

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ В УРОЛОГИИ

Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Султанова Е.А., Алленов С.Н., Шпоть Е.В.

Инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода кандиды (*Candida spp.*), являются наиболее частыми из всех инфекций, вызванных грибами. Кандиды часто являются возбудителями нозокомиальных инфекций и чрезвычайно редко – внебольничных инфекций у пациентов без нарушений мочевого выделения. Возрастающая важность инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, связана с широким применением инвазивных методов диагностики и лечения, иммуносупрессивной терапии и антимикробных препаратов, обладающих широким спектром антибактериальной активности [1–4].

Бессимптомная кандидурия и кандидозный цистит у женщин

Выявление кандид в моче называется кандидурией. Кандидурия редко обнаруживается у здоровых людей. К факторам риска кандидурии относятся:

- Сахарный диабет (СД). У больных с СД риск уроинфекций, вызванных грибами, значительно возрастает. СД является предрасполагающим фактором кандидурии, так как у пациентов с глюкозурией интенсивность роста грибов повышается, вследствие чего происходит активная колонизация грибами рода *Candida* влагалища женщин. Дополнительными факторами риска служат снижение фагоцитарной активности и неспецифической резистентности, а также задержка мочи у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [5]. К тому же больные СД чаще подвергаются инструментальным исследованиям и получают антибактериальные препараты.
- Антибактериальная терапия. У 30% здоровых лиц *Candida* колонизируют слизистую оболочку желудочно–кишечного тракта. Однако у пациентов, которые получают антибиотики, частота колонизации может достигать 100% [6]. Нет доказательств того, что назначение антибиотиков напрямую приводит к возрастанию пролиферации или вирулентности *Candida*, однако имеются данные, указывающие на то, что подавление эндогенной флоры антибиотиками приводит к колонизации *Candida* кишечника, половых путей, уретры [6].
- Катетеризация мочевого пузыря. Катетер, установленный в мочевой пузырь, является местом проникновения микроорганизмов в систему сбора мочи. Все длительно стоящие катетеры обязательно колонизируются флорой [7].
- Другие факторы риска. Другими факторами риска кандидурии являются пожилой возраст, женский пол [8], применение иммуносупрессивных препаратов, лучевой терапии, установка внутривенных катетеров, затруднение оттока мочи, туберкулез мочевого пузыря [6].

Бессимптомная кандидурия, как правило, обнаруживается случайно, не сопровождается клиническими проявлениями и не требует лечения, за исключением наличия у больных факторов риска генерализации инфекции.

В урологической клинике ММА нами было проведено лечение бессимптомной кандидурии у 15 больных: 9 больных страдали СД (причем уровень глюкозы в крови у них был скорректирован недостаточно); 2 больных перенесли в недавнем прошлом химиотерапию по поводу рака молочной железы, у 4 больных были диагностированы выраженные нарушения функции мочевого пузыря по типу гипотонии детрузора.

Всем больным было проведено лечение: флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

Как правило, однократного приема препарата оказывалось достаточно для ликвидации кандидурии. Повторный прием флуконазола потребовался лишь 1 больной, страдавшей СД. Отсутствие кандидурии было подтверждено при двукратном бактериологическом исследовании мочи, выполненном с интервалом в 2 недели.

Кандидозный цистит, помимо кандидурии, сопровождается обычными признаками воспаления мочевого пузыря: болью при мочеиспускании различной степени выраженности, болью в надлобковой области, учащенным мочеиспусканием малыми порциями, жжением в области наружных половых органов, терминальной макрогематурией.

В урологической клинике ММА нами было обследовано 58 таких больных:

- у 48 из них цистит имел смешанную этиологию (т.е. высевались бактерии преимущественно кишечной группы в титре $>10^3$ КОЕ/мл в сочетании с грибами рода *Candida* в титре $>10^4$ КОЕ/мл);
- у 10 больных при бактериологическом исследовании мочи были выявлены только грибы рода *Candida* в титре от 10^4 до 10^8 КОЕ/мл.

Пациенты этой последней группы длительно получали терапию антибиотиками широкого спектра действия по поводу хронического рецидивирующего цистита без достаточной противогрибковой профилактики.

Всем больным было проведено лечение с учетом чувствительности микрофлоры. Больным с циститом смешанной этиологии назначали антибактериальный препарат в сочетании с флуконазолом:

- антибактериальный препарат + флуконазол внутрь 100–200 мг/сут. (в зависимости от титра *Candida* и длительности антибактериальной терапии), 7–14 сут.

Больным с кандидозным циститом назначали флуконазол в виде монотерапии по схеме, приведенной выше.

Следует отметить, что лечение кандидурии оказалось эффективным в 100% случаев, что подтверждают результаты двукратного бактериологического исследования мочи, выполненного с интервалом в 2 недели.

Кандидозный баланопостит и уретрит у мужчин

Кандидозный баланопостит является одной из наиболее распространенных микотических инфекций полового члена [9]. Помимо самостоятельного поражения и развития баланопостита, имеет место вторичное присоединение кандидозной инфекции на фоне уже имеющегося баланопостита другой этиологии. Клиническая картина баланопостита, обусловленного грибами *Candida*, проявляется наличием пятнистой эритемы, отека кожи, появлением эрозивно-язвенных элементов, при этом патологический процесс может распространяться на кожу мошонки. Данные микроскопического и бактериологического исследований позволяют установить правильный диагноз [9].

Одним из путей инфицирования при кандидозном баланопостите является половой, однако решающее значение имеет наличие эндокринопатий (СД, заболевания щитовидной железы, ожирение и др.), снижение иммунологической реактивности организма и другие факторы. В урологической клинике имеется опыт лечения 327 больных с кандидозным баланопоститом. В зависимости от тяжести процесса проводилось лечение препаратами местного, системного действия или их сочетанием.

При легкой форме баланопостита, наряду с соблюдением гигиенических мероприятий, применяли:

клотримазол, 1% крем, местно 2–3 р/сут., 1–2 нед. или эконазол, крем или порошок, местно 2 р/сут., 1–2 нед.

При наличии факторов риска генерализации инфекции (например, у больных с СД или пациентов с иммуносупрессией), а также при выраженных воспалительных изменениях местную терапию дополняли препаратами для системного применения:

- флуконазол внутрь 150 мг, однократно или флуконазол внутрь 150 мг, в 1–е сут., затем 50 мг 1 р/сут, 7 сут. или флуконазол внутрь 200 мг, в 1–е сут., затем 100 мг 1 р/сут., 4 сут.

Указанная терапия оказывалась эффективной у 93–95% больных, что подтверждали результаты осмотра, микроскопического и бактериологического исследования. В 5–7% случаев курс лечения приходилось повторять или пролонгировать.

Нередко кандидозный баланопостит сочетается с кандидозным уретритом [9]. При этом у больных появляются боль при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, творожистые выделения из мочеиспускательного канала, гиперемия губок уретры.

Диагноз устанавливают на основании особенностей клинической картины и результатов лабораторных методов:

- микроскопическое исследование нативного или окрашенного по Граму препарата позволяет не только выявить наличие *Candida* с преобладанием вегетирующих форм гриба (мицелия и почкующихся дрожжевых клеток), но и оценить состав микрофлоры уретры (патогенных и условно–патогенных микроорганизмов) и выраженность лейкоцитарной реакции;
- бактериологическое исследование позволяет определить видовую принадлежность выделенной культуры гриба и сопутствующих микроорганизмов, а также оценить лекарственную чувствительность. Диагностически значимым служит рост колоний грибов >104 КОЕ/мл [9].

У 55 из 327 больных с кандидозным баланопоститом был также выявлен кандидозный уретрит.

Лечение при этом в обязательном порядке включало противогрибковый препарат системного действия:

- флуконазол внутрь 150 мг в 1–е сут., затем 50 мг 1 р/сут., 7 сут. или флуконазол внутрь 200 мг в 1–е сут., затем 100 мг 1 р/сут., 4 сут.

Профилактика грибковых инфекций

Опыт лечения урологических больных с различными воспалительными заболеваниями, требующими назначения антибиотиков широкого спектра действия, свидетельствует о том, что флуконазол является одним из основных и наиболее эффективных лекарственных средств, используемых для профилактики грибковой суперинфекции. В зависимости от длительности антибактериальной терапии, наличия сопутствующих заболеваний (особенно СД и иммуносупрессивных состояний) препарат назначают однократно, повторно или пролонгированными курсами:

флуконазол внутрь 150 мг, однократно (при необходимости – повторно через 1 нед. или флуконазол внутрь 50 мг 1 р/сут. ежедневно или через день, 7–14 сут.

Заключение

Флуконазол широко применяется в урологической практике. Препарат имеет широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и «классические» диморфные возбудители *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*.

Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, которые являются возбудителями большей части грибковых урологических инфекций. Устойчивость штаммов *C. albicans* в ходе лечения развивается редко.

Флуконазол растворим в воде, быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В кровь попадает более 90% принятой внутрь дозы. Одновременный прием пищи, а также желудочная кислотность не влияют на абсорбцию препарата. Пиковые концентрации создаются в течение 1–2 ч, равновесные концентрации достигаются к 4–6-му дню при ежедневном приеме 1 дозы. Фармакокинетические свойства препарата одинаковы при пероральном или внутривенном введении. В плазме крови с белками связывается не более 12% препарата, основное количество находится в свободной форме. Поэтому флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма.

Флуконазол выводится почками, в основном в неизменной форме. В моче создаются очень высокие – более 100 мг/л – концентрации препарата. Выведение препарата зависит от скорости клубочковой фильтрации. Флуконазол весьма слабо метаболизируется печенью. Период полужизни в плазме крови составляет около 30 ч, дозировки и продолжительность терапии не влияют на период полужизни [10].

Таким образом, очевидно, что флуконазол можно считать препаратом выбора как для лечения, так и для профилактики грибковых инфекций у большей части урологических больных.

Литература

1. Storfer SP, Medoff G, Fraser VJ et al. Candiduria: retrospective review in hospitalized patients. *Infect Dis Clin Pract* 1994; 3: 23–9.
2. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1152–7.

3. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K et al. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 30–5.
4. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602–7.
5. Goeke TM. Infectious complications of diabetes mellitus. In: Grieco MH, ed. *Infections in the abnormal host*. New York: Yorke Medical Books, 1980; 585–600.
6. Fischer JF, Chew WH, Shadomy S et al. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1107–18.
7. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991; 91 (suppl. 3B): 65S–71S.
8. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14–8.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем (под ред. А.А. Кубановой и В.И. Кисиной). М.: Литтерра, 2005.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ–Пресс, 2003.