

УДК [616.63:582.282.23]-085

Клиническое значение и терапия кандидурии

В.В. Рафальский

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

Кандидурия – состояние, встречающееся у менее 5% госпитализированных пациентов и обуславливающее сложности в диагностике и ведении пациентов. В первую очередь это связано с трудностями, возникающими при дифференциальном диагнозе грибковой колонизации и инфекции. Развитие кандидурии связано с одной из ситуаций: контаминация образцов мочи; колонизация *мочевыводящих путей* (МВП); локальная инфекция МВП, вызванная *Candida* spp.; диссеминированный кандидоз с поражением МВП. Применение противогрибковых пре-

паратов (флуконазол, амфотерицин В и флуцитозин) при выявлении кандидурии показано только в случаях диссеминированной грибковой инфекции, доказанном микозном поражении МВП, наличии факторов риска диссеминированной грибковой инфекции, урологических инструментальных вмешательств, а также у пациентов с пересаженной почкой.

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

Clinical Significance and Therapy of Candiduria

V.V. Rafalsky

Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Candiduria is relatively infrequent condition that occurs in less than 5% hospitalised patients and accounts for difficulties in diagnosis and patient's investigation. The main problem is a difficulty in a differentiation of the true fungal infection and colonization. Development of candiduria is a result of one of the following: contamination of urine samples, urinary tract colonisation, local UTI, caused by *Candida* spp. or disseminated candidosis with uri-

nary tract involvement. In the case of candiduria specific antifungal therapy (fluconazole, amphotericin B and flucytosine) indicated only in patients with disseminated fungal infection, proven fungal invasion of urinary tract, risk factors for disseminated fungal infection, instrumental manipulation on urinary tract and in renal transplant patients.

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

Введение

Обнаружение грибов рода *Candida* в моче – относительно нечастое явление, которое, однако, может являться существенной диагностической и терапевтической проблемой. В первую очередь это связано с трудностями дифференцировки микоз-

ной колонизации от инфекции [1, 2]. Кандидурия может отражать широкий спектр состояний – от случайной контаминации до угрожающего для жизни пациента диссеминированного кандидоза [1].

Под кандидурией понимают наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* в моче в концентрации ≥ 1000 КОЕ/мл в 2 ее последовательных исследованиях [3, 4]. У госпитализированных пациентов частота кандидурии достигает 5%, а в *отделениях интенсивной терапии* (ОИТ) – до 20% [5, 2]. Наиболее часто кандидурия выявляется у пациентов между 3-й и 5-й неделями пребывания в стационаре [2].

Контактный адрес:
Владимир Витальевич Рафальский
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: raf@antibiotic.ru

Таблица 1. Частота выделения различных представителей *Candida* spp. у пациентов с кандидурией, %

Возбудитель	C.A. Kauffman et al., 2000 [4]	H.S. Leu, C.T. Huang, 1995 [3]
<i>C. albicans</i>	52	46
<i>C. parapsilosis</i>	4	1
<i>C. tropicalis</i>	8	16
<i>C. krusei</i>	1	1
<i>C. glabrata</i>	16	26
Несколько представителей <i>Candida</i> spp.	–	7
Неидентифицированные до вида	21	4

Чаще выделяется *Candida albicans* – 40–65% от числа всех грибковых изолятов. Вторым по частоте обнаружения является *C. glabrata* – 30%, гораздо реже (18%) – другие грибы рода *Candida* [2] (табл. 1). В последнее десятилетие отмечается тенденция к относительному снижению доли *C. albicans* в структуре кандидурии за счет увеличения роли других представителей рода *Candida* [2].

При выявлении кандидурии клиницист сталкивается с определенной проблемой – является ли это состояние следствием контаминации при заборе материала, проявлением колонизации мочевыводящих путей (МВП) или это инвазивный микоз.

Считается, что только 3–4% случаев кандидурии приводят к кандидемии. В то же время в 10% всех случаев кандидемии выявляется предшествующий эпизод кандидурии. Исследования показали, что наличие кандидурии у пациентов в ОИТ связано с высоким риском летальности – от 19 до 50% [5].

Микробиология

В большинстве случаев (50–70%) при кандидурии выделяют чувствительные к флуконазолу штаммы *Candida albicans*. Однако в последние годы

возрастает частота выделения других видов рода *Candida*. В частности, в ОИТ частота выявления штаммов *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* составляет до 10–20% среди всех представителей *Candida* spp. Указанные возбудители нередко бывают устойчивы к азолам [5].

В целом устойчивость грибов *Candida* spp. зависит от видовой принадлежности возбудителя, а

также от индивидуальных особенностей организма пациента. Устойчивые штаммы встречаются чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным кандидозом. Данные о резистентности грибов рода *Candida* к основным противогрибковым препаратам приведены в табл. 2.

Патогенез

Кандидурия, как правило, регистрируется в одной из следующих ситуаций:

- 1) контаминация во время сбора и транспортирования образцов мочи;
- 2) колонизация МВП (в основном у пациентов с установленными мочевыми катетерами);
- 3) локальная инфекция нижних (цистит, уретрит) и верхних (пиелонефрит) МВП, вызванная *Candida* spp., чаще всего вследствие урологических инструментальных вмешательств;
- 4) диссеминированный кандидоз с поражением МВП.

Факторами, предрасполагающими к развитию кандидурии, являются длительное использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия, сахарный диабет, почечная недостаточность, анатомические аномалии МВП. У пациентов с диссеминированным кандидозом обнаружение кандид в моче может быть обусловлено гематогенным путем распространения.

На степень распространения грибковой инфекции влияет ряд факторов. Так, при поражении верхних МВП и диссеминированной грибковой инфекции обструктивные уропатии, дефицит массы

Таблица 2. Чувствительность *Candida* spp. к противогрибковым препаратам [6 с доп.]

Вид гриба	Флуконазол	Итраконазол	Флукитозин	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD – R	S-DD – R	S	S – I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD – R	I – R	S – I
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S – R

Примечание: S – чувствительный, R – резистентный, I – умеренно резистентный, S-DD – дозозависимочувствительный.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика кандидурии [5]

Источник кандидурии	Лабораторные исследования	Результат
Случайная контаминация	Повторное микробиологическое исследование мочи	Кандиды отсутствуют
Колонизация нижних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Отсутствие лейкоцитурии
	Клиническая картина	Отсутствие симптомов, характерных для ИМВП
Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Лейкоцитурия
	Инструментальное исследование МВП и ультразвуковое исследование почек	Признаки, поражения нижних отделов МВП
Инфекция верхних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Лейкоцитурия, цилиндрурия
	Ультразвуковое исследование почек	Ультразвуковая картина поражения верхних отделов МВП (микроабсцессы почек). Могут определяться анатомические аномалии МВП, мочекаменная болезнь
Диссеминированный кандидоз	Микробиологическое исследование крови, спинномозговой и плевральной жидкостей, тканей	Выделение <i>Candida</i> spp.
	Биохимическое исследование крови	Высокий уровень С-реактивного белка
	Рентгенологическое исследование органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости	Признаки диссеминированного кандидоза

тела, опухоли, почечная недостаточность, продолжительное назначение антибиотиков отмечаются достоверно чаще, чем при изолированном поражении МВП [7].

Диагностика

В первую очередь при выявлении кандидурии необходимо провести повторное исследование мочи с соблюдением всех правил ее сбора. Для дифференцировки колонизации и инфекции МВП необходимо выполнить микроскопическое исследование мочи – подсчет лейкоцитов и цилиндров. Наличие лейкоцитурии и цилиндрурии, особенно специфических кандидозных цилиндров, свидетельствует об инфекции.

Если у пациента не установлен мочевого катетер и не проводились урологические инструментальные вмешательства, высока вероятность развития кандидурии на фоне сахарного диабета, почечной недостаточности, анатомических аномалий МВП (табл. 3). Для исключения этих заболеваний необходимо провести биохимическое исследование крови, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* почек, экскреторную урографию.

При развитии локальной *инфекции мочевыводящих путей* (ИМВП) отмечается типичная клиническая картина цистита, уретрита или пиелонефрита.

В случае возникновения кандидурии как одного из проявлений диссеминированного кандидоза у пациентов можно выявить другие проявления системного кандидоза – лихорадку, поражения кожи, гепатоспленомегалию и др.

Необходимые исследования при подозрении на диссеминированный кандидоз включают рентгенологическое исследование органов грудной полости, УЗИ почек и органов брюшной полости, определение уровня С-реактивного белка, микробиологическое исследование крови и других возможных источников инфекции (трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, дренажи, сосудистые катетеры) [5].

Важным при выборе лечения является разделение инфекции нижних отделов (цистит) и верхних (пиелонефрит) МВП. Однако часто такое разделение связано со значительными трудностями. Для этого можно использовать цистоскопию с отдельным канюлированием мочеточников и забором мочи для микробиологического исследования. Однако этот метод не получил широкого распространения в силу высокой его сложности и инвазивности [1].

Наличие кандидозных мочевых цилиндров – достоверный признак грибкового поражения почечной паренхимы. Однако они являются достаточно редкой находкой. Более того, для выявления следов

Таблица 4. Принципы ведения пациентов с кандидурией [5]

Вероятная причина кандидурии	Необходимые мероприятия
Контаминация	Никаких
Колонизация	Противогрибковая терапия не показана. Необходимо удаление или замена катетера. Если возможно – прекратить антибактериальную терапию. Если пациент из группы риска развития системных микозов или есть указания на недавно проводившиеся урологические инструментальные вмешательства – флуконазол – 400 мг/сут в течение 5 дней
Инфекция нижних отделов МВП	Флуконазол – 400 мг/сут в течение 5–10 дней, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i>
Инфекция верхних отделов МВП	Флуконазол – 400 мг/сут в течение 5–10 дней, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i>
Диссеминированная инфекция	Флуконазол – 800 мг/сут, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i> , если другие представители <i>Candida</i> spp. – амфотерицин В по 0,6–1,0 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести течения минимум 2 нед

кандид в почечных канальцах мочевой осадок должен быть окрашен. Описаны методики с использованием промывания мочевого пузыря для выявления кандидозного поражения верхних отделов МВП. Однако такие методы малоприменимы в клинической практике в связи с высокой сложностью [1].

У пациентов с нейтропенией или на фоне других тяжелых иммунодефицитных состояний должен быть исключен диссеминированный кандидоз. Диагноз диссеминированного кандидоза более вероятен у молодых пациентов без мочевых катетеров и других факторов, предрасполагающих к ретроградному инфицированию.

Тактика ведения пациентов

При выборе тактики ведения пациентов с кандидурией рационально выделять следующие клинические группы:

- 1) ранее здоровые пациенты;
- 2) пациенты с предрасполагающими факторами и низким риском диссеминированного кандидоза;
- 3) пациенты с предрасполагающими факторами и высоким риском диссеминированного кандидоза.

В зависимости от распределения в одну из перечисленных групп выбирается тактика обследования и, если необходимо, терапии (см. рисунок).

Кандидурия у ранее здоровых лиц, без симптомов инфекции МВП, в подавляющем большинстве случаев исчезает самостоятельно. Однако у таких пациентов необходимо исключить действие предрасполагающих факторов (сахарный диабет, почечную недостаточность, аномалии МВП). Расширенное обследование необходимо при наличии клинико-лабораторной картины ИМВП, сахарного диабета, анатомических аномалий МВП [1].

Для пациентов с установленными мочевыми катетерами в ОИТ адекватная интерпретация кандидурии и выбор дальнейшей тактики ведения пациента может иметь решающее значение. Несмотря на

то что обнаружение кандид в моче у данной группы пациентов чаще всего обусловлено колонизацией мочевых катетеров, необходимо исключить возможность диссеминированного кандидоза.

Чем более тяжелое состояние пациента, тем скорее должна быть проведена диагностика – осмотр глазного дна (специфические микроабсцессы сетчатки) и кожи в целях выявления микозного поражения, микробиологическое исследование крови, спинномозговой и плевральной жидкостей. В связи с тем, что кандидемия при диссеминированном кандидозе часто отсутствует, кандидурия может являться единственным критерием системного микоза [1].

В настоящее время ведение пациентов с кандидурией в ОИТ подразумевает обязательное выявление вероятного источника гриба.

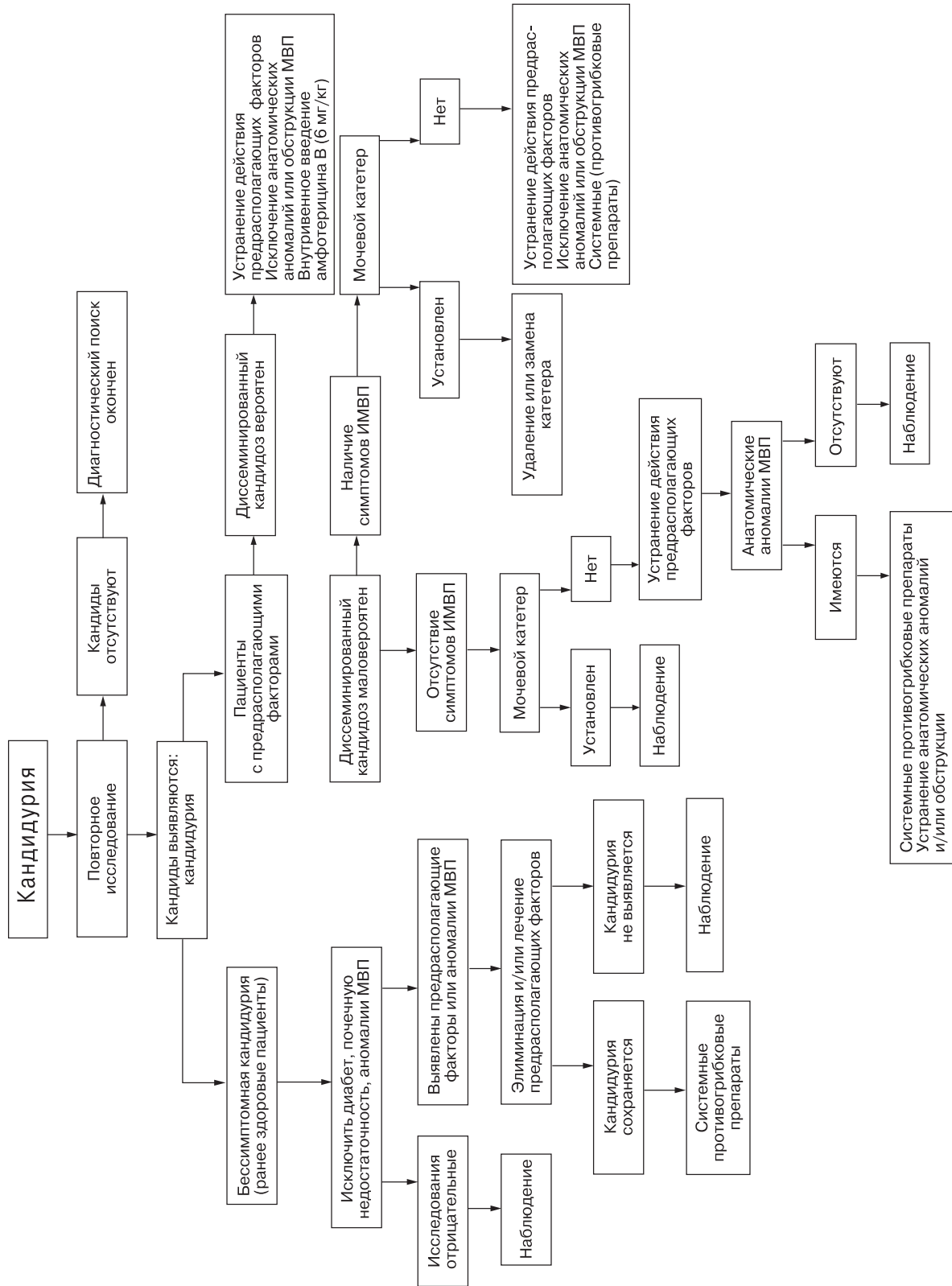
Колонизация разрешается самостоятельно после удаления или замены мочевых катетеров.

Рациональное использование антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, является фактором, снижающим риск развития грибковой колонизации и инфекции. Описанные простые мероприятия позволяют в 40–60% случаев добиться исчезновения кандидурии.

Терапия

Характер и длительность лечения зависят от ряда факторов: наличия признаков грибкового поражения МВП, анатомии МВП (по результатам лучевых исследований), предполагаемого уровня поражения МВП (мочевой пузырь, почки), распространенности инфекции (локализованная или генерализованная) [1].

Основными препаратами терапии кандидурии являются флуконазол (пероральная и парентеральная формы), амфотерицин В (внутривенная инфузия) или флуцитозин (перорально). В случае изолированного поражения мочевого пузыря возможно местное (ирригации) применение амфотерицина В [6, 10].



Алгоритм обследования и терапии пациентов с кандидурией

Использование системных противогрибковых препаратов показано далеко не всем пациентам с кандидурией. Так, при наблюдении пациентов с бессимптомной кандидурией установлено, что она исчезает самостоятельно в большинстве случаев в течение нескольких месяцев. У некоторых пациентов кандидурия персистирует более 1 года без развития инвазивной грибковой инфекции [8].

В то же время применение противогрибковых антибиотиков (флуконазол внутрь, амфотерицин В внутривенно, инстилляции амфотерицина В) в комплексе с мероприятиями, направленными на устранение действия факторов риска, может на 18–42% повысить частоту и на 20–35% скорость эрадикации кандид в моче [3].

Противогрибковая терапия показана в следующих случаях кандидурии [3, 6]:

- 1) кандидурия является одним из проявлений диссеминированной грибковой инфекции;
- 2) кандидурия является проявлением грибкового поражения МВП (почки, мочевого пузыря, уретра);
- 3) пациент относится к группе риска развития диссеминированной грибковой инфекции (нейтропения, ВИЧ-инфекция);
- 4) указания на недавно проводившиеся урологические инструментальные вмешательства;
- 5) пациент с пересаженной почкой.

Литература

1. Fisher J.F., Newman C.L., Sobel J.D. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20:183-9.
2. Gubbins P.O., McConnell S.A., Penzak S.R. Current management of funguria. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:1929-38.
3. Leu H.S., Huang C.T. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1152-7.
4. Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., McKinsey D.S., Karchmer A.W., et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:14-8.
5. Sriskandan S. Management of candiduria in the intensive care unit. In: Armstrong D., Cohen J., Armstrong D., editors. *Infectious Diseases*. London: Harcourt Publishers; 1999. p. 3.14.1-2.
6. Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J. D., Filler S.G., Pappas P.G., Dismukes W.E., Edwards J.E. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
7. Wainstein M.A., Graham R.C. Jr., Resnick M.I. Predisposing factors of systemic fungal infections of the genitourinary tract. *J Urol* 1995; 154:160-3.
8. Schonebeck J. Studies on candida infection of the urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. *Scand J Urol Nephrol* 1972; 4:1107-18.
9. Wise G. J., Talluri G.S., Marella V.K. Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 1999; 26:701-18.
10. Jacobs L.G., Skidmore E.A., Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigations with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:30-5.
11. Occhipinti D.J., Schoonover L.L., Danziger L.H. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of patient with candiduria. *Clin Infect Dis* 1993; 17:812-3.
12. Edwards J. E., Bodey G.P., Bowden R.A., Buchner T., de Pauw B.E., et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25:43-59.
13. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., Zervos M., Vazquez J.A., et al. Candiduria: A Randomized, Double-Blind Study of Treatment with Fluconazole and Placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19-24.
14. Richards M. J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.