

М.О. Колесник¹
І.І. Лапчинська²
Н.В. Береза³

¹ Інститут урології та нефрології, Київ

² Українська військово-медична академія, Київ

³ Національний медичний університет, Київ

МІКОЗИ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ: ВИДИ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, кандидурія, грибові інфекції, хіміотерапія.

Резюме. Мікозурия — стан, що обумовлює труднощі діагностики та лікування пацієнтів. В першу чергу це пов'язано з тим, що виникають проблеми при диференціальній діагностиці грибової колонізації та інфекції. Причинами мікозурії можуть бути контамінація зразків сечі, колонізація сечових шляхів (СШ), локальна інфекція СШ, спричинена грибами, дисемінований мікоз з ураженням СШ. Застосування протигрибкових препаратів (флуконазол, амфотерицин В та ін.) при виявленні грибів у сечі показане тільки у випадках дисемінованої грибової інфекції, при доведеному мікозному ураженні СШ, за наявності факторів ризику дисемінованої грибової інфекції, при проведенні урологічних інструментальних втручань, а також у реципієнтів ниркового трансплантата.

Наявність грибових міцел у сечі — відносно нечасте явище, яке, однак, може бути суттєвою діагностичною та терапевтичною проблемою. У першу чергу це пов'язано з труднощами диференціювання мікозної колонізації від інфікування [7, 10]. Мікозурия може бути ознакою широкого спектра станів — від випадкової контамінації до дисемінованого кандидозу, який загрожує життю пацієнта [7].

КЛАСИФІКАЦІЯ МІКОЗІВ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ (СШ) [11]

- А. Поверхневі: дерматофітоз; поверхневий кандидоз; інфекції *Malassezia*.
- Б. Підслизові: міцетом; споротрихоз; хромобластомікоз.
- В. Системні: опортуністичні; системний кандидоз; аспергільоз; криптококоз; мукомікоз.
- Г. Ендемічні: гістоплазмоз; кокцидіомікоз; параккокцидіомікоз; бластомікоз; пеніциліоз.

ФАКТОРИ, ЩО СПРИЯЮТЬ РОЗВИТКУ ГРИБОВИХ ІНФЕКЦІЙ СШ:

пригнічення Т-клітинного імунітету, зниження фагоцитарної активності, зменшення кількості нейтрофілних гранулоцитів; присутність синтетичних матеріалів (постійні катетери, до яких гриби адгезуються краще, ніж до епітелію СШ), тривале застосування антибіотиків широкого спектра дії та/або імунодепресантів, цукровий

діабет, ниркова недостатність, аномалії СШ, обструктивні уropатії, пухлини СШ [3, 4, 10, 11].

Кандидурія — це наявність дріжджоподібних грибів роду *Candida* в сечі (>1000 КОЕ/мл) у двох її послідовних дослідженнях [11]. У госпіталізованих пацієнтів частота кандидурії досягає 5% (найчастіше між 3-м та 5-м тижнем перебування в стаціонарі), а у відділеннях інтенсивної терапії — до 20% [17].

У 40–65% грибових ізолятів ідентифікують *C. albicans*, у 30% — *C. glabrata* [7], у 18% — інші гриби цього роду [2, 4, 11] (у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії 10–20% штамів складають *C. tropicalis* і *C. glabrata*, резистентні до азолів [21]).

Є дані [3, 21], що тільки 3–4% випадків кандидурії призводять до кандидемії, але в 10% усіх випадків кандидемії в анамнезі є епізод кандидурії.

Кандидурія, як правило, обумовлена:

- 1) контамінацією під час збирання та транспортування зразків сечі;
- 2) колонізацією СШ (головним чином за наявності постійного катетера);
- 3) урологічними інструментальними втручаннями з наступною кандидозною інфекцією СШ;
- 4) дисемінованим кандидозом з ураженням СШ [3].

Для виявлення кандидурії слід провести повторне дослідження сечі, дотримуючись усіх правил її забору. Для диференціації колонізації від інфікування СШ слід підрахувати в сечі кількість лейкоцитів та циліндрів. Про канди-

дозну інфекцію свідчить наявність лейкоцитів та циліндрів (особливо кандидозних) [4, 21].

За умов розвитку локальної інфекції СШ спостерігається типова картина циститу, уретриту або пієлонефриту.

КАНДИДОЗНИЙ УРЕТРИТ

У жінок найчастіше асоціюється з вагінальним кандидозом; симптоматика захворювання неспецифічна, але хворі частіше, ніж при уретритах іншої етіології, скаржаться на свербіж в уретрі [4, 5, 21].

КАНДИДОЗНИЙ ЦИСТИТ

На сьогодні в літературі описано лише 56 випадків цього захворювання, більшість з яких — це хворі на цукровий діабет віком старше 50 років. Симптоми мінімальні; сеча має специфічний запах, мутна, лейкоцитурії може не бути. На цистоскопії — кандидозні розростання на слизовій оболонці сечового міхура, які на цистограмах можуть виглядати як дефекти наповнення. Іноді фунгальна куля здатна спричинювати обтурацію уретри [4, 5].

При формуванні системного кандидозу можуть відзначатися лихоманка, ураження шкіри, гепатоспленомегалія. Культура крові позитивна у 60% хворих [5]. В такому випадку до плану обстеження слід включити рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, УЗД нирок та органів черевної порожнини, мікробіологічне дослідження крові та інших можливих джерел інфекції (трахеальний аспірат, бронхоальвеолярний лаваж, жовч, спинномозкова рідина, дренажі, судинні катетери), дослідження сітківки (специфічні мікроабсцеси) [16].

Для вибору лікування важливе значення має диференціальна діагностика циститу та пієлонефриту. Для цього слід застосовувати цистоскопію з роздільною катетеризацією сечоводів та збиранням сечі для мікробіологічного дослідження (метод застосовують тільки в умовах урологічного відділення) [7].

Кандидозні циліндри — достовірна ознака ураження ниркової паренхіми, однак їх виявляють досить рідко; для цього сечовий осад слід забарвлювати [3–5].

Діагноз дисемінованого кандидозу є найвірогіднішим у пацієнтів молодого віку без наявності постійних катетерів та інших факторів ретроградного інфікування [3]. Оскільки кандидемія у пацієнтів цієї категорії часто відсутня, кандидурія може бути єдиним проявом системного мікозу [7].

КАНДИДОЗНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

Вперше було описано в кінці XIX сторіччя як прояв генералізованої інфекції. Спостерігають-

ся епізоди субфебрилітету, під час яких *C. albicans* можна висіяти із сечі та крові, нудота, блювота, дизуричні явища, часте сечовиділення, біль у попереку, піурія. При обструкції філаментами СШ розвивається клініка ниркової кольки.

ФОКАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ НИРОК

Інфікування мисок нирок відбувається після катетеризації сечоводів або інших інвазивних втручань. Зміни сечі неспецифічні: в 50% випадків спостерігається протеїнурія, іноді — лейкоцитурія та філаменти *Candida* в сечі. Крім мікроскопії, слід обов'язково провести серологічні дослідження [11]. На екскреторній урограмі помітні заповнені контрастом дефекти мисок та чашок без ознак анатомічної обструкції за наявності скупчень міцелію грибів у мисково-чашковій системі [22]. Під час дослідження біоптату нирки у фокальних мікотичних ураженнях можна знайти міцелій грибів без ураження гломерул. У ниркових каналцях — дріжджові розростання, поліморфноядерні лейкоцити, гіалінові та зернисті циліндри, інтерстиціальна тканина містить гриби, що проліферують [22].

Істинно патогенними вважаються гриби *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidies immitis*, *Paracoccidies brasiliensis* [22].

ГІСТОПЛАЗМОЗ

Ендемічними щодо цього захворювання вважаються Африка, Південна Америка, Італія, Швейцарія. В Україні щорічно реєструють 35–45 випадків гістоплазмозу на 100 000 населення. *Histoplasma capsulatum* при температурі до 35 °C вегетує у вигляді плісняви, вище 37 °C — у вигляді дріжджового міцелію. Добре розмножується у фекаліях птахів, тому найчастіше хворіють працівники птахоферм та мисливці на качок. Гістоплазмоз — це, насамперед, інфекція респіраторного тракту, яка здатна до ранньої дисемінації. Деструктивний грибовий процес може вражати селезінку, печінку, надниркові залози, ендокард, шкіру, кістки, суглоби; ураження нирок відбувається за типом латентного пієлонефриту [22]. Специфічних тестів на виявлення гістоплазмозу немає.

БЛАСТОМІКОЗ

Збудник захворювання — *Blastomyces dermatitidis*, що утворює в легенях, шкірі, кістках, нирках дріжджовий міцелій. Хворіють переважно дорослі чоловіки середнього віку, мисливці на птахів, але іноді спостерігалися випадки бластомікозу у вагітних. Спори потрапляють в організм через дихальні шляхи, розвиваються симптоми гострого респіраторного захворювання із субфебрилітетом, пізніше в легенях утворюються каверни з міцелієм грибів. Бластомікоз гемато-

генно дисемінує в шкіру, СШ, кістки. У жінок уражуються нирки та сечоводи, у чоловіків розвивається бластомікозний простатит або епідидиміт. Захворювання характеризується піурією, гематурією, іноді — обструкцією уретри [7]. Специфічних шкірних тестів немає.

КОКЦИДИОМІКОЗ

Це дуже небезпечне захворювання; коротка зупинка в аеропорту в ендемічному районі (Північна та Східна Америка, Аргентина, особливо — долина Сан-Хуан в Каліфорнії) — часто може стати причиною інгаляційного інфікування (гіфи гриба легко фрагментуються та дисемінують) [3, 7]. Діагноз базується на характерній клінічній симптоматиці, анамнестичних даних про перебування в ендемічних районах, результатах шкірних тестів, даних гістопатологічного дослідження. В 60% випадків інфекція перебігає субклінічно та закінчується формуванням стійкого імунітету до інфікування кокцидіями. Зрідка спостерігається миттєве фатальне дисемінування, здебільшого у вагітних та осіб, що проживають на Кавказі. У 100 разів частіше хворіють пацієнти, які отримують імуносупресанти [21]. Захворювання часто пов'язане з антигеном групи В крові людини. Дисемінована форма кокцидіомікозу уражує шкіру, м'які тканини, кістки, суглоби, менінгеальні оболонки за міліарним типом. В неендемічних районах захворювання характеризується моноорганистністю ураження [4, 5, 21]. При ураженні нирок в паренхімі органів спостерігаються міліарні гранульоми або мікроабсцеси.

АСПЕРГІЛЬОЗ

Це дуже поширене захворювання. Збудники — *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. glaucus*, *A. niger*, *A. terreus*. Інфекція найчастіше перебігає субклінічно. При інвазивній формі аспергільозу виявляють легеневий інфільтрат, іноді можливий розвиток гомогенної дифузної інтерстиціальної пневмонії. Може спостерігатися ураження менінгеальних оболонок, травного тракту, печінки, щитовидної залози, кісток. При ураженні нирок відзначають протеїнурію, піурію, олігурію, гематурію, зрідка — кулеподібні скупчення аспергил у сечовому міхурі [7]. Збудник висівається із крові, сечі, фекалій, спинномозкової рідини. Антиген аспергил виявляють у сироватці крові.

МУКОРОМІКОЗ (ФІКОМІКОЗ, ЗИГОМІКОЗ)

Збудник належить до порядку *Mucorales*, класу *Zygomycetes* і характеризується широким розростанням міцелію та проростанням стінок кровоносних судин та органів, що призводить

до тромбозів судин, інфарктів органів та кровотеч із тканин. Форми мукоромікозу: риноцеребральний, легеневий, шлунково-кишковий, нирковий [1].

РІДКІ ФУНГАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

Rodotorula — аероб, що призводить до розвитку фатального фунгального сепсису у дуже ослаблених пацієнтів. Звичайно інфікування відбувається із парентеральних розчинів або з діалізуючого розчину при проведенні перитонеального діалізу або гемодіалізу. Перебіг сепсису фульмінантний, практично завжди закінчується летально [21]. Це — найчастіша причина перитоніту під час проведення перитонеального діалізу. *Trichosporon beigeli* — «біла пліснява», *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *Sporotrix schenki*, *Pseudoallescheria boydii* — збудники септицемії у реципієнтів ниркових трансплантатів.

ЛІКУВАННЯ

Колонізація зникає самостійно після видалення або заміни сечових катетерів.

Раціональне застосування антимікробних препаратів, особливо широкого спектра дії, є фактором, що знижує ризик розвитку грибової колонізації та інфекції в 40–60 разів.

Безсимптомна кандидурія у більшості випадків зникає самостійно протягом кількох місяців; у деяких пацієнтів кандидурія персистує більше року без ознак розвитку інвазивної грибової інфекції [11].

Ністатин є ефективним головним чином при ураженні шкіри та слизових оболонок, оскільки практично не всмоктується із травного тракту і є дуже токсичним при парентеральному застосуванні.

Основними препаратами для лікування кандидурії є флуконазол, амфотерицин В або флуцитозин.

Амфотерицин В найчастіше застосовується в дозі 0,5–1 мг/кг на добу. Препарат метаболізується в печінці, але при його застосуванні можуть спостерігатися зниження швидкості клубочкової фільтрації, анемія, тромбоцитопенія, каналцевий ацидоз, анафілаксія, головний біль, гіпотензія, гіпертермія. Найзручнішою та найнебезпечнішою є ліпосомна форма препарату, який призначають перорально, парентерально, локально у вигляді іригацій СШ. Крім кандидозу, препарат є ефективним при криптококозі, бластомікозі, дисемінованому кокцидіомікозі, мукормікозі. У випадках ізольованого ураження сечового міхура можливі іригації амфотерицину В у дозі 50 мг/л через катетер (1 л на добу) [9, 15] (вводити тільки на 5% розчині глюкози). При парентеральному введенні препарату пацієнт має бути адекватно гідратований, що доз-

волисть уникнути гіпертермії після застосування препарату [12, 16].

Флюоринат піримідину добре всмоктується з травного тракту, але при монотерапії цим препаратом до нього швидко розвивається резистентність. Ефективний при криптококозі, кандидозі, ураженні рідкими грибковими інфекціями [6]. Це препарат вибору для лікування аспергілозу. Застосовують парентерально і перорально у дозі 100–200 мг/кг на добу (до 600 мг/кг на добу). Більше 90% препарату екскретується з сечею, тому у хворих з порушенням функції нирок необхідно коригувати дозу препарату: при кліренсі креатиніну 20–40 мл/хв — 50 мг/кг кожні 12 год; 10–20 мл/хв — 50 мг/кг кожні 24 год; <10 мл/хв — 50 мг/кг після кожного гемодіалізу. Практично позбавлений побічних ефектів, однак при концентрації в крові понад 100 мг/мл може спостерігатися нейтро- та/чи тромбоцитопенія [6, 18].

Імідазолові препарати високоефективні при інфекціях, резистентних до амфотерицину В [8].

Флуконазол застосовують найчастіше. Побічні ефекти — нудота, блювота, підвищення печінкових проб. Шлях екскреції — з сечею, тому у хворих з хронічною нирковою недостатністю дозу знижують, орієнтуючись на кліренс креатиніну. Якщо останній перевищує 40 мл/хв, вводять 100 мг препарату кожні 24 год; якщо 21–40 мл/хв — 100 мг кожні 48 год або щодня 1/2 дози; якщо 10–20 мл/хв — 100 мг кожні 72 год або 1/3 дози щодоби. Хворим, які перебувають на гемодіалізі, препарат необхідно вводити в дозі 100 мг після кожного сеансу гемодіалізу [19].

Якщо реципієнт ниркового трансплантата отримує циклоспорин А, фенітоїн або варфарин, дозу флуконазолу слід підвищити до 200–400 мг на добу, оскільки ці препарати знижують його активність [20].

Кетоконазол у більшості випадків призначають перорально в дозах, які аналогічні флуконазолу. Препарат ефективний при кандидозі, криптококозі. Період напівжиття — 30 год, шлях метаболізму — переважно нирковий.

У важких випадках звичайно призначають 2 препарати; наприклад: амфотерицин В + флюоринат піримідину у вказаних вище дозах, але більш коротким курсом (5–7 днів) [13, 14].

При криптококозі застосовують флуконазол, кетоконазол, ітроконазол; при аспергілозі — кетоконазол, ітроконазол; при мукомікозі — амфотерицин В, флуконазол; при бластомікозі — ко-тримоксазол, кетоконазол, ітроконазол; при кокцидіомікозі — флуконазол, кетоконазол, ітроконазол [13, 14].

Застосування цих препаратів разом із заходами, спрямованими на усунення дії факторів ризику, може на 18–42% підвищити частоту та на 20–35% збільшити швидкість ерадикації кандид із сечі [22].

ПРОТИГРИБКОВА ТЕРАПІЯ ПОКАЗАНА, ЯКЩО [3]:

- 1) кандидурія є одним із проявів дисемінованої грибкової інфекції;
- 2) кандидурія є одним із проявів грибкового ураження СШ;
- 3) пацієнт належить до групи ризику щодо розвитку дисемінованої грибкової інфекції (нейтропенія, ВІЛ);
- 4) нещодавно проведені урологічні інструментальні втручання;
- 5) хворий є реципієнтом ниркового трансплантата.

Діагностована грибкова інфекція СШ потребує коротких курсів терапії флуконазолом та видалення сечових катетерів, якщо вони були застосовані. Якщо збудником є не *C. albicans*, то рекомендується внутрішньовенне введення амфотерицину В [6,12]. Оптимальну тривалість терапії визначають індивідуально, виходячи з конкретних клінічних особливостей та ефекту лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. (1997) Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. Рос. мед. журн., 24: 1579–1589.
2. Лоран О.Б. (1999) Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Матер. симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». Медицина, Москва, с. 5–9.
3. Рафальский В.В. (2001) Клиническое значение и терапия кандидурии. Болезни и возбудители. Медицина, Москва, с. 2–7.
4. Bacheller C.D., Bernstein J.M. (1997) Urinary tract infections. Med. Clin. North. Am., 81: 719–729.
5. Bartlett J.G. (1997) In: ed. Bartlett J.G., editor Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 60–77.
6. Edwards J.E., Bodey G.P. (1997) International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin. Infect. Dis., 25: 43–59.
7. Fisher J.F., Newman C.L. (1995) Yeast in urine: Solutions for a budding problem. Clin. Infect. Dis., 20: 183–189.
8. Gubbus P.O., McConnel S.A. (1999) Current management of funguria. Am. Health-Syst. Pharm., 56: 1929–1938.
9. Jacobs L.J., Skidmore E.A., Fox N. (1996) Oral flukonazole compared with bladder irrigations with amphotericine B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. Clin. Infect. Dis., 22: 30–35.
10. Kauffman C.A., Sobel J.D. (2000) Prospective Multi-center Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. Clin. Infect. Dis., 30: 14–18.
11. Kunin K.M. (1997) Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management. 5-th ed., 139 p.
12. Kurt L., Naber K. (1998) The optimal therapy of urinary tract infections. Adv. Clin. Exp. Med., 7: 41–46.
13. Leu H.S., Huang C.T. (1995) Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospec-

- tive, randomized, controlled study. Clin. Infect. Dis., 20: 1152–1157.
14. Naber K.G. (1998) Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv. Clin. Exp. Med., 7: 41–46.
 15. Occipinti D.J., Schoonoover L.L., Danzinger L.H. (1993) Bladder irrigation with amphotericin B for the treatment of patient with candiduria. Clin. Infect. Dis., 17: 812–814.
 16. Rex J.H., Walsch T.J., Sobel J.D. (2000) Practice Guidelines for the Treatment of Candidosis. Clin. Infect. Dis., 30: 662–679.
 17. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit. Care Med., 27: 887–892.
 18. Schonebeck J. (1999) Studies of candida infection of urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. Scand. J. Urol. Nephrol., 4: 1107–1118.
 19. Sobel J.D., Kauffmann C.A., McKinsey D. (2000) Randomised, Double-Blind Study of Treatment with Flukonasole and Placebo. Clin. Infect. Dis., 30: 19–24.
 20. Sriskandian S. (1999) Management of candiduria in the intensive care unit. In: Armstrong D., Cohen J. ed. Infectious Diseases. London, Harcourt Publishers: 141–145.
 21. Wainstein M.A., Graham R.C., Resnyk M.I. (1995) Predisposing factors of systemic fungal infection of genitourinary tract. J. Urol., 154: 160–163.
 22. Wise J.L., Talluri G.S., Marella V.K. (1995) Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis and treatment. Urol. Clin. North. Am., 26: 701–718.

МИКОЗЫ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: ВИДЫ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**Н.А. Колесник, И.И. Лапчинская,
Н.В. Береза**

Резюме. Микозурия — состояние, обуславливающее сложности диагностики и лечения пациентов. В первую очередь это связано с тем, что возникают проблемы при дифференциальной диагностике грибковой колонизации и инфекции. Причинами микозурии могут быть контаминация образцов мочи, колонизация мочевых путей (МП), локальная инфекция МП, вызванная грибами, диссеминированный кандидоз с поражением МП. Применение противогрибковых препаратов (флуконазол, амфотери-

цин В и др.) при выявлении грибов в моче показано только в случаях диссеминированной грибковой инфекции, при доказанном микозном поражении МП, наличии факторов риска диссеминированной грибковой инфекции, при проведении урологических инструментальных вмешательств, а также у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, кандидурия, грибковые инфекции, химиотерапия.

FUNGAL INFECTIONS OF URINARY TRACT: TYPES, CLINICAL PECULIARITIES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**M.O. Kolesnyk, I.I. Lapchynska,
N.V. Beresa**

Summary. Mycosuria is a relatively infrequent condition that accounts for difficulties in diagnosis and treatment. The main problem is a differentiation of the fungal infection and fungal colonization. Mycosuria may result from one of the following: contamination of urine samples, urinary tract colonization, local urinary tract infection (UTI), caused by local or disseminated candidosis with urinary tract involvement. In the case of mycosuria specific antifungal therapy (fluconazole, amphotericin B, etc.) is indicated only in patients with disseminated fungal infection, proven fungal invasion of urinary tract, risk factors for disseminated fungal infection, in cases of instrumental manipulation on urinary tract and in renal transplant patients.

Key words: urinary tract infections, candiduria, fungal infections, chemotherapy.

Адреса для листування:

Лапчинська Інна Ігорівна
04014, Київ, вул. Госпітальна, 18
Головний клінічний військовий госпіталь,
кафедра військової терапії
Української військово-медичної академії
МО України