

# ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ КАНДИДОЗОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 НА МОДЕЛИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

## REGULARITY OF THE OCCURENCE OF CANDIDIASIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MODEL OF THE FEMALE REPRODUCTIVE TRACT

**D. Sivkova**  
**M. Nikolenko**  
**M. Chepis**  
**L. Sorogina**  
**V. Tkacheva**

*Summary.* The most alarming condition is the increasing incidence of vulvovaginal candidiasis associated with COVID-19 among patients worldwide [1]. The therapeutic strategy becomes ineffective due to the development of multiple resistance to antimicrobial drugs and the formation of biofilms of *Candida* fungi. Regular screening conducted at the University Research Institute of Biomedicine and Medical Biotechnology of the Tyumen State Medical University, in the laboratory of microbiome, regenerative medicine and cell technologies for the period from 2019 to 2022 can be used to understand the epidemiology of candidiasis, for better control and prevention of these infections.

*Keywords:* candidiasis, antimycotic-resistant strains, COVID-19, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*.

**Сивкова Дарья Сергеевна**

Аспирант, Младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
dasivkova@yandex.ru

**Николенко Марина Викторовна**

Доктор биологических наук, профессор, заведующий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
nikolenko-marina@mail.ru

**Чепис Мария Владимировна**

Кандидат биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
89829174553@mail.ru

**Сорогина Лидия Валерьевна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
sorogina30@mail.ru

**Ткачева Вера Александровна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
Verastylelife4@gmail.com

*Аннотация.* Наиболее тревожным состоянием является рост заболеваемости вульвовагинального кандидоза, ассоциированного с COVID-19 среди пациентов во всем мире [1]. Терапевтическая стратегия становится малоэффективной из-за развития множественной резистентности к противомикробным препаратам и образования биопленок грибов рода *Candida*. Регулярный скрининг, проводимый на базе Университетского НИИ биомедицины и медицинской биотехнологии Тюменского ГМУ, в лаборатории микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий за период с 2019 по 2022 годы может быть использован для понимания эпидемиологии кандидоза, для лучшего контроля и профилактики этих инфекций.

*Ключевые слова:* кандидоз, антимикотикорезистентные штаммы, COVID-19, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*.

## Введение

Течение COVID-19 определяется возрастом, наличием сопутствующих заболеваний (гипертонии, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии), приемом различных медикаментов, курения. Наиболее частым проявлением дисбаланса микробиоты любого биотопа организма человека является кандидоз, который может быть COVID-ассоциированным период активной фазы болезни, так и в постковидный период [2]. Публикации, посвященные COVID-ассоциированным кандидозам, отражают типичные эпидемиологические аспекты. В частности, грибы рода *Candida* часто становятся патогенами в отделениях интенсивной терапии, поражая от 6 до 10 % пациентов [3]. Вопрос распространения вульвовагинального кандидоза на фоне вируса на данный момент остается открытым.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является одним из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, которое поражает слизистую оболочку влагалища и вульвы у женщин репродуктивного и фертильного возраста. В последние годы всё больше женщин обращаются к гинекологу именно с этой проблемой, которая существенно снижает качество их жизни [4,5].

Ежегодно в мире фиксируют 3871 случай ВВК на каждые 100 тысяч женщин, при этом наиболее часто заболевание регистрируется у женщин в возрасте от 25 до 35 лет [6]. Один раз в жизни с ним сталкивается от 75 % до 80 % женщин репродуктивного возраста, а 40 % до 50 % пациенток — два и более эпизодов [7].

Среди возбудителей ВВК лидирующие позиции занимает *Candida albicans* (*C. albicans*), которая вызывает более 90 % случаев заболевания. Однако в последнее время всё большее значение приобретают грибы *Candida non-albicans*. К ним относятся более распространённые *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida krusei* (*C. krusei*) и *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), а также менее распространённые виды *Candida lipolytica*, *Candida rugosa*, *Candida norvegensis*, *Candida famata* и *Candida zeylanoides* [8,9].

В 2019 году Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) охарактеризовали грибы рода *Candida* как один из наиболее опасных патогенов, устойчивых к существующим лекарственным препаратам. Образование биопленок, бесконтрольный прием антибиотиков, снижение общего и местного иммунитета способствуют распространению его устойчивости [10].

Среди факторов развития кандидоза ведущую роль играют: нарушение местного иммунитета из-за врождённой патологии клеток эпителия влагалища; изменения гормонального фона, вследствие беременности, ожи-

рения, сахарного диабета; сопутствующие заболевания женских половых органов. Также активное размножение грибов может спровоцировать приём антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов.

При неосложнённом течении заболевания выздоровление наступает в 90 % случаев при использовании рекомендованных схем и препаратов. Однако ежегодно становится всё больше штаммов грибов рода *Candida*, устойчивых к стандартной терапии [11,12].

## Материалы и методы

По данным лаборатории микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий Тюменского ГМУ был проведен анализ распространенности вульвовагинальных кандидозов среди пациенток, обратившихся в клинику Тюменского ГМУ, в период с 2019 по 2022 год включительно.

Для установления вида грибов проводили накопленные биомассы на агар Сабуро. Видовую идентификацию микромицетов проводили по комплексу биологических свойств: характеру роста, хламидоспорообразованию, типу филаментации, чувствительности к антимикотикам и ассимиляционной активности. Чувствительность в антимикотикам определяли диско-диффузионным методом. Ассимиляционные показатели оценивали при помощи теста биохимической активности Auhocolor 2 (производитель, Франция).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS» (версия 17.0) с использованием библиотеки статистических функций. Распределения качественных данных представлены в виде абсолютных ( $n$ ) и относительных величин (%). Долевое различие признаков вычислялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

В 2019 году общее количество проведенных анализов микробиоты женского репродуктивного тракта в лаборатории составило 571 случай. В последующие годы количество обращений снизилось на 37,0 %.

Частота встречаемости кандидозов в 2019 году составила 19,3 %, в 2020 и 2022 годах — по 22,7 %, и незначительное увеличение было в 2021 году — 23,8 %, при этом отличия были статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

В изучаемый промежуток времени наблюдался рост числа встречаемости *C. albicans* в изучаемых авторами

биотопах. Так в 2019 году было выявлено 17 % (97 случаев от 571 общего числа случаев), в то время как в 2021 году уже 21,8 % (76 случаев от 349 общего числа случаев). Достоверных отличий по частоте встречаемости в период с 2020 по 2022 года относительно 2019 года (до пандемии) выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Отсутствовала динамика по степени высеваемости *C. albicans* в исследуемый период: максимальный процент скудного роста — 3,0 % в 2019 году, умеренного — 9,0 % в 2022 году, массивного — 12,1 % в 2020 году.

На фоне общего увеличения случаев массивного (104 КОЕ/мл и выше) и умеренного ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл) роста, количество пациенток со скудным ( $10^1$  КОЕ/мл) ростом снизилось в два раза (в 2019 году 3 % — 17 случаев из 571 общего числа случаев против в 2020 году 1,5 % — 5 случаев из 330 общего числа случаев и 2022 году 1,4 % — 5 случаев из 365 общего числа случаев) ( $p < 0,05$ ). Преобладание умеренного и массивного над скудным ростом вероятно спровоцировано заболеваемостью COVID-19 и на ее фоне снижением общего и местного иммунитета.

Во влагалище за период с 2019 по 2022 годы происходило увеличение встречаемости *C. albicans* с 14,5 % в 2019 году до 19,8 % в 2021 году. Рос процент случаев массивного кандидоза во влагалище с 7,4 % в 2019 году до 10,3 % в 2020 году и последующим незначительным снижением до 9,3 % в 2022 году. В цервикальном канале процент высеваемости практически не изменился. В 2020 году составил 8 случаев из 330, а в 2022 году — 9 из 365, что составило 2,4 %. *C. albicans* с 2020 года стала высеваться в заднем своде влагалища.

Грибы вида *C. krusei* встречались редко в период с 2019 по 2022 годы. В 2020 году чаще всего наблюдался массивный рост в 1,5 % случаев из 330. Скудный рост *C. krusei* за исследуемый период не встречался.

В 2021 году у пациентов высевалась *C. parapsilosis* из 349 обращений — 1,4 %, из которых 1,1 % пришлось на массивный рост и 0,3 % на умеренный. Скудный рост был выявлен в 2020 и 2022 годах, составив по 0,3 %.

Грибы *C. tropicalis* за весь период наблюдений встречались всего 2 раза только в 2022 году, однако при этом его рост был массивным.

Для *C. glabrata* характерен массивный рост, скудный рост наблюдался в 2019 году, а умеренный — в 2020 году, составив 0,2 % и 0,9 % случаев соответственно.

Количество определений чувствительность к антимикотическим препаратам (флуконазол, вориконазол и клотримазол) за исследуемый период времени увеличилось с 60 до 83 с 2020 по 2022 года (на 38,3 %) ( $p < 0,05$ ), что связано с увеличением случаев умеренного и массивного роста грибов рода *Candida*. Определение антимикотикочувствительности не проводилась в лаборатории до октября 2019 года, поэтому сведения за этот год не вошли в статистическую обработку данных то текущему исследованию.

Количество флуконазолчувствительных штаммов грибов рода *Candida* с 2020 года достоверно сократилось с 95,0 % до 78,6 % в 2022 году ( $p < 0,05$ ). При этом в 2021 году все культуры были чувствительны к антимикотикам (100 %) и не было выявлено резистентных и умеренно-чувствительных изолятов. В 2022 году резко возросло количество резистентных форм до 21,4 % ( $p < 0,05$ ). Полиантимикотикорезистентные варианты выявлены в 2020 году и составили 5,0 % от общего числа исследований, однако в последующих годах такой тенденции не наблюдалось.

#### Заключение

В исследуемый период до и во время пандемии COVID-19 наблюдалось незначительное увеличение общего числа случаев заболеваемости вульвовагинальным кандидозом. Культуры регистрировались чаще в степени высеваемости  $10^4$  КОЕ/мл и выше, что является индикатором усиления патогенных и персистентных свойств возбудителя. Доказано, что на долю *Candida non-albicans* приходился незначительный процент случаев, однако их рост в большинстве был массивным, что необходимо учитывать при прогнозе эпидемиологической ситуации. Важно отметить, что в 2022 году возросло количество культур, резистентных к флуконазолу до 21,4 %. Вероятно, это связано с бесконтрольным приемом антибиотиков и глюкокортикостероидов, используемых при лечении COVID-19. Проведенное исследование позволит прогнозировать резистентность к азольным препаратам и корректировать терапевтические стандарты лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Woodburn K.W., Clemens L.E., Jaynes J., Joubert L.M., Botha A., Nazik H., Stevens D.A. Designed Antimicrobial Peptides for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct 22;63(11): e02690-18. doi: 10.1128/AAC.02690-18. PMID: 31451496; PMCID: PMC6811422.
2. Morton C.O., Griffiths J.S., Loeffler J., Orr S., White P.L. Defective antifungal immunity in patients with COVID-19. *Front Immunol.* 2022 Nov 30; 13:1080822. doi: 10.3389/fimmu.2022.1080822. PMID: 36531987; PMCID: PMC9750792.
3. Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток. *Медицинский Совет.* 2021;(13):177–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184>.
4. Буралкина Н.А., Шабалова О.В. Вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, диагностика, лечение // *Медицинский совет.* 2019. № 12. С. 142–145. [Buralkina N.A., Shabalova O.V. Vulvovaginal candidiasis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Meditsinskii sovet.* 2019;(12):142–145. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-142-145>.
5. Farr A., Effendy I., Frey Tirri B. et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021 Jun;64(6):583–602. DOI: 10.1111/myc.13248.
6. Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., RautemaaRichardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18(11): e339–e347. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / под ред. В.Н. Прилепской, Е.Ф. Киры. М., 2019.
8. Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Antifungal drug resistance *Candida* spp. mechanisms in recurrent genital candidiasis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2020; 38 (1): 15–23. (In Russ.). doi:10.17116/molgen20203801115
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3: 198–202. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., et al. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personified approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 3: 198–202. (In Russ).
10. Muzny C.A., Schwebke J.R. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 15;61(4):601-6. doi: 10.1093/cid/civ353. Epub 2015 May 1. PMID: 25935553; PMCID: PMC4607736.
11. Zaman R., Ullah I., Adee H., Arif A. Azoles resistance of *Candida* species causing vulvo-vaginitis in reproductive age women at a tertiary care setting. *Pak J. Med. Sci.* 2022; 38(8):2239–2245. DOI: 10.12669/pjms.38.8.5984.
12. Waikhom S.D., Afeke I., Kwawu G.S. et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Homunicipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):266. DOI: 10.1186/s12884-020-02963-3.

© Сивкова Дарья Сергеевна (dasivkova@yandex.ru); Николенко Марина Викторовна (nikolenko-marina@mail.ru);

Чепис Мария Владимировна (89829174553@mail.ru); Сорогина Лидия Валерьевна (sorogina30@mail.ru);

Ткачева Вера Александровна (Verastylelife4@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»