

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.4.039>



Кременецкий Е.И.¹ ✉, Прокопик Т.И.¹, Барцевич И.Г.², Ходосовский М.Н.²,
Нагорнов И.В.³

¹ 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³ Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского
университета, Минск, Беларусь

Спектр антимикотической активности в отношении грибов рода *Candida* в различных локусах у военнослужащих

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кременецкий Е.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Барцевич И.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Ходосовский М.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Нагорнов И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Прокопик Т.И.

Подана: 25.08.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: Kremenezkii1993@mail.ru

Резюме

Грибковые инфекции могут представлять собой серьезную угрозу для здоровья. Грибы рода *Candida* являются основной причиной грибковых инфекций у пациентов, проходящих стационарное лечение, внося существенный вклад в заболеваемость и смертность.

В статье представлены результаты активности противогрибковых препаратов в отношении *Candida* spp. в среде военнослужащих (n=85), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ» г. Минска. Результаты профиля восприимчивости к противогрибковым препаратам оценивались с помощью диско-диффузионного метода в период с 01.01.2024 по 01.08.2025 с различных локусов, в которых были обнаружены грибы рода *Candida*. Уровень чувствительности определялся как чувствительный (s), умеренно чувствительный (i), устойчивый (r).

Анализируя полученные результаты исследования биологического материала военнослужащих, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ», можно сделать вывод, что у пациентов с выделенным *Candida* spp. в качестве возбудителя или коинфекции наибольшая резистентность наблюдалась в отношении флуконазола (избирательная чувствительность – 17% (n=8), резистентность – 48,9% (n=23)). Также следует отметить, что большинство резистентных к флуконазолу штаммов обнаружено в мокроте: избирательно чувствительны 10,3% (n=3), устойчивы 48,9% (n=23). У наиболее чувствительных к *Candida* spp. нистатина (95,8% (n=46)) и клотримазола (87,8% (n=72)) отсутствует форма для системного действия, что делает недоступным такой локус, как мокрота, и данный факт следует учитывать при назначении противогрибковой терапии.

Ключевые слова: антимикотики, противогрибковые, флуконазол, чувствительность, резистентность, военнослужащие

Kremenetsky E.¹ ✉, Prokopik T.¹, Bartsevich I.², Khodosovsky M.², Nagornov I.³

¹ 432 Order of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

³ Military Medical Institute at the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Spectrum of Antimycotic Activity Against *Candida* Spp. in Different Loci Among Military Personnel

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Kremenetsky E.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Bartsevich I.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Khodosovsky M.; research concept and design, editing – Nagornov I.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Prokopik T.

Submitted: 25.08.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: Kremenezkii1993@mail.ru

Abstract

Fungal infections can pose a serious threat to health. Fungi of the genus *Candida* are the main cause of fungal infections in patients undergoing inpatient treatment, making a significant contribution to morbidity and mortality.

The article presents the results of the activity of antifungal drugs against *Candida* spp. among military personnel (n=85) who were on stationery and outpatient treatment at the State Institution "432 GVKMC" in Minsk. The results of the profile of susceptibility to antifungal drugs were evaluated using the disco diffusion method in the period from 01.01.2024 to 08.01.2025 from various loci in which fungi of the genus *Candida* were found. The sensitivity level was assessed as sensitive (s), moderately sensitive (i), and stable (r).

Analyzing the results of a study of the biological material of military personnel undergoing inpatient and outpatient treatment at the 432 GVKMC, it follows that in patients with *Candida* spp. isolated as the causative agent or co-infection, the greatest resistance was observed against fluconazole (selective sensitivity 17% (n=8), resistance 48,9% (n=23)). It should also be noted that the majority of fluconazole-resistant strains were found in sputum: 10.3% (n=3) were selectively sensitive and 48.9% (n=23) were resistant. The most susceptible to *Candida* spp., nystatin 95.8% (n=46) and clotrimazole 87.8% (n=72), lack a form for systemic action, which makes a locus such as sputum inaccessible, which should be taken into account when prescribing antifungal therapy.

Keywords: antimycotics, antifungal, fluconazole, sensitivity, resistance, military personnel

■ ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции могут представлять собой серьезную угрозу для здоровья. Различные формы инвазивного кандидоза в первую очередь поражают иммунокомпрометированных пациентов или пациентов, находящихся в критическом состоянии. Слизисто-кожные формы кандидоза, такие как оральная и вульвовагинальная, могут встречаться у здоровых людей. Слизисто-кожные формы кандидоза, как правило, не опасны для жизни, но могут вызывать дискомфорт, рецидивирующие инфекции и осложнения, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, например диабетом, или у иммунокомпрометированных, находящихся на иммуносупрессивной терапии [1, 2].

Грибы рода *Candida* являются основной причиной грибковых инфекций у пациентов, проходящих стационарное лечение, внося существенный вклад в заболеваемость и смертность. Кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida*, является оппортунистической инфекцией, создающей значительный риск для здоровья, который усугубляется тенденциями к развитию резистентности к противогрибковым препаратам. Патогенность *Candida spp.* зависит от секреции аспарагиновых протеиназ (Sap), поскольку она связана с адгезией, инвазией и повреждением тканей. Также изоляты *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. utilis* продуцируют фитазу, а эстеразы продуцируются *C. tropicalis*. Продукция протеиназ кодируется 10 генами, известными как сериновые протеазы типа A (SAP). Экспрессия этих генов может зависеть от условий окружающей среды, что обычно приводит к более высокому инвазивному потенциалу грибов. Непатогенные *Candida spp.* часто имеют меньше генов SAP, которые не обязательно экспрессируются в геноме. Все изоляты *Candida* адгезируют к абиотическим поверхностям и формируют биопленку на полистироле, продуцируют аспарагиновую протеазу и гемолитическую активность, которые считаются признаками вирулентности грибов [1, 2, 4, 5].

Воздействие субингибиторных концентраций противогрибковых препаратов способствует развитию резистентных штаммов с повышенной экспрессией генов SAP. В целом изоляты *Candida spp.*, устойчивые к противогрибковым препаратам, демонстрируют более высокую секрецию SAP, чем восприимчивые изоляты. Изоляты *C. tropicalis* показали устойчивость к азолам и чувствительность к амфотерицину В, флуцитозину и каспофунгину. Изоляты *C. krusei* были устойчивы к флуконазолу, каспофунгину и итраконазолу с 42,8% устойчивостью к флуцитозину, помимо восприимчивости к вориконазолу и амфотерицину В. Такие возбудители, как *Candida auris* и *Candida parapsilosis*, устойчивые к флуконазолу, представляют серьезную угрозу для здоровья во всем мире. Инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, за последние десятилетия претерпели ряд значительных эпидемиологических, патофизиологических и клинических изменений, включая сдвиг в сторону видов, не относящихся к роду *Albicans*, увеличение частоты инфекций от кандидемии до ряда высокоинвазивных и опасных для жизни клинических синдромов [1, 4, 5]. Недавние таксономические пересмотры привели к реклассификации нескольких видов *Candida*, что потенциально создает путаницу в клинической практике. Текущие рекомендации по лечению ограничены по охвату и недостаточно освещают новые патогены и новые методы лечения [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить чувствительность антимикотиков в отношении *Candida* spp. в различных локусах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта наблюдения были использованы результаты профиля восприимчивости к противогрибковым препаратам, полученные от госпитализированных и амбулаторных пациентов (n=85), которые находились на лечении в ГУ «432 ГВКМЦ» в период с 01.01.2024 по 01.08.2025, с различных локусов, в которых были обнаружены *Candida* spp. Данные результаты оценивались с помощью диско-диффузионного метода. Уровень чувствительности оценивался как чувствительный (s), умеренно чувствительный (i), устойчивый (r).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ восприимчивости *Candida* spp. к 4 противогрибковым препаратам у 85 пациентов (всего 188 проб) показал высокую чувствительность – 79,8%, $p < 0,05$. Чувствительность *Candida* spp. к нистатину составила 95,8% (n=46), резистентность – 4,2% (n=2), $p < 0,05$; к клотримазолу несколько ниже – 87,8% (n=72), резистентность – 12,2% (n=10), $p < 0,05$. Чувствительность *Candida* spp. к амфотерицину В равна 72,7% (n=8), резистентность – 27,3% (n=3), $p > 0,05$, что, возможно, обусловлено небольшим числом наблюдений; а у флуконазола она составила лишь 34,0% (n=16), избирательная чувствительность – 17,0% (n=8), резистентность – 49,0% (n=23), $p > 0,05$ (табл. 1).

Нами установлена избирательная чувствительность только к флуконазолу – 17,0% (n=8). Наибольшую резистентность *Candida* spp. проявила в отношении флуконазола, а к 3 препаратам (нистатину, клотримазолу, амфотерицину В) сохраняется высокая чувствительность. Наибольшая чувствительность *Candida* spp. отмечалась в отношении нистатина ($p < 0,05$) и клотримазола ($p < 0,05$), однако стоит учитывать отсутствие системного действия и возможность только местного применения этих лекарственных средств.

Нами проведен также анализ уровней чувствительности и резистентности при применении 4 антимикотиков к *Candida* spp. в зависимости от локуса взятия 188 проб: мокрота (n=113), зев (n=53), наружный слуховой проход (n=12), прочие (n=10). Уровни чувствительности и резистентности в зависимости от локуса взятия пробы представлены следующим образом: мокрота – чувствительность 80,5%,

Таблица 1
Показатели чувствительности и резистентности *Candida* spp. к противогрибковым препаратам
Table 1
Susceptibility and resistance rates of *Candida* spp. to antifungal drugs

| Вид антибиотиков | Всего проб | Чувствительность, S (%) | Резистентность, R (%) | P |
|------------------|------------|-------------------------|-----------------------|-------|
| Нистатин | 48 | 95,8 | 4,2 | <0,05 |
| Клотримазол | 82 | 87,8 | 12,2 | <0,05 |
| Амфотерицин В | 11 | 72,7 | 27,3 | >0,05 |
| Флуконазол | 47 | 51,1 | 48,9 | >0,05 |
| Всего | 188 | 79,8 | 20,2 | <0,05 |



Таблица 2
Уровни чувствительности и резистентности в зависимости от локуса пробы
Table 2
Susceptibility and resistance rates by sample locus

| Вид локуса | Всего проб | Чувствительность, S (%) | Резистентность, R (%) | t | p |
|---|------------|-------------------------|-----------------------|-----|-------|
| Мокрота | 113 | 80,5 | 19,5 | 1,6 | >0,05 |
| Зев | 53 | 75,5 | 24,5 | 0,8 | >0,05 |
| Наружный слуховой проход | 12 | 91,7 | 8,3 | 1,1 | >0,05 |
| Прочие (раневая поверхность, моча, язык, полость рта) | 10 | 80,0 | 20,0 | 0,5 | >0,05 |

зев – 75,5%, наружный слуховой проход – 91,7% и прочие – 80,0%. Уровень резистентности соответственно равен 19,5%, 24,5%, 8,3%, 20,0%, и статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$) (табл. 2).

В мокроте чувствительными к нистатину оказались 97,7% ($n=29$), резистентными 3,3% ($n=1$); зев – чувствительными оказались 92,3% ($n=12$), устойчивыми 7,7% ($n=1$); в раневой поверхности ($n=1$), на поверхности языка ($n=1$) и наружном слуховом проходе ($n=3$) чувствительность составила 100%. В мокроте чувствительными к клотримазолу оказались 88% ($n=44$), устойчивыми 12% ($n=6$); зев – чувствительными оказались 90,9% ($n=20$), устойчивыми 9,1% ($n=2$); в наружном слуховом проходе чувствительны 80% ($n=4$), устойчивы 20% ($n=1$); в моче чувствительны 50,0% ($n=1$), устойчивы 50,0% ($n=1$); в раневой поверхности ($n=2$) и полости рта ($n=1$) чувствительность составила 100%. Чувствительными к амфотерицину В в мокроте оказались 75,0% ($n=3$), устойчивыми 25,0% ($n=1$); зев – чувствительными оказались 60,0% ($n=3$), устойчивыми 40,0% ($n=2$); в раневой поверхности ($n=1$) и наружном слуховом проходе ($n=1$) чувствительность составила 100%. В мокроте уровень чувствительности к флуконазолу составил 41,4% ($n=12$), избирательно чувствительны 10,3% ($n=3$) и устойчивы 48,3% ($n=14$); зев – чувствительными оказались 23,1% ($n=3$), избирательно чувствительными 15,4% ($n=2$), устойчивыми 61,5% ($n=8$); в наружном слуховом проходе избирательно чувствительны 100% ($n=3$); на поверхности языка ($n=1$) и раневой поверхности ($n=1$) чувствительны 100%.

Полученные результаты исследования также свидетельствуют, что уровень чувствительности и резистентности не зависит от локуса взятия пробы ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты исследования биологического материала военнослужащих, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ», можно сделать вывод, что у пациентов с выделенной *Candida spp.* в качестве возбудителя или коинфекции наибольшая резистентность наблюдалась в отношении флуконазола (избирательная чувствительность – 17,0%, резистентность – 48,9%). Также необходимо отметить, что большинство резистентных к флуконазолу штаммов обнаружено в мокроте: избирательно чувствительны 10,3%, устойчивы 48,3%. У наиболее чувствительных к *Candida spp.* нистатина (95,8%) и клотримазола (87,8%) ($p>0,05$) отсутствует форма для системного действия, что делает недоступным такой локус, как мокрота. Уровень чувствительности и резистентности не зависит от локуса взятия пробы ($p>0,05$).

При назначении противогрибковой терапии необходимо учитывать локус, чувствительность и резистентность отдельных антимикотиков к *Candida* spp. для предотвращения развития резистентности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам. В связи с этим в локусах, доступных для использования местных форм препаратов, рационально применение существующих антимикотических средств местного применения (нистатина, клотримазола), что позволит снизить частоту применения флуконазола и предотвратить развитие резистентности к данному препарату.

Предотвращение развития резистентности является актуальной задачей, направленной на повышение эффективности лечения и уменьшение расходов на здравоохранение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Silva NC, Nery JM, Dias AL. Aspartic proteinases of *Candida* spp.: role in pathogenicity and antifungal resistance. *Mycoses*. 2014 Jan;57(1):1–11. doi: 10.1111/myc.12095
2. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025 May;25(5):e280–e293.
3. Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023 Jul-Dec;21(9):957–975. doi: 10.1080/14787210.2023.2240956
4. Ramos LS, Fernandes MF, Santos HLC, et al. *Candida* spp. isolated from recreational coastal waters of Rio de Janeiro – Brazil: Focus on antifungal resistance and virulence attributes. *Sci Total Environ*. 2024 Oct 15;947:174662. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.174662
5. De Paiva Macedo J, Watanabe AAS, Machado ABF, et al. Unveiling antifungal resistance and biocide tolerance in clinical isolates of *Candida* spp. *Future Microbiol*. 2025 Apr;20(6):457–468. doi: 10.1080/17460913.2025.2480924