

УДК 579.61:618

**М.А.Баймуратова^{1*}, Р.А.Тьесова-Бердалина¹, З.С.Абдусаламова¹,
Г.А.Жаканова¹, А.А.Ибраимова¹**

¹Казахский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ И РОЛИ ГРИБОВ CANDIDA SPP. МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА СЛИЗИСТОЙ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН

АННОТАЦИЯ

Изучено видовое разнообразие микрофлоры слизистой влагалища беременных и женщин после родов. Проведено исследование антибиотикограммы из препаратов полиеновой группы, а также препаратов азоловой группы. Исследование проводилось по общеизвестным методикам. Установлено, что ведущая роль (58,8 %) этиопатогена кандидозной инфекции принадлежит *C.albicans* как возбудителей урогенитальных инфекций в обеих категориях обследованных (среди беременных, женщин после родов), что свидетельствует о сложившейся ситуации высокого риска нарушения репродуктивного здоровья женщин в целом. Применение микологического метода в СОП позволяет стандартизировать микробиологические исследования среди беременных и женщин после родов, обеспечивая раннюю диагностику, направленную на своевременную коррекцию и сохранение здоровья женщин. Изучение этиологической структуры кандидозной инфекции позволило выявить ведущий гинекологический штамм *Candida albicans*. Клинические изоляты дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* в отношении полиеновой группы противогрибковых препаратов продемонстрировали высокий уровень чувствительности к нистатину (97,8 %) и амфотерицину (В 90,1 %). При этом для практического здравоохранения весьма важным наблюдением является обнаруженная авторами чувствительность к клотримазолу в 75,8 % (n=69), кетакеназолу - 50,5 % (n=46), что позволит клиницистам использовать эти препараты в родовспомогательных учреждениях, не игнорируя обязательную постановку антимикотикограммы в отношении возбудителей кандидозной инфекции среди женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, женщины, микробный пейзаж, клотримазол.

Сегодня человечество переживает эпидемию оппортунистических инфекций, среди которых микозам принадлежит одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости [1-3]. Как сообщает Н.А. Григорян (2005), 20-60 % беременных женщин имеют микотическую инфекцию половых путей [4]. Этот показатель на 10-20 %, а по некоторым данным, в 2-4 раза превышает таковой у небеременных женщин [2,5]. Развитие *Candida*-инфекций может происходить как эндогенным, так и экзогенным путем [6]. Наряду с албиканскими инфекциями и дисбалансами, по данным Д.Ж. Батырбаевой (2013), установлена высокая частота встречаемости неалбиканских видов *Candida* в развитии вагинального кандидоза (ВК), идентифицировано – 5 видов рода *Candida* [7], т. е. изучение их при-

частности представляет большой практический интерес.

В этой связи возникает необходимость изучения видового состава микробного пейзажа слизистой влагалища, не ограничиваясь определением лишь рода грибов, что позволяет расширить представления об этиологической структуре воспалительных заболеваний слизистой влагалища, дисбиотических сдвигах. Очевидна целесообразность внедрения в лабораторной службе как обязательной составляющей их модернизации, идентификацию выделенных клинических изолятов дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* до вида.

Цель исследования – изучение видового разнообразия микрофлоры слизистой влагалища беременных женщин.

Материалы и методы. Микробиологи-

ческое исследование проводили за период 2012-2014 гг. на лабораторных базах КазМУНО: бактериологическая лаборатория инфекционной больницы им. И.Жекеновой (г. Алматы) и клинико-бактериологической лаборатории Центра перинатологии и детской кардиохирургии (г. Алматы).

Объектом исследования являлись мазки со слизистой цервикального канала. При этом клинический материал сопровождался направлением формы № 204У приказа № 907 от 23.11.2010 г. по г.Алматы. Исследование проводили по общеизвестным методикам (приказ № 535 (1985 г.), и по методике Меньшикова В.В. (г. Москва), 2003, Зубкова М.Н.) [8,9], (приказ № 87 от 17.01.2012 г., № 40 от 25.01.2013 г., № 19 от 15.01.2013 г. (приказ № 535 МЗ СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», утв.1985 г.). С клиническими изолятами изучалась антибиотикограмма. В перечень 6 дисков, взятых в работу, вошли препараты полиеновой группы нистатин(ns), амфотерицин(ar) и препараты азоловой группы клотримазол(cc), интраканазол(it), флюканоазол(fu), кетаканазол(ke).

Результаты и обсуждение. За период 2012-2014 гг. согласно таксономическим основам в клинической микробиологии изучен микробный пейзаж клинического материала беременных женщин и женщин после родов на предмет поиска грибов *Candida* spp. Как известно, динамические изменения состава микробиоценоза влагалища происходят не только в разные возрастные периоды жизни женщины. Изменения регистрируются и во время беременности, что особенно важно при неблагоприятном течении беременности и некоторых других состояний [10]. Важно отметить, что при неспецифическом воспалительном процессе необходимо оценивать роль идентифицированной микробиоты в составе микробиоценоза [11], что, собственно, коррелирует в нашей работе необходимостью обследования микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. При этом интерес представляют две категории: беременные и женщины после родов.

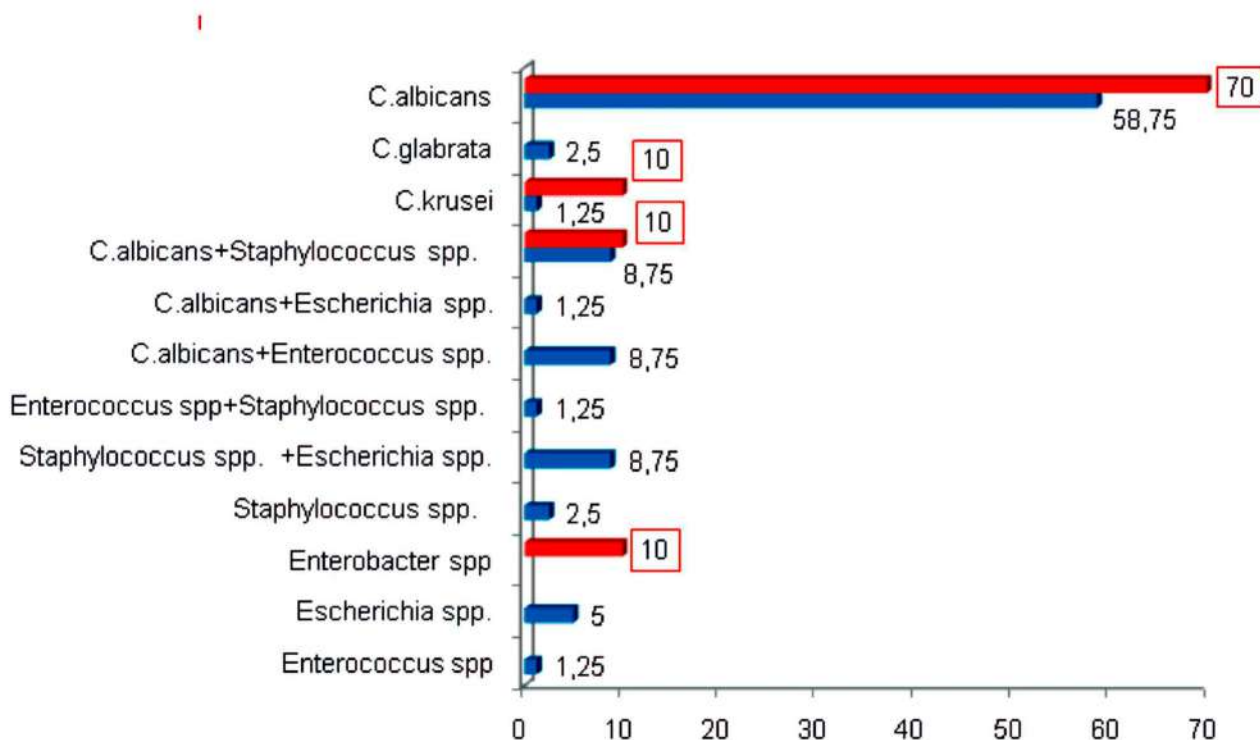
Обследованию подлежали 54 женщины, в том числе беременные и женщины после родов. В этиологической структуре у категории

беременных была установлена доминанта *S.albicans*, составившая 58,75 % (n=47), соответственно женщин после родов 70 % (n=7). Обнаруживались и моноварианты: неалбиканские виды, – беременные женщины *S.krusei* (1,25 %) и женщины после родов (10 %). *S.glabrata* выделена из цервикального канала лишь у беременных женщин в 2,5 % случаев. Кроме того, выделены и грибково-бактериальные миксты в микробиоценозе цервикального канала беременных женщин они представлены двумя вариантами 2-компонентных ассоциаций грибов *S.albicans* с бактериями 3-х родов: *Staphylococcus* spp. – 8,75 %, *Enterococcus* spp. – 8,75 %, *Esherichia* spp. – 1,25 %. Участники ассоциаций оказались условно-патогенными микроорганизмами, для которых существует известный количественный критерий оценки, которым руководствуются авторы. В этой связи при диагностике оппортунистических инфекций решающее значение придают численности обнаруженного микроба в пораженном органе, а в случае микст-инфекции – установлено количественное соотношение между ассоциантами [11].

Безусловно, анализируя полученные результаты изучения микробного пейзажа, в первую очередь следует отдавать предпочтение бактериям, которые в моновариантах составляли 18,75 %. В частности, в категории беременных женщин бактериальные возбудители согласно таксономии по родовой и видовой принадлежности распределились: *E. coli* – 5 %, *S. aureus* – 2,5 %, *E.faecalis* – 1,25 %, а у женщин в послеродовом периоде представлены были лишь одним родом *E.aerogenes* – 10 %. Среди женщин в послеродовом периоде зарегистрированы случаи обнаружения *S.albicans* с бактериями рода *Staphylococcus* spp. (10 %). Кроме того, важной составляющей в этиологической структуре влагалищных мазков (рисунок) являлись бактериально-бактериальные миксты, выделенные от беременных женщин, представленные: *S.epidermidis*+*E.coli* – 8,75 %, *E.faecalis*+*S.saprophyticus* – 1,25 %. Результаты Т.И. Карпуниной (2006) коррелируют с нашими данными и в утверждении, что большая часть генитальных инфекций носит смешанный, полимикробный характер. Ассоциативность условно-патогенных возбудителей лишает заболевание нозологической специфичности, что ведет к неоднозначной оценке состояния паци-

ентов и затрудняет интерпретацию многих клинических симптомов [12]. Беременные, родовые пути которых колонизированы лактобактериями, продуцирующими перекись водорода, устойчивы к развитию у них симптоматически

проявляющихся кандидозных вагинитов [13]. Поэтому вполне закономерно проведение дифференциации кандидозной инфекции от банального дисбаланса индигенной флоры.



Этиологическая структура микробиоценоза мазков из влагалища от беременных и женщин после родов: ■ – ц/канал женщин в послеродовом периоде; ■ – ц/канал беременных

Анализ результатов трехлетних исследований выявил, что ведущая роль этиопатогена кандидозной инфекции принадлежит *C. albicans* – 58,8 %, как возбудителей урогенитальных инфекций в обеих категориях обследованных (среди беременных, женщин после родов), что позволяет думать о сложившейся ситуации высокого риска нарушения репродуктивного здоровья женщин в целом.

За период 2011-2014 гг. нами дискодиффузионным методом (ДДМ) изучена зона ингибиции гинекологического штамма *Candida* spp. в отношении 6 противогрибковых препаратов. По итогам проведенного нами анализа спектра чувствительности клинических изолятодрожеподобных грибов рода *Candida* spp. к противогрибковым препаратам установлена чувствительность к нистатину (97,8 %). Хотя фармакокинетическая характеристика нистатина указывает, что при приеме внутрь он плохо всасывается в пищеварительном тракте (его

биодоступность не превышает 3-5 %). Соответственно ограничиваются возможности к использованию нистатина в отношении клинических штаммов. Поэтому для достижения в крови фунгистатических концентраций микробиологическим взглядом целесообразно рассмотреть возможность (по мнению производителей) использования исключительно высоких доз. К амфотерицину получена чувствительность 90,1 %. При этом известно, что этот антимикотик в отличие от нистатина обладает широким спектром влияния, а механизм его действия основывается на его способности связываться со стиролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к амфотерицину В. В отношении других антимикотиков по итогам нашей работы были получены следующие результаты, %: к клотримазолу чувствительны – 75, кетаканазолу – 50,5, интраканазолу – 16,5, к флюконазолу – 3,3.

Итак, лидером по резистентности гинекологических клинических изолятов (мазок со слизистой влагалища) к антимикотикам, взятым нами в работу среди 4-х видов азоловых препаратов, оказался флюконазолпротивогрибковое средство из группы производных триазола, проявивший устойчивость в 99,0 % (n=90). Полученные данные коррелируют с данными Ю.В.Долго-Сабуровой (2014) о том, что в последние годы все чаще выделяются штаммы *C. albicans* с регистрируемым снижением чувствительности к флуконазолу *in vitro* от больных с поверхностным и инвазивным кандидозом [14]. На втором месте по уровню выявленной устойчивости среди всех клинических изолятов грибов *Candida spp.* оказался интраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола, составивший 79,1 %. Следующий антимикотик, к которому зарегистрирована устойчивость всех тестируемых клинических изолятов, – это клотримазол – синтетический противогрибковый лекарственный препарат, обладающий активностью в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов (правда, ограниченный только наружным применением), составивший 57,2 %. Четвертый антимикотик из группы азолов – кетаканазол, изученный нами в отношении тестируемых гинекологических изолятов дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* продемонстрировал резистентность в 52,7 %, что также коррелирует с данными С.А.Лисовской (2010) и Н.В. Саперкина (2014) [15,16]. Достоверность полученных нами результатов

определения антимикотиков в отношении клинических изолятов основывалась на данных сертификата производителей. В основном зона задержки роста соответствовала представленным производителем антимикотических дискам.

Обобщая все вышеизложенное, следует отметить, что применение микологического метода в СОП, разработанных каждым стационаром в зависимости от специфики стационара, позволит стандартизировать микробиологические исследования (лабораторной диагностике) в категории беременных и женщин после родов, обеспечивая тем самым раннюю диагностику, направленную на своевременную коррекцию и сохранение здоровья женщин. Изучение этиологической структуры кандидозной инфекции позволило выявить ведущий гинекологический штамм *Candida albicans*. Следует отметить, что клинические изоляты дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* в отношении полиеновой группы (нистатин и амфотерицин) противогрибковых препаратов продемонстрировали высокий уровень чувствительности к нистатину (97,8 %) и амфотерицину (В 90,1 %). При этом для практического здравоохранения весьма важным наблюдением является обнаруженная нами чувствительность к клотримазолу в 75,8 % (n=69), кетаканазолу – 50,5 % (n=46), которая позволит клиницистам использовать эти препараты в родовспомогательных учреждениях, не игнорируя обязательную постановку антимикотикограммы в отношении возбудителей кандидозной инфекции среди женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Глазкова Л.К. Этиология, клиника и терапия кандидозного вульвовагинита // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 55-58.
- 2 Пинкина А.С. Оптимизация лечения сочетанной микотической инфекции полости рта и половых путей у беременных: автореф. дис. канд. мед. наук. – Самара. 2011. – 23 с.
- 3 Wormley F.L. Jr., Chaiban J., Fidel P.L. Jr. Cell adhesion molecule and lymphocyte activation marker expression during experimental vaginal candidiasis // Infect. Immun. 2001. – Vol. 69, № 8. – P. 5072-5079.
- 4 Григорян Н.А. Влагалищные дисбиозы у беременных и методы их коррекции: автореф. дис.. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 24 с.
- 5 Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Вишневецкая И.Ф. Актуальные проблемы лечения урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 50-53.
- 6 Баландина С.Ю. Обсемененность объектов больничной среды *Candida spp.* // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 42-43.

- 7 Батырбаева Д.Ж. Этиологический спектр *Candida* spp., выделенных из гениталий женщин репродуктивного возраста // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т.15, № 2. – С. 56.
- 8 Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Т. 4. – Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. – М.: Агат-Мед, 2003. – 706 с.
- 9 Зубков М.Н. Сбор биологического материала для бактериологического исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2004. – № 2. – С. 144-148.
- 10 Тумбинская Л.В., Ворошилина Е.С. и соавт. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 66-70.
- 11 Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных процессов урогенитальной системы // Вестник последипломного медицинского образования. – 2008. – № 1. – С. 18-19.
- 12 Карпунина Т.И. и др. Методические рекомендации. Микробиологическая диагностика вульво-вагинального кандидоза. – Пермь, 2006. – 9 с.
- 13 Гетте Н.А., Белоусова Н.А. Кандидозы // Педиатрия. – 2010. – №1. – С.135-138.
- 14 Долго-Сабурова Ю.В. Особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, обусловленного *S. albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу, у женщин в Санкт-Петербурге // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, № 2. – С.6.
- 15 Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Баязитова Л.Т. Изменение вирулентных свойств *Candida albicans* в ассоциациях с *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* // Проблемы медицинской микологии – XIII Кашкинские чтения: тез. докл. – 2010. – Т. 12, № 2. – 108 с.
- 16 Саперкин Н.В. Изучение чувствительности *Candida* spp. к антимикотикам // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т 16, № 2. – С. 124.

ТҮЙІН

Біздің зерттеудің мақсаты жүкті және босанғаннан кейін әйелдердің қынаптық шырыштың микрофлорасының түрлік сан алуандығының жағдайы болып табылады.

Зерттеу объектісі цервикалды каналдың қынаптық шырышының жағылғаны болып табылған. Зерттеу жалпы жұртқа белгілі әдістемелер бойынша жүргізілген, сондай-ақ біз антибиотикограммасын зерттедік, жұмысқа алған препараттар тізбесіне 6-ы дискі кірді, полиендар тобының препараты нистатин (ns), амфотерицин (ар), сонымен қатар азолдар тобындағы клотримазол (сс), интраканазол (it), флюканазол (fu), кетаканазол (ке). Зерттеу объектісі 54 әйел.

Біздің үш жылдық кезең зерттеудің талдауының қортындысы бойынша екі тексерілген (жүкті және босанғаннан кейін әйелдер) санаттардың урогениталды кандидоз жұқпаларының этиопатогендік үйлестірудегі жетекші қоздырғыштар ретінде *s.albicans* – 58.8 % болып табылады, қалыптасқан жағдай тұтастай алғанда, әйелдердің ұрпақты болу денсаулығының бұзылуына жоғары қатер мүмкіндік тудырады. Сондай-ақ, бұл жаңа микологиялық әдісін қолдана отырып, Стандартты операциялық рәсімдердің (СОПтар) микробиологиялық зерттеуін стандарттауға, сол арқылы жүкті және босанғаннан кейін әйелдер арасында ерте диагноз және әйелдер денсаулығын уақтылы түзетуге және сақтауға бағытталған қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Этиологиялық құрылымын зерттеуі кандидозды гинекологиялық індеттің жетекші штамм *Candida albicans* екенін анықтауға мүмкіндік берді. Атап өткен жөн, *Candida* spp. ашытқы ұқсас (дрожжеподобные) саңырауқұлақтар түрдегі клиникалық изоляттары, саңырауқұлаққа қарсы препараттарының полиендар топтың (нистатин және амфотерицин) жоғары деңгейін сезімталдығы, қойылатын тиісінше, нистатинға – 97.8 % және амфотерицину – 90.1 %, көрсетті. Біздің зерттеуі арқылы табылған маңызды байқау практикалық денсаулық сақтау үшін: клотримазолға – 75.8% (n = 69), кетаканазолға – 50.5 % (n=46) сезімталдық босандыру мекемелерінде клиницистерге бұл препараттарды пайдалану, және ұрпақты болу жасындағы әйелдер арасында, кандидозды инфекция қоздырғыштарына қатысты антимикотикограммасын міндетті түрде қою болып табылады.

Түйінді сөздер: кандидоз, әйелдер, микробты пейзаж, клотримазол.

SUMMARY

The purpose of our research was studying of a specific variety of microflora mucous vaginas of pregnant women and women after the delivery. Object of a research were smears with mucous the cervical channel. The

research was conducted by well-known techniques, we also studied an antibiotikogramma, the list 6 the disks taken in hand entered: drugs of half-yen group and also drugs of azolum group.

The analysis of our three-year researches taped that the leading role of an etiopatogenum of a candidosis infection belongs *C.albicans* – 58,8 % as originators of urogenital infections in both categories surveyed (among pregnant women, women after the delivery) that allows to think of current situation of high risk of disturbance of genesial health of women in general. And also allowed to draw conclusions that use of a mycologic method in SOP (Standard of the operational procedure), allows to standardize microbiological researches among pregnant women and women after the delivery, providing thereby the early diagnostics referred on well-timed correction and conservation of health of women. Studying of etiological structure of a candidosis infection allowed to tap the leading gynecologic strain of *Candida albicans*.

It is necessary to notice that clinical isolates of yeast-like mushrooms of the sort *Candida* spp. concerning half-yen group (Nistatinum and Amphotericinum) of antimicotic drugs showed the high level of sensitivity to Nistatinum of 97,8 % and Amphotericinum In 90,1 %. At the same time for practical health care very important observation is the sensitivity found by us to Clotrimazolum in 75,8 % (n=69), a ketakenazol – 50,5 % (n=46) which will allow clinicians to use these drugs in obstetrical institutions, without ignoring, obligatory statement of an antimikotikogramma concerning originators of a candidosis infection among women of genesial age.

Key words: vaginal candidiasis, women, microbic landscape, clotrimazole.