

УДК 616.992.282-053.16-082Ж615.84

Мониторинг грибковых инфекций в ОРИТ

Н.В. Белобородова, Т.Ю. Вострикова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия

Инвазивный кандидоз является распространенной нозокомиальной инфекцией у пациентов ОРИТ и характеризуется высокой атрибутивной летальностью. Данное исследование проводилось с целью анализа частоты выделения грибов *Candida* spp. у пациентов кардиохирургических ОРИТ за период с 2001 по 2007 гг., изменений видового состава кандид и их чувствительности к современным антимикотикам.

В общей сложности было исследовано 16352 образцов клинического материала. Кандиды были выделены в 547 случаях, при этом наблюдалась тенденция к увеличению их доли (с 9 до 15%) среди выделяемых патогенов, особенно при исследовании крови и секрета нижних дыхательных путей. За исследуемый период наблюдалось увеличение доли не-*albicans* видов кандид более чем в 2 раза (с 25% в 2002 г до 55%

в 2007 г.). Лидирующим видом кандид, выделяемым из мокроты, остается *C. albicans* (77%), за которой следуют *C. tropicalis* и *C. krusei*. В период с 2005 по 2007 гг. частота кандидемий в ОРИТ увеличилась в 3 раза. Наиболее распространенными видами кандид, выделяемыми из крови (как у взрослых, так и у детей), были *C. parapsilosis* и *C. albicans*.

Чувствительность к антимикотикам определялась у 144 штаммов *Candida* spp. Все 100% штаммов были чувствительными к амфотерицину В. Чувствительными к флуконазолу и итраконазолу оказались 51% и 50% штаммов соответственно. Наибольшей *in vitro* активностью в отношении *Candida* spp. обладал вориконазол (81%).

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, кандидемия, ОРИТ, резистентность, антимикотики.

Fungal Infections Surveillance in Intensive Care Units

N.V. Beloborodova, T.Yu. Vostrikova

Research Cardiac Surgery Center named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Invasive candidiasis is a common nosocomial infection with high attributable mortality among ICU patients. This study was performed to determine isolation rate of *Candida* spp. in cardiac surgical ICUs during the period of 2001–2007 and to assess changes in prevalence of different *Candida* species and their susceptibilities to modern antifungal agents.

A total of 16352 different clinical specimens were tested. *Candida* species were isolated in 547 patients; there was a trend toward increase of their prevalence (from 9% to 15%) among pathogens isolated, particularly from blood and respiratory secretions. Proportion of non-*albi-*

cans strains has been increased more than 2 times during the study period (from 25% in 2002 to 55% in 2007). The predominant species isolated from sputum was *C. albicans* (77%), followed by *C. tropicalis* and *C. krusei*. Incidence of candidemia in ICU patients has been increased 3 times during the 2005–2007. The most common *Candida* species isolated from blood (both in children and adults) were *C. parapsilosis* and *C. albicans*.

A total of 144 *Candida* spp. strains were tested for susceptibility to antifungals. All strains (100%) were susceptible to amphotericin B. Susceptibilities to fluconazole and itraconazole among *Candida* spp. were 51% and 50%, respectively. The most active antifungal against *Candida* spp. was voriconazole (81%).

Key words: invasive candidiasis, candidemia, ICU, resistance, antifungals.

Контактный адрес:

Наталья Владимировна Белобородова

НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Эл. почта: info@heart-house.ru

Введение

Частота инвазивного кандидоза в экономически развитых странах составляет 72 – 228 случаев на 1 млн населения в год [1]. У пациентов *отделения реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) грибковые инфекции наиболее часто вызываются дрожжеподобными грибами рода *Candida*. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 25 медицинских центрах Европы, грибы рода *Candida* в конце прошлого века занимали восьмое место среди микроорганизмов, вызывающих инфекции кровотока, а в США, по данным аналогичного исследования, – четвертое место [2,3]. Как нозокомиальная инфекция инвазивный кандидоз протекает в виде кандидемии (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и/или острого диссеминированного кандидоза (гематогенное распространение *Candida* spp. в различные органы и ткани). Атрибутивная летальность при инвазивном кандидозе чрезвычайно высока и составляет, по данным разных авторов, от 26 до 60% [4, 5].

Можно сказать, что большинство пациентов, длительно находящихся в ОРИТ, в том числе и кардиохирургического профиля, имеют факторы риска развития грибковых инфекций. Прежде всего, это массивная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра, наличие центральных венозных и/или мочевых катетеров, колонизация слизистых ЖКТ грибами рода *Candida*. Большинство авторов считают одновременную колонизацию двух и более локусов грибами неблагоприятным прогностическим фактором, так как у 22–38% таких пациентов развиваются тяжелые кандидозные инфекции [6–8]. Существенный фактор риска – перенесенная перфорация ЖКТ. У новорожденных фактором риска является также глубокая недоношенность (масса тела при рождении менее 1500 г, гестационный возраст менее 29 нед) и низкий показатель по шкале Апгар при рождении. В настоящее время пребывание пациента в ОРИТ считается самостоятельным фактором риска по развитию грибковых осложнений.

В 80-е годы прошлого века *C. albicans* была основным возбудителем инвазивного кандидоза (в 85% случаев). Однако с 90-х годов прослеживается тенденция к изменению видового состава дрожжеподобных грибов, выделенных у пациентов ОРИТ, все большее этиологическое значение приобретают такие представители этого рода, как *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* [9]. Большинство видов кандид *in vitro* чувствительны к антимикотикам,

применяемым в клинической практике, *C. krusei* обладает природной резистентностью к флуконазолу, а у *C. glabrata* чувствительность к азолам зависит от концентрации, определяемой дозой препарата.

В России в 2003 г. проведено многоцентровое исследование в 8 лечебных центрах, целью которого был мониторинг резистентности клинических штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу. Было установлено, что в этиологии кандидозов преобладают *C. albicans* (73,7%), *C. glabrata* (5,2%), *C. parapsilosis* (3%) и *C. krusei* (2,8%). Высокую чувствительность к флуконазолу продемонстрировала *C. albicans* (98,9% штаммов), наименьшую – *C. glabrata* (61%). К вориконазолу были чувствительны все протестированные штаммы, включая резистентные к флуконазолу [10].

Однако за последние несколько лет ситуация существенно изменилась. Широкое применение противогрибковых препаратов, в том числе и в целях профилактики, способствует развитию вторичной резистентности грибов и внутрибольничному распространению резистентных штаммов. Структура грибковых инфекций широко различается в различных странах, регионах, в лечебных учреждениях различного профиля, так как зависит от контингента больных, методов лечения и профилактики. Например, данные европейского исследования показали, что кандидемии, связанные с катетеризацией сосудов, в 73% случаев вызывались *C. parapsilosis*, в 8% – *C. albicans*, в 19% – другими кандидами [11].

Опыт показывает, что противогрибковая терапия, как правило, назначается эмпирически, а это делает локальный мониторинг видового состава и резистентности грибов рода *Candida* таким же актуальным, как и мониторинг бактериальной резистентности. Объективные данные такого мониторинга служат основой для адекватной политики противогрибковой терапии, своевременного пересмотра формуляра противогрибковых препаратов, выбора режимов профилактики и эмпирической противогрибковой терапии.

Цель данного исследования – анализ частоты выделения грибов у пациентов ОРИТ кардиохирургического профиля за 6-летний период, оценка динамики видового состава и чувствительности *in vitro* к современным антимикотикам дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Материал и методы исследования

За анализируемый период (2002–2007 гг.) в микробиологическую лабораторию кардиохирургического стационара НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

направлено на исследование 16352 образца клинического материала, в том числе: кровь – 9750, отделяемое нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный пунктат, аспират) – 1608, раневое отделяемое – 882, отделяемого из дренажей – 136, венозных катетеров – 500, мазки со слизистых оболочек – 4201, плевральные и перикардиальные пунктаты – 153, моча – 57, ликвор – 7.

В данное исследование были включены случаи выделения грибов рода *Candida*, которые соответствовали следующим критериям: 1) при выделении одного вида дрожжеподобных грибов из нескольких локусов у одного больного в исследование включался штамм, выделенный из крови; 2) концентрации 10 в 6-й степени и более дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных из мокроты и лаважной жидкости в монокультуре при отсутствии роста других условно патогенных микроорганизмов, считали этиологически значимыми, если коэффициент качества мокроты при микроскопии был от 3 до 1 балла.

Выделение чистой культуры дрожжеподобных грибов проводили по общепринятой схеме: посев на агаризированную среду Сабуро; с целью подавления роста сопутствующей микрофлоры в среду добавляли хлорамфеникол. Для сокращения сроков идентификации использовали хромогенную коммерческую среду (bioMerieux), позволяющую дифференцировать *C. albicans* от других видов.

При количественном исследовании биосубстрата (моча, мокрота, лаважная жидкость) засеивали на агар Сабуро в количестве 0,1 мл. Учет проводили в колониеобразующих единицах на 1мл исследуемого субстрата (КОЕ/мл) по формуле: $n=abc$, где a – среднее количество колоний, $b=10$ при объеме посевного материала 0,1 мл, c – степень разведения материала (10, 100, 1000 и т.д.).

При исследовании крови, ликвора, плевральных и перикардиальных пунктатов, пунктатов средостения количественный учет грибов не проводился, так как диагностическое значение имеет сам факт роста возбудителя.

Для быстрой идентификации *C. albicans* и дифференциации ее от других видов использовали тест на ростковую трубку, осуществляемый с 24-часовой культурой. К 0,5 мл сыворотки или плазмы крови добавляли небольшое количество исследуемой культуры и инкубировали в течение 2,5–3 ч при 37 °С. При микроскопии (ув. ×40) только *C. albicans* образует ростковые трубки (истинный мицелий) и псевдомицелий. Идентификация *Candida* spp. до вида по биохимическим свойствам проводилась с помощью тест-систем apiCandida (bioMerieux).

Чувствительность последовательных штаммов ($n=147$) дрожжеподобных грибов рода *Candida*,

выделенных из крови, отделяемого НДП пациентов, находящихся в ОРИТ после кардиохирургических операций, к антимикотикам изучалась в 2005–2006 гг. с помощью наборов ATB FUNGUS 2 (bioMerieux) – к флуцитозину, амфотерицину В, флуконазолу и итраконазолу), а в 2007 г. – с помощью ATB FUNGUS 3 – флуцитозину, амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу. Условия теста (полужидкая среда) были максимально приближены к референтному методу микроразведений, рекомендованному CLSI.

Считывание результатов проводили визуально, для каждого антимикотика учет результата начинали с наименьшей концентрации, сравнивая рост грибов в лунках с ростом в контроле и оценивая по пятибалльной шкале: 4 балла – нет подавления роста, 3 – незначительное подавление, 2 – значительное (слабый рост), 1 – очень слабый рост, 0 – полное подавление (рост отсутствует). Для амфотерицина В (AMB) МПК соответствовала наименьшей концентрации, полностью подавляющей рост («0» баллов); для флуконазола (FCA), итраконазола (ITR) и вориконазола (VRC) МПК соответствовала наименьшей концентрации, значительно или полностью подавляющей рост («2», «1» и «0» баллов соответственно); для флуцитозина (5FC) интерпретация результатов проводилась при его нанесении на стрипы в двух концентрациях. При распределении штаммов по степени чувствительности (S, I и R) использовали пороговые концентрации, предлагаемые CLSI (табл. 1).

Внутренний контроль качества проводился один раз в неделю с использованием штамма *C. parapsilosis* ATCC 22019 (5FC-чувствительный, для AMB МПК ≤0,5 мг/л, для FCA МПК = 1–4 мг/л, для ITR МПК ≤0,125–0,25 мг/л, для VRC МПК ≤0,06–0,125 мг/л).

Результаты исследования

Эпидемиология. За исследуемый период выделено 547 культур грибов рода *Candida*, в том числе по годам: в 2002 г. – 16, в 2003 г. – 26, в 2004 г. – 48, в 2005 г. – 105, в 2006 г. – 151 и в 2007 г. – 200. На рис. 1 и 2 представлена динамика высеваемости грибов из клинического материала за последние 6 лет. В первые три года анализируемого периода (2002–2004 гг.) доля грибов рода *Candida* не превышала 10% в общей структуре выделенных из клинического материала патогенов, в последующие три года (2005 – 2007гг.) частота выделения грибов увеличилась в полтора раза и в 2007 г. достигла 15% среди всех идентифицированных культур. На рис. 2 четко прослеживается тенденция увеличения количества грибов, выделенных из крови и отделяемого

Таблица 1. Пороговые концентрации CLSI (в мг/л) для *Candida spp.*

Антибиотик	Ч	УР	Р
Флуцитозин	≤ 4	8–16	≥ 32
Амфотерицин В*	НО	НО	НО
Флуконазол	≤ 8	16–32	≥ 64
Итраконазол	≤ 0,125	0,25–0,5	≥ 1
Вориконазол	≤ 1	2	≥ 4

Примечание: * НО – официально не определена CLSI, для амфотерицина В при МПК ≥ 2 мг/л штамм считался устойчивым

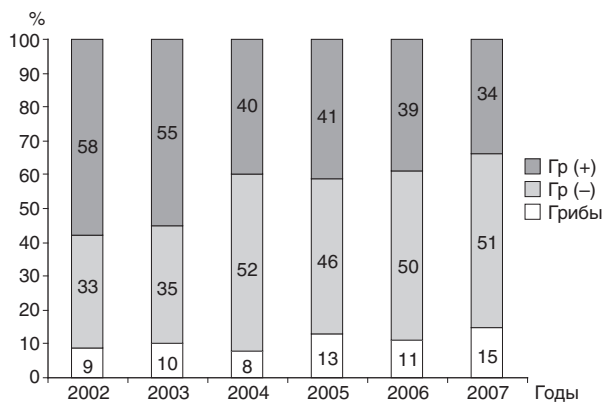


Рис. 1. Рост доли грибов рода *Candida* (n=547) с 9 до 15% в общей структуре микроорганизмов, выделенных из всех видов клинического материала в кардиохирургической клинике за 6-летний период (2002–2007 гг.).

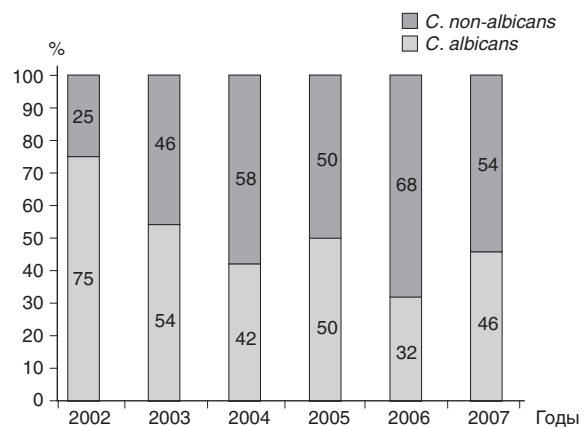


Рис. 3. Соотношение штаммов *C. albicans* и *C. non-albicans*, выделенных из крови и отделяемого НДП у пациентов ОРИТ (2002–2007 гг.).

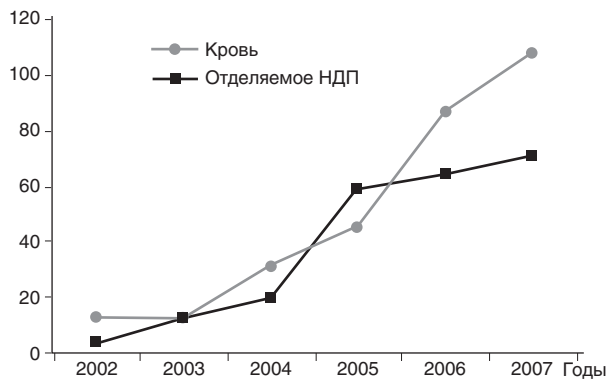


Рис. 2. Число случаев роста грибов рода *Candida* при исследовании крови и отделяемого НДП у пациентов ОРИТ в динамике за 6-летний период (523 штамма).

НДП за последние 6 лет (данные представлены в абсолютных цифрах).

За анализируемый период существенно увеличилась доля грибов группы *Candida non-albicans*, выделенных из крови и отделяемого НДП пациен-

тов. Как показано на рис. 3, в 2002 г. группа *Candida non-albicans* составляла 25% (4/16), в 2003 г. – 46% (12/26), в 2004 г. – 58% (28/48), в 2005 г. – 49,5% (52/105), в 2006 г. – 68% (102/151), в 2007 г. – 54% (108/200). Если в начале анализируемого периода (2002 г.) 75% всех выделенных из крови и отделяемого НДП грибов были представлены *C. albicans*, то в конце периода (2006 и 2007 гг.) доля *C. albicans* не превышала 32 и 45% соответственно.

Результаты многолетнего мониторинга видового состава грибов рода *Candida* позволили также выявить изменения в частоте встречаемости отдельных видов грибов, выделяемых из крови и отделяемого НДП. Динамика видового состава грибов рода *Candida* представлена в таблицах 2 и 3. Как видно из табл. 2, доля группы *Candida non-albicans* среди выделенных из отделяемого НДП грибов составляла в 2003 г. – 14% (2/14), в 2004 и 2005 гг. – 25% (5/17 и 15/60 соответственно), в 2006 г. – 33% (21/64) и в 2007 г. – 23% (20/86). Лидирующим видом остается *C. albicans*, частота ее выделения из

Таблица 2. Динамика видового состава грибов рода *Candida*, выделенных из НДП у кардиохирургических больных (2002–2007 гг.)

<i>Candida</i> spp.	2002	2003	2004	2005	2006	2007
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
<i>C. albicans</i>	4 (100)	12 (86)	12 (75)	45 (75)	43 (67)	66 (77)
<i>C. parapsilosis</i>	–	1 (7)	1 (5)	4 (7)	2 (5)	6 (7)
<i>C. tropicalis</i>	–	–	1 (5)	2 (3)	9 (14)	8 (9)
<i>C. glabrata</i>	–	–	2 (10)	5 (8)	–	4 (5)
<i>C. krusei</i>	–	1 (7)	1 (5)	4 (7)	9 (13)	2 (2)
<i>C. guilliermondii</i>	–	–	–	–	1 (1)	–
Всего	4	14	17	60	64	86

Таблица 3. Динамика видового состава грибов рода *Candida*, выделенных из крови у кардиохирургических больных (2002–2007 гг.)

<i>Candida</i> spp.	2002	2003	2004	2005	2006	2007
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
<i>C. albicans</i>	8 (67)	2 (17)	8 (25)	8 (18)	6 (7)	26 (23)
<i>C. parapsilosis</i>	4 (33)	7 (58)	17 (55)	35 (78)	75 (86)	81 (70)
<i>C. tropicalis</i>	–	2 (17)	–	–	4 (5)	3 (3)
<i>C. glabrata</i>	–	1 (8)	5 (16)	1 (2)	1 (1)	1 (1)
<i>C. krusei</i>	–	–	1 (4)	–	1 (1)	2 (2)
<i>C. famata</i>	–	–	–	1 (2)	–	1 (1)
Всего	12	12	31	45	87	114

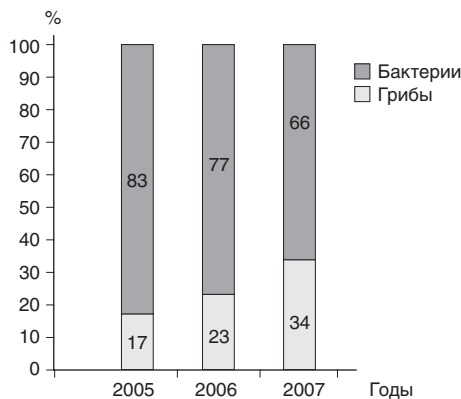
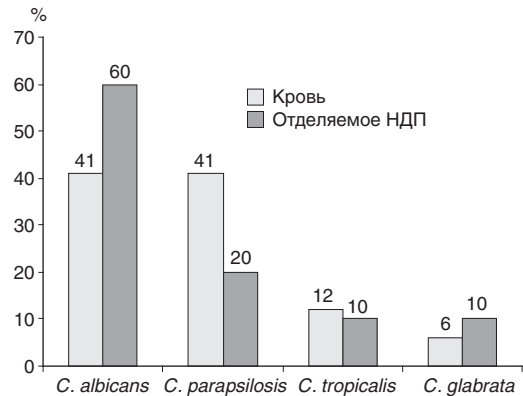


Рис. 4. Соотношение грибов и бактерий в структуре положительных гемокультур в кардиохирургическом стационаре в динамике за последние 3 года.

отделяемого НДП составляла в 2003 г. – 86%, а в конце анализируемого периода в 2007 г. – 77%. Из группы *Candida non-albicans* чаще других видов из мокроты высеивались: *C. tropicalis* и *C. krusei* – 14 и 13% (в 2006 г.). Такие виды, как *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. guilliermondii*, из отделяемого НДП выделялись не более чем в 10 % случаев в различные годы.

Рис. 5. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных из крови (n=17) и отделяемого НДП (n=10) у детей раннего возраста с кардиохирургической патологией в ОРИТ.

Обращает на себя внимание существенный рост числа кандидемий у пациентов ОРИТ. За последние три года их количество увеличилось в 2 раза по сравнению с бактериемией: с 17% – в 2005 г. до 34% – в 2007 г. (рис. 4). Как видно из табл. 3, кандидемии чаще других видов были связаны с *C. parapsilosis*, частота выделения этого вида из крови пациентов ОРИТ увеличилась с 33% в 2002 г.

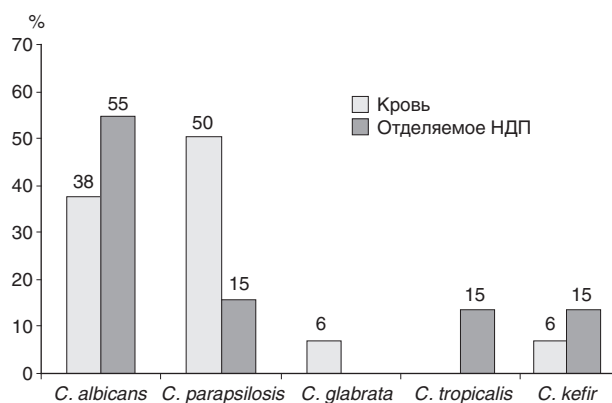


Рис. 6. Видовой состав грибов *Candida*, выделенных из крови (n=16) и отделяемого НДП (n=8) у взрослых пациентов в ОРИТ в 2007 г. .

до 86% и 70% в 2006 и 2007 гг. соответственно. Второе место по частоте выделения из крови занимает *C. albicans*, а другие виды кандид – *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. famata* высевались из крови больных эпизодически в различные годы анализируемого периода.

Детальный анализ в различных возрастных группах пациентов показал, что у детей раннего возраста в ОРИТ кандидемии вызывались в 2007 г. с одинаковой частотой как *C. albicans*, так и *C. parapsilosis*. Данные о высеваемости различных видов *Candida* у детей и взрослых представлены на рис. 5 и 6. Как видно на рис. 5, из 17 кандидемий у детей до трех лет в 2007 г. *C. albicans* и *C. parapsilosis* были представлены по 41%, а *C. tropicalis* и *C. famata* – в 12% и 6% соответственно. В отделяемом из НДП *C. albicans* встречалась в 60%, а *C. parapsilosis* в 20% случаев. Другие виды выделялись из крови значительно реже: *C. tropicalis* – в 12% и *C. famata*

– в 6% случаев. Из отделяемого НДП *C. tropicalis* и *C. glabrata* выделялись редко.

У взрослых пациентов прослеживаются аналогичные данные: из 16 кандидемий, зафиксированных в 2007 г., 50% были вызваны *C. parapsilosis*, 38% – *C. albicans*. В двух случаях были выделены *C. famata* и *C. kefir*. В отделяемом НДП у взрослых пациентов чаще других выделялась *C. albicans* – 5 штаммов, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. kefir* – в единичных случаях.

Чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотикам. Видовой спектр 144 штаммов грибов рода *Candida* spp., выделенных из крови и отделяемого НДП у пациентов ОРИТ в 2005–2007 гг., представлен в табл. 4. Основными возбудителями инвазивных микозов в ОРИТ нашего центра являются *C. albicans* и *C. parapsilosis*: 39% (55/144) и 37,5% (54/144) соответственно. *C. albicans* чаще высевалась из отделяемого НДП – 55% (41/74), чем из крови – 20% (14/70). И, наоборот, *C. parapsilosis* вызывала 67% кандидемий (47/70), в то время как из отделяемого НДП она высевалась лишь в 10% (7/74) случаев. Встречаемость таких видов, как *C. tropicalis* и *C. krusei*, в отделяемом НДП достигает 15% (11/74) и 14% (10/74) соответственно, а процент их выделения из крови невысок – 4 (3/70) и 3 (2/70) соответственно.

Следует отметить высокий уровень чувствительности *Candida* spp. к амфотерицину В и флуцитозину. Все 144 (100%) штамма *Candida* spp. были чувствительны к амфотерицину В. К флуцитозину оказались резистентны только два штамма *C. tropicalis* (1,4%), выделенные в 2007 г. из мокроты, причем один из них продемонстрировал высокий уровень резистентности к азолам (к флуконазолу ≥ 128 , к вориконазолу ≥ 8 , итраконазолу ≥ 4) и флуцитозину ≥ 16 (табл. 5 и 6).

Таблица 4. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных из крови и отделяемого НДП у пациентов ОРИТ в 2005–2007 гг. (последовательные штаммы)

<i>Candida</i> spp.	Всего изученных штаммов		Кровь		Отделяемое НДП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	n=55	39	14	20	41	55
<i>C. parapsilosis</i>	n=54	37,5	47	67	7	10
<i>C. tropicalis</i>	n=14	10	3	4	11	15
<i>C. krusei</i>	n=12	8	2	3	10	14
<i>C. famata</i>	n=5	3	2	3	3	4
<i>C. kefir</i>	n=2	1,5	1	1,5	1	1
<i>C. guilliermondii</i>	n=1	0,5	1	1,5	–	–
<i>C. glabrata</i>	n=1	0,5	–	–	1	1
Всего	n=144	100	70	100	74	100

Таблица 5. Чувствительность грибов рода *Candida* (АТВ FUNGUS 2 и 3), выделенных из крови и отделяемого НДП за последние 3 года (2005–2007гг.)

Выделенные штаммы <i>Candida</i> spp.	Флуцитозин*		Амфотерицин*		Флуконазол			Итраконазол		
	Ч	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р		
Кровь										
<i>C. parapsilosis</i> (n=47)	47	0	47	13	7	27	17	26	4	
<i>C. albicans</i> (n=14)	14	0	14	9	1	4	8	4	2	
<i>C. krusei</i> (n=2)	2	0	2	0	0	2	1	1	0	
<i>C. guilliermondii</i> (n=1)	1	0	1	0	1	0	0	1	0	
<i>C. tropicalis</i> (n=3)	3	0	3	2	1	0	1	2	0	
<i>C. famata</i> (n=2)	2	0	2	0	0	2	1	0	1	
<i>C. kefir</i> (n=1)	1	0	1	1	0	0	1	0	0	
Отделяемое НДП										
<i>C. albicans</i> (n=41)	41	0	41	33	2	6	31	4	6	
<i>C. krusei</i> (n=10)	10	0	10	0	0	10	4	4	2	
<i>C. famata</i> (n=3)	3	0	3	2	0	1	1	1	1	
<i>C. tropicalis</i> (n=11)	9	2	11	7	2	2	4	3	4	
<i>C. parapsilosis</i> (n=7)	7	0	7	5	1	1	2	4	1	
<i>C. glabrata</i> (n=1)	1	0	1	1	0	0	0	1	0	
<i>C. kefir</i> (n=1)	1	0	1	1	0	0	1	0	0	
Всего (n=144)	142 (98,6)	2 (1,4)	144 (100)	74 (51)	15 (11)	55 (38)	72 (50)	51 (35)	21 (15)	

Примечание: * столбцы УР и/или Р не приведены, так как все их значения равны 0.

Таблица 6. Чувствительность грибов рода *Candida* (АТВ FUNGUS 3), выделенных из крови и отделяемого НДП к вориконазолу в 2007 г.

Выделенные штаммы <i>Candida</i> spp.	Распределение по степени чувствительности		
	Ч	УР	Р
Кровь			
<i>C. albicans</i> (n=12)	11	–	1
<i>C. parapsilosis</i> (n=18)	11	6	1
<i>C. tropicalis</i> (n=2)	2	–	–
<i>C. famata</i> (n=2)	1	–	1
<i>C. kefir</i> (n=1)	1	–	–
<i>C. krusei</i> (n=1)	1	–	–
Отделяемое НДП			
<i>C. albicans</i> (n=17)	15	1	1
<i>C. parapsilosis</i> (n=4)	4	–	–
<i>C. tropicalis</i> (n=3)	2	–	1
<i>C. glabrata</i> (n=1)	1	–	–
<i>C. kefir</i> (n=1)	1	–	–
Всего, %	50 (81)	7 (11)	5 (8)

Как видно из табл. 5, чувствительность к флуконазолу и итраконазолу продемонстрировала только половина выделенных штаммов: 51% (74/144) и 50% (72/144) соответственно. Подавляющее боль-

шинство резистентных – 64% (35/55) и чувствительных дозозависимых – 67% (10/15) к флуконазолу штаммов – были выделены из крови.

Наибольшую активность *in vitro* среди азо-

Таблица 7. Колонизация слизистых оболочек ВДП и ЖКТ грибами *Candida* spp. у кардиохирургических пациентов при поступлении в стационар (2004–2007 гг.)

Группы пациентов	Обследовано	Колонизировано, абс. (%)	Колонизация одного локуса, абс. (%)	Колонизация двух и более локусов, абс. (%)
Дети раннего возраста	311	59 (19)	29 (49)	30 (51)
Взрослые	311	34 (11)	26 (76)	8 (24)
Всего	622	93	55	38

лов продемонстрировал вориконазол, суммарная чувствительность к нему выделенных штаммов *Candida* spp. в 2007 г. достигла 81% (50/62).

Обсуждение результатов

Рост числа выделенных грибов нельзя объяснить только увеличением числа пролеченных пациентов. По-видимому, большое значение имеет исходная колонизация грибами в общей популяции, особенно у ослабленных пациентов с факторами риска. Мы располагаем данными об исходной колонизации слизистых верхних дыхательных путей (ВДП) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) грибами рода *Candida*, так как исследуем микробиологический статус у пациентов высокого риска на этапе поступления в клинику (до операции) для выявления “проблемных” микроорганизмов. Показано, что носительство грибов рода *Candida* у детей раннего возраста (до трех лет) встречается у каждого пятого ребенка. Это почти в два раза чаще, чем у взрослых пациентов, а именно: 19% (59/311) – у детей, 11% (34/311) – у взрослых. Более чем у половины (51% – 30/59) носителей в группе детей раннего возраста кандиды выделены из двух или трех локусов одновременно, что является фактором риска инвазивного кандидоза. Колонизация грибами нескольких локусов у взрослых пациентов встречалась реже – в 24% (8/34) случаев. Таким образом, еще на этапе госпитализации риск развития грибковых осложнений у детей раннего возраста значительно выше, чем у взрослых пациентов (табл. 7).

Изменение в видовом составе грибов, выделенных из крови, отделяемого НДП и других источников, с тенденцией в сторону возрастания роли *Candida non-albicans*, без сомнения, связано с широким использованием антимикотиков группы азолов, особенно флуконазола. Мы имеем прямое доказательство этому – значительный рост резистентности *Candida* spp. к флуконазолу, особенно среди штаммов, выделенных из крови (табл. 5). Наиболее высокий процент резистентности к флуконазолу зарегистрирован среди *C. parapsilosis* (чувствительны всего 27,7%). *C. krusei* в нашем исследовании продемонстрировала 100% резистентность к

флуконазолу, но этот факт не обсуждается, так как *C. krusei* природно устойчива к этому препарату. Полученные данные являются серьезным основанием для принятия дополнительных мер по ограничению необоснованного применения флуконазола с профилактической целью, а также ставят под вопрос целесообразность широкого эмпирического назначения флуконазола при документированных кандидемиях без идентификации до вида и определения чувствительности выделенных штаммов к этому антимикотику.

Еще одним выводом из полученных в данном исследовании результатов является необходимость внедрения новых, более активных антимикотиков, о чем свидетельствуют также обобщающие публикации об активности *in vitro* современных противогрибковых препаратов в отношении клинически значимых грибов [12–15]. В то же время рост частоты кандидемий, вызванных *C. parapsilosis*, в нашем учреждении совпал с активным использованием в ОРИТ нового антимикотика каспофунгина, что вызывает обеспокоенность и поиск объяснений этого факта. Так, в зарубежной литературе появились сообщения о так называемом феномене парадоксального роста грибов рода *Candida in vitro* в присутствии каспофунгина, а именно: когда низкие дозы каспофунгина подавляют рост грибов, а повышение концентраций приводит к размножению грибов в питательной среде [16]. О *C. parapsilosis* пишут как о грибах, имеющих особую тропность к синтетическим полимерам, с высокой способностью к формированию биопленок. Ряд авторов подчеркивают, что для подавления роста *C. parapsilosis* требуются значительно более высокие концентрации каспофунгина по сравнению с другими видами *Candida* [17]. Определенную ясность в вопросе о целесообразности использования каспофунгина в условиях роста *C. parapsilosis*, возможно, внесет внедрение в клиническую лабораторную практику коммерческих систем (в особенности Е-тестов) для количественного определения чувствительности грибов к новым антимикотикам, регистрация которых в России планируется в ближайшем будущем.

Возвращаясь к фактам, изложенным в начале этой статьи, особенно касающимся высоких цифр летальности у пациентов ОРИТ в случае присоединения системной грибковой инфекции, необходимо повысить уровень информированности врачей в этой области. Чрезвычайно актуально повлиять на сложившиеся у клиницистов стереотипы, так как сегодня факт назначения какого-либо антимикотика вовсе не означает надежную защиту ослабленного больного от угрозы системного кандидоза.

Заключение

Мониторинг этиологии и частоты грибковой инфекции, изучение активности современных антимикотиков в отношении лидирующих видов грибов, сегодня не менее актуальны, чем традиционный мониторинг бактериальных инфекций, особенно в ОРИТ.

Полученные данные свидетельствуют также о высокой потребности хирургических стационаров и отделений интенсивной терапии в новых противогрибковых препаратах. В 2008 г. в России зарегистрирован и разрешен к клиническому при-

менению препарат позаконазол, на стадии клинических испытаний находится антимикотик анидулафунгин. Внедрение новых противогрибковых препаратов должно осуществляться с изучением их активности *in vitro* в отношении тех представителей *C. albicans* и *C. non-albicans*, которые доминируют в конкретных лечебных учреждениях [12, 15].

Таким образом, необходимость лабораторного мониторинга грибковых инфекций с контролем чувствительности грибов к антимикотикам в ОРИТ не вызывает сомнений. Авторы данного исследования не только выражают обеспокоенность проблемой грибковых инфекций в ОРИТ и призывают коллег к организации локального мониторинга резистентности грибов рода *Candida* к современным антимикотикам, но и обращаются к компаниям-производителям и поставщикам противогрибковых препаратов на российский рынок – с обоснованным требованием решить проблему доступности тестов для определения чувствительности грибов в лабораториях клинической микробиологии крупных лечебных центров Москвы и регионов России.

Литература

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. – М.: Премьер МТ, 2007. – 146 с.
2. Fluit A.C., Verhoof G., Schmitz F.G., et al. The SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30:454-60.
3. Wisplinghoff H. *Clin Inf Dis* 2004; 39:309-17.
4. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., et al. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess of study. *Arch Inter Med* 1988; 148:264.
5. Gudlangsson O., Gillespie S., Lee K., et al.: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172-7.
6. Munos P. *Rev Clin Es* 1993; 193:47-8.
7. Rex J.H., Bennet J.E., Sugar A.M., et al. A randomized trial comparing fluconazol with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *New Engl J Med* 1994; 331:1325-30.
8. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. – М.: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – с.
9. Pauw B. Serious *Candida* infections: diagnosis, treatment and prevention. Ed. B. Pauw, J. Dodey. Health Communication Press 1998, p. 1-3.
10. Веселов А.В. и соавт. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам. *Клин микробиолог антимикроб химиотер* 2005; 7(1):68-76.
11. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani G.N., et al. *Clin Infect Dis* 1997; 24:235-47.
12. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P.G., et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10):3149-54.
13. Barchiesi F., Tortorano A.M., Di Francesco L.F., et al. *In vitro* activity of five antifungal agents against uncommon clinical isolates of *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(2):295-9.
14. Pfaller M.A., Diekema D.J., Rinaldi M.G., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43(12):5848-59.
15. Espinel-Ingroff A. *In vitro* antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20(4):121-36.
16. Stevens D.A., White T.C., Perlin D.S., Selitrennikoff C.P. Studies of the paradoxical effect of caspofungin at high drug concentrations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51(3):173-8.
17. Chamilos G., Lewis R.E., Albert N., Kontoyiannis D.P. Paradoxical effect of echinocandins across *Candida* species *in vitro*: evidence for echinocandin-specific and candida species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6):2257-9.