

ШМЕЛЬКОВ Илья Юрьевич

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

3.1.13. Урология и андрология

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре общей врачебной практики

Научные руководители:

Попов Сергей Витальевич – доктор медицинских наук, доцент;

Стуров Николай Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Яровой Сергей Константинович — доктор медицинских наук, профессор; НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник;

Суворова Маргарита Петровна – кандидат медицинских наук, доцент: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доцент кафедры госпитальной терапии № 2 института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «13» декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.026 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026>

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы причиной инфекций различных локализаций все чаще становятся условно-патогенные возбудители. По данным Климко Н. Н. (2018) рост частоты инфекционных заболеваний, обусловленных условно-патогенными возбудителями, связан с увеличением числа больных с множественными факторами риска развития инфекций, а также с широким распространением инструментальных вмешательств. По мнению Kauffman С. А. и соавт. (2005), на частоту инфекций оказывают влияние пол, возраст, иммунный статус, состояние питания, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний. Инфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями, особенно часто выявляют у пациентов с иммунодефицитами, сахарным диабетом второго типа и злокачественными новообразованиями (Каприн А. Д., Костин А. А. и др., 2017).

Согласно данным Zubair К. и соавт. (2019), сахарным диабетом второго типа в мире больны более 400 млн. человек. В большинстве случаев именно сахарный диабет второго типа становится причиной осложненной инфекции мочевых путей (ИМП).

По данным Gajdács М. и соавт. (2019), за последнее десятилетие частота инфекций различной локализации и особенно – мочевых путей, обусловленных грибами, выросла в 2 раза. Согласно исследованию Gajdács М. и соавт. (2019), проведенному с 2008 по 2017 гг., частота грибковой ИМП достигает 0,75% у амбулаторных и 10,63% у стационарных пациентов. В исследовании Zubair К. и соавт. (2019) грибковая ИМП составляет 8,4% всех случаев мочевой инфекции у пациентов с сахарным диабетом. В исследовании Gharanfoli А. (2019) принимали участие 464 больных, частота выявления грибов в моче у амбулаторных пациентов составила 4,2%.

Выявление грибов в моче в большинстве случаев связано с контаминацией, колонизацией и значительно реже является следствием ИМП. В редких случаях грибы могут быть причиной простатита, эпидидимоорхита или диссеминированного микоза (Sobel J. D. et al., 1999).

Диагностика грибковой ИМП в настоящее время проводится в основном у иммунокомпрометированных, стационарных больных, в то же время роль данного заболевания у амбулаторных пациентов остается недостаточно изученной.

По мнению Sobel J. D. и соавт. (1999) факторами риска грибковой ИМП являются: женский пол, пожилой возраст, сахарный диабет, длительная госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии, прием антибиотиков широкого спектра действия или иммунодепрессантов, дисфункция мочевого пузыря и инфравезикальная обструкция, уролитиаз, трансплантация почки в анамнезе, аномалии мочевыводящих путей, наличие мочевого дренажа. Большинство из перечисленных факторов риска актуальны для амбулаторных пациентов, однако их роль у данной группы больных изучена недостаточно.

Согласно рекомендациям IDSA (Infection Diseases Society of America) 2016 года, назначение противогрибковой терапии показано больным при выявлении грибковых возбудителей в моче у пациентов с симптомами ИМП, у иммунокомпрометированных больных, новорожденных с низкой массой тела, а также перед урологическими оперативными вмешательствами. В связи с тем, что большинство пациентов перед урологическими оперативными вмешательствами наблюдают в амбулаторных условиях, особую актуальность представляет определение продолжительности противогрибковой терапии для данной группы больных.

Наиболее распространенным препаратом для лечения грибковой ИМП является флуконазол. При этом увеличивается частота выявления инфекций, обусловленных грибами *Candida*, резистентных к флуконазолу. Согласно рекомендациям IDSA 2016 года терапия кандидозного цистита препаратом флуконазол должна продолжаться 14 дней. Согласно тем же рекомендациям терапию кандидозного цистита, обусловленного резистентными к флуконазолу штаммами *Candida krusei* и *Candida glabrata*, следует проводить амфотерицином В и флуцитозином в течение 1–7 дней. Согласно Российским национальным рекомендациям «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и

интенсивной терапии» 2015 года терапия флуконазолом при кандидозном цистите должна проводиться в дозе 400 мг в сутки в течение 14 дней. Данные рекомендации определяют необходимость лечения пациентов в блоках интенсивной терапии при двукратном выявлении *Candida* в моче и наличии клинических или инструментальных признаков ИМП, при этом длительность лечения амбулаторных пациентов не определена. Для амбулаторных пациентов с бессимптомной кандидурией, которым показано проведение противогрибковой терапии, точные сроки лечения также не установлены. Рекомендации по длительности лечения амбулаторных пациентов с фунгурией и симптомами ИМП отсутствуют.

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. основополагающие принципы данной стратегии справедливы и для амбулаторных условий и определяют необходимость оптимизации терапии пациентов с грибковой ИМП.

Всё вышесказанное определяет актуальность настоящего исследования с научной и практической точек зрения.

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 работы

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 Kopelman 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

Установлено, что *Candida albicans* выявляется в 37% случаях грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных больных, что указывает на снижение роли данного возбудителя в этиологической структуре.

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.

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 распространённого 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 ГKB № 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.

Основные 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 VII Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции» (Москва, 2007); на II Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии 2008» (Москва, 2008); на 10-й Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии» (Москва, 2008), на 6-м Российском научном форуме «Мужское здоровье и долголетие» (Москва, 2008); на 4-м Всероссийском конгрессе «Мужское здоровье» (Москва, 2008), на 9-м Российском научно-образовательном форуме «Мужское здоровье и долголетие» (Москва, 2011), на 19-й Международной научно-практической конференции «Глобальные науки и инновации 2023: центральная Азия» (Астана, Казахстан, 2023).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре общей врачебной практики медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», в консультативно-диагностическом центре Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова.

Все 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.

Микробиологическое исследование мочи проводилось в лаборатории

клинической микробиологии ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова. На начальном этапе исследования была использована методика Koneman E. с соавт. (1997 г.), согласно которой образцы мочи в объеме 0,01 мл. засевают 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. 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 E. W. Koneman с соавт., была модифицирована увеличением посевного объема и времени инкубации. При выделении чистой культуры образцы мочи в объеме 0,1 мл засевают на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубировали в течение 24 ч. при 37 °С, а затем в течение 72 ч. при 30 °С. Чувствительность данной методики составляет 100 КОЕ/мл, что соответствует росту одной колонии. Диагностическим титром грибкового возбудителя считался уровень $>10^3$ КОЕ/мл.

В работе были выделены два этапа. На первом этапе при положительном результате микологического исследования пациенту проводилось стандартное обследование, включающее в себя опрос больного, сбор анамнеза, осмотр и повторное микробиологическое обследование 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 исследование не включались. В исследование 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.

Таким образом, в исследование включали больных, с факторами риска возникновения грибковой ИМП и двумя положительными результатами микологического исследования мочи.

В первом этапе исследования приняло участие 1842 больных. У 56 амбулаторных больных с расстройствами мочеиспускания (3,0%) (31 мужчина и 25 женщин) 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.

Возраст больных грибковой ИМП составил 21–91 год (средний возраст – 62,7 года). Распределение больных грибковой ИМП в зависимости от возраста представлено на Рисунке 1.

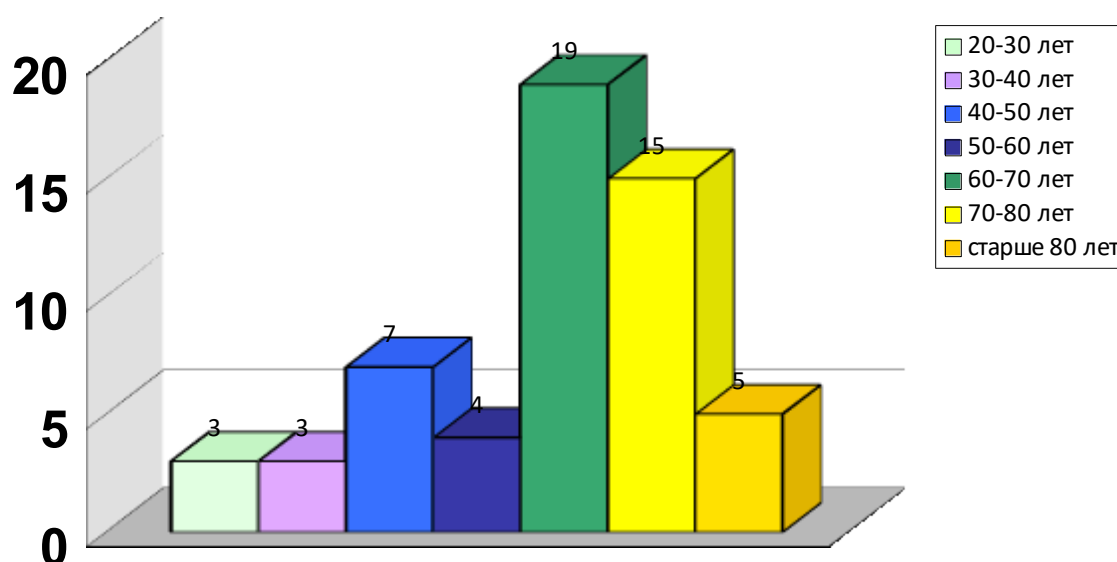


Рисунок 1 – Распределение больных грибковой ИМП по возрастным категориям (n = 56)

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 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 zeylanoides*, *Candida*

dublinskiensis, *Candida lipolytica*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*. У 20 больных выявлена *Candida albicans*, а у 4 – *Trichosporon asahii*. Также обнаружено по одному штамму *Geotrichum candidum* и *Cryptococcus unigutulatus*. Этиологическую структуру грибковой ИМП у исследованных больных демонстрирует Рисунок 2.

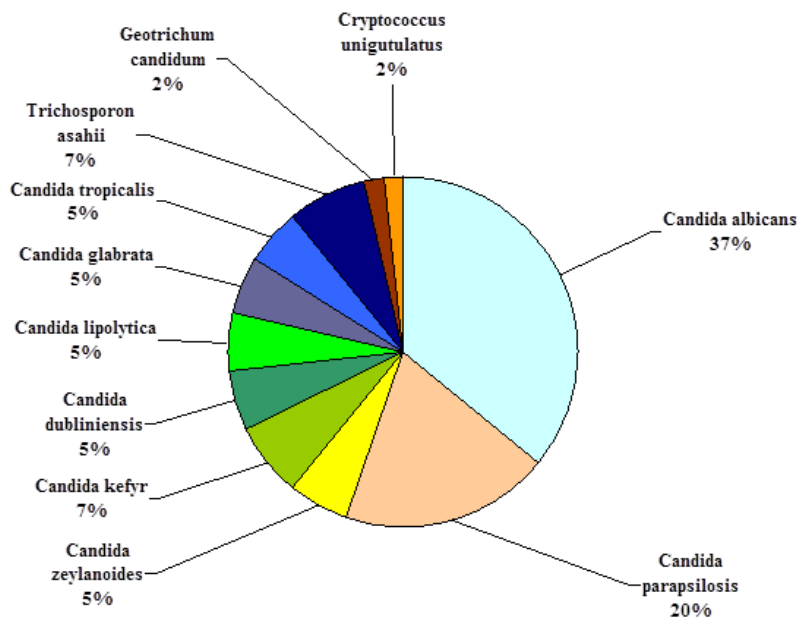


Рисунок 2 – Этиологическая структура грибковой ИМП у амбулаторных больных

Пример роста колоний грибов *Candida* при посеве образцов мочи демонстрирует Рисунок 3.



Рисунок 3 – Рост *Candida zeylanoides*

На втором этапе больным с выявленной грибковой ИМП проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, а также трансректальное ультразвуковое исследование простаты у мужчин.

В ходе обследования 56 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.

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.

Данные результатов обследования больных в группах исследования представлены в Таблице 1.

В этиологической структуре грибковой ИМП у больных с инфравезикальной обструкцией преобладали штаммы, отличные от *Candida albicans* (83,3%).

Средний возраст больных с сахарным диабетом составил 69,9 года и среди них преобладали женщины – 64,2%. Все больные данной группы наблюдались в связи с сахарным диабетом более 3 лет. Гипергликемия была выявлена у пациентов сахарным диабетом в 71,4%, а уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c) у всех больных составил 6,5–6,9 г/дл.

При ультразвуковом исследовании почек у 75,0% больных не было выявлено структурных изменений. Повышение уровня мочевины и креатинина крови более 8,0 ммоль/л и 110 мкмоль/мл соответственно – было выявлено у 8,9% больных.

Таблица 1 – Характеристика больных грибковой ИМП в группах исследования

<i>Результаты обследования</i>	<i>1-я группа. Антибакте- риальная терапия, n = 43</i>	<i>2-я группа. Инфравези- кальная обструкция, n = 18</i>	<i>3-я группа. Сахарный диабет 2- го типа, n = 14</i>	<i>4-я группа. Мочевой дренаж, n = 12</i>
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%)

В большинстве случаев грибковой ИМП симптомы заболевания были выражены слабо, что во многом объясняется условно-патогенным характером грибковых возбудителей. И у мужчин, и у женщин в большинстве случаев грибковая ИМП проявлялась поллакиурией, при этом по данным ультразвукового исследования у большинства обследованных мужчин выявлена доброкачественная гиперплазия простаты (64,5%) 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 обследования у 16 (28,6%) больных не было выявлено бактериурии и других сопутствующих состояний, способных вызвать симптомы ИМП и у 11 (68,7%) пациентов наблюдалась поллакиурия. Полученные данные позволяют предположительно считать поллакиурию наиболее характерным симптомом грибковой ИМП. Изучение лабораторных показателей мочи больных грибковой ИМП свидетельствует о низкой диагностической ценности лейкоцитурии, эритроцитурии и уровня рН мочи при выявлении данного заболевания.

После обследования на втором этапе исследования больным 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 день. С целью оценки отдаленных результатов лечения, контрольное микологическое исследование мочи проводили через месяц после окончания противогрибковой терапии.

Для проведения противогрибковой терапии использовался наиболее предпочтительный препарат в лечении кандидоза мочевых путей – флуконазол в дозе 150 мг однократно в сутки. Больные со смешанной (грибковой и сопутствующей бактериальной) ИМП получали антибактериальную терапию с учетом данных антибиотикограммы.

Терапию препаратом флуконазол получали 53 больных (28 мужчин и 25 женщин) грибковой ИМП, у которых выявленный возбудитель был чувствителен к данному препарату *in vitro*. Таким образом, частота выявления чувствительных *in vitro* к флуконазолу штаммов грибковой ИМП у амбулаторных больных составила 94,6%.

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.

Терапия флуконазолом 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования, штамм *Candida albicans* выявлен в образцах средней порции мочи 37% больных. 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. Данное обстоятельство имеет важное практическое значение, так как *Candida albicans* обладает природной чувствительностью к флуконазолу – препарату выбора в лечении грибковой ИМП.

Отсутствие нарушений иммунного статуса в виде нейтропении или при применении иммуносупрессоров, вероятно объясняет низкую частоту грибковой ИМП у амбулаторных пациентов (3,0%).

В ходе обследования 56 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.

У пациентов с сахарным диабетом, полученные результаты эффективности флуконазола в дозе 150 мг в сутки через 7 дней лечения были статистически не значимыми (критерий Вилкоксона: Тэмп = 15, при Ткр= 7), однако при расчете через 10 дней результаты оказались достоверными (Тэмп = 6, при Ткр = 7). Таким образом, у пациентов грибковой ИМП и сопутствующим сахарным диабетом терапия флуконазолом в течение 7 дней эффективна лишь у 50,0% больных и должна продолжаться 10 дней. У амбулаторных больных с грибковой ИМП без сахарного диабета второго типа эффективность терапии грибковой ИМП в течение 7 дней составила 94,9%.

Таким образом, по результатам проведенного исследования изучена этиологическая структура грибковой ИМП в амбулаторной практике, определено значение факторов риска развития микозов мочевых путей, выявлена высокая

клиническая эффективность и безопасность флуконазола в лечении больных данной категории, а также значительное влияние сахарного диабета второго типа на результат терапии грибковой ИМП. По результатам работы предложен алгоритм диагностики и лечения амбулаторных больных с грибковой ИМП (Рисунок: 4).

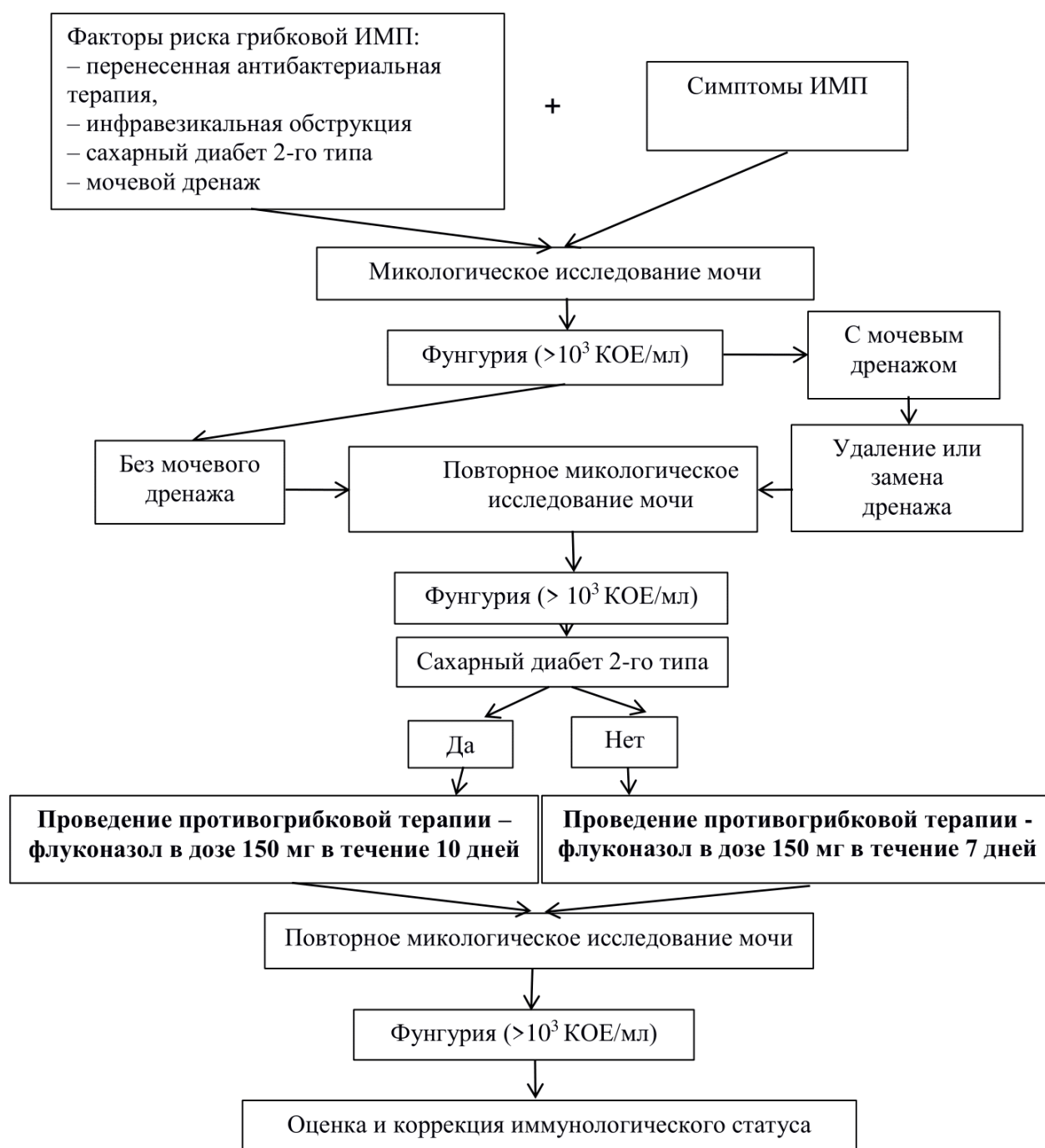


Рисунок 4 – Алгоритм диагностики и лечения амбулаторных больных с грибковой ИМ

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 Конеман Е. и соавт. (1997 г.) позволило интенсифицировать рост колоний грибов, оптимизировав условия для определения возбудителя инфекции мочевых путей.

4. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, входящих в международные базы цитирования (МБЦ)

1. Попов, С. В. Анализ регуляторных Т-лимфоцитов при грибковых инфекциях / С. В. Попов, И. Ю. Шмельков, С. В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2020. – № 6. – С. 1055–1064 .
2. 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.
3. 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.

В изданиях перечня РУДН

4. 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.

В других изданиях

5. 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.
6. Шмельков, И. Ю. Значение и особенности грибковой инфекции мочевых путей у амбулаторных пациентов / И. Ю. Шмельков, С. В. Попов, Н. В. Стуров // Материалы XIX Международной научно-практической конференции «Global Science and innovations 2023: Central Asia». – Астана, 2023. – С. 3–5.

В изданиях до 2018 года

7. Мазо, Е. Б. Современные проблемы диагностики и лечения грибковых инфекций мочевыводящих путей / Е. Б. Мазо, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // РМЖ. – 2006. – № 28. – С. 2046–2049.
8. 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.
9. Мазо, Е. Б. Грибковые инфекции мочевыводящих путей / Е. Б. Мазо, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Урология. – 2007. – № 5. – С. 67–70.
10. Мазо, Е. Б. Диагностика и лечение грибковых инфекций нижних мочевых путей / Е. Б. Мазо, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Фарматека. – 2007. – № 4. – С. 29–33.
11. Анализ чувствительности возбудителей грибковой инфекции нижних мочевых путей к антимикотикам / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы VII Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы профилактики,

- диагностики и терапии хирургической инфекции». – М., 2007. – С. 15–16.
12. Предварительные результаты изучения этиологической структуры грибковой инфекции нижних мочевых путей у урологических больных. / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы VII Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции». – М., 2007. – С. 87.
 13. 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.
 14. Этиотропная терапия грибковых инфекций нижних мочевых путей у урологических больных / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // *Фарматека*. – 2007. – № 16. – С. 70–73.
 15. Грибковые инфекции нижних мочевых путей в урологической практике / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // *Доктор. ру*. – 2007. – № 6. – С. 2–4.
 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. Чувствительность грибковых возбудителей инфекции нижних мочевых путей к антимикотикам / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы 10 Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии». – М., 2008. – С. 22.
 18. Значение штаммов, отличных от *Candida albicans*, в этиологической структуре грибковой инфекции нижних мочевых путей у урологических больных / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы 10 Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии». – М., 2008. – С. 23.
 19. Диагностика и лечение грибковой инфекции нижних мочевых путей у

урологических больных // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 2. – С. 35–37.

20. Видовое соотношение возбудителей грибковой инфекции нижних мочевых путей у урологических больных / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы второй Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии 2008». – М., 2008. – С. 82–83.
21. Чувствительность грибковых возбудителей инфекций нижних мочевых путей у мужчин к антимикотикам / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы 4 Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». – М., 2008. – С. 243–244.
22. Микофлюкан в терапии грибковой инфекции нижних мочевых путей у мужчин / Е. Б. Мазо, В. И. Карабак, С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Материалы 6-го Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие» М., 2008. – С. 64–65.
23. Попов, С. В. Диагностика и лечение грибковых инфекций предстательной железы / С. В. Попов, И. Ю. Шмельков // Справочник врача общей практики. – 2011. – № 6. – С. 16–21.

**Аннотация диссертации Шмелькова Ильи Юрьевича «Диагностика и лечение
грибковой инфекции мочевых путей в амбулаторной практике»**

Ведущую роль в развитии инфекции мочевых путей (ИМП) играют бактериальные возбудители. Все большее значение среди возбудителей ИМП приобретают условно-патогенные микроорганизмы. Диагностика грибковой ИМП проводится в основном у иммунокомпрометированных больных, в то же время, роль данной инфекции у амбулаторных пациентов остается недостаточно изученной, а алгоритм ведения амбулаторных пациентов при выявлении грибов в моче не разработан.

В представленном диссертационном исследовании: установлена частота выявления грибковой ИМП у амбулаторных пациентов, определено снижение роли *Candida albicans* в этиологической структуре грибковой ИМП и представлены факторы риска развития грибковой ИМП у амбулаторных больных. Также установлен высокий уровень чувствительности выявленных возбудителей грибковой ИМП к флуконазолу и предложен алгоритм диагностики и лечения амбулаторных больных с грибковой ИМП с учетом факторов риска развития заболевания.

Abstract of the dissertation by Ilya Yuryevich Shmelkov «Diagnostics and treatment of fungal urinary tract infection in outpatient practice»

Bacterial pathogens play a leading role in the development of urinary tract infections (UTIs). Opportunistic microorganisms are becoming increasingly important among the causative agents of UTIs. Diagnosis of fungal UTI is carried out mainly in immunocompromised patients, at the same time, the role of this infection in outpatients remains insufficiently studied, and an algorithm for managing outpatients when fungi are detected in the urine has not been developed.

In the presented dissertation research: the frequency of detection of fungal UTI in outpatients was established, the decreased role of *Candida albicans* in the etiological structure of fungal UTI was determined, and risk factors for the development of fungal UTI in outpatients were presented. A high level of sensitivity of identified fungal UTI pathogens to fluconazole has also been established, and an algorithm for the diagnosis and treatment of outpatients with fungal UTI, taking into account risk factors for the development of the disease, has been proposed.