

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАНДИДА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПРИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

УЗ «Гродненский государственный медицинский университет»,
*УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»,
Гродно, Беларусь

Актуальность. По данным ВОЗ, разными грибковыми заболеваниями страдает каждый 5-й житель планеты [2], а смертность в США от грибковых заболеваний за последние 15 лет увеличилась в 10 раз [3, 5]. Среди возбудителей грибковых инфекций значительная роль принадлежит дрожжевым грибам рода *Candida* [2, 4]. Ведущим возбудителем кандидоза является *C. albicans*. Вместе с тем, в последние годы отмечено возрастание этиологической роли так называемых non-*albicans* видов. Однако на практике этиологическая расшифровка кандидоза чаще ограничивается указанием только родовой принадлежности возбудителя, что нередко является причиной неэффективности противогрибковой терапии, так как для некоторых видов дрожжевых грибов рода *Candida* описана исходная, видовая устойчивость к антимикотическим препаратам. Это диктует необходимость видовой идентификации *Candida* spp. [1, 4, 5]. Однако и внутри каждого вида *Candida* также наблюдается неодинаковая чувствительность, что затрудняет предсказание успешности этиотропной терапии [3].

Цель исследования – установить этиологическую роль кандиды различных видов в развитии орофарингеального кандидоза и их чувствительность к противогрибковым препаратам.

Материал и методы. Для установления этиологической роли различных видов кандиды в возникновении орофарингеального кандидоза нами были микробиологически обследованы 69 человек с данной патологией. Лабораторное обследование проводилось по классическим микробиологическим методикам. Для подтверждения диагноза кандидоза использовалась реакция агглютинации с аутоштаммом возбудителя. Диагностическим титром считали 1:200.

Материал для микробиологического исследования забирался на этапе естественного обострения патологического процесса. Исследуемым материалом служили слизь из носа и ротоглотки, мокрота. После забора материала производилась микроскопия окрашенных мазков. Применяли окраску по Граму. После фиксации и окраски

препараты просушивали и изучали под микроскопом. При микроскопии выявляли темно-фиолетовые округлые или удлинённые, хорошо почкующиеся клетки дрожжевых грибов.

Посев материала производился на питательную среду Сабуро для выделения *Candida* spp. После засева нативного материала на плотные питательные среды его помещали в среду обогащения (1% сахарный бульон) для последующего подсева через 18-24 ч. В случае скудности патологического материала среду обогащения использовали изначально (т.е. производили забор материала тампоном, смоченным сахарным бульоном). Засеянные чашки Петри со средой Сабуро помещали в термостат при 37°C. Просмотр засеянных чашек проводили через 2-е суток, при необходимости параллельно производили подсев со сред накопления (в данном случае требовалась дополнительная инкубация в термостате в течение 18-24 ч.).

Для идентификации выделенных в культуре дрожжевых грибов использовалась проростковая проба [5]. Под микроскопом отмечали образование дрожжевыми клетками филаментов (зародышевых трубок), которые являются предшественниками истинных гиф, образующихся только грибами *C. albicans*. Однако следует отметить, что 10-15% выделяемых от пациентов *C. albicans* не способны к образованию герминативных трубок. Следовательно, если проба оказывалась положительной, отмечалось выделение *C. albicans*, в случае отрицательного результата – выделенный дрожжевой грибок исследовался до уровня вида. Видовая идентификация грибов рода *Candida* производилась на основании биохимических признаков при сбраживании сахаров (глюкозы, лактозы, мальтозы, сахарозы, галактозы) и, частично, с использованием тест-систем фирмы «BioMerieux» (Франция) [5].

Для определения чувствительности *Candida* spp. к противогрибковым препаратам использовался диско-диффузионный метод с использованием дисков фирмы «HiMedia» (Индия). Чувствительность к противогрибковым препаратам части исследуемых культур производили с помощью тест-систем фирмы «BioMerieux» (Франция) с использованием стандартов мутности по Мак-Фарланду. Учет результатов производился визуально по прилагаемым алгоритмам («ключам»).

Статистическую обработку данных проводили посредством статистических пакетов Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Данные проверялись на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка W). При несоответствии последнему использовались методы непараметрической статистики. Для качественных данных приведены абсолютная частота, а также относительная частота в % и 95% доверительный интервал (-95% ДИ –

+95% ДИ) для относительной частоты. В качестве уровня статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании патологического материала, забранного в зависимости от локализации патологического процесса, нами были идентифицированы 4 вида дрожжевых грибов рода *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Сравнительный анализ показал, что имеются достоверные различия этиологической роли различных видов грибов рода *Candida* в развитии кандидозной инфекции у пациентов с кандидозом органов дыхания. Результаты исследования этиологической роли разных видов грибов рода *Candida* в развитии орофарингеального кандидоза представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Этиологическая роль различных видов *Candida* в развитии орофарингеального кандидоза

Вид кандиды	Общее количество пациентов (n=69)		
	абс.	%	ДИ
<i>C. albicans</i>	55	79,7	70,2- 89,2
<i>C. tropicalis</i>	11	15,9	7,3-24,6
<i>C. glabrata</i>	2	2,9	0,1-6,9
<i>C. krusei</i>	1	1,4	0,1-4,3

Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал

Из полученных результатов следует, что основным возбудителем кандидоза при поражении органов дыхания является *C. albicans*, что согласуется с литературными данными. Так, *C. albicans* явилась этиологическим агентом орофарингеального кандидоза у 55 пациентов, что составило 79,7% случаев. Вторым по частоте встречаемости этиологическим агентом орофарингеального кандидоза была *C. tropicalis*, ее выделение отмечено у 11 пациентов, или в 15,9% наблюдений, что достоверно реже, чем выделение *C. albicans* ($p < 0,05$). Выделение *C. glabrata* при орофарингеальном кандидозе отмечено у 2 пациентов, или в 2,9% случаев, а *C. krusei* была выделена только у одного пациента с орофарингеальным кандидозом, или в 1,4% наблюдений, что достоверно реже, чем выделение *C. albicans* ($p < 0,05$) и *C. tropicalis* ($p < 0,05$). Частота выделения *C. glabrata* и *C. krusei* при орофарингеальном кандидозе достоверно не различалась ($p > 0,05$). Однако отсутствие значимых различий при выделении *C. glabrata* и *C. krusei* может быть обусловлено малым количеством пациентов, у которых эти виды выделены.

Таким образом, получены достоверные различия между выделением *C. albicans* и non-*albicans* видов ($p < 0,05$). Частота выделения non-*albicans* видов при орофарингеальном кандидозе составила от 1,4%

до 15,9%. Совокупный процент выделения non-albicans видов составил 20,2%, что составило примерно 1/5 от общего количества обследованных пациентов с орофарингеальным кандидозом.

Нами был произведен анализ чувствительности выделенных культур *in vitro* к часто используемым в клинической практике противогрибковым препаратам. При оценке чувствительности микроорганизмов использовали общепринятые показатели – чувствительные, умеренно резистентные, резистентные.

Наибольшая чувствительность региональных штаммов различных видов кандиды отмечена к системному антимикотику – амфотерицину В. Так, *C. glabrata* и *C. krusei* оказались чувствительны к нему в 100% случаев, *C. albicans* была чувствительна к амфотерицину В в 96,4% наблюдений, однако среди штаммов *C. albicans* оказалось 3,6% умеренно резистентных. Среди штаммов *C. tropicalis* чувствительных к амфотерицину В было 90,9% исследованных штаммов, умеренно резистентными оказались 9,1% исследованных штаммов. Из препаратов группы азолов чувствительных к флуконазолу было 76,4%, кетоконазолу – 83,7%, итраконазолу – 81,8% выделенных штаммов *C. albicans*. Умеренно резистентными к флуконазолу и кетоконазолу оказались по 12,7% выделенных штаммов *C. albicans* и к итраконазолу – 14,6% штаммов *C. albicans*. Наибольшая резистентность *C. albicans* отмечена к флуконазолу (10,9%), к кетоконазолу и итраконазолу оказались резистентными по 3,6% выделенных штаммов *C. albicans*. Несколько неожиданным оказался высокий процент резистентных к флуконазолу штаммов *C. tropicalis* (36,4%), умеренно резистентных было 27,2% и чувствительных – 36,4% выделенных штаммов *C. tropicalis*. Среди штаммов *C. tropicalis* чувствительных к кетоконазолу было 81,8%, к итраконазолу – 63,6%, умеренно резистентными к данным антимикотикам были по 18,2% выделенных штаммов *C. tropicalis*. Резистентных к кетоконазолу штаммов *C. tropicalis* не отмечено, к итраконазолу резистентность данного вида кандид отмечена в 18,2% наблюдений.

Сопоставимой оказалась чувствительность *C. glabrata* к кетоконазолу и к итраконазолу. Так, среди штаммов *C. Glabrata*, чувствительных к кетоконазолу и итраконазолу, было по 18,2%, умеренно резистентными были по 33,3% выделенных штаммов *C. glabrata*. Штаммов *C. Glabrata*, резистентных к этим препаратам, не отмечено. К флуконазолу по 33,3% выделенных штаммов *C. glabrata* были чувствительными, умеренно резистентными и резистентными. *C. krusei* выделена лишь у одного пациента, и оказалась нечувствительной к препаратам группы азолов: к флуконазолу она была резистентна, и умеренно резистентна к кетоконазолу и итраконазолу.

Достаточно высокой оказалась чувствительность, определяемая *in vitro*, исследуемых штаммов к нистатину. Так, чувствительных штаммов *C. albicans* было 83,7%, умеренно резистентных – 10,9%, резистентных 5,4% выделенных штаммов. Выделенные штаммы *C. tropicalis* оказались чувствительными в 72,7% наблюдений, умеренно резистентными были 18,2% выделенных штаммов и резистентными – 9,1% выделенных штаммов *C. tropicalis*.

Выделенные штаммы *C. glabrata* и *C. krusei* в 100% случаев были чувствительны к нистатину.

Заключение. Ведущим возбудителем орофарингеального кандидоза продолжает оставаться *C. albicans*. Однако не следует забывать о возрастании этиологической роли при кандидозной инфекции органов дыхания, так называемых non-*albicans* видов. Следует учитывать при назначении лечения кандидозной инфекции не только увеличение числа штаммов, устойчивых к антимикотикам, но и возможность видовой устойчивости возбудителя к антимикотическим препаратам. Отмечено нарастание резистентности дрожжевых грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам, в том числе и к широко используемым в последнее время препаратам группы азолов, что диктует необходимость видовой идентификации возбудителя и определения его чувствительности к противогрибковым препаратам для более успешной терапии.

Литературные ссылки

1. Кисина, В.И. Клинические особенности первичного и рецидивирующего урогенитального кандидоза у женщин и эффективность фторканы в зависимости от видового состава *Candida* / В.И. Кисина [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2002. – № 2. – С. 61-63.
2. Крыжановский, В.Л. Профилактика и лечение кандидозов антимикотиками: преимущества Микосиста / В.Л. Крыжановский // Медицинские новости. – 2005. – № 7. – С. 23-27.
3. Сахарук, Н.А. Чувствительность штаммов *Candida albicans*, изолированных от пациентов с хроническими кожными заболеваниями, к антимикотическим антибиотикам и растительным антисептикам / Н.А. Сахарук, А.В. Фролова // Медицинская панорама. – 2009. – № 1 (97). – С. 57-59.
4. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – 2-е изд. – М. : Изд-во БИНОМ, 2008. – 480 с.
5. Сергеев, А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М. : Триада-Х, 2001. – 472 с.