

На правах рукописи

ВЕСЕЛОВ Александр Валерьевич

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К  
ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ КАНДИДОЗА**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

03.00.07 – микробиология

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

Доктор медицинских наук, доцент

Козлов Сергей Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор

Климко Николай Николаевич

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук

Карпов Олег Ильич

Доктор медицинских наук, профессор

Анкирская Алла Семеновна

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится “9” сентября 2005 г. в \_\_\_\_:\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

За последние несколько лет значительно возросла частота как нозокомиальных, так и амбулаторных грибковых инфекций. Это связано с ростом иммунокомпроментированной популяции пациентов, увеличением количества гемобластозов и других онкологических заболеваний, расширением количества и частоты применения антибактериальных препаратов, глюкокортикоидов, инвазивных устройств. Необходимо отметить и возрастание числа случаев как поверхностных, так и инвазивных микозов у пациентов без явных иммунологических нарушений, прежде всего у пациентов ОРИТ, длительно получающих массивную антибактериальную терапию, больных с декомпенсированным сахарным диабетом и некоторых других категорий пациентов (L.D. Gray, 1988; D. Armstrong, 1995; W.R. Jarvis, 1995; R.A. Calderone, 2002).

Грибы рода *Candida* являются наиболее частой этиологической причиной, как тяжелых инвазивных микозов, так и большого числа поверхностных форм грибковой инфекции. Подавляющее большинство случаев кандидоза вызвано *Candida albicans*, однако все более актуальными возбудителями становятся не-*albicans* виды грибов этого рода, в частности *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.tropicalis* и другие. Учитывая возрастающий уровень резистентности грибов рода *Candida*, особенно не-*albicans* штаммов, к «ранним» азоловым антимикотикам (кетоконазол, флуконазол, итраконазол), использование региональных показателей резистентности возбудителей к данным препаратам является необходимым этапом в процессе подбора лечения (W.R. Jarvis, 1995; R.A. Calderone, 2002).

Флуконазол в настоящее время является препаратом выбора для терапии большинства клинических форм кандидоза (R.A. Calderone, 2002; P.G. Pappas, 2004), в связи с чем, определение показателей чувствительности именно к этому препарату является определяющим для выбора тактики ведения пациента. Однако при выделении устойчивого штамма перед клиницистом встает вопрос о выборе альтернативного антимикотика для терапии резистентной формы инфекции и в этой ситуации необходимо располагать дан-

ными о показателях активности других препаратов, потенциально действующих на грибы рода *Candida*, одним из которых является новый представитель группы азолов – вориконазол.

В России отсутствуют данные многоцентровых исследований, которые были бы направлены на определение структуры возбудителей кандидозов и их чувствительности к азоловым антимикотикам как препаратам выбора для лечения данных заболеваний. Существуют отдельные локальные исследования, которые отражают лишь региональный уровень (Н.Н. Климко, 2002), который нельзя экстраполировать на Россию в целом. В данной ситуации именно проведение многоцентровых исследований с включением лабораторий из различных регионов страны способно создать достоверную картину об эпидемиологии возбудителей кандидоза и их профиле чувствительности к азоловым антимикотикам.

Тяжелые инвазивные микозы требуют безотлагательной медицинской помощи, начиная от квалифицированных диагностических мероприятий на уровне микробиолога до правильно спланированной противогрибковой терапии на основании клинических данных и динамики процесса в целом. Вот почему уровень знаний врачей различных специальностей в ключевых вопросах противогрибковой терапии является отправной точкой эффективности лечения данного типа инфекций.

Как показывает практика, уровень образованности российских врачей в вопросах терапии микозов вообще и кандидоза в частности зачастую не соответствует должному уровню для оказания квалифицированной медицинской помощи. Однако истинные данные об уровне информированности российских врачей в этой области медицины не известны. В то же время следует помнить, что именно такая информация является определяющей при планировании обучающих программ в области медицинской микологии в рамках высшего и последипломного образования врачей различных специальностей.

### **Цель исследования**

Разработать рекомендации по оптимизации терапии поверхностного и

системного кандидоза на основе данных многоцентрового микробиологического и фармакоэпидемиологического исследований.

### **Задачи исследования**

1. Определить спектр возбудителей различных вариантов поверхностного и инвазивного кандидоза у амбулаторных и стационарных пациентов.
2. Определить чувствительность полученных штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу с помощью диско-диффузионного метода.
3. Выявить особенности чувствительности полученных штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу в зависимости от типа клинического материала и профиля отделений.
4. Определить уровень знаний врачей со специальностями «терапия», «хирургия» и «акушерство и гинекология» по вопросам терапии кандидоза путем проведения анкетирования.

### **Научная новизна исследования**

Впервые:

- Определен спектр возбудителей инвазивного и поверхностного кандидоза восьми лечебно-профилактических учреждений различных регионов России.
- Определены показатели чувствительности полученных штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу диско-диффузионным методом.
- Проведена оценка уровня знаний врачей в области терапии кандидоза путем проведения многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Возбудителем как поверхностного, так и инвазивного кандидоза в большинстве случаев является *Candida albicans*, реже – другие виды грибов этого рода.
- Проблема резистентности грибов рода *Candida* к «ранним» азоловым препаратам, в частности к флуконазолу, существует, но является более актуальной для инвазивного, в меньшей степени для поверхностного кандидоза.
- Вориконазол может быть препаратом выбора для терапии инфекций, вызванных штаммами грибов рода *Candida*, резистентных к флуконазолу.
- Уровень знаний врачей в области терапии кандидоза является недостаточным для квалифицированного оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, используются в работе Смоленской областной клинической больницы, гематологических стационарах г. Смоленска, микробиологической лаборатории Центра Госсанэпиднадзора по Смоленской области, других микробиологических лабораториях города, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (Санкт-Петербург), областной детской клинической больницы г. Иркутск. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами 5 и 6 курса, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии и НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, на курсах специализации и повышения квалификации врачей-бактериологов при Центре Госсанэпиднадзора по Смоленской области, а также на конференциях Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

### **Апробация работы**

Основные материалы работы были представлены и доложены на региональной научно-практической конференции «Проблемы грибковых инфекций: пути решения» (Смоленск, 2003), II Всероссийском конгрессе по медицинской микологии (Москва, 2004), XIV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Прага, 2004), 44-й Межнаучной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии (Вашингтон, 2004), VIII Всероссийской конференции дерматовенерологов «Новые технологии в организации дерматовенерологической помощи населению РФ» (Москва, 2004), VI Европейском конгрессе по химиотерапии (Париж, 2004), XII Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2005). Материалы диссертации апробированы на совместном заседании кафедр клинической фармакологии, госпитальной педиатрии, фармакологии, общей хирургии, микробиологии, НИИ антимикробной химиотерапии, микробиологической лаборатории Центра Госсанэпиднадзора по Смоленской области (Смоленск, 2005 г.).

По результатам выполненных исследований опубликовано 6 научных работ, в том числе: 1 статья в центральной печати, 5 тезисов и стендовых докладов (2 – на российских и 3 – на зарубежных конференциях).

### **Структура и объём работы**

Диссертация изложена на 111 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 13 рисунками. Список литературы состоит из 168 источников, из них 16 отечественных и 152 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Настоящая работа состояла из двух частей:

- 1) Многоцентрового микробиологического исследования ARTEMIS Disk 2003,
- 2) Анкетирования врачей по вопросам терапии кандидоза.

*Исследование ARTEMIS Disk 2003* является международным многоцентровым проспективным микробиологическим исследованием, цель которого заключается в изучении эпидемиологии возбудителей кандидоза и определении их чувствительности к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузионного метода. В исследовании приняло участие 8 исследовательских центров из Екатеринбурга, Иркутска, Краснодара, Москвы (2 центра), Новосибирска, Санкт-Петербурга и Смоленска.

В исследование включали штаммы дрожжевых грибов, полученных от стационарных или амбулаторных пациентов обоих полов, всех возрастных групп и рас с клиническими признаками поверхностной или системной кандидозной инфекции. Идентификация штаммов проводилась локально в каждой лаборатории с использованием стандартных методик. Определение чувствительности собранных штаммов проводили диско-диффузионным методом в соответствии с протоколом M44-P NCCLS. В качестве среды использовали агар Мюллер-Хинтона с добавлением в него раствора глюкозы и метиленового синего. Использовали диски производства компании Becton Dickenson, содержащие 20 мкг флуконазола и 1 мкг вориконазола. Оценку диаметра зон задержки роста, интерпретацию и обработку полученных результатов проводили автоматизированно с использованием прибора BIOMIC® (Giles Scientific, Inc.). В качестве критериев для определения категории чувствительности штамма в отношении флуконазола использовали стандартные показатели диаметра зон задержки роста в соответствии с протоколом M-44P NCCLS в отношении флуконазола: чувствительный – диаметр  $\geq 19$  мм (соответствует  $\text{МПК} \leq 8$  мкг/мл), чувствительный-дозозависимый – диаметр от 15 до 18 мм

(соответствует МПК 16-32 мкг/мл), резистентный – диаметр <14 мм (соответствует МПК $\geq$ 64 мкг/мл). Интерпретационные критерии для вориконазола на момент проведения исследования отсутствовали, и данные по чувствительности к нему фиксировали исключительно в виде показателей МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (мкг/мл). Контроль качества осуществлялся не менее 1 раза в неделю с использованием штаммов *C.albicans* ATCC 90028. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Crystal Reports на основе базы данных Microsoft SQL.

*Анкетирование врачей по вопросам терапии кандидоза* проводилось среди практикующих врачей со специальностями «терапия», «хирургия» и «акушерство и гинекология» на Интернет-сайте [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) и во время проведения XI Российского конгресса «Человек и Лекарство» в 2004 году. Анкета состояла из 10 вопросов: 5 общих, одинаковых для каждой специальности, и 5 вопросов с направленностью в отношении специализации врача. Респонденты должны были выбрать один правильный ответ из нескольких предлагавшихся вариантов. Полученные данные обрабатывали с использованием специальной компьютерной программы SyInquier, разработанной на основе системы управления базами данных Microsoft Access 2003. Статистическую обработку выполняли в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.12 для Windows 98). Анализ проводили для всех респондентов, участвовавших в анкетировании и заполнивших анкеты в соответствии с требованиями опроса. В анализ не включали анкеты, полученные от одного респондента по нескольким специальностям.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Всего было протестировано 1377 штаммов дрожжевых грибов.

Подавляющее большинство штаммов было представлено грибами рода *Candida* с преобладанием *C.albicans* – 74,25% (n=1024) (табл. 1). Среди не-*albicans* видов грибов рода *Candida* лидирующие места заняли *C.glabrata* – 4,8% (n=66), *C.parapsilosis* – 3,35% (n=46), *C.krusei* – 2,69% (n=36), *C.tropicalis* – 2,25% (n=31).

Таблица 1.

Распределение всех протестированных штаммов по видам

<b>Микроорганизм</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>C.albicans</i>	1024	74,25
<i>Candida</i> spp.	102	7,42
<i>C.glabrata</i>	66	4,8
<i>C.parapsilosis</i>	46	3,35
<i>C.krusei</i>	36	2,69
<i>C.tropicalis</i>	31	2,25
<i>C.kefyr</i>	20	1,45
Другие дрожжи	14	1,02
<i>C.guilliermondii</i>	10	0,73
<i>C.norvegensis</i>	7	0,51
<i>C.lusitaniae</i>	5	0,36
<i>C.famata</i>	4	0,29
<i>C.inconspicua</i>	4	0,29
<i>C.rugosa</i>	3	0,22
<i>S.cerevisiae</i>	2	0,15
<i>C.zeylanoides</i>	1	0,07
<i>Saccharomyces</i> spp.	1	0,07
<i>Trichosporon</i> spp.	1	0,07
<b>Всего</b>	<b>1377</b>	<b>100</b>

Больше всего штаммов было получено от пациентов с гинекологическими инфекциями – 29,33% (n=404) (табл. 2). Значительную долю составили штаммы, полученные из верхних дыхательных путей – 20,91% (n=288), нижних отделов ЖКТ – 16,19% (n=223), нижних дыхательных путей – 12,78% (n=176) и мочевыводящих путей – 8,93% (n=123).

Таблица 2.

Распределение протестированных штаммов в зависимости от типа клинического материала

Тип клинического материала	N	%
Гинекология	404	29,33
Верхние дыхательные пути	288	20,91
Нижние отделы ЖКТ	223	16,19
Нижние дыхательные пути	176	12,78
Мочевыводящие пути	123	8,93
Разные биологич. жидкости	70	5,08
Другое	39	2,83
Кровь	34	2,46
Кожа и мягкие ткани	14	1,01
Спинномозговая жидкость	4	0,29
Желчные пути	2	0,14
<b>Всего</b>	<b>1377</b>	<b>100</b>

Наибольшее количество штаммов было получено из отделений общетерапевтического профиля – 35,87% (494/1377) (табл. 3), а также стационаров и амбулаторных учреждений акушерско/гинекологического профиля – 23,02% (317/1377). Меньшее количество штаммов было выделено от пациентов из отделений гематологии/онкологии – 8,56% (118/1377), хирургических стационаров – 6,89% (95/1377), терапевтических ОРИТ – 6,6% (91/1377) и амбулаторных пациентов – 6,46% (89/1377).

Большинство штаммов грибов рода *Candida* (93%) продемонстрировали высокую чувствительность к флуконазолу, за исключением *C.krusei* и *C.glabrata*, для которых показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были наиболее высокими: для *C.krusei* – 55,72 мкг/мл и 128,00 мкг/мл, соответственно, для *C.glabrata* – 9,57 мкг/мл и 94,21 мкг/мл, соответственно (табл. 4). При интерпретации данных наибольшее количество чувствительных штаммов были среди *C.albicans* (98,9%), *C.tropicalis* (96,8%) и *C.kefyr* (100%).

Таблица 3.

Распределение штаммов в зависимости от профиля отделений

<b>Профиль отделения</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Общепедиатрический профиль	494	35,87
Акушерство и гинекология	317	23,02
Гематология/онкология	118	8,56
Хирургия	95	6,89
Терапевтические ОРИТ	91	6,60
Амбулаторные пациенты	89	6,46
Хирургические ОРИТ	66	4,79
Другие	47	3,41
Неонатологические ОРИТ	32	2,32
Урология	28	2,03
<b>Всего</b>	<b>1377</b>	<b>100</b>

Наибольшее число устойчивых к флуконазолу штаммов было выделено из следующих типов клинического материала: кровь (14,7%; 5/34), разные биологические жидкости (14,3%; 10/70) и нижние отделы ЖКТ (12,1%; 27/223), а также от пациентов из отделений гематологии/онкологии (13,5%; 16/118) и хирургических ОРИТ (12,1%; 8/66).

Таблица 4.

Чувствительность всех выделенных штаммов к флуконазолу:  
МПК (мкг/мл) и интерпретация данных

Микроорганизм	Ч		ЧДЗ		Р		МПК	
	%	n	%	n	%	n	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>C.albicans</i>	98,9	1013	0,3	3	0,8	8	0,47	2,00
<i>Candida</i> spp.	89,2	91	1,0	1	9,8	10	1,63	26,83
<i>C.glabrata</i>	60,6	40	19,7	13	19,7	13	9,57	94,21
<i>C.parapsilosis</i>	93,5	43	2,2	1	4,3	2	0,42	5,66
<i>C.krusei</i>	5,6	2	19,4	7	75,0	27	55,72	128,00
<i>C.tropicalis</i>	96,8	30	-	0	3,2	1	0,47	3,81
<i>C.kefyr</i>	100,0	20	-	0	-	0	<0,25	0,89
Другие дрожжи	92,9	13	7,1	1	-	0	1,10	13,33
<i>C.guilliermondii</i>	80,0	8	10,0	1	10,0	1	1,47	34,75
<i>C.norvegensis</i>	42,9	3	42,9	3	14,3	1	16,00	128,00
<i>C.lusitaniae</i>	100,0	5	-	0	-	0	0,57	1,07
<i>C.famata</i>	100,0	4	-	0	-	0	1,81	6,96
<i>C.inconspicua</i>	25,0	1	-	0	75,0	3	46,24	128,00
<i>C.rugosa</i>	100,0	3	-	0	-	0	3,03	5,66
<i>S.cerevisiae</i>	100,0	2	-	0	-	0	6,09	10,56
<i>C.zeylanoides</i>	100,0	1	-	0	-	0	0,38	0,38
<i>Saccharomyces</i> spp.	100,0	1	-	0	-	0	1,07	1,07
<i>Trichosporon</i> spp.	100,0	1	-	0	-	0	1,63	1,63
<b>Всего</b>	93,0	1281	2,2	30	4,8	66		

Ч – чувствительный, ЧДЗ – чувствительный-дозозависимый, Р – резистентный

Вориконазол продемонстрировал высокую активность в отношении всех протестированных штаммов со значениями МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> в 10-50 раз ниже, чем для флуконазола. Наиболее высокие значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были отмечены для *C.krusei* (0,196 и 0,545 мкг/мл) и *C.glabrata* (0,461 и 2,653 мкг/мл), т.е. для тех видов, которые обладают наименьшей чувствительностью и к флуконазолу (табл. 5).

Таблица 5.

Распределение значений МПК (мкг/мл) вориконазола для всех протестированных штаммов

<b>Микроорганизм</b>	<b>МПК<sub>50</sub></b>	<b>МПК<sub>90</sub></b>
<i>C.albicans</i>	<0,015	0,065
<i>Candida</i> spp.	0,065	0,260
<i>C.glabrata</i>	0,461	2,653
<i>C.parapsilosis</i>	<0,015	0,120
<i>C.krusei</i>	0,196	0,545
<i>C.tropicalis</i>	0,031	0,149
<i>C.kefyr</i>	<0,015	0,026
Другие дрожжи	0,035	0,376
<i>C.guilliermondii</i>	0,028	0,200
<i>C.norvegensis</i>	0,054	3,784
<i>C.lusitaniae</i>	<0,015	0,054
<i>C.famata</i>	0,061	0,094
<i>C.inconspicua</i>	0,304	0,862
<i>C.rugosa</i>	0,037	0,078
<i>S.cerevisiae</i>	0,129	0,236
<i>C.zeylanoides</i>	<0,015	<0,015
<i>Saccharomyces</i> spp.	0,031	0,031
<i>Trichosporon</i> spp.	0,037	0,037

Как уже отмечалось, вторым разделом работы явилось проведение анкетирования врачей по вопросам терапии кандидоза.

Всего в опросе принял участие 271 специалист (186 на сайте [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) и 85 во время конгресса «Человек и Лекарство») из более чем 25 регионов России, включая Москву, Санкт-Петербург, Н-Новгород, Омск, Тверь, Рязань, Сочи, Волгоград, Архангельск и др. Количество терапевтов составило 135 (49,8%), акушеров и гинекологов – 85 (31,3%), хирургов - 51 (18,8%).

При анализе анкет по всем специальностям наибольшее число респондентов – 47 (17,3%) – ответило правильно только на 50% заданных вопросов. На все 10 вопросов правильно ответило только 13 (4,8%) участников опроса, а на все вопросы неправильно ответило 9 (3,3%) респондентов (рис. 1).

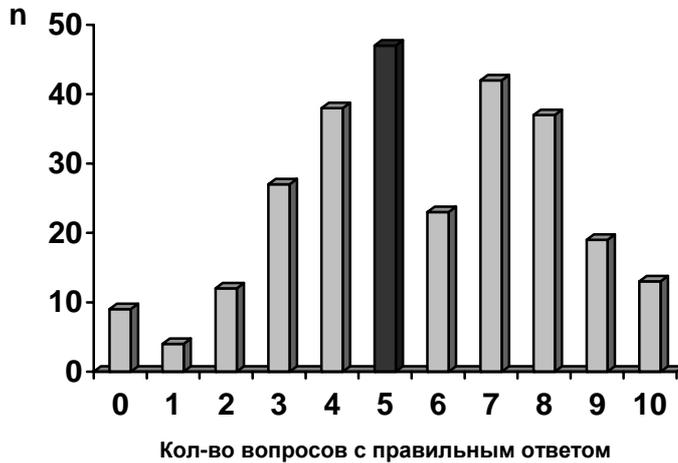


Рис. 1. Распределение по количеству правильных ответов по всем специальностям (n=271)

Среди терапевтов 27 (20%) респондентов ответило правильно на 50% вопросов. Неправильно на все вопросы ответило 7 (5,2%) участников. Правильно на все 10 вопросов ответил только 1 (0,7%) респондент (рис. 2).

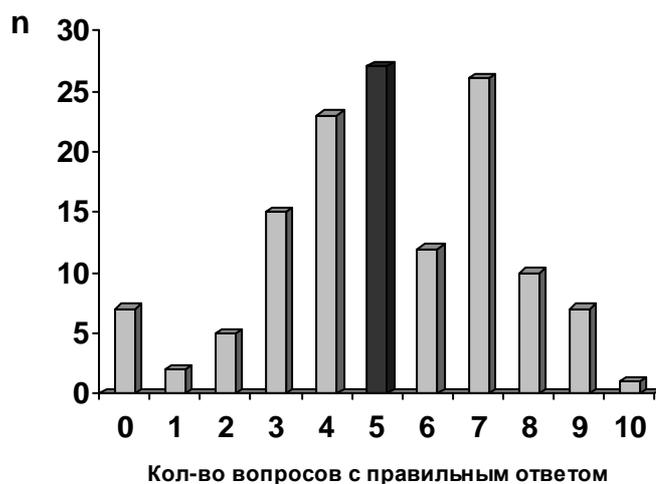


Рис. 2. Распределение по количеству правильных ответов для врачей со специальностью «Терапия» (n=135)

Среди акушеров/гинекологов равное количество респондентов – 13 (15,3%) – ответило правильно на 50%, 70% и 80% вопросов. Неправильно на все вопросы ответил 1 (1,2%) репондент. Правильно на все 10 вопросов ответило 6 (7%) респондентов (рис. 3).

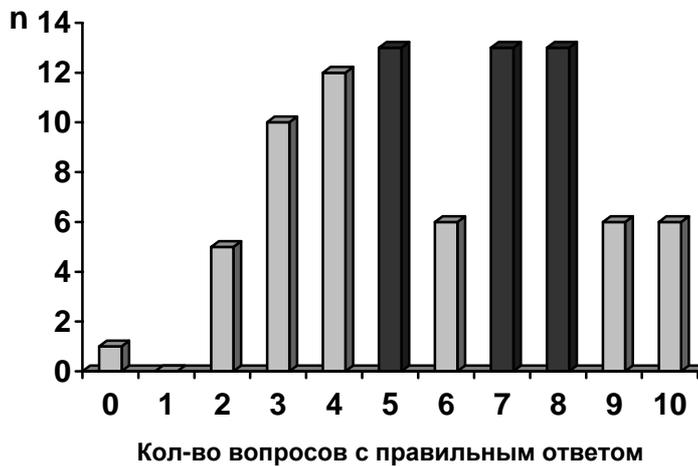


Рис. 3. Распределение по количеству правильных ответов для врачей со специальностью «Акушерство и гинекология» (n=85)

Среди хирургов наибольшее число респондентов – 14 (27%) – ответило правильно на 80% вопросов. Неправильно на все вопросы ответил 1 (2%) участник. Правильно на все 10 вопросов ответило 6 (11,8%) респондентов (рис. 4).

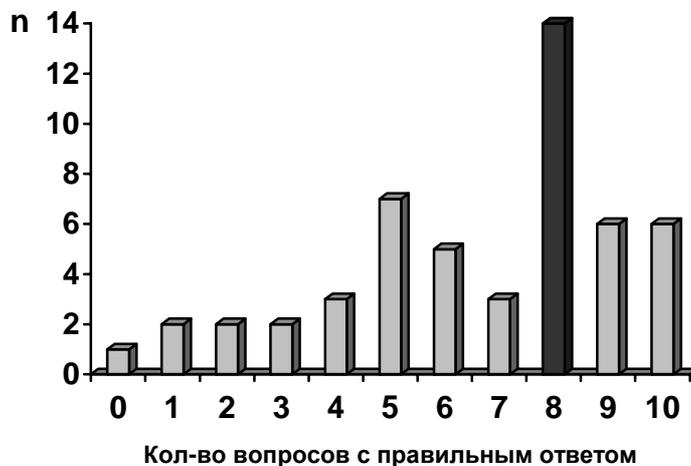


Рис. 4. Распределение по количеству правильных ответов для врачей

со специальностью «Хирургия» (n=51)

### **Выводы**

1. *Candida albicans* является основным (74,25%) возбудителем как поверхностного, так и инвазивного кандидоза; реже встречаются такие виды, как *Candida spp.* (7,4%), *C.glabrata* (4,8%), *C.parapsilosis* (3,3%), *C.krusei* (2,7%).
2. Наибольший уровень резистентности к флуконазолу отмечен у *C.krusei* и *C.glabrata*, в то время как к вориконазолу были чувствительны все виды грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы.
3. Резистентность грибов рода *Candida* к флуконазолу наиболее актуальна для отделений гематологии/онкологии и хирургических ОРИТ, а наиболее низкий уровень резистентности к флуконазолу отмечен среди пациентов неонатологических ОРИТ и урологических отделений.
4. Наиболее часто резистентные к флуконазолу штаммы *Candida spp.* выделяются из крови, других биологических жидкостей и материала нижних отделов ЖКТ; наиболее редко – из желчи и кожи/мягких тканей.
5. Уровень знаний практических врачей по вопросам терапии кандидоза является недостаточным (наибольшее число респондентов – 17,3% - ответило правильно только на 50% вопросов) для полноценного оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

### **Практические рекомендации**

1. Флуконазол может быть рекомендован для большинства стационаров как препарат выбора для терапии кандидоза, за исключением случаев, вызванных *C.krusei* и *C.glabrata*.
2. Вориконазол может являться препаратом выбора для терапии кандидоза в случае выделения штаммов, резистентных к флуконазолу.

3. Определение чувствительности штаммов *Candida* spp. рекомендуется в случае выделения их от пациентов, находящихся в ОРИТ и гематологических/онкологических стационарах, а также при выделении их из крови, других биологических жидкостей и нижних отделов ЖКТ (прежде всего у пациентов, получающих цитостатическую терапию); определение чувствительности грибов рода *Candida* при поверхностном кандидозе нецелесообразно.
4. В программы последипломного образования врачей необходимо включение вопросов, касающихся терапии грибковых инфекций, в том числе базисных вопросов медицинской микологии, клинической фармакологии антимикотиков и особенностей их практического применения при конкретных нозологических формах грибковых инфекций, в том числе кандидозе.

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Опыт использования системы BIOMIC для определения чувствительности дрожжей диско-диффузионным методом // Успехи медицинской микологии – 2004. – Том 3. – С. 74.
2. Уровень знаний российских врачей по вопросам терапии кандидозов // Труды XII Российского национального конгресса «Человек и Лекарство». – 2005, стр. 81. (Соавтор: Козлов С.Н.).
3. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – Том 7. – С. 68-76. (Соавторы: Мултых И.Г., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Кречикова О.И., Клишко Н.Н., Дмитриева Н.В., Ильина В.Н., Розанова С.М., Козлов С.Н.).
4. Susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida krusei* Isolates to Fluconazole and Voriconazole in Russia // Internat J Antimicrob Agents 2004. – Vol. 24. – Suppl. 2. – P. 184. (Co-authors: Stratchounski L., Multih I., Kliasova G., Aga-

pova E., Ilyina V., Sukhorukova M., Klimko N., Rozanova S., Dmitrieva N.).

5. Susceptibility of *Candida* Isolates to Fluconazole (FLU) and Voriconazole (VOR) in Russia. // 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, 2004. – Abstract M-1795. (Co-authors: Stratchounski L., Multih I., Kliasova G., Agapova E., Ilyina V., Sukhorukova M., Klimko N., Rozanova S., Dmitrieva N.).
6. The susceptibility of clinically significant *Candida* isolates to fuconazole in the European part of Russia // Clin Microbiol Infect 2004. – Vol. 10. – Suppl. 3. – P. 631. (Co-authors: Sukhorukova M., Kliasova G., Dmitrieva N., Klimko N., Stratchounski L.).