

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-19

# МОНИТОРИНГ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *CANDIDA* spp. К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

**В. Новикова<sup>1</sup>**, кандидат фармацевтических наук,  
**С. Езов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия  
Минздрава России

<sup>2</sup>ООО «Лабораторные технологии», Пермь

**E-mail:** vvnperm@yandex.ru

*Изучены основные тенденции в этиологической структуре инфекций, вызванных Candida spp. Подтверждено лидирующее положение представителей C. albicans в этиологии кандидозной инфекции, в том числе в структуре кандидозного поражения половых путей. Выявлена высокая резистентность изученных штаммов Candida spp. к антимикотикам азолового ряда при сохранении чувствительности к нистатину.*

**Ключевые слова:** гинекология, *Candida* spp., этиология, резистентность, антимикотические препараты.

**Для цитирования:** Новикова В., Езов С. Мониторинг чувствительности клинических изолятов *Candida* spp. к противогрибковым препаратам // Врач. – 2018; 29 (2): 73–75. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-19

Грибы рода *Candida* – наиболее частая этиологическая причина поверхностных форм грибковой инфекции, сопровождающихся поражением слизистых оболочек половых путей [1–4]. Доминирующим патогеном (76,1–86,0%) является *Candida albicans*, однако в последнее время большое внимание уделяется другим видам *Candida* в связи с их высокой резистентностью к используемым антимикотическим препаратам. По данным исследований [1, 2], частота выделения *non-albicans* видов при вульвовагинальном кандидозе составила: *C. glabrata* – 10,0–35,3%, *C. krusei* – 5–19%, *C. parapsilosis* – 14,2%, *C. tropicalis* – 5–12,9%.

Данные о чувствительности представителей *Candida* spp. к применяемым противогрибковым препаратам существенно различаются. Так, на основании анализа опубликованных данных международных и национальных проектов последнего десятилетия, изучавших формирование резистентности *Candida* spp. к азолам, сделан вывод [5] об обоснованном использовании препаратов этой группы, в частности флуконазола, для лечения кандидозного поражения влагалища. Однако по данным некоторых зарубежных исследователей [3], только у 8 пациенток из 25, включенных в исследование, выделены штаммы *C. albicans*, минимальная подавляющая концентрация (МПК) флуконазола в отношении которых составила 2 мкг/мл, что по критериям EUCAST свидетельствует о чувствительности штамма к этому препарату. В от-

ношении остальных штаммов МПК флуконазола составила 4–128 мкг/мл.

Подтверждено также [1] снижение чувствительности *C. albicans* к азоловым антимикотикам: количество чувствительных к флуконазолу штаммов за 7-летний период наблюдения уменьшилось со 100 до 70,4%, к миконазолу – со 100 до 63%, к итраконазолу – с 96,2 до 48,2%; увеличилось количество штаммов с дозозависимой чувствительностью. По данным наших исследований, чувствительность клинических изолятов *C. albicans* к препаратам флуконазола составила 41,7–79,8% [6]. Наиболее часто резистентные штаммы к антимикотическим препаратам азолового ряда выявляли у *C. krusei* (66,8–100% изолятов) [1, 4].

С целью изучения этиологической структуры инфекций, вызываемых представителями *Candida* spp., нами проанализированы показатели чувствительности выделенных штаммов к наиболее часто используемому антимикотикам.

Исследованы 7518 образцов биосубстратов пациентов многопрофильных клиник (поликлиники и стационары) Перми. Культуральной диагностике подверглись отделяемое половых органов, уха, раневое отделяемое, мазки из зева и носа, мокрота, моча, кал. Положительные высевы зарегистрированы в 1516 (20,1%) случаях. Для видовой дифференциации *Candida* spp. использовали хромогенный агар (HiMedia Laboratories). Для оценки чувствительности выделенных штаммов грибов использован диско-диффузионный метод. Посевы осуществлялись на агар Сабуро. Использованы диски производства компании ЗАО

«НИЦФ» ДИ-ПЛС-50-01, содержащие 80 ЕД нистатина, 40 мкг амфотерицина, 10 мкг клотримазола, 20 мкг кетоконазола и 40 мкг флуконазола. Инокулированные чашки с дисками инкубировали при температуре 25±1°C от 40 до 48 ч. Результаты интерпретировали согласно инструкции производителя.

Видовое распределение выделенных штаммов *Candida* spp. представлено на рис. 1. Традиционно в исследуемом материале преобладали штаммы *C. albicans* (79,8%). Другие представители *Candida* spp. встречались реже: *C. krusei* выделены в 13,5% случаев, *C. glabrata* – в 5,7%, *C. tropicalis* – в 0,3%, недифференцированные грибы рода *Candida* – в 0,6%.

Проанализированные данные о чувствительности штаммов к антимикотикам, полученных из биосубстратов различной локализации, представлены в таблице. Из 1516 исследованных штаммов *Candida* spp. наиболее высокая чувствительность зафиксирована к нистатину: от 52,7% штаммов у *C. krusei*, до 100% – у *C. tropicalis*. К препаратам азолового ряда типичные патогены *Candida* spp. проявляют выраженную резистентность: от 52,1% штаммов *C. albicans*, резистентных к клотримазолу, до 97,1% – у изолятов *C. krusei*, устойчивых к флуконазолу.

У представителей *C. albicans* наиболее часто резистентность фиксировалась к кетоконазолу и флуконазолу (соответственно 76,9 и 82,2% штаммов). Наиболее чувствительны представители данного вида к нистатину (53,1% изолятов).

Выделенные штаммы *C. krusei* – 2-го по частоте встречаемости патогена, также имели высокие показатели резистентности к азоловым антимикотикам: от 71,2% штаммов, устойчивых к клотримазолу, до 97% штаммов, резистентных к флуконазолу.

Профиль чувствительности изученных изолятов *C. glabrata* близок к таковому описанных представителей *C. albicans*: количество штаммов, чувствительных к нистатину, составило 61 (70,9%) – максимальные показатели чувствительности; к амфотерицину чувствительны 19,7% штаммов. Максимальное количество резистентных штаммов выявлено по отношению к флуконазолу (82,2%) и кетоконазолу (77%).

Частота выделения представителей *Candida* spp. из отделяемого половых путей поддерживается на стабильно высоком уровне, составляя 86,1% исследованных штаммов. Этиологическая структура кандидоза половых органов аналогична описанному выше распределению видового состава изученных культур микромицетов, выделенных из общего состава биосубстратов (см. рис. 1): доля *C. albicans* составила 81,2%, *C. krusei* – 13,3%, *C. glabrata* – 5,1%, *C. tropicalis* – 0,4%, недифференцированные *Candida* spp. – 0,1%.

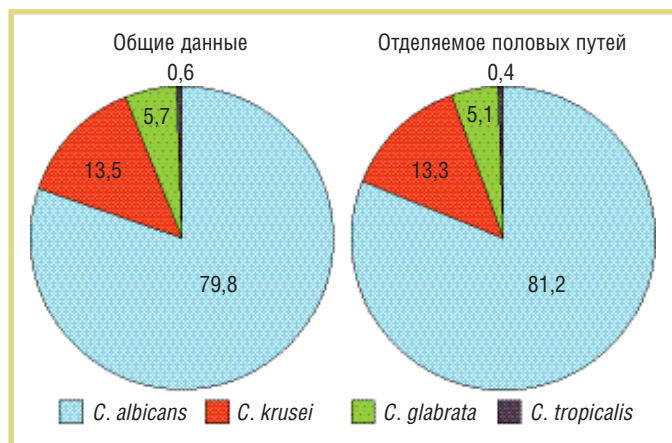


Рис. 1. Распределение видового состава изученных культур *Candida* spp., %

Чувствительность изученных изолятов <i>Candida</i> spp. к антимикотическим препаратам; n (%)												
Антимикотический препарат	<i>C. albicans</i>			<i>C. krusei</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амфотерицин	403 (33,3)	336 (27,7)	472 (39,0)	29 (14,1)	30 (14,6)	132 (64,4)	17 (19,8)	13 (15,1)	56 (65,1)	3 (60)	0	2 (40)
Нистатин	643 (53,1)	409 (33,8)	96 (7,9)	108 (52,7)	63 (30,7)	34 (16,6)	61 (70,9)	5 (5,8)	20 (23,3)	5 (100)	0	0
Кетоконазол	247 (20,4)	32 (2,6)	932 (76,9)	1 (0,5)	11 (5,4)	193 (94,1)	19 (22,1)	3 (3,5)	64 (74,4)	1 (20)	0	4 (80)
Клотримазол	503 (41,5)	76 (6,3)	632 (52,2)	48 (23,4)	11 (5,4)	146 (71,2)	33 (38,4)	1 (1,2)	52 (60,5)	2 (40)	0	3 (60)
Флуконазол	200 (16,5)	15 (1,2)	996 (82,2)	3 (1,5)	3 (1,5)	199 (97,1)	16 (18,6)	1 (1,2)	69 (80,2)	4 (80)	0	1 (20)

Примечание. S – чувствительные штаммы; I – промежуточная чувствительность; R – резистентные штаммы.

При анализе состояния чувствительности и резистентности к антимикотикам установлено, что из 1060 выделенных штаммов *C. albicans* к нистатину проявили чувствительность



Рис. 2. Показатели резистентности штаммов *C. albicans*, %



Рис. 3. Показатели резистентности штаммов *C. krusei*, %

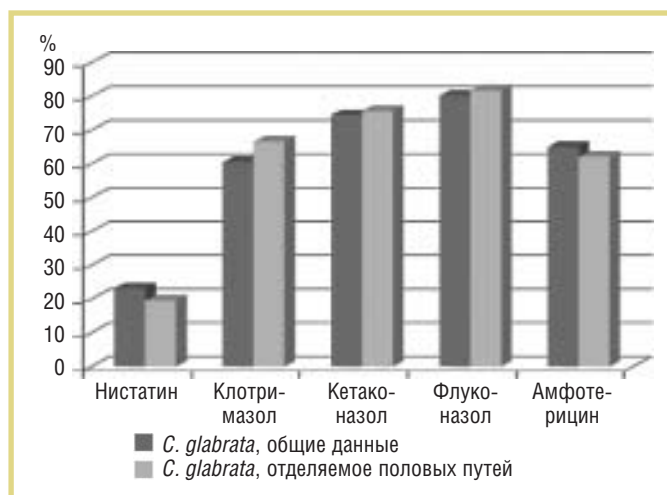


Рис. 4. Показатели резистентности штаммов *C. glabrata*, %

53,1% изолятов, 39,2% были резистентны. К производным азолов чувствительность *C. albicans* была существенно ниже: к клотримазолу – 41,7% (443 штаммов), к кетоконазолу – 20,1% (213 штаммов), к флуконазолу – 17,3% (184 штаммов). Количество резистентных штаммов к данным антимикотикам составило соответственно 553 (52,1%); 815 (76,8%) и 865 (81,6%); рис. 2. Остальные изоляты *C. albicans* проявили промежуточную чувствительность. Чувствительность к амфотерицину выявлена у 354 (33,4%) штаммов.

Большинство изолятов *C. krusei* также проявили чувствительность к нистатину (53,8%), в то время как к другим антимикотикам установлена высокая частота резистентности: к амфотерицину были резистентны 62,4% выделенных штаммов, к клотримазолу – 73,4%, к кетоконазолу – 95,4%, к флуконазолу – 98,2% (рис. 3).

Выделенные штаммы *C. glabrata* также проявили высокую резистентность к азоловым антимикотикам (рис. 4): к клотримазолу – 66,6% (44 штамма), к кетоконазолу – 75,7% (50 штаммов), к флуконазолу – 81,8% (54 штамма). Показатели резистентности к нистатину относительно невысокие – 19,7%.

Большинство выделенных штаммов *C. tropicalis* были чувствительны к амфотерицину и нистатину, сохраняя высокую устойчивость к флуконазолу и кетоконазолу.

Подтверждено лидирующее положение представителей *C. albicans* в этиологии кандидозной инфекции, в том числе в структуре кандидозного поражения половых путей. Выявлена низкая частота формирования резистентности у изученных штаммов *Candida* spp. к нистатину при наличии высокой резистентности к азоловым антимикотикам.

## Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А. и др. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2006; 8 (1): 87–95.
2. Арутюнян Н.С., Мкртчян А.А., Агафонов П.С. Кандидозные вульвовагиниты у женщин в период беременности // Пробл. мед. микологии. – 2015; 17 (2): 40.
3. Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S. et al. Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Vulvovaginitis // Obstet. Gynecol. – 2012; 6 (120): 1407–14.
4. Pfaller M., Diekema D., Gibbs D. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion // J. Clin. Microbiol. – 2010; 4: 1366–77.
5. Желтикова Т.М. Мониторинг резистентности клинических штаммов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу // Мед. совет. – 2017; 2: 70–4.
6. Новикова В.В., Зубов П.В., Старцева О.С. Сравнительный анализ чувствительности клинических изолятов *Candida albicans* к препаратам флуконазола // Врач. – 2017; 5: 29–32.

## MONITORING OF THE ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY OF CLINICAL *CANDIDA* spp. ISOLATES

V. Novikova<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences; S. Ezov

<sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup>ООО «Laboratory Technologies», Perm

The basic tendencies in the etiological pattern of infections caused by *Candida* spp. were studied. There is evidence confirming the leading position of *C. albicans* representatives in the etiology of candidiasis, including those in the structure of genital candidiasis lesions. The studied *Candida* spp. strains were found to be highly resistant to azole antifungals, by maintaining their susceptibility to nystatin.

**Key words:** dermatology, gynecology, *Candida* spp., etiology, resistance, antifungals.

**For citation:** Novikova V., Ezov S. Monitoring of the antifungal susceptibility

of clinical *Candida* spp. Isolates // *Vrach.* – 2018; 29 (2): 73–75.

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-19