infections in the old and fragile / G. Zeng, W. Zhu, W. Lam [et al.] // *World Journal of Urology.* – 2020. – Vol. 38. – P. 2709–2720.

144. Zhengxin, H. Performance of yeast-like cell counting (YLCC) using the Sysmex UF-1000i for clinical candiduria screening / H. Zhengxin, Z. Haipu, C. Yan [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 5 (38). – P. 891–894.

145. Zubair, K. Frequency of urinary tract infection and antibiotic sensitivity of uropathogens in patients with diabetes / K. Zubair, A. Shah, A. Fawwad [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 6 (35). – P. 1664–1668.

**Приложение А
(обязательное).**

Алгоритм диагностики и лечения грибковой ИМП у амбулаторных больных

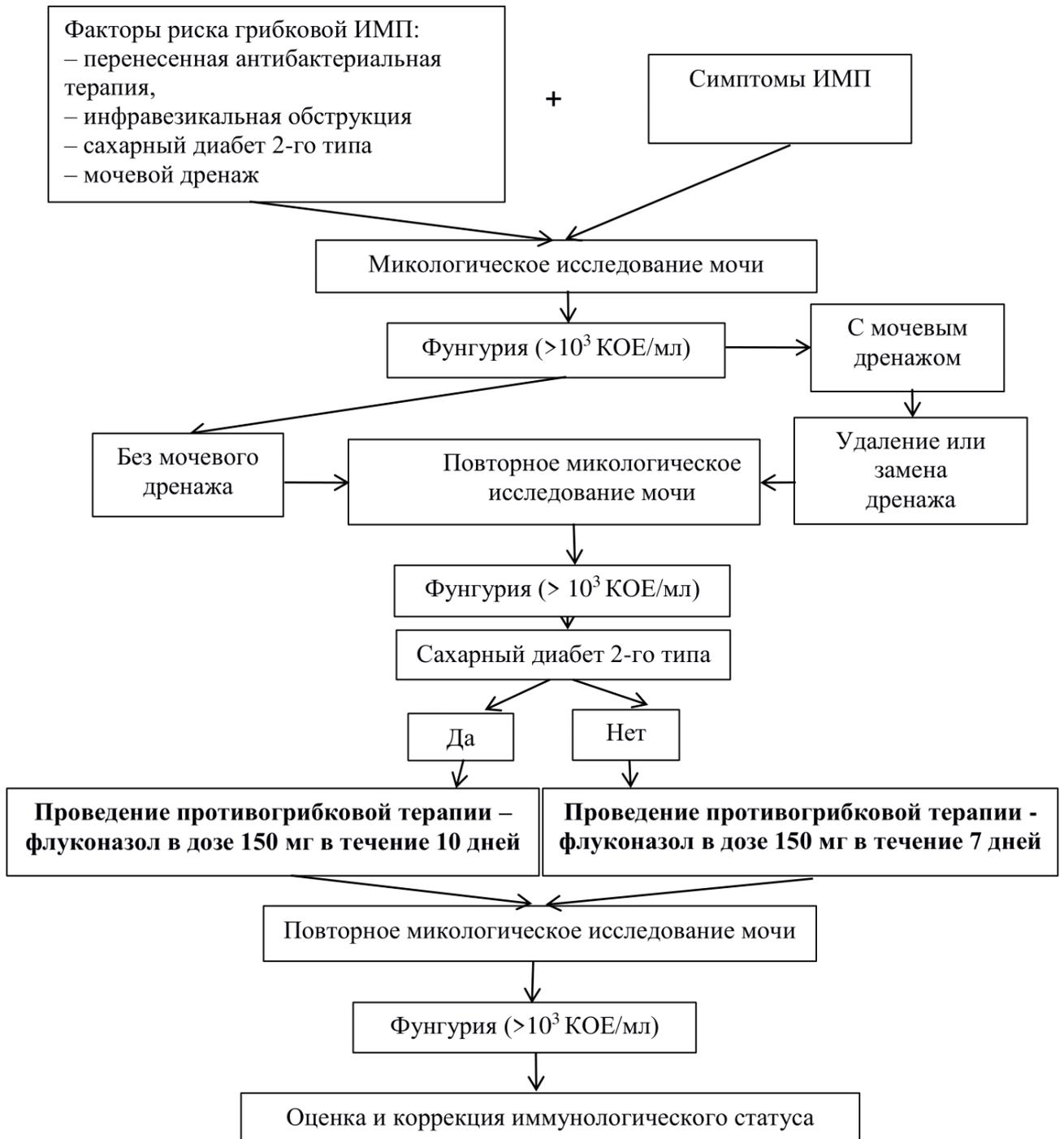


Рисунок А.1 – Алгоритм диагностики и лечения грибковой ИМП у амбулаторных больных