

с патологией опорно-двигательного аппарата, в том числе – с термической травмой, путем проведения превентивной антибиотикотерапии.

Материалы и методы. На базе клиник травматологии, ортопедии и комбустиологии кафедры травматологии и ортопедии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко разрабатываются методики превентивного применения антибактериальных препаратов при лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Целью данных методик является достижение необходимых концентраций антибактериальных препаратов в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение всей операции и первых часов после проведения оперативного вмешательства.

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 153 пациентов, находящихся на лечении в клиниках травматологии, ортопедии и комбустиологии. Предварительные результаты позволили нам дифференцировать пациентов на несколько групп:

- Пациенты первой группы: риск инфицирования раны считается низким и превентивное использование антибактериальных препаратов не целесообразно

- Пациенты второй группы: риск инфицирования послеоперационной раны считается умеренным, а в ряде случаев - высоким. При этом необходимо превентивное применение антибактериальных препаратов в предоперационном периоде, а также послеоперационное введение антибиотиков от 3-х дней.

Выводы. Проводимая работа позволяет считать, что определяющими для развития инфекционных осложнений являются первые 3-6 ч от момента контаминации раны, в течение которых происходит их размножение и начало инфекционно-воспалительного процесса в ране.

Превентивное применение антибиотиков в более поздние сроки может быть несколько запоздалым, а пролонгация их введения в послеоперационном периоде, в большинстве случаев, является излишним и не ведет к дальнейшему эффективному снижению инфицированности раны, так как профилактическое значение антибиотиков, как правило, заключается в уменьшении критической концентрации возбудителя в ране и препятствии его распространению. Мы считаем, что, учитывая возможную негативную реакцию на макроорганизм, их профилактическое применение должно ограничиваться лишь ситуациями, при которых имеется обоснованный риск развития раневой инфекции.

Список использованной литературы

1. Гайдуль К.В. Раневая инфекция. Этиология, диагностика и антибактериальная терапия: Краткое информационное пособие для практических врачей/ Авторы К.В.Гайдуль, А.А.Муконин, - Новосибирск, Смоленск: ООО «АБОЛмед».– 2005.

2. Глухов А.А., Самодай В.Г., Кошелев П.И. Инфекция в хирургии и травматологии: пособие для ординаторов и практических врачей, 2006; 240 с., издательство ВГУ, Воронеж

3. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние амбулаторной специализированной травматолого-ортопедической помощи населению в Российской Федерации. Перспективы развития. Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2017;(4):5-10.

4. Современная экспертиза нетрудоспособности при травмах и некоторых заболеваниях опорно-двигательного аппарата (реабилитация в травматологии и ортопедии) [Текст] : учебно-методическое пособие / [В. Г. Самодай, М. И. Рыльков, А. Л. Толстых, Ю. В. Бисюк]. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2018.

УДК: 615.03

ПРОФИЛЬ АНТИМИКОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИЗОЛЯТОВ РОДА *CANDIDA* ПРИ ИНФЕКЦИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

¹Каримов И.Ф., ¹Домнина Н.А., ²Михайлова Е.А., ³Акжигитов А.С.

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

³АНО «Центр инноваций и наукоемких технологий»

Резюме

В данной статье изучен спектр устойчивости грибов рода *Candida* к антибиотикам наиболее часто используемых в клинической практике. Проанализирована общность действия различных антибиотиков на основе корреляционных связей. Установлено число мультирезистентных штаммов среди рассматриваемой группы клинических изолятов. А также выявлено, что наиболее эффективным антимикробным препаратом оказался клотримазол, а наименее эффективным – флуконазол. При этом для преодоления антибиотикорезистентности рекомендуется использовать сочетание клотримазол и амфотерицин В.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, грибковые инфекции мочевыводящих путей, грибы рода *Candida*.

Введение.

Наиболее распространенными грибковыми инфекциями, затрагивающими широкие возрастные группы населения, являются инфекции вызванные микроскопическими дрожжеподобными грибами рода *Candida* (в первую очередь — *Candida albicans*) [1, 2]. Все представители данного рода относятся к условно-патогенным микроорганизмам, входят в состав нормальной микрофлоры рта, влагалища и толстой кишки большинства здоровых людей. *Candida spp.* являются обитателями организма человека, они выявляются при посевах со слизистой оболочки полости рта и ЖКТ у 30-50 % здоровых людей, и со слизистой оболочки гениталий у 20-30% здоровых женщин [3, 4].

В случае ослабления защитных сил организма количество грибов увеличивается, они могут приобрести агрессивные свойства и явиться причиной развития болезни, вызвав воспаление. У детей кандиды чаще всего поражают полость рта, у женщин — влагалище и наружные половые органы.

Клинические проявления инфекции, обусловленной грибами рода *Candida*, имеют очень широкий спектр проявлений от локального поражения слизистых оболочек до распространенной диссеминации с мультиорганным поражением. Хотя грибы *Candida* рассматриваются как нормальная флора желудочно-кишечного и урогенитального тракта у человека, они имеют склонность к инвазии и, в случаях, когда создается дисбаланс в экологической нише, где эти микроорганизмы обычно существуют, могут вызывать заболевание.

Иммунный ответ организма является важным определяющим фактором характера инфекции, вызываемой грибами *Candida*. Наиболее безопасные типы инфекции характеризуются локальным разрастанием грибов на слизистой оболочке (орофарингеальный кандидоз, вагинит) в результате нарушения нормальной флоры. Более обширные и персистирующие процессы с поражением слизистых оболочек встречаются у лиц с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета, например, при СПИДе.

Инвазивные очаговые поражения, такие как пиелонефриты, эндокардиты и менингиты, наиболее часто являются следствием гематогенного распространения возбудителя, анатомические изменений или наличия устройств (например, протезов сердечных клапанов или шунтов ЦНС). У пациентов с нейтропенией или у тяжелых больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, в случаях, когда грибы *Candida* попадают в кровоток, может развиться распространенная висцеральная диссеминация.

Основная цель терапии инфекций вызванных штаммами рода *Candida* заключается в достижении эффекта исчезновения клинических симптомов, поддержании местного иммунитета, а также поддержания баланса условно-патогенных микроорганизмов [5, 6].

Основной проблемой борьбы с грибами рода *Candida* является самостоятельное симптоматическое лечение грибковых заболеваний без предварительного лабораторного исследования, что, в свою очередь, приводит к росту числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий, частота встречаемости которых коррелирует с интенсивностью использования антибиотических препаратов.

В связи с этим, целью настоящей работы стал анализ спектра антибиотикорезистентности бактериальных штаммов при инфекциях вызванных грибами рода *Candida*, выделенных у пациентов г. Оренбурга.

Материалы и методы.

Биологические субстраты были получены от пациентов многопрофильных клиник г. Оренбурга, посев с которых осуществляли на агар Никерсона (HiMedia, Индия), в результате чего было получено 177 изолятов грибов *Candida spp.* Определение чувствительности выделенных штаммов к антимикотикам осуществляли диско-диффузионным методом на среде Сабуро (НИЦФ, Россия). Были использованы диски (НИЦФ, Россия), содержащие амфотерицин В (40 мкг), нистатин (80 Ед), клотримазол (10 мкг), итраконазол (10 мкг), флуконазол (40 мкг), кетоконазол (20 мкг). Критерии интерпретации результатов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Значения диаметров зон задержки роста при определении чувствительности дрожжеподобных грибов *Candida spp* к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом.

Противогрибные препараты в диске	Диаметр зон (в мм) подавления роста культур		
	Устойчивых	Промежуточных	Чувствительных
Амфотерицин В 40 мкг	<14	-	≥ 14
Нистатин 80 ЕД	<18	-	≥ 18
Клотримазол 10 мкг	<12	-	≥ 12
Флуконазол 40 мкг	≤ 19	20-28	≥ 29
Итраконазол 10 мкг	≤ 13	14-18	≥ 19
Кетоконазол 20 мкг	≤ 19	20-25	≥ 26

Полученные данные проанализированы с использованием пакета программ Microsoft Office и Statistica с расчетом средней арифметической и

ошибки средней, а также нормированного отклонения, дисперсии и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение.

Оценка вариации чувствительности к антибиотикам. Установлено, что наиболее выраженные зоны подавления роста были характерны для кетоконазола, для которого зарегистрирован размах значений от 0 до 42 мм со средней величиной $24,9 \pm 0,4$ мм (рисунок 1). Тем не менее, коэффициент вариации для данного препарата оказался одним из наиболее высоких и составил 41 %. Максимальный коэффициент вариации, равный 47 % был получен для флуконазола, который оказался антимикотиком, формирующим одни из выраженных величин зоны

подавления роста, равной $23 \pm 0,4$ мм. С другой стороны, наименьшую эффективность по данному критерию продемонстрировали итраконазол и амфотерицин В, для которых данные величины составили $16,8 \pm 0,3$ мм и $16,9 \pm 0,3$ мм, соответственно. Тем не менее, величина зоны подавления роста не отражает реальную действительность эффективности препарата, например, в случае с кетоконазолом штамм считается чувствительным при наличии зоны подавления более 26 мм, а для итраконазола это только 18 мм.

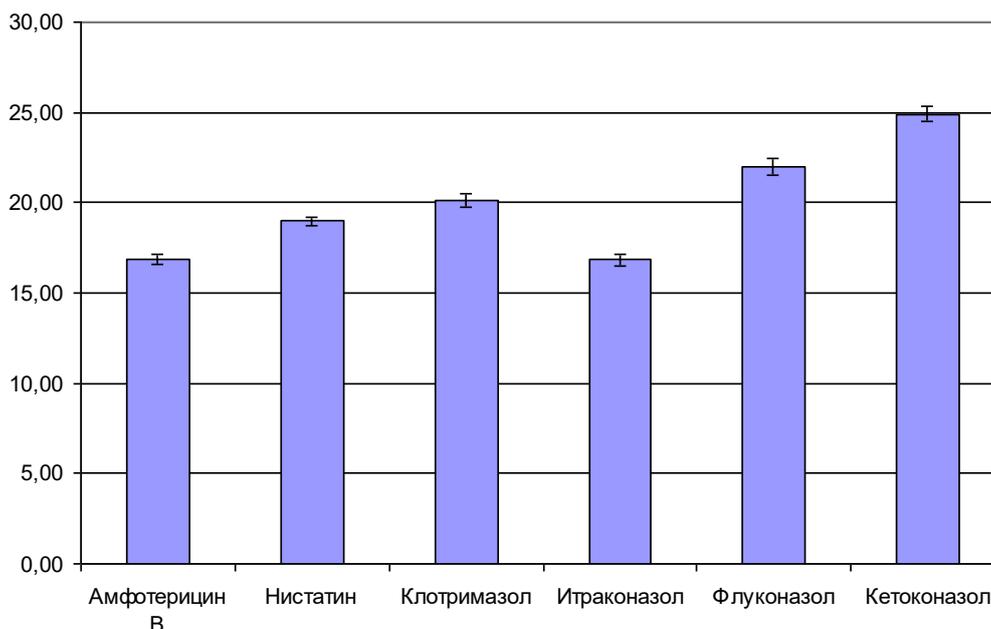


Рисунок 1 – Средние величины диаметров зон подавления для *Candida spp.*

В связи с этим, более адекватной оценкой является расчет числа чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных штаммов согласно рекомендуемым величинам для каждого из препаратов.

Оценка спектра устойчивости к антибиотикам. Установлено, что наибольшая доля среди проанализированных штаммов *Candida spp.* устойчива к воздействию нистатина (27,11 %) и амфотерицина В (26,55 %), а наименьшая доля устойчивых штаммов зарегистрирована в отношении клотримазола (таблица 2). В целом, ряд антимикотикорезистентности выделенных культур *Candida* к использованным в работе препаратам можно выстроить по мере убывания данного показателя следующим образом: нистатин

> амфотерицин В > флуконазол > итраконазол > кетоконазол > клотримазол.

Тем не менее, в отношении некоторых препаратов штаммы демонстрировали умеренную чувствительность, что свидетельствует о недостаточной эффективности их действия. В частности, 59,88 % штаммов были умеренно чувствительны к флуконазолу, 34,46 % - к итраконазолу и 25,98 % - к кетоконазолу. В связи с этим, более адекватным в практическом применении будет ряд чувствительности культур к используемым препаратам, который по мере возрастания данного показателя выглядит следующим образом: флуконазол > итраконазол > нистатин > кетоконазол > амфотерицин В > клотримазол.

Таблица 2

Число чувствительных (S), умеренно устойчивых (I) и устойчивых (R) среди полученных изолятов.

Антимикотик	S	I	R
Амфотерицин В	121	9	47
Нистатин	101	28	48
Клотримазол	162	10	5
Итраконазол	79	61	37
Флуконазол	27	106	44
Кетоконазол	104	46	27

Анализ сочетанности действия антимикотиков. Нами было проанализировано наличие однотипности воздействия различных антимикробных препаратов на один и тот же изолят кандид путем сопоставления ковариации их диаметров зон подавления роста. Наибольший уровень сочетанности используемых препаратов характерен для пар клотримазол и итраконазол ($r = 0,49$, $P < 0,001$), а также флуконазол и кетаконазол ($r = 0,44$, $P < 0,001$). К тому же указанные две пары антимикотиков коррелируют между собой, формируя перекрестные пары, но с меньшими коэффициентами корреляции, образуя тем самым «плеяду». Данные препараты относятся к группе противогрибковых антибиотиков – азолов и имеют общий механизм действия. Азолы нарушают синтез эргостерола – основного структурного компонента клеточной мембраны грибов. Эффект связан с ингибированием цитохром-Р450-зависимых ферментов, в том числе 14-альфа-деметилазы (стерол-14-деметилаза), катализирующей реакцию

превращения ланостерола в эргостерол, что и приводит к нарушению синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов [7].

С другой стороны высокий уровень сочетанности ($r = 0,31$, $P < 0,001$) используемых антимикотических препаратов характерен для пары амфотерицин В – нистатин, относящихся к группе противогрибковых препаратов – полиенов, что связано с однотипностью их воздействия обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны бактерий, что ведет к нарушению ее целостности, потере клеточных макромолекул, ионов и к лизису клетки [8].

Анализ числа полирезистентных штаммов. В дальнейшем нами была проведена итоговая оценка числа чувствительных штаммов (S), устойчивых к одному или двум антимикотикам (R12), устойчивых к трем или четырем антимикотикам (R34) и полирезистентных штаммов (MDR) (рисунок 2).

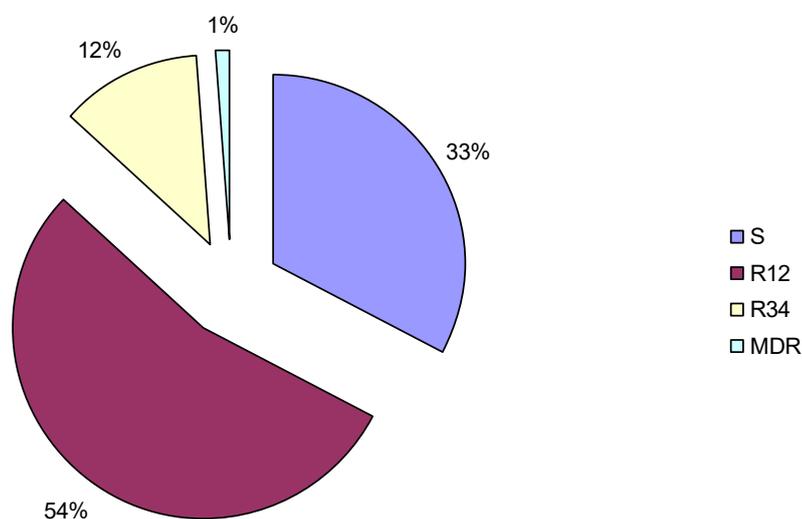


Рисунок 2 – Распределение чувствительных (S), устойчивых к одному или двум антимикотикам (R12), устойчивых к трем или четырем антимикотикам (R34) и полирезистентных штаммов (MDR) среди изученных изолятов.

В группе выделенных штаммов *Candida* значительная доля изолятов является устойчивой к одному или двум антимикотикам (около 54 %), около 12 % составляли штаммы, устойчивые к трем или четырем антибиотикам, а число мультирезистентных штаммов было незначительно и составляло 1 % от общего числа и

проявляющих невосприимчивость к пяти или шести видам антимикробных препаратов.

Заключение.

Оценивая общее число всех штаммов, проявляющих устойчивость к действию использованных антимикотиков, стоит отметить, что наибольшее число таковых выявлено в отношении амфотерицина В, а с другой стороны,

наибольшую степень эффективности проявил клотримазол. В целом это позволило выстроить ряд эффективности антимикробных препаратов по мере убывания их способности ингибировать рост грибов рода *Candida*: клотримазол > амфотерицин В > кетоконазол > нистатин > итраконазол > флуконазол. В качестве рекомендации для преодоления антимикотикорезистентности рекомендуется использовать сочетание клотримазол и амфотерицин В.

Список использованных источников

- 1 Сергеев, А.Ю. Кандидоз : природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва : Триада-Х, 2016. – 472 с.
- 2 Федорова, Н.И. Исследование чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов *Candida parapsilosis*, выделенных в стационарах разного профиля / Н.И. Федорова, А.Б. Кулько / Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2015, т. 10, № 4 – с. 69 – 71.
- 3 Веселов, А.В. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам :

результаты исследования ARTEMIS Disk в России / А.В. Веселов, И.Г. Мултых, Г.А. Клясова / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2015. т. 7. № 1. с. 68-76.

- 4 Саттон, Д. Определитель патогенных и условно патогенных грибов : учебное пособие / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. – Москва : Мир. – 2012. – 468 с.

- 5 Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва : Бином, 2015. – 480 с.

- 6 Clerihew, L. *Candida parapsilosis* infection in very low birth weight infants / L. Clerihew, T.L. Lamagni, P. Brocklehurst. – Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. – Vol. 92. – P. 127 –129.

- 7 Новикова, В. В. Анализ видового состава и чувствительности клинических изолятов *Candida spp.* к современным антимикотикам / В.В. Новиков, С.Г. Езов, А.И. Селиванова. – Медицинский альманах – 2017, № 2 – с. 138 – 141

- 8 Жорж, О.Н., Роль *Candida spp.* в формировании патологии шейки матки / О.Н. Жорж, А.К. Мирзабалаева / Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 13. № 1. с. 35-38.