

Эффективность антифунгальных препаратов в отношении грибов рода *Candida*, выделенных в Московском регионе

*И. Г. АХАПКИНА¹, А. М. ГЛУШАКОВА^{1,2}, Е. Н. РОДИОНОВА¹, А. В. КАЧАЛКИН^{2,3}

¹ ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва

² ФГБОУВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

³ Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН, Пушкино

The Effectiveness of Antifungal Agents Against Yeasts of *Candida* Genus Isolated in Moscow Region

*I. G. AKHAPKINA¹, A. M. GLUSHAKOVA^{1,2}, E. N. RODIONOVA¹, A. V. KACHALKIN^{2,3}

¹ I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

² Lomonosov Moscow State University, Moscow

³ G. K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms of the RAS, Pushchino, Moscow region

К современным проблемам лечения кандидозов относятся изменение чувствительности грибов к используемым, часто с целью профилактики, антифунгальным препаратам, и изменение спектра ведущих этиологических агентов. **Цель.** Анализ изменения эффективности антимикотиков в отношении грибов рода *Candida*, выделенных из клинических и природных материалов в течение 2014–2019 гг. в Москве. **Материал и методы.** Антибиотикочувствительность 186 изолятов (75 клинических, 128 природных) видов: *Candida albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C.intermedia*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C.guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*) определяли диско-диффузным методом. **Результаты.** Частота встречаемости среди клинических изолятов, выделенных в 2014 г.: *C.albicans* (23,53%), *C.tropicalis* (20,59%), *C.guilliermondii* (20,58%), *C.parapsilosis* (17,65%), *C.glabrata* (17,65%); в 2019 г. — *C.parapsilosis* (21,95%), *C.albicans* (17,07%), *C.tropicalis* (12,19%), *C.guilliermondii* (12,19%), *C.krusei* (9,76%), *C.glabrata* (9,76%), *C.lusitaniae* (9,76%), *C.intermedia* (7,32%); среди природных изолятов, выделенных в 2014 г.: *C.parapsilosis* (29,17%), *C.guilliermondii* (25,0%), *C.glabrata* (16,67%), *C.albicans* (16,67%), *C.tropicalis* (12,5%); в 2016–2018 гг.: *C.lusitaniae* (14,94%), *C.tropicalis* (14,94%), *C.glabrata* (13,79%), *C.intermedia* (13,79%), *C.parapsilosis* (11,5%), *C.guilliermondii* (11,5%), *C.krusei* (10,34%), *C.albicans* (9,2%). Продемонстрировали чувствительность в 2014 г. и 2019 г. к флуконазолу 70,59 и 17,07%, к клотримазолу — 100 и 80,49%, к интраконазолу — 94,12 и 58,54%, к нистатину — 97,06 и 73,17%, к амфотерицину В — 100 и 75,61% клинических изолятов. 70,83% природных изолятов, выделенных в 2014 г., были чувствительны ко всем антимикотикам. Чувствительными к флуконазолу были 26,44%, к клотримазолу — 66,67%, к интраконазолу — 43,68%, к нистатину — 48,28%, к амфотерицину В — 63,22% природных изолятов, выделенных в 2016–2018 гг. **Заключение.** В течение пяти лет наблюдения чувствительность клинических изолятов рода *Candida* к рассмотренным антимикотикам снизилась на 19,51–53,52%, природных изолятов — на 4,16–44,39%. Возможно, что на распространение резистентности среди этих дрожжевых грибов влияют коэволюционные процессы, протекающие внутри сообщества микроорганизмов, под воздействием антропогенных факторов.

Ключевые слова: дрожжевые грибы, *Candida*, кандидоз, резистентность, оппортунистические инфекции.

Background. Current problems in the treatment of candidiasis include changes in the sensitivity of yeasts to antifungal agents, often used for the purpose of prevention, and changes in the spectrum of leading etiological agents. **Aim.** Analysis of changes in the antimicrobial effectiveness against *Candida* isolated from clinical and natural materials during 2014–2019 in Moscow. **Materials and methods.** Antibiotic sensitivity of 186 isolates (75 clinical, 128 natural) of *Candida* species: *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C.intermedia*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C.guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*), was determined by disc-diffusion method. **Results.** The incidence among clinical isolates isolated in 2014: *C.albicans* (23.53%), *C.tropicalis* (20.59%), *C.guilliermondii* (20.58%), *C.parapsilosis* (17.65%), *C.glabrata* (17.65%); in 2019: *C.parapsilosis* (21.95%), *C.albicans* (17.07%), *C.tropicalis* (12.19%), *C.guilliermondii* (12.19%), *C.krusei* (9.76%), *C.glabrata* (9.76%), *C.lusitaniae* (9.76%), *C.intermedia* (7.32%). Incidence among natural isolates isolated in 2014: *C.parapsilosis* (29.17%), *C.guilliermondii* (25.0%), *C.glabrata* (16.67%), *C.albicans* (16.67%), *C.tropicalis* (12.5%); in 2016–2018: *C.lusitaniae* (14.94%), *C.tropicalis* (14.94%), *C.glabrata* (13.79%), *C.intermedia* (13.79%), *C.parapsilosis* (11.5%), *C.guilliermondii* (11.5%), *C.krusei* (10.34%), *C.albicans* (9.2%). 70.59% and 17.07% of clinical isolates demonstrated sensitivity to fluconazole in 2014 and 2019, respectively; 100% and 80.49% — to clotrimazole, 94.12% and 58.54% — to intraconazole, 97.06% and 73.17% — to nystatin, 100% and 75.61% — to amphotericin B. 70.83% of natural isolates isolated in 2014 were sensitive to all antimicrobial agents. 26.44% were sensitive to fluconazole, 66.67% to clotrimazole, 43.68% to intraconazole, 48.28% to nystatin, 63.22% of the natural isolates isolated in 2016–2018 to amphotericin B. **Conclusion.** During five years of observation, the antimicrobial sensitivity decreased by 19.51–53.52% for clinical isolates of *Candida* genus and by 4.16–44.39% for natural isolates. It is possible that the spread of resistance among these yeasts is influenced by co-evolutionary processes occurring within the community of microorganisms under the influence of anthropogenic factors.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: 105064 Москва Малый Казенный пер. д. 5А. НИИВС им. И. И. Мечникова.

Keywords: yeasts, *Candida*, candidiasis, resistance, opportunistic infections.

Введение

В современной медицинской практике широкое распространение новых технологий оказания помощи стало одной из причин увеличения случаев развития микозов, особенно среди иммунокомпрометированных людей [1–3]. Полагают, что микозы развиваются вследствие таких клинических состояний, как хронические инфекции, интоксикация, гормональная или обменная патология, нерациональное использование антибиотиков и антисептиков, кортикостероидов, цитостатиков, травмирование тканей организма, лучевая терапия [4]. В настоящее время также отмечается изменение спектра ведущих инфекционных агентов кандидозов. Ранее большинство кандидозов было вызвано инфицированием организма человека видом *Candida albicans* [1, 2]. В последнее время чаще стали выделять из клинического материала такие виды, как *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.lusitania* [5, 6]. Кандидозы, обусловленные разными видами кандид, различаются характером течения заболевания и его последствиями. Например, инфицирование *C.glabrata* отличается более высоким количеством летальных исходов по сравнению с более распространённым инфицированием *C.parapsilosis* [7]. Несмотря на расширение спектра антимикотиков современной проблемой лечения кандидозов является изменение чувствительности дрожжевых грибов к широко применяемым, часто с целью профилактики, антифунгальным препаратам, требующее либо назначения другого антимикотика, либо увеличения концентрации препарата. Последнее приводит к увеличению токсической нагрузки на макроорганизм, следовательно, не всегда возможно. Более того, люди постоянно контактируют с грибами, развивающимися в различных природных субстратах, таких как почва, продукты питания, сочные плоды, пыльца деревьев. Вполне вероятно, что именно эти контакты постепенно приводят к увеличивающейся колонизационной активности в отношении человека видов кандид, ранее не выявлявшихся в качестве этиологических агентов кандидозов. Поэтому во многих лабораториях не прекращаются поиски и разработки новых антимикотических препаратов. Например, проводятся исследования по созданию лечебных вакцинных препаратов, в основе которых лежат антитела против бета-глюканов и манно-протеинов грибов [8, 9]. Большой интерес представляет сообщение о противокандидозной активности пептида, выделенного из человеческого хромогранина А [10]. Однако, несмотря на интенсивные поиски новых антимикотиков, уже известные антифунгальные препараты не теряют своей актуальности. В связи с вышесказанным целью работы был анализ изменения эффективности азольных и полиеновых антифунгальных

препаратов в отношении дрожжевых грибов рода *Candida*, выделенных из клинических и природных материалов в течение 2014–2019 гг. в московском мегаполисе.

Материал и методы

В работе использовали 186 штаммов дрожжевых грибов следующих видов: *Candida albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C.intermedia*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C.guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*). 75 штаммов выделены из клинического материала иммунокомпрометированных людей — пациентов аллергологического центра ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (34 — в 2014 г., 41 — в 2019 г.). 128 штаммов выделены из образцов почв внутригородских зон размещения бытовых отходов, придорожных зон городских автомагистралей, лугов разнотравных (Национальный парк «Лосиный остров»), смешанных лесов (Природно-исторический парк «Измайлово»), пылицы ветроопыляемых растений, мякоти яблок и слив в г. Москве (24 — в 2014 г., 87 — в 2016–2018 гг.). Антибиотикочувствительность грибов определяли диско-диффузным методом при помощи расширенного набора дисков с противогрибными препаратами, согласно прилагаемой инструкции (НИЦФ, Россия; НИИ ЭИМ им. Пастера, Россия). Агаризованная глюкозо-пептонная среда лабораторного приготовления (агар — 20 г/л, пептон — 5 г/л, дрожжевой экстракт — 2,5 г/л, глюкоза — 10 г/л). Готовили разведение каждого штамма, соответствующего по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащего примерно $1,4 \times 10^8$ КОЕ/мл. 1 мл разведения наносили на поверхность плотной среды в чашках Петри и тщательно растирали шпателем до тех пор, пока поверхность не становилась полностью сухой. Через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды помещали диски с антибиотиками (амфотерицин В — 40 мкг; нистатин — 80 мкг; клотримазол — 10 мкг; флуконазол — 40 мкг; интраконазол — 10 мкг). Чашки со всеми исследуемыми штаммами параллельно инкубировали при $t = 25^\circ\text{C}$ и при $t = 37^\circ\text{C}$ в течение 72 и 24 ч, соответственно. Учёт результатов проводили в отражённом свете при помощи штангенциркуля. Диаметр зон подавления роста измерялся с точностью до 1 мм. Все штаммы исследовали для каждого антибиотика в трёх повторностях.

Результаты исследования

В 2014 г. из клинического материала выделили следующие виды дрожжевых грибов рода *Candida*: *C.albicans* ($n=8$), *C.parapsilosis* ($n=6$), *C.glabrata* ($n=6$), *C.tropicalis* ($n=7$), *C.guilliermondii* ($n=7$); из природного материала — *C.albicans* ($n=4$), *C.parapsilosis* ($n=7$), *C.glabrata* ($n=4$), *C.tropicalis* ($n=3$), *C.guilliermondii* ($n=6$). В течение 2016–2018 гг. увеличилось количество видов, выделенных как из клинического материала, так и из природного. Среди клинических изолятов были: *C.albicans* ($n=7$), *C.parapsilosis* ($n=9$), *C.glabrata* ($n=4$), *C.tropicalis* ($n=5$), *C.guilliermondii* ($n=5$), *C.krusei* ($n=4$), *C.lusitaniae* ($n=4$), *C.intermedia* ($n=3$). Среди природных изолятов были следующие виды: *C.albicans* ($n=15$), *C.parapsilosis* ($n=19$), *C.glabrata* ($n=16$), *C.tropicalis* ($n=18$), *C.guilliermondii* ($n=15$), *C.krusei* ($n=13$), *C.lusitaniae* ($n=17$), *C.intermedia* ($n=15$). Профиль противогрибной активности антимикотиков рассматривали с позиций проявления фунгицидного и фунгистати-

Таблица 1. Относительное количество штаммов разных видов дрожжевых грибов, по отношению к которым антифунгальные препараты проявляют фунгицидное (ФЦ) и фунгистатическое (ФС) действия

Вид	Характер изолятов	Год выделения	Характер действия антимикотика	Относительное количество штаммов дрожжевых грибов, в отношении которых определено действие антимикотиков, %				
				флуко- назол	клотри- мазол	интрако- назол	нистатин	амфоте- рицин В
<i>C.albicans</i>	Клинический	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2019	ФЦ	0	71,43	42,96	57,17	71,43
			ФС	28,57	0	28,57	0	0
	Природный	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2016–2018	ФЦ	0	87,5	37,5	62,5	75,0
			ФС	50	0	25,0	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	Клинический	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2019	ФЦ	0	88,89	88,89	88,89	88,89
			ФС	88,89	0	0	0	0
	Природный	2014	ФЦ	0	0	0	0	0
			ФС	0	0	0	0	0
		2016–2018	ФЦ	0	50,0	30,0	30,0	50,0
			ФС	30,0	0	20,0	0	0
<i>C.tropicalis</i>	Клинический	2014	ФЦ	100	100	85,71	85,71	100
			ФС	0	14,29	0	0	0
		2019	ФЦ	0	60,0	40,0	60,0	60,0
			ФС	30,77	0	20,0	0	0
	Природный	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2016–2018	ФЦ	30,77	84,62	61,54	61,54	84,62
			ФС	30,77	0	23,08	0	0
<i>C.guilliermondii</i>	Клинический	2014	ФЦ	57,14	100	100	100	100
			ФС	42,86	0	0	0	0
		2019	ФЦ	0	100	80,0	100	100
			ФС	80,0	0	20,0	0	0
	Природный	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2016–2018	ФЦ	31,25	100	36,36	54,54	90,0
			ФС	31,25	0	36,36	0	0
<i>C.glabrata</i>	Клинический	2014	ФЦ	83,33	100	100	100	100
			ФС	0	0	16,67	0	0
		2019	ФЦ	0	100	50,0	100	75,0
			ФС	50,0	0	50,0	0	0
	Природный	2014	ФЦ	100	100	100	100	100
			ФС	0	0	0	0	0
		2016–2018	ФЦ	0	27,27	16,67	25,0	33,33
			ФС	25,0	0	16,67	0	0
<i>C.intermedia</i>	Клинический	2019	ФЦ	66,67	100	100	100	100
			ФС	33,33	0	0	0	0
	Природный	2016–2018	ФЦ	16,67	66,67	58,33	58,33	75,0
			ФС	41,67	0	16,67	0	0
<i>C.krusei</i>	Клинический	2019	ФЦ	0	100	50,0	50,0	75,0
			ФС	33,33	0	25,0	0	0
	Природный	2016–2018	ФЦ	0	22,22	0	11,11	11,11
			ФС	0	0	11,11	0	0
<i>C.lusitania</i>	Клинический	2019	ФЦ	0	25,0	0	0	25,0
			ФС	0	0	50,0	0	0
	Природный	2016–2018	ФЦ	15,38	84,62	53,85	53,85	76,92
			ФС	46,15	0	23,08	0	0

ческого действий относительно отдельных видов кандид и общего количества клинических и природных изолятов. Результаты представлены в табл. 1, 2. Разница между количеством штаммов грибов, выделенных из клинического и природного материалов в 2014 г. и чувствительных к флуконазолу, клотримазолу, интраконазолу, нистатину, амфотерицину В, составляет 0,24,

29,17, 23,29, 26,23, 29,17%, соответственно; в 2016–2019 гг. — 9,37, 13,82, 14,86, 24,89, 12,39%, соответственно.

Обсуждение

Более 90% инвазивных кандидозов в мире вызвано 5 наиболее распространёнными видами дрожжевых грибов: *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropi-*

Таблица 2. Эффективность антифунгальных препаратов в отношении дрожжевых грибов рода *Candida*

Действие антимикотиков	Относительное количество штаммов грибов рода <i>Candida</i> (%)					
	2014 г.			2019 г.	2016–2018 гг.	2016–2019 гг.
	клинические	природные	всего	клинические	природные	всего
Флуконазол						
+	70,59	70,83	70,69	17,07	26,44	23,44
±	26,47	0	15,52	41,46	19,54	26,5
—	2,94	29,17	13,79	41,46	54,02	50,0
Клотримазол						
+	100	70,83	87,93	80,49	66,67	71,09
±	0	0	0	0	0	0
—	0	29,17	12,07	19,51	33,33	28,91
Итраконазол						
+	94,12	70,83	84,48	58,54	43,68	48,44
±	5,88	0	3,45	21,95	19,54	20,31
—	0	29,17	12,07	19,51	36,78	31,25
Нистатин						
+	97,06	70,83	86,21	73,17	48,28	56,25
±	0	0	0	0	0	0
—	2,94	29,17	13,79	26,83	51,72	43,75
Амфотерицин В						
+	100	70,83	87,93	75,61	63,22	67,19
±	0	0	0	0	0	0
—	0	29,17	12,07	24,39	36,78	32,81

Примечание. «+» — фунгицидное действие; «±» — фунгистатическое действие; «—» — не оказывает действия на рост грибов.

calis, *C.parapsilosis*, *C.krusei*. [11]. Отмечаются географические и временные различия в частоте выявления отдельных видов грибов. Например, в странах азиатско-тихоокеанского региона, Латинской и Северной Америки, Европы в 2004–2006 гг. среди клинических изолятов *C.albicans* выявляли в 44–64% случаев кандидозов, штаммы *C.parapsilosis* занимали второе место по частоте выделения (9,0–19,7%). *C.glabrata* в странах Северной Америки выявлялся чаще, чем в странах Южной Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона (21,8–27,4% и 4,2–11,8%, соответственно). В тоже время *C.tropicalis* чаще определялся в качестве клинического изолята в странах Южной Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона (16,4–7,6%) по сравнению с показателями стран Северной Америки (2,6–7,8%) [12].

Широкомасштабное исследование, проведенное в Израиле в 2005–2007 гг., показало, что частота выявления разных видов дрожжевых грибов в клиническом материале убывала в следующем ряду: *C.albicans* (44,5%), *C.parapsilosis* (16,8%), *C.tropicalis* (16,6%), *C.glabrata* (15,3%), *C.krusei* (3,1%), *C.guilliermondii* (0,4%), *C.farinosa* (0,2%) [13]. Объединённые исследования, проведенные в Латинской Америке в 2008–2010 гг. по изучению этиологических агентов кандидемий, привели к следующим средним показателям частоты выявления: *C.albicans* (37,6%), *C.parapsilosis* (26,5%), *C.tropicalis* (17,6%), *C.guilliermondii* (6,5%), *C.glabrata* (6,3%), *C.krusei* (2,7%), отмечены единичные случаи выявления *C.lusitaniae* в странах региона [14]. В Индии в 2011–2012 гг. от-

мечено резкое увеличение кандидемий, вызванных *C.tropicalis* (41,6%) [15].

В Турции (2011–2012 гг.) видовое распределение изолятов было следующим: *C.parapsilosis* (22,14%), *C.tropicalis* (18,57%), *C.glabrata* (15%), *C.albicans* (12,86%), *C.lusitaniae* (11,43%), *C.krusei* (11,43%), *C.kefyr* (6,43%), *C.guilliermondii* (1,43%), *C.dubliniensis* (0,71%) [16]. В Австралии в 2014–2015 гг. изоляты кандиды распределились следующим образом: *C.albicans* (44,4%), *C.glabrata* (26,7%), *C.parapsilosis* (16,5%), *C.tropicalis* (4,8%), *C.lipolytica* (2,8%), *C.krusei* (2,6%), *C.lusitaniae* (2%), *C.dubliniensis* (1,6%), *C.guilliermondii* (0,2%). Авторы отметили увеличение случаев инфицирования *C.glabrata* [17].

Исследования, проведенные в Китае в 2009–2014 гг., показали следующее распределение видов кандид по частоте встречаемости: *C.albicans* (44,9%), *C.parapsilosis* (20,0%), *C.tropicalis* (17,2%), *C.glabrata* (10,8%), *C.guilliermondii* (2,1%), *C.krusei* (1,44%) [18]. В Московском регионе частота встречаемости видов дрожжевых грибов среди клинических изолятов, выделенных в 2014 г. убывает в следующем ряду: *C.albicans* (23,53%), *C.tropicalis* (20,59%), *C.guilliermondii* (20,58%), *C.parapsilosis* (17,65%), *C.glabrata* (17,65%). При этом *C.albicans*, вероятно, нельзя назвать доминирующим инфекционным агентом, поскольку другие виды по встречаемости отличается всего на 3–6%. Однако интересно отметить, что в нашем случае, *C.tropicalis* встречается несколько чаще, чем в других регионах мира, за исключением Австралии. *C.guilliermondii* в Московском регионе входит в три основных ведущих

этиологических агентов кандидозов, в отличие от данных, приведенных в источниках литературы, в которых этот вид встречается в пределах 0,2–6,5% [14, 16, 17]. *C.glabrata* — вид, способный вызвать кандидемию с самыми тяжёлыми последствиями, выявляется примерно с той же частотой, что и в Турции и Израиле [13, 16].

Эпидемическая картина в 2019 г. меняется в связи с выделением новых для Москвы видов дрожжей рода *Candida* и изменением соотношения между видами грибов (удельного обилия). Частота встречаемости видов кандид среди клинических изолятов уменьшается в следующем порядке: *C.parapsilosis* (21,95%), *C.albicans* (17,07%), *C.tropicalis* (12,19%), *C.guilliermondii* (12,19%), *C.krusei* (9,76%), *C.glabrata* (9,76%), *C.lusitaniae* (9,76%), *C.intermedia* (7,32%). На наш взгляд появление новых видов среди инфекционных агентов кандидозов может быть связано с коэволюционными процессами, протекающими в сообществе дрожжевых грибов в окружающей среде под влиянием антропогенных факторов, приводящими к демонстрации отдельными видами или штаммами одного вида патогенных свойств в отношении человека. Поэтому, параллельно изучению клинических изолятов, мы провели выделение и определение антибиотикочувствительности дрожжевых грибов рода *Candida* из окружающей среды. Частота встречаемости видов дрожжевых грибов среди природных изолятов, выделенных в 2014 г. убывает в следующем ряду: *C.parapsilosis* (29,17%), *C.guilliermondii* (25,0%), *C.glabrata* (16,67%), *C.albicans* (16,67%), *C.tropicalis* (12,5%); выделенных в 2016–2018 гг.: *C.lusitaniae* (14,94%), *C.tropicalis* (14,94%), *C.glabrata* (13,79%), *C.intermedia* (13,79%), *C.parapsilosis* (11,5%), *C.guilliermondii* (11,5%), *C.krusei* (10,34%), *C.albicans* (9,2%).

Как видно из приведённых данных прямой корреляции между частотой встречаемости видов кандид среди клинических изолятов, выделенных в 2019 г. и частотой встречаемости этих же микроорганизмов среди природных изолятов, выделенных в 2014 г. и 2016–2018 гг. нет. Однако заслуживает внимание, что *C.parapsilosis* в 2014 г. являлся доминирующим видом среди природных изолятов, а в 2019 г. занял такую же позицию среди клинических изолятов. *C.guilliermondii* сместился на третье место, уступив при этом только широко распространённому *C.albicans*. Безусловно, при обсуждении эпидемиологической ситуации следует учитывать не только распространённость отдельных видов грибов среди клинических и природных изолятов, но и физиолого-биохимические свойства отдельных видов, а также внутривидовые отличия, в частности, вирулентность и резистентность штаммов одного и того же вида.

В нашем исследовании мы отметили внутривидовое снижение чувствительности к антимикотикам с течением времени как среди клинических, так и среди природных изолятов (см. табл. 1).

Исключением являются природные изоляты *C.parapsilosis*, среди которых в 2019 г. количество резистентных штаммов снизилось до 50–70%. Ранее мы предположили, что доминирующее положение *C.parapsilosis* в 2019 г. среди клинических изолятов обусловлено частотой встречаемости в природном материале в предшествующие годы, но, возможно, вторым фактором является распространённость резистентности среди природных изолятов этого вида. Привлекают внимание штаммы *C.lusitaniae*, только четверть которых оказалась чувствительной к клотримазолу и амфотерицину В. При этом данный вид в 2016–2018 гг. по частоте выявления в окружающей среде занимал доминирующее положение, а в 2019 г. высевался из клинического материала с той же частотой, что и *C.glabrata*, *C.krusei*, причём чувствительность к антимикотикам была отмечена у 15,38–76,92% штаммов в зависимости от использованного антимикотического препарата (см. табл. 1).

Флуконазол является часто назначаемым препаратом как в качестве препарата первой помощи (эмпирический выбор), так и в профилактических целях. Заметим, что отношение к его использованию неоднозначно. Так полагают, что назначение флуконазола является фактором риска для развития кандидемий, обусловленных *C.krusei* и *C.glabrata* [19]. В Московском регионе среди клинических изолятов в 2014 г. от 57,4 до 100% штаммов *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* были чувствительны к флуконазолу, а в 2019 г. 100% штаммов *C.parapsilosis*, *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.lusitaniae* оказались резистентными по отношению к флуконазолу, также как и 33,33% штаммов *C.intermedia* (см. табл. 1). Наши данные значительно отличаются от показателей чувствительности к флуконазолу в других регионах. Например, в Хабаровске выявили 3,8% штаммов *C.albicans*, 10% штаммов *C.glabrata* и 0% штаммов *C.tropicalis*, резистентных к флуконазолу [20]. В Израиле в 2005–2007 гг. резистентными к флуконазолу были 100% штаммов *C.krusei* и *C.guilliermondii*, 13,3% — *C.parapsilosis*, 8,8% — *C.glabrata*, 6,7% — *C.tropicalis* [13].

В странах Латинской Америки в 2008–2010 гг. резистентность показали 100% штаммов *C.krusei*, 7,1% — *C.glabrata*. 100% штаммов *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.parapsilosis* были чувствительны к флуконазолу [14]. Исследования в Китае в 2009–2014 гг. показали, что среди клинических изолятов резистентными были *C.krusei* (100%), *C.guilliermondii* (29%), *C.glabrata* (18,7%), *C.tropicalis* (13,3%), *C.intermedia* (10%), *C.parapsilosis* (5,3%), *C.albicans* (0,5%) [18].

Среди выделенных в Австралии 2014–2015 гг. клинических изолятов *C.albicans*, *C.parapsilosis*,

C.glabrata, *C.tropicalis*, *C.krusei* резистентностью к флуконазолу обладали 0,9, 1,2, 6,8, 16,7, 23,1% штаммов, соответственно [17]. Чувствительность к амфотерицину В часто встречающихся видов дрожжевых грибов сохраняется в разных регионах [14, 17]. Возможно, значительно меньшая встречаемость резистентности к флуконазолу в других регионах в отличие от Москвы связана с введением в лечебную практику иных антифунгальных препаратов.

Изучение текущей чувствительности дрожжевых грибов рода *Candida* к противогрибным препаратам показывает, что в течение 5 лет значительно изменился профиль противогрибной активности рассмотренных антифунгальных препаратов. В группе азоловых антимикотиков более очевидна разница между препаратами (см. табл. 2). Эффективность противогрибного действия азоловых антимикотиков на клинические изоляты уменьшается в ряду: согласно данным 2014 г. — клотримазол, интраконазол, флуконазол; согласно данным 2019 г. — клотримазол, интраконазол, флуконазол. Несмотря на то что обе последовательности антифунгальных препаратов совпадают, разница в активности существенна. Так, в 2019 г. общее количество чувствительных к антимикотикам клинических штаммов грибов уменьшилось на 19,51, 35,58 и 53,52% по отношению к клотримазолу, интраконазолу и флуконазолу, соответственно. Эффективность противогрибного (фунгицидного) действия азоловых антифунгальных препаратов на природные изоляты, согласно данным 2014 г., одинакова для всех антимикотиков; согласно данным 2019 г., уменьшается в ряду: клотримазол, интраконазол, флуконазол. В этом случае штаммов, чувствительных к клотримазолу, стало меньше на 4,16%, к

интраконазолу — на 27,15%, к флуконазолу — на 44,39%. Снижение чувствительности дрожжевых грибов к полиеновым антифунгальным препаратам в течение пяти лет составило 23,89 и 24,39% клинических штаммов и 22,55 и 7,61% штаммов из природного материала для нистатина и амфотерицина В, соответственно. Интересно отметить повышенное количество чувствительных к флуконазолу природных изолятов по отношению к клиническим изолятам (на 9,37%) в 2016–2019 гг. Вполне возможно, что дальнейшие наблюдения позволят вывести некоторые закономерности перетекания отдельных флуконазолочувствительных штаммов дрожжевых грибов из окружающей среды в группу этиологических агентов кандидозов.

Таким образом, в Москве расширился спектр видов грибов рода *Candida*, выделяемых в качестве этиологических агентов кандидозов среди иммунокомпрометированных людей, причём частота встречаемости варьируется от 21,95% (*C.parapsilosis*) до 7,32% (*C.intermedia*). Наиболее эффективными антифунгальными препаратами *in vitro* являются клотримазол, нистатин и амфотерицин В. В течение пяти лет наблюдения (2014–2019 гг.) чувствительность дрожжевых грибов рода *Candida* к рассмотренным антимикотикам снизилась на 19,51–53,52% среди клинических изолятов и на 4,16–44,39% — среди природных изолятов. Флуконазол показал самую низкую фунгицидную активность (17,07% штаммов). Предполагаем, что на распространение резистентности среди известных и перспективных участников инфицирования макроорганизма дрожжевыми грибами рода *Candida* влияют коэволюционные процессы, протекающие внутри сообщества микроорганизмов, под воздействием антропогенных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Poikonen E., Lyytikäinen O., Anttila V.J., Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug; 9 (8): 985–990. *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug; 9(8): 985–990. doi: 10.3201/eid0908.030069
- Chen S., Slavin M., Nguyen Q., Marriott D., Playford E.G., Ellis D., Sorrell T. Active Surveillance of Candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct; 12(10): 1508–1516. doi: 10.3201/eid1210.060389
- Low C.-Y., Rotstein C. Emerging fungal infections in immunocompromised patients. 2011. doi: 10.3410/M3-14 <http://fl1000.com/reports/m/3/14>.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Вагина Е.Е. Терапии кандидозного поражения глотки у детей и подростков. *Педиатрия.* 2009; 88 (5): 117–119. / Karpova E.P., Tulupov D.A., Vagina E.E. Terapii kandidoznogo porazheniya glotki u detey i podrostkov. *Pediatriya.* 2009; 88 (5): 117–119. [in Russian] <https://cyberleninka.ru/article/v/terapiya-kandidoznogo-porazheniya-glotki-u-detey-i-podrostkov>
- Yao D., Chen J., Chen W., Li Z., Hu X. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* from two hospitals in China. *Infect Drug Resist.* 2019 Apr 5; 12:771–781. doi: 10.2147/IDR.S202058.
- Sun M., Chen C., Xiao W., Chang Y., Liu C., Xu O. Increase in *Candida Parapsilosis* Candidemia in Cancer Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019012. doi: 10.4084/MJHID.2019.012.
- Krcmery V., Barnes A.J. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002 Apr; 50 (4): 243–60. doi:10.1053/jhin.2001.1151.
- Torosantucci A., Bromuro C., Chiani P., Bernardis F.D., Berti F., Galli C. et al. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J Exp Med.* 2005 Sep 5; 202 (5): 597–606. doi: 10.1084/jem.20050749
- Moragues M.D., Omatxebarria M.J., Elguezal N., Sevilla M.J., Conti S., Polonelli L., Pontón J. A monoclonal antibody directed against a *Candida albicans* cell wall mannoprotein exerts three anti-*C.albicans* activities. *Infect Immun.* 2003 Sep; 71 (9): 5273–5279. doi: 10.1128/IAI.71.9.5273-5279.2003
- Li R., Zhang R., Yang Y., Wang X., Yi Y., Fan P. et al. CGA-N12, a peptide derived from chromogranin A, promotes apoptosis of *Candida tropicalis* by attenuating mitochondrial functions. *Biochem J.* 2018 Apr 16; 475 (7): 1385–1396. doi: 10.1042/BCJ20170894.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15; 62 (4): e1–e50. Published online 2015 Dec 16. doi: 10.1093/cid/civ933
- Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J., Messer S.A., Tendolkar S., Diekema D.J. Global surveillance of *in vitro* activity of micafungin against *Candida*: a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J.Clin.Microbiol.* 2006 Oct; 44 (10): 3533–3538. doi:10.1128/JCM.00872-06.
- Ben-Ami R., Olshtain-Pops K., Krieger M., Oren I., Bishara J., Dan M. et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant *Candida* Bloodstream Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 2518–2523. DOI: 10.1128/AAC.05947-11.
- Nucci M., Queiroz-Telles F., Alvarado-Matute T., Tiraboschi I.N., Cortes J., Zurita J. et al. (2013a). Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS ONE* 8: e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373.
- Chakrabarti A., Sood P., Rudramurthy S.M., Chen S., Kaur H., Kapoor M. et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015 Feb; 41 (2): 285–295. doi: 10.1007/s00134-014-3603-2. Epub 2014 Dec 16.
- Karabacak N., Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical

breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. Mikrobiyol Bul. 2016 Jan; 50 (1): 122–132.

17. Chapman B., Slavin M., Marriott D., Halliday C., Kidd S., Arthur I. et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1103–1108. doi:10.1093/jac/dkw422.
18. Xiao M., Sun Z.-Y., Kang M., Guo D.-W., Liao K., Chen S. et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China hospital invasive fungal surveillance net (CHIF-NET) study. J. Clinical. Microbiol. 2018 Jul. 56. <https://jcm.asm.org/content/jcm/56/7/e00577-18.full.pdf>
19. Hachem R., Hanna H., Kontoyiannis D., Jiang Y., Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida kru-*
20. Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Зайкина О.Н., Корита Т.В. Участие грибов рода *Candida* в фарингеальной патологии у взрослых и часто болеющих детей. Бюллетень. 2015. Выпуск 58: 53–58. / Bondarenko A.P., Trocenko O.E., Zajkina O.N., Korita T.V. Uchastie gribov roda *Candida* v faringeal'noj patologii u vzrosly'x i chasto boleyushih detej. Byulleten'. 2015. Vy'pusk 58: 53–58. [in Russia] https://studylib.ru/doc/2519254/byulleten._-vypusk-58--2015-53-udk-616.327.3-002-616-053.4-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахапкина И. Г. — к. б. н. ведущий научный сотрудник лаборатории «Экологической биотехнологии» ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова

Глушакова А. М. — к. б. н. научный сотрудник лаборатории «Экологической биотехнологии» ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова

Родионова Е. Н. — лаборант лаборатории «Экологической биотехнологии» ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова

Качалкин А. В. — к. б. н. ведущий научный сотрудник кафедры биологии почв факультета почвоведения ФГБОУВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова