

doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-178-184

Обзорная статья / Review article

Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей

Н.В. Стуров, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru**С.В. Попов**✉, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru**И.Ю. Шмельков**, ORCID: 0000-0002-7373-7156, e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Среди возбудителей инфекций возрастает роль грибковых возбудителей. У госпитализированных пациентов, в особенности у больных отделений интенсивной терапии, грибковые инфекции могут представлять серьезную опасность. Исследования, проведенные за последние годы, демонстрируют увеличение частоты выявления грибов в моче с 5,01 до 10,63% у пациентов стационаров. Наиболее часто появление грибов в моче связано с контаминацией или колонизацией мочевых путей, однако у иммунокомпрометированных больных может быть связано с инфекцией и даже с диссеминированным грибковым процессом. Грибы рода *Candida* чаще других возбудителей являются причиной микотической инфекции мочевых путей. При этом наличие грибов рода *Candida* в моче (кандидурии) не всегда сопровождается клиническими проявлениями уретрита, цистита и пиелонефрита. Растет частота выявления в моче грибов, отличных от *Candida albicans*, а также выявляются новые виды *Candida*, устойчивые к противогрибковым препаратам, с высоким риском осложнений. Результаты недавних исследований выявили новые механизмы взаимодействия *Candida* с бактериями – возбудителями мочевой инфекции. Определены основные механизмы вирулентности *Candida*: диморфность, белки адгезии – Als1-7,9 и Gls, ферменты инвазии – фосфолипаза, Als3 и Ssa1, а также ферменты, нейтрализующие активные формы кислорода. Наиболее значимыми факторами риска развития грибковой инфекции мочевыводящих путей являются: наличие мочевого катетера, сахарный диабет, иммуносупрессия и предшествующая антибактериальная терапия. Изучение процесса формирования клеточного и иммунного ответа на грибы рода *Candida* позволило выявить основные звенья патогенеза кандидоза мочевыводящих путей, а также основную роль иммуносупрессии в развитии заболевания.

Ключевые слова: грибы, *Candida*, инфекция, мочевые пути, кандидоз**Для цитирования:** Стуров Н.В., Попов С.В., Шмельков И.Ю. Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2020;(21):178–184. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-178-184.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors of the fungal urinary tract infections

Nikolay V. Sturov, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru**Sergey V. Popov**✉, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru**Ilya Yu. Shmelkov**, ORCID: 0000-0002-7373-7156, e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The role of fungi as causative agents of infections is growing. In in-patients, especially at intensive care units, fungal infections might cause serious problems. Studies conducted over recent years shows an increase of fungi detection in urine in in-patients from 5,01 up to 10,63%. Most often, the appearance of fungi in the urine connected with contamination or colonization of the urinary tract. However, in immunocompromised patients, this could be the part of urinary tract infection and even of disseminated fungal process. *Candida* is the most common cause of fungal urinary tract infections. At the same time, the presence of *Candida* in urine (candiduria) not always comes with clinical signs of urethritis, cystitis and pyelonephritis. Detection of non-*Candida albicans* agents in urine is increasing, new *Candida* species revealed are resistant to antifungal drugs so risk of complications is increasing. Recent researches reveal new mechanisms of how *Candida* interacts with the bacteria that cause urinary infections. The main mechanisms of *Candida* virulence factors are dimorphism, adhesion proteins – Als1-7,9 and Gls, invasion enzymes – phospholipase, Als3 and Ssa1, as well as enzymes that neutralize reactive oxygen species. The most significant risk factors of fungal urinary tract infection are the presence of a urinary catheter, diabetes mellitus, immunosuppression and previous antibiotic intake. The study of the formation process of the cellular and immune response to *Candida* makes it possible to identify the main links in the pathogenesis of urinary tract candidiasis, as well as the main role of immunosuppression in the development of the disease.

Keywords: fungi, *Candida*, infection, urinary tract, candidiasis**For citation:** Sturov N.V., Popov S.V., Shmelkov I.Yu. Risk factors of the fungal urinary tract infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):178–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-178-184.**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дрожжевые грибы широко распространены в природе. Известно более 500 видов этих грибов, более 30 видов могут быть патогенны для человека [1]. Грибы колонизируют практически все слизистые оболочки организма человека [2, 3]. Выявление грибов в моче (фунгурия) в 80–94% случаев связано с дрожжеподобными, комменсальными грибами рода *Candida*, но может также быть обусловлено и оппортунистическими возбудителями: *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Trichosporon spp.*, *Pichia terricola*, *Geotrichum spp.*, *Saccharomyces sp.* – и возбудителями эндемичных микозов: *Blastomyces*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum* [4–6]. Представителей рода *Candida* часто выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, а также гениталий у здоровых женщин [7]. В исследовании I. Maldonado et al. с 2008 по 2017 г. продемонстрировано увеличение доли грибковых возбудителей при микробиологическом исследовании мочи с 0,11 до 0,49% у амбулаторных и с 5,01 до 10,63% у госпитализированных пациентов [8].

Инфекции, вызванные грибами *Candida* (кандидозы), делят на: поверхностный кандидоз (поражение слизистой оболочки); поверхностный инвазивный кандидоз (распространение инфекции за пределы базальной мембраны, но без поражения паренхимы органов); глубокий (инвазивный) кандидоз (поражение паренхимы внутренних органов) и кандидемия (микробиологический феномен, означающий по крайней мере однократное выделение грибов из крови), приводящую к диссеминированному кандидозу [4, 9].

Обнаружение грибов *Candida* в моче (кандидурия) не всегда связано с кандидозом и сопровождается клиническими проявлениями уретрита, цистита, пиелонефрита и в большинстве случаев является следствием колонизации мочевых путей по дренажу [3, 4, 7, 9]. В этиологической структуре катетер-ассоциированной инфекции мочевых путей (ИМП) у пациентов отделений интенсивной терапии грибы *Candida* составляют 27–40% и занимают первое место среди всех возбудителей [3].

Самым распространенным возбудителем кандидоза мочевых путей является *Candida albicans* (72%) [3, 10]. Несмотря на то что другие разновидности *Candida* ранее встречались менее чем в половине случаев, ряд авторов сообщают о том, что частота выявления в моче штаммов *Candida non-albicans* за последние 20 лет выросла и теперь превышает 50% [3]. В последние годы увеличивается частота выявления *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum* и других грибковых патогенов [7, 11–13]. Возможно, такая тенденция во многом связана с избыточным и неконтролируемым применением противогрибковых препаратов, увеличением числа пациентов с дренажами, увеличением продолжительности жизни и усовершенствованием методов диагностики [6, 7]. Выделение различных видов *Candida* в моче может указывать на инфекцию (кандидоз мочевых путей) или на колонизацию [4]. Выявление *Candida non-albicans* ассоциировано с высоким уровнем летальности – 30–50% [14]. Так, возбудитель кандидоза *Candida auris*, выявленный впервые в 2009 г., характеризуется устойчивостью к основным

противогрибковым препаратам [15]. Исследование, проведенное A.S. Muneeba et al. с 2014 по 2017 г., выявило уровень летальности при кандидозе, вызванном *Candida auris*, равный 42% [15]. При этом уровень летальности не имел существенного отличия в группах пациентов с инвазивным кандидозом или бессимптомной колонизацией *Candida auris* [15]. Обнаружение грибов *Candida* в моче наиболее часто происходит у лиц в пожилом возрасте [7, 16]. Ряд авторов сообщают, что *Candida spp.* чаще выявляют в моче у женщин [7, 9]. Известны также случаи выявления в моче сразу двух видов *Candida* [10, 17].

В связи с вышеизложенным особый интерес в настоящее время представляют исследования патогенетических особенностей грибковой ИМП и факторов риска ее развития.

ПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Грибы *Candida* могут существовать в трех формах: дрожжи, с псевдогифами и гифами [3, 6]. Переход от дрожжевой к мицелиальной (с гифами) форме сопровождается проявлением вирулентности гриба *Candida* [18]. *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, наряду с тремя морфологическими формами, могут существовать в двух метаболических состояниях: белой (прозрачной) и непрозрачной [19]. Для белой формы *C. albicans* характерна высокая способность к колонизации слизистых оболочек за счет большей устойчивости к фагоцитозу нейтрофилами, но при этом отсутствует способность к размножению. Для непрозрачных форм характерна способность к размножению и сравнимая с прозрачными формами способность к кандидемии и системному кандидозу [19].

Исследование R. Fourie et al. определило важность уровня содержания железа в организме человека и способность *C. albicans* регулировать собственный уровень железа для стимуляции роста и вирулентности [20]. В данном исследовании также получены данные о возможной роли железа во взаимодействии *C. albicans* как с комменсальными, так и с патогенными микроорганизмами в различных органах и тканях человека [20]. Известно, что вирулентность *C. albicans* зависит от локализации грибкового процесса [21]. Взаимодействие грибов и бактерий может усиливать тяжесть инфекции. *Streptococcus gordonii* усиливает вирулентность грибов, способствуя росту гифов и образованию биопленок *C. albicans* при колонизации полости рта [22]. Исследование взаимодействия с *E. coli* выявило, что *C. albicans* значительно способствует росту и пролиферации комменсальной *E. coli* [22]. В другом исследовании *in vivo*-взаимодействия *C. albicans* и *Streptococcus Group B* обнаружено усиление бактериальной адгезии к эпителию мочевого пузыря в присутствии *C. albicans* [23].

Восприимчивость к грибам зависит от сложной системы внутри- и внеклеточных рецепторов, обеспечивающих распознавание грибковых патогенов, формирование неспецифических, адаптивных реакций защиты или комменсализм грибов [24, 25]. Важную роль в вирулентности грибов *Candida* играет их способность переходить из дрожжевой формы в плесневую с формированием гифов. Эта способность определяется экспрессией гена ERG11, в

результате чего образуется необходимый для формирования клеточной стенки и гифов фермент Стерол 14 α -деметилаза, который является мишенью большинства противогрибковых препаратов [6]. Чем более выражен рост гифов у колонии грибов, тем выше их способность проникать в толщу слизистой оболочки, определяя инвазивный характер заболевания [6]. Недавние исследования выявили у *C. albicans* холинергический рецептор и установили возможное влияние активации этого рецептора на снижение вирулентности, подавление роста гифов и уменьшение выраженности ответной реакции у организма хозяина [26].

При адгезии грибов к уротелиальным клеткам запускаются провоспалительные внутриклеточные реакции и выработка молекул рецепторов распознавания патогенов (PRRs). PRRs включают широкий спектр интрацитоплазматических и трансмембранных белков: лектиновые рецепторы С-типа (CLR), толл-подобные рецепторы (TLR), домен-связывающий и олигомеризующий нуклеотид-подобные рецепторы (NLR, NOD), ген, индуцируемый ретиновой кислотой (RIG, Rlr) и дектин-2 [25]. Из всех PRRs в настоящее время TLR признаны наиболее важным звеном врожденной иммунной реакции [27]. TLR демонстрируют потенциал в быстрой идентификации инфекционных агентов и запуске сигналов для элиминации грибковых патогенов или активации адаптивных иммунных реакций [27]. Кроме уротелия, TLR продуцируются в широком спектре клеток, включая негемопоэтические эндотелиальные клетки, паренхиматозные клетки, синовиальные фибробласты и кровяные клетки, дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, В-клетки и Т-клетки [27]. В организме человека выявлено 10 типов TLR [27]. Известно о роли TLR 4,5 в формировании иммунитета при ИМП, вызванной *E. coli* [28]. Однако TLR2-TLR6 играют ключевую роль и при идентификации макроорганизмом грибковой инфекции [27]. Важно отметить, что TLR определяют как иммуностимулирующую, провоспалительную реакцию, так и иммуносупрессорную, противовоспалительную реакцию через экспрессию TLR4 [27].

Экспрессия родственных TLR в клетках уротелия запускает различные каскадные реакции, включая высвобождение хемокинов, интерферонов, интерлейкинов, антимикробных веществ и провоспалительных цитокинов [27]. *C. albicans* вызывает изменение морфологии эпителиальных клеток мочевого пузыря, повреждение клеток и воспалительные реакции, включая экспрессию гена циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также накопление простагландина E2 [29]. Важная роль в инициации и ингибировании этих механизмов, наряду с TLR, принадлежит рецептору эпидермального фактора роста [29]. Адгезивные механизмы грибов *Candida* продолжают изучаться. Так, в геноме *C. parapsilosis* определены 5 локусов, кодирующих агглютининоподобные белки. Из них роль адгезина Sra2_404800 в прикреплении к уротелию почек и мочевого пузыря убедительно продемонстрирована на мышинной модели [30].

C. albicans обладает механизмами защиты от активных форм кислорода, производимых фагоцитами, такими как каталаза, глутатионная система, тиоредоксинсистема и митоген-активированный путь протеинкиназы [6].

Таким образом, в отношении макроорганизма в настоящее время установлено четыре фактора вирулентности *C. albicans*:

1. Диморфность – возможность переходить из дрожжевой формы в гифальную с образованием биопленочных связей [6].
2. Адгезия определяется агглютининоподобными адгезинами Als1-7,9 и Gls-связанными белками гифальной формы гриба *C. albicans*, являющимися белками распознавания и связывания с клетками хозяина [3].
3. Инвазия осуществляется с помощью фермента фосфолипазы в гифальной структуре патогенных штаммов [31]. Инвазины Als3 и Ssa1 способны связываться с лигандами клеток хозяев, включая е-кадгерин на эпителиальных клетках и N-кадгерин на эндотелиальных клетках [3].
4. Наличие деградирующих ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода (АФК) [3, 6].

ФАКТОРЫ РИСКА КАНДИДОЗА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ключевую роль в развитии и степени тяжести грибковой инфекции играет состояние иммунной системы организма [3, 7]. Заболевания и состояния, снижающие уровень местной и системной иммунной защиты, позволяют грибам переходить от состояния колонизации к инвазивной форме заболевания [3]. Известно, что 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, эндотелий и эпителий [27].

Ограничение колонизации грибов *Candida*, а также защита эпителия мочевых путей от адгезии гифальной формы *C. albicans*, также как и при бактериальной ИМП, зависит от гликопротеида Тамма – Хорсфалла [32]. Уротелиальные клетки действуют как чувствительные биосенсоры, которые индуцируют провоспалительные цитокины и другие иммунологические реакции в присутствии патогенов [27]. Кроме того, микробные факторы вирулентности и качество иммунных реакций хозяина напрямую определяют уровень тяжести ИМП [27].

К заболеваниям и состояниям, снижающим уровень местной и системной иммунной защиты, относятся: сахарный диабет, перенесенное хирургическое вмешательство, онкологическое заболевание, почечная или печеночная недостаточность, нейтропения, прием глюкокортикостероидов, голодание, пожилой возраст [4, 6, 7, 10–12, 14, 16, 19, 33–36].

Усиление колонизации мочевых путей грибами происходит при наличии мочевого дренажа, конкремента в мочевых путях и после антибактериальной терапии [4, 10, 12, 16, 35]. Однако влияние антибактериальной терапии как единственного фактора риска усиления колонизации грибами *Candida* у женщин с неосложненной ИМП не подтвердилось в исследовании R.M. Rocha et al. при приеме норфлоксацина [37].

Определено, что к основным предрасполагающим факторам риска развития кандидурии относятся: сахарный диабет, наличие дренажей в мочевых путях, антибактериальную терапию, оперативные и инструментальные вмешательства на мочевых путях, нарушения мочеиспускания вследствие анатомической или функциональной обструкции, нейтропению и пожилой возраст [3, 4, 6, 7, 10–13, 16, 31, 33–35, 38–41].

К предрасполагающим факторам развития кандидеии на фоне кандидурии относят: стационарное лечение в течение 12 и более суток, наличие центрального венозного катетера, парентеральное питание, онкологическое заболевание тазовых органов и крови, лечение ингибиторами бета-лактамаз, почечную недостаточность, лихорадку, нейтропению, нейтрофилию, сахарный диабет, наличие гастростомы [42].

Пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии является независимым фактором риска развития мочевой инфекции, вызванной *Candida spp.* [4, 16, 35]. По данным W. Hu et al., у пациентов в возрасте старше 65 лет с кандидурией повышенный индекс коморбидности Чарлсона, снижение уровня преальбумина и повышение уровня С-реактивного белка должны рассматриваться как дополнительные факторы риска повышенной летальности [16].

У пациентов с нарушением пассажа мочи по мочевым путям, с органической или функциональной обструкцией в 36% случаев ИМП были обусловлены грибами *Candida* [31].

Роль основных предрасполагающих факторов в развитии кандидурии у больных в хирургических стационарах показана в *таблице*.

Сахарный диабет

У больных сахарным диабетом наблюдается высокая частота развития ИМП, вызванных грибами рода *Candida* – 5–38% [36, 39]. Это обусловлено снижением фагоцитарной способности нейтрофилов при дефиците инсулина. Кроме

● **Таблица.** Заболевания и состояния, предрасполагающие к кандидурии [11, 31, 43, 44]

● **Table.** Diseases and conditions that predispose to candiduria [11, 31, 43, 44]

Заболевания и состояния, сопутствующие кандидурии	Частота встречаемости
Сахарный диабет	21–43%
Перенесенная трансплантация органов	3–11%
Перенесенное вмешательство на мочевых путях	16%
Возраст старше 69 лет	10%
Нейтропения	15%
Нахождение в блоке интенсивной терапии	29%
Предшествующая антибактериальная терапия	16%
Наличие мочевого дренажа	15–34%
Нарушение оттока мочи	36%
Конкремент в мочевых путях	15–32%

Примечание. В 81% случаев имеет место два и более предрасполагающих фактора.

того, повышенная концентрация глюкозы в моче приводит к усилению колонизации микроорганизмами, в т. ч. *Candida* [5, 11, 39]. Исследование M. Lao et al. у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выявило значительную дополнительную роль анемии, лимфопении и гипоальбуминемии в развитии инвазивной грибковой инфекции [36]. Важно отметить, что у женщин кандидурия возникает чаще, чем у мужчин [7, 38, 39, 43]. Это связано с тем, что женщины имеют более выраженную колонизацию влагалища и периуретральной области грибами *Candida* [5, 11, 39]. По данным D. Padawer et al., наиболее часто при сахарном диабете и наличии мочевого дренажа причиной кандидурии является *C. albicans* [45]. Исследование факторов риска возникновения редкой формы грибковой инфекции – эмфизематозного пиелонефрита определило сахарный диабет в качестве основной причины данного заболевания [46].

Мочевой дренаж

В 83–90% случаев кандидурия возникает у пациентов с мочевым дренажем [12, 35]. У пациентов хирургических стационаров катетер-ассоциированная ИМП в 28% вызвана грибами *Candida* [41]. В отделениях интенсивной терапии в 85% случаев грибы в моче выявляют у пациентов с мочевыми дренажами [8]. Установлено, что грибы *Candida* являются второй по частоте причиной катетер-ассоциированной ИМП в многопрофильных стационарах [45]. Большинство случаев выявления грибов в моче связано со способностью грибов *Candida* формировать биопленки на мочевых дренажах в течение 3–7 дней после их установки [7, 13, 47–49]. Биопленки – это группа микроорганизмов, которые внедряются во внеклеточный матрикс, образуя сложную трехмерную архитектуру на биотических и абиотических поверхностях [2, 7]. Грибы способны формировать биопленки на слизистых оболочках и поверхностях катетеров и дренажей [2]. По данным исследований, проведенных в США, образование биопленок сопровождается 80% всех инфекций твердых и мягких тканей [48]. Некоторые исследователи сообщают, что *Candida non-albicans* в два раза чаще формируют биопленки, чем *C. albicans* [13]. Недавние исследования обнаружили способность формировать биопленки и у нитчатых грибов (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*), пневмоцист и дрожжей (*Blastoschizomyces*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Candida*) [2]. При этом грибы *Aspergillus* и *Cryptococcus* формируют биопленки на слизистых оболочках преимущественно без наличия инородного тела (катетера или дренажа) [2]. Биопленки значительно более устойчивы к противогрибковым препаратам, включая амфотерицин В и флуконазол [2, 7, 13, 49]. При этом резистентность грибов *Candida* в составе биопленки к флуконазолу и амфотерицину В возрастает в несколько раз [49]. Это приводит к значительному снижению эффективности противогрибковых препаратов и при сопутствующей иммуносупрессии возбудители *Candida spp.* часто вызывают инвазивную форму заболевания [47]. Грибы в составе биопленок значительно более устойчивы и к иммунному ответу [2]. В моделях *in vitro* нейтрофилы и мононуклеарные клетки проявляли значительно меньшую активность и фагоцитирующую способность в отношении

био пленочных форм грибов в сравнении с планктонными формами [2]. Кроме того, исследования *in vitro* выявили усиленный рост биопленок в присутствии нейтрофилов и дендритных клеток [2].

Антибактериальная терапия

Особое значение в развитии кандидоза слизистых оболочек и кандидурии принадлежит нарушению нормальной микробной флоры организма под влиянием антибактериальной терапии [5, 11, 19, 38, 50]. Несмотря на то что появление *Candida* в моче возможно при применении любого антибактериального средства, длительная терапия препаратами широкого спектра действия сопровождается более высоким риском возникновения кандидурии [11, 50]. Подавляя восприимчивую эндогенную бактериальную флору половых органов, использование антибиотиков приводит к усилению процесса грибковой колонизации эпителиальных поверхностей и обеспечивает доступ грибов к мочевым путям, особенно при наличии мочевого дренажа [11, 50]. Именно поэтому представители рода *Candida* – частая причина восходящей инфекции у больных с обструкцией мочевых путей и дренажами. Вероятность возникновения кандидемии у пациентов в отделении интенсивной терапии после антибактериальной терапии четырьмя препаратами составляет 35%, при этом если у этих больных выявляется кандидурия, то риск кандидемии возрастает до 80% [48].

Несмотря на то что в большинстве случаев развитие грибковой ИМП связано с восходящей колонизацией мочевых путей по дренажу (уретральному катетеру, цистостомическому дренажу, стенту, нефростомическому дренажу) или у женщин из контаминированной вульвовагинальной области, у 10% больных в отделениях интенсивной терапии появление грибковых патогенов в моче является первым клиническим проявлением кандидемии и диссеминированного грибкового процесса [40]. При этом наиболее часто кандидоз почек возникает вследствие гематогенного распространения грибов, а не в результате восходящей инфекции [40]. По данным аутопсийных исследований, у больных с кандидемией и диссеминированным кандидозом в 90% случаев было подтверждено вовлечение в процесс почек в виде множественных абсцессов интерстиция, клубочковой зоны и перитубулярных сосудов, которые нередко осложнялись папиллярным некрозом [51]. Кандидоз почек может быть представлен только изолированным участком метастатического грибкового поражения, особенно после транзитной кандидемии [51].

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия и нейтропения являются наиболее неблагоприятными факторами развития грибковой инфекции и приводят к резкому повышению восприимчивости к большинству грибковых патогенов, включая *Candida* [5, 6, 11]. У больных с нейтропенией значительно чаще встречаются системные микозы, которые являются главной причиной ухудшения общего состояния и летальных исходов [6, 52]. Так, при системном аспергиллезе уровень летальности достигает 40%, а при кандидемии и диссеминированном кандидозе – 43% [52].

Нейтрофилы являются основой клеточного противогрибкового иммунитета и вместе с Т-лимфоцитами определяют каскад иммунологических и фагоцитарных реакций [25]. Исследования показали, что наряду с концентрацией нейтрофилов крови важное значение в формировании противогрибковой защиты имеет способность нейтрофилов модифицироваться в гибридные нейтрофил-дендритные клетки (PMN-DCs), которые, в свою очередь, обладают в два раза большей в сравнении с обычными нейтрофилами фагоцитирующей активностью в отношении грибов. Высокая фагоцитирующая способность, достаточная для полноценного противогрибкового иммунитета, проявляется даже при переходе 1% нейтрофилов в PMN-DCs, которая сохраняется у этих клеток и при осуществлении антигенпрезентирующей функции [52]. При недостаточной фагоцитарной активности защитную функцию выполняют иммунные механизмы [53]. При этом 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 [53]. Нарушение функции иммунной системы может способствовать развитию тяжелых форм кандидоза, а при определенных обстоятельствах – приводить к возникновению иммунопатологических реакций [53].

Нарушение защитных механизмов слизистых оболочек мочевых путей может происходить при длительном приеме кортикостероидов [11, 38]. Обладая мощным противовоспалительным действием, данные препараты ослабляют иммунологические свойства ткани, способствуя тем самым возникновению и распространению грибковой инфекции [11, 38]. Высокая частота развития кандидоза слизистых оболочек у пожилых больных и новорожденных также связана с нарушением или недостаточным развитием иммунологического состояния организма [11, 38].

Факторы риска микотической инфекции, обусловленной грибами, отличными от *Candida*

В отличие от *Candida*, грибковые патогены, относящиеся к *Aspergillus* и *Cryptococcus*, встречаются в окружающей среде и являются возбудителями оппортунистических инфекций у больных с нарушениями иммунитета [5, 54, 55].

При системном криптококкозе криптококкурия может быть ранним признаком как менингита, так и сопутствовать менингиту (30–40%), определяя широкую распространенность инфекционного процесса и неблагоприятный прогноз заболевания. Появление криптококков в моче может отмечаться без признаков системного поражения. При этом необходимо проведение комплексного клинического обследования, направленного на поиск признаков системного и менингеального инфекционного процесса [55]. По данным аутопсии, в 26–57% случаев диссеминированная криптококковая инфекция была связана с поражением почек [55].

Инфекции, вызванные *Aspergillus spp.* с вовлечением различных тканей, органов и систем, обычно возникают при наличии тех же предрасполагающих факторов, что и

при развитии кандидемии и диссеминированного кандидоза, а именно: после трансплантации органов, при ВИЧ-инфекции, при сахарном диабете, со злокачественными новообразованиями, на фоне иммунодепрессии или химиотерапии [54].

Антигенной детерминантой аспергилл, и прежде всего *A. fumigatus*, является гликан – галактоманнан, который может быть обнаружен в бронхоальвеолярных смывах, ликворе, крови, моче методами иммуноферментного анализа (ELISA) или EIA (Enzyme-Linked Assay). У больных сахарным диабетом и лейкозами грибы *Aspergillus sp.* распространяются гематогенно с поражением паренхимы почек и почечной лоханки, а также уретры и мочевого пузыря [54].

Грибы *Geotrichum spp.* распространены в окружающей среде и являются сапрофитами. Также эти грибы могут быть комменсалами в желудочно-кишечном тракте, ротовой полости, коже и мочевых путях. Морфологически и клинически грибы *Geotrichum* напоминают гриб *Candida* [56]. Являясь условно-патогенными микроорганизмами, *Geotrichum spp.* могут вызывать септицемию, синусит, грибковый безоар в чашечно-лоханочной системе почки у пациентов с лейкозом, нейтропенией и после трансплантации почки [56]. Однако все больше случаев геотрихоза у

иммунокомпетентных пациентов, в т. ч. с поражением мочевых путей, протекающих бессимптомно [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возникновение и течение грибковой инфекции мочевыводящих путей определяются факторами риска, основными из которых являются: сахарный диабет, наличие мочевого дренажа, предшествующая антибактериальная терапия и иммуносупрессия. Нарушение местных и системных механизмов противогрибковой защиты может происходить при наличии и других факторов. Необходимо также отметить, что тяжесть грибковой ИМП зависит также от вида возбудителя. Дальнейшие исследования патогенеза и факторов риска развития микозов мочевыводящих путей могут привести как к выявлению прогностических критериев эффективности противогрибковой терапии и определению границ ее применения, так и к оптимизации профилактических мероприятий у данной категории пациентов.



Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.12.2020

Список литературы / References

- Sukolin G.I., Kripitsner O.A. История и эпидемиология основных видов гриба рода *Candida*. В: Сергеев Ю.В. (ред.). *Успехи медицинской микологии: материалы Четвертого Всероссийского конгресса по медицинской микологии*. М.; 2006. Т. VII, с. 19–21. Режим доступа: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciey-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetverto.php.
- Nett J.E., Andes D.R. Fungal Biofilms: In vivo models for discovery of anti-biofilm drugs. *Microbiol Spectr.* 2015;3(3):E30. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0008-2014.
- Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):96–101. doi: 10.5173/cej.2015.01.474.
- Fisher J.F., Sobel J.D., Kauffman C.A., Newman C.A. *Candida* Urinary Tract Infections – Treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52(S6):457–466. doi: 10.1093/cid/cir112.
- Sobel J.D., Vazquez J.A. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol.* 1999;17(6):410–414. doi: 10.1007/s003450050167.
- Wu Y., Wu M., Wang Y., Chen Y., Gao J., Ying C. ERG11 couples oxidative stress adaptation, hyphal elongation and virulence in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2018;18(7). doi: 10.1093/femsyr/foy057.
- Marak M.B., Dhanashree B. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida spp.* Isolated from Clinical Samples. *Int J Microbiol.* 2018;7495218. doi: 10.1155/2018/7495218.
- Maldonado I., Arechavala A., Guelfand L., Relloso S., Garbas C. Yeast urinary tract infections. Multicentre study in 14 hospitals belonging to the Buenos Aires City Mycology Network. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(2):104–109. (In Spanish) doi: 10.1016/j.riam.2015.07.004.
- Kauffman C.A., Fisher J.F., Sobel J.D., Newman C.A. *Candida* Urinary Tract Infections – Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(S6):452–456. doi: 10.1093/cid/cir111.
- Fazeli A., Kordbacheh P., Nazari A., Daie Ghazvini R., Mirhendi H., Safara M. et al. Candiduria in Hospitalized Patients and Identification of Isolated *Candida* Species by Morphological and Molecular Methods in Ilam, Iran. *Iran J Public Health.* 2019;48(1):156–161. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401579.
- Gharanfali A., Mahmoudi E., Torabzadeh R., Katirae F., Faraji S. Isolation, characterization, and molecular identification of *Candida* species from urinary tract infections. *Curr Med Mycol.* 2019;5(2):33–36. doi: 10.18502/cmm.5.2.1159.
- Jiménez-Guerra G., Moreno-Torres I.C., Gutiérrez-Soto M., Vazquez-Alonso F., Sorlózano-Puerto A., Navarro-Mari J.M., Gutiérrez-Fernandez J. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(4):323–328. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172686.
- Rishpana M.S., Kabbin J.S. Candiduria in Catheter Associated Urinary Tract Infection with Special Reference to Biofilm Production. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):DC11–DC13. doi: 10.7860/JCDR/2015/13910.6690.
- Radosevich J.J., Nix D., Erstad B.L. Evaluation of the Treatment of Candiduria at an Academic Medical Center. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1774–e1780. doi: 10.1097/MJT.0000000000000021.
- Sayeed M.A., Farooqi J., Jabeen K., Awan S., Mahmood S.F. Clinical spectrum and factors impacting outcome of *Candida auris*: a single center study from Pakistan. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):384. doi: 10.1186/s12879-019-3999-y.
- Hu W., Xie S., Yu F., Hao W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):541–546. doi: 10.1111/ggi.13661.
- Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., Zervos M., Vazquez J.A., Karchmer A.W. et al. Candiduria: a randomized double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):19–24. doi: 10.1086/313580.
- Nile C., Falleni M., Cirasola D., Alghamdi A., Anderson O.F., Delaney C. et al. Repurposing Pilocarpine Hydrochloride for Treatment of *Candida albicans* Infections. *mSphere.* 2019;4(1):e00689–14. doi: 10.1128/mSphere.00689-18.
- Takagi J., Singh-Babak S.D., Lohse M.B., Datal C.K., Johnson A.D. *Candida albicans* white and opaque cells exhibit distinct spectra of organ colonization in mouse models of infection. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218037. doi: 10.1371/journal.pone.0218037.
- Fourie R., Kuloyo O.O., Mochochoko B.M., Albertyn J., Pohl C.H. Iron at the Centre of *Candida albicans* Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:185. doi: 10.3389/fcimb.2018.00185.
- Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И. Адгезивные и антигенные характеристики штаммов *Candida albicans* при поверхностных кандидозах. В: Сергеев Ю.В. (ред.). *Успехи медицинской микологии: материалы Четвертого Всероссийского конгресса по медицинской микологии*. М.; 2006. Т. VII, с. 13–14. Режим доступа: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciey-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetverto.php.
- Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Glushko N.I. Adhesive and antigenic characteristics of *Candida albicans* strains in superficial candidiasis. In: Sergeev Yu.V. (ed.). *Advances in medical mycology. Materials of Fourth All-Russian Congress on Medical Mycology*. Moscow; 2006. Vol. VII, pp. 13–14. (In Russ.) Available at: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciey-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetverto.php.
- Li S., Yu X., Wu W., Chen D.Z., Xiao M., Huang X. The opportunistic human fungal pathogen *Candida albicans* promotes the growth and proliferation of commensal *Escherichia coli* through an iron responsive pathway. *Microbiol Res.* 2018;207:232–239. doi: 10.1016/j.micres.2017.12.008.
- Shing S.R., Ramos A.R., Kathryn A., Riestra A.M., McCabe S., Nizet V., Coady A. The Fungal Pathogen *Candida albicans* Promotes Bladder Colonization

- of Group B Streptococcus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:437. doi: 10.3389/fcimb.2019.00437.
24. Martínez A., Bono C., Megías J., Yáñez A., Gozalbo D., Gil M.L. Systemic Candidiasis and TLR2 Agonist Exposure Impact the Antifungal Response of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:309. doi: 10.3389/fcimb.2018.00309.
 25. Wu S.Y., Weng C.L., Jheng M.J., Kan H.W., Hsieh S.T., Liu F.T., Wu-Hsieh B.A. Candida albicans triggers NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular traps through dectin-2. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008096. doi: 10.1371/journal.ppat.1008096.
 26. Chiang C.H., Pan S.C., Yang T.S., Matsuda K., Kim H.B., Choi Y.H. et al. Health-care-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: recent trends based on national surveillance reports. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:129. doi: 10.1186/s13756-018-0422-1.
 27. Behzadi E., Behzadi P. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). *Cent European J Urol.* 2016;69(4):404–410. doi: 10.5173/ceju.2016.871.
 28. Ortega Martell J.A. Immunology of urinary tract infections. *GMS Infect Dis.* 2020;8. doi: 10.3205/id000065.
 29. Wang S.H., Wang S.C., Chen P.C., Wang S.T., Liu Y.W. Induction of cyclooxygenase-2 gene by Candida albicans through EGFR, ERK, and p38 pathways in human urinary epithelium. *Med Mycol.* 2017;55(3):314–322. doi: 10.1093/mmy/myw082.
 30. Bertini A., Zoppo M., Lombardi L., Rizzato C., De Carolis E., Vella A. et al. 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. *Virulence.* 2016;7(2):85–97. doi: 10.1080/21505594.2015.1112491.
 31. Alenzi F.Q.B. Virulence factors of Candida species isolated from patients with urinary tract infection and obstructive uropathy. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):143–146. doi: 10.12669/pjms.321.8559.
 32. Coady A., Ramos A.R., Olson J., Nizet V., Patras K.A. Tamm-Horsfall Protein Protects the Urinary Tract against Candida albicans. *Infect Immun.* 2018;86(12):e00451–18. doi: 10.1128/IAI.00451-18.
 33. Kauffman C.A. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005;41(S6):371–376. doi: 10.1086/430918.
 34. 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. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):14–18. doi: 10.1086/313583.
 35. Gajdács M., Dóczi I., Ábrók M., Lázár A., Burián K. Epidemiology of candiduria and Candida urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey. *Cent European J Urol.* 2019;72(2):209–214. doi: 10.5173/ceju.2019.1909.
 36. Lao M., Li C., Li J., Chen D., Ding M., Gong Y. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: Clinical features and associated factors. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):731–744. doi: 10.1111/jdi.13183.
 37. Rocha R.M., Zanni P.C., de Souza Bonfim-Mendonça P., Gimenes F., Alczuk S.S., Svidzinski T.I., Consolero M.E. Effect of norfloxacin therapy for acute, uncomplicated lower urinary tract infection on vaginal Candida prevalence. *Int Urogynecol J.* 2016;27(5):773–780. doi: 10.1007/s00192-015-2884-5.
 38. Cases-Corona C., Shabaka A., Gonzalez-Lopez A., Martin-Segarra O., Moreno de la Higuera M.A., Lucena R., Fernandez-Juarez G. Fulminant Emphysematous Pyelonephritis by Candida glabrata in a Kidney Allograft. *Nephron.* 2020;144(6):304–309. doi: 10.1159/000507259.
 39. Woldemariam H.K., Geleta D.A., Tulu K.D., Aber N.A., Legese M.H., Fenta G.M., Ali I. Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):43. doi: 10.1186/s12879-018-3669-5.
 40. Hof H. Candiduria! What now?: Therapy of urinary tract infections with Candida. *Urologe A.* 2017;56(2):172–179. (In German) doi: 10.1007/s00120-016-0219-x.
 41. Rahimkhani M., Saberian M., Mordadi A., Varmazyar S., Tavakoli A. Urinary Tract Infection with Candida glabrata in a Patient with Spinal Cord Injury. *Acta Med Iran.* 2015;53(8):516–517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545998>.
 42. Wang K., Hsueh K., Kronen R., Lin C., Salazar A.S., Powderly W.G., Spec A. Creation and assessment of a clinical predictive model for candidaemia in patients with candiduria. *Mycoses.* 2019;62(7):554–561. doi: 10.1111/myc.12917.
 43. Jacobs D.M., Dilworth T.J., Beyda N.D., Casapao A.M., Bowers D.R. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01464–17. doi: 10.1128/AAC.01464-17.
 44. Pouladfar G., Jafarpour Z., Firoozfar M., Malek Hosseini S.A., Rasekh R., Khosravifard L., Janghorban P. Urinary Tract Infections Among Hospitalized Adults in the Early Post-Liver Transplant Period: Prevalence, Risk Factors, Causative Agents, and Microbial Susceptibility. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(5):190–193. doi: 10.6002/ect.mesot2016.P68.
 45. Padawer D., Pastukh N., Nitzan O., Labay K., Aharon I., Brodsky D. et al. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *Am J Infect Control.* 2015;43(7):19–22. doi: 10.1016/j.ajic.2015.03.013.
 46. Lotfali E., Abolghasemi S., Gatmirimotahhari F.S., Alizadeh M., Arab-Mazar Z. Complicated bilateral fungal emphysematous pyelonephritis in a 55-year-old diabetic female: A case report and review of literature. *Curr Med Mycol.* 2018;4(2):32–35. doi: 10.18502/cmm.4.2.61.
 47. Capote-Bonato F., Bonato D.V., Ayer I.M., Magalhães L.F., Magalhães G.M., Pereira da Câmara Barros F.F. et al. Murine model for the evaluation of candiduria caused by Candida tropicalis from biofilm. *Microb Pathog.* 2018;117:170–174. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.036.
 48. Van Dijk P., Sjollem J., Cammue B.P., Lagrou K., Berman J., d'Enfert C. et al. Methodologies for in vitro and in vivo evaluation of efficacy of antifungal and antibiofilm agents and surface coatings against fungal biofilms. *Microb Cell.* 2018;5(7):300–326. doi: 10.15698/mic2018.07.638.
 49. Aslan H., Gulmez D. 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. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(2):256–265. (In Turkish) doi: 10.5578/mb.24248.
 50. Weinbergger M., Sweet S., Leibivici L., Pitlik S.D., Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hospital Infect.* 2003;53(3):183–186. doi: 10.1053/jhin.2002.1354.
 51. McGee S.M., Thompson C.A., Granberg C.F., Hutcheson J.C., Vandersteen D.R., Reinberg Yu., Wolpert J.J. Acute renal infarction due to fungal vascular invasion in disseminated candidiasis. *Urology.* 2009;73(3):535–537. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.429.
 52. Fites J.S., Gui M., Kernien J.F., Negro P., Dagher Z., Sykes D.B. et al. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog.* 2018;14(5):e1007073. doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
 53. Rodríguez-Cerdeira C., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Sanchez-Blanco E., Alba-Menendez A., Guzmán R.A. Interleukin-2 and other cytokines in candidiasis: expression, clinical significance, and future therapeutic targets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(2):91–102. Available at: www.acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2018.20/actaapa.2018.20.pdf.
 54. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопятлова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению. *Проблемы медицинской микологии.* 2002;4(1):4–15. Режим доступа: www.rusmedserv.com/mycology/html/asper6.htm.
 55. Elinov N.P., Mitrofanov V.S., Chernopyatova R.M. Aspergillus infection; approaches to its diagnosis and treatment. *Problemy medicinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology.* 2002;4(1):4–15. (In Russ.) Available at: www.rusmedserv.com/mycology/html/asper6.htm.
 55. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., Pappas P.G., Perfect J.R., Powderly W.G. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):710–718. doi: 10.1086/313757.
 56. Kandi V., Vaish R., Gurrapu P., Koka S.S., Bhoomigari M.R. Geotrichosis Presenting As Funguria and Asymptomatic Urinary Tract Infection in a Patient with Renal Cyst. *Cureus.* 2020;12(4):e7616. doi: 10.7759/cureus.7616.

Информация об авторах:

Стуров Николай Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: sturov-nv@rudn.ru

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, врач-уролог, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: servit77@yandex.ru

Шмельков Илья Юрьевич, врач-уролог, соискатель кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay V. Sturov, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru

Ilya Yu. Shmelkov, urologist, applicant of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: doctorshmelkov@gmail.com