

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ 14 ВИДОВ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ И ДИССЕМИНИРОВАННЫХ МИКОЗОВ

А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

CHARACTERISTICS OF DRUG SUSCEPTIBLE CLINICAL STRAINS OF 14 *CANDIDA* SPECIES ISOLATED FROM TB PATIENTS AT DIAGNOSING BRONCHOPULMONARY AND DISSEMINATED MYCOSES

A.B. Kulko, S.G. Safonova

Исследована сравнительная активность флуконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола (препараты группы триазолов), анидулафунгина, каспофунгина, микафунгина (препараты группы эхинокандинов) и амфотерицина В против 330 штаммов из 14 видов возбудителей кандидоза, выделенных в клинике туберкулеза (кровь, содержимое легочных и плевральных полостей, респираторный материал). Даны рекомендации по целесообразности проведения тестирования чувствительности *in vitro* к 7 широко применяемым в терапии глубокого кандидоза антимикотикам (флуконазол, итраконазол, вориконазол, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, амфотерицин В) у основных и редких возбудителей кандидоза, в зависимости от установленного уровня их исходной чувствительности. При выборе препарата для лечения кандидоза необходимо учитывать наличие вариативной или сниженной чувствительности к нему у некоторых *Candida spp.* Выбор триазольного препарата должен основываться на данных лабораторных исследований (точная видовая идентификация и при необходимости определение чувствительности к антимикотикам), в противном случае терапия может оказаться неэффективной.

Ключевые слова: чувствительность грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам, диагностика и терапия бронхолегочных и диссеминированных кандидозов

Введение

Больные туберкулезом органов дыхания, получающие лечение комбинациями противотуберкулезных химиопрепаратов с антибактериальными лекарственными средствами широкого спектра действия [2, 3, 6, 10], входят в группу высокого риска развития поверхностного кандидоза бронхов (неинвазивная форма бронхолегочного кандидоза) и бессимптомной массивной поверхностной колонизации бронхов, способной

We investigated comparative activities of fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole (a triazole group), anidulafungin, caspofungin, micafungin (an echinocandin group) and amphotericin B against 330 strains of 14 *Candida* species isolated in a TB hospital (blood, lung and pleural cavity contents, respiratory samples). We justified recommendations to perform *in vitro* susceptibility testing to 7 antimycotics, widely used in candidiasis treatment (fluconazole, itraconazole, voriconazole, anidulafungin, caspofungin, micafungin, amphotericin B), for common and rare *Candida* species based on their initial susceptibility. The choice of drug against candidiasis should consider variative or reduced susceptibility of some *Candida* species. The choice of a triazole should consider laboratory data (precise species identification and, if necessary, antimycotic resistance determination); otherwise treatment might be ineffective.

Keywords: susceptibility of the species of *Candida* gender to antimycotics, diagnosis and treatment of bronchopulmonary and disseminated candidiasis

осложнять течение туберкулезного процесса у ряда пациентов [7, 9]. У больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез следует ожидать развития тяжелых инвазивных форм кандидоза и рецидивирующего кандидоза полости рта и глотки [1, 5, 11]. Необходимо учитывать вероятность возникновения внутрибольничных случаев вторичного инвазивного кандидоза легких (после предшествующей диссеминации), вызванного как основными, так и весьма редкими возбудителями [4, 16].

Выбор лекарственной терапии кандидоза во фтизиатрических клиниках может быть затруднен из-за недостатка сведений об уровнях исходной чувствительности возбудителей к современным антимикотикам для системного применения: триазолам (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол), эхинокандинам (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), амфотерицину В [17].

Цель исследования

Анализ уровней чувствительности к широко применяемым современным лекарственным препаратам 14 видов грибов рода *Candida*, штаммы которых были выделены от больных туберкулезом при диагностике бронхолегочных и диссеминированных микозов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в микологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы. Материалом для исследования послужили 330 клинических штаммов рода *Candida* из 14 видов, выделенных из различного диагностического материала: крови; содержимого полостных образований легких; содержимого плевральных полостей; смыва из плевральной полости по дренажной трубке; материалов, полученных при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальный секрет, бронхиальный смыв); мокроты; отделяемого из зева. Штаммы были идентифицированы до вида по общепринятым в медицинской микологии методикам [8, 11, 15] и протестированы на чувствительность к антимикотикам с определением значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл с помощью тест-системы Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostics Systems. Система Sensititre соответствует стандартной методике тестирования чувствительности дрожжевых грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [12]. Полученные для штаммов *Candida spp.* значения МПК препаратов были интерпретированы с помощью установленных CLSI клинических пограничных значений в категориях: S – чувствительные к препарату штаммы, R – устойчивые к препарату штаммы, I – штаммы с промежуточной чувствительностью или SDD – чувствительные дозозависимые штаммы [13, 14]. При оценке уровней чувствительности к антимикотикам видов без пограничных значений учитывались критерии устойчивости, установленные для других *Candida spp.*, и преобладающие значения в диапазоне концентраций препарата в системе Sensititre (ориентировочная оценка).

Результаты исследования и обсуждение

Как показало тестирование (табл. 1, 2), активность вориконазола против клинических штаммов *Candida spp.* превышает

активность двух других широко применяющихся в лечении кандидоза триазолов – флуконазола и итраконазола. У грибов рода *Candida*, с установленными пограничными значениями, доля чувствительных к вориконазолу штаммов превышала 87%, тогда как доли штаммов, чувствительных к флуконазолу и итраконазолу, были ниже 60%. Соответственно, суммарная доля обнаруженных чувствительных и чувствительных дозозависимых штаммов *Candida spp.* составила для вориконазола 98,4%, для итраконазола – 94,0%, а для флуконазола – 73,7% (табл. 2).

Проанализируем видовой и количественный состав выделенных клинических штаммов *Candida spp.*, проявлявших устойчивость к **азольным препаратам**.

Были обнаружены три устойчивых к **вориконазолу** штамма *Candida spp.*: по одному штамму *C. albicans* (с МПК препарата 1 мкг/мл, 1,0% от общего числа протестированных штаммов данного вида), *C. parapsilosis* (с МПК 1 мкг/мл, 5,0%) и *C. tropicalis* (с МПК 4 мкг/мл, 3,2%). Кроме того, к штаммам с вероятной устойчивостью к вориконазолу (с МПК ≥ 2 мкг/мл) следует отнести пять штаммов *C. glabrata* (9,1%) со значениями МПК 2 мкг/мл (три штамма), 4 мкг/мл (один штамм) и 8 мкг/мл (один штамм).

Устойчивостью к **итраконазолу** обладали два штамма *C. albicans* (с МПК 1 и 16 мкг/мл, 2,0% от общего числа протестированных штаммов данного вида), 17 штаммов *C. glabrata* (с МПК от 1 до > 16 мкг/мл, 30,9%), один штамм *C. tropicalis* (с МПК > 16 мкг/мл, 3,2%). Отметим высокий уровень дозозависимых к итраконазолу штаммов, как у ряда отдельных видов (*C. famata* – 50,0%, *C. glabrata* – 67,3%, *C. guilliermondii* – 75,0%, *C. krusei* – 72,2%, *C. rugosa* – 40,0%, *C. tropicalis* – 61,3%), так и в целом у *Candida spp.* (36,4%), что предполагает использование для терапии дозы препарата, превышающей среднюю терапевтическую.

Устойчивостью к **флуконазолу** обладали восемь штаммов *C. albicans* (с МПК от 8 до 256 мкг/мл, 7,9% от общего числа протестированных штаммов данного вида), семь штаммов *C. glabrata* (с МПК от 64 до > 256 мкг/мл, 12,7%), 36 штаммов *C. krusei* (с МПК от 16 до 64 мкг/мл, 100% – штаммы *C. krusei* рассматривают как исходно устойчивые к флуконазолу без интерпретации значения МПК [14]), семь штаммов *C. parapsilosis* (с МПК от 8 до 128 мкг/мл, 35,0%), шесть штаммов *C. tropicalis* (с МПК от 8 до 64 мкг/мл, 19,4%). Появление у больных туберкулезом отдельных устойчивых к флуконазолу изолятов *C. albicans* (считается, что это высоко чувствительный к данному препарату возбудитель) связано, вероятно, с развитием вторичной (приобретенной) устойчивости. Это подтверждается тем, что семь из восьми резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans* были выделены от ВИЧ-инфицированных пациентов (у данной группы пациентов флуконазол широко применяют для лечения и профилактики кандидоза).

Таблица 1. Активность препаратов группы азолов против клинических штаммов 14 видов грибов рода *Candida* (тест-система Sensititre)

Вид и число тестируемых штаммов (n)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол
<i>C. albicans</i> 101	Диапазон	≤0,12–256,0	0,015–16,0	≤0,008–1,0	≤0,008–0,5
	МПК ₅₀	0,5	0,03	≤0,008	0,015
	МПК ₉₀	2,0	0,25	0,06	0,12
<i>C. dubliniensis</i> 10	Диапазон	0,25–32	0,015–0,5	≤0,008–0,5	≤0,008–2,0
	МПК ₅₀	0,5	0,06	0,03	0,03
	МПК ₉₀	16,0	0,5	0,5	1,0
<i>C. famata</i> 2	Диапазон	2,0–4,0	0,12–0,25	0,03	0,12–0,25
	МПК ₅₀	2,0	0,12	0,03	0,12
	МПК ₉₀	–	–	–	–
<i>C. glabrata</i> 55	Диапазон	1,0–>256,0	0,12–>16,0	0,03–8,0	0,12–>8,0
	МПК ₅₀	16,0	0,5	0,25	1,0
	МПК ₉₀	64,0	>16,0	1,0	>8,0
<i>C. guilliermondii</i> 12	Диапазон	1,0–>256	0,06–0,5	0,03–1,0	0,06–0,25
	МПК ₅₀	8,0	0,25	0,06	0,12
	МПК ₉₀	>256,0	0,25	1,0	0,25
<i>C. kefyr</i> 13	Диапазон	≤0,12–2,0	0,015–0,12	≤0,008–0,06	≤0,008–0,25
	МПК ₅₀	0,25	0,03	≤0,008	0,03
	МПК ₉₀	2,0	0,12	0,06	0,25
<i>C. krusei</i> 36	Диапазон	16,0–64,0	0,06–0,5	0,06–1,0	0,06–0,5
	МПК ₅₀	64,0	0,25	0,25	0,25
	МПК ₉₀	64,0	0,5	0,5	0,25
<i>C. lipolytica</i> 10	Диапазон	8,0–32,0	0,015–0,12	0,03–0,25	0,015–0,12
	МПК ₅₀	16,0	0,12	0,12	0,06
	МПК ₉₀	32,0	0,12	0,12	0,12
<i>C. lusitaniae</i> 10	Диапазон	0,5–4,0	0,06–0,25	≤0,008–0,06	0,015–0,25
	МПК ₅₀	1,0	0,06	≤0,008	0,06
	МПК ₉₀	2,0	0,12	0,06	0,12
<i>C. norvegensis</i> 10	Диапазон	8,0–32,0	0,06–0,25	0,06–0,12	0,06–0,12
	МПК ₅₀	16,0	0,12	0,12	0,12
	МПК ₉₀	32,0	0,25	0,12	0,12
<i>C. parapsilosis</i> 20	Диапазон	0,25–128,0	0,015–0,5	≤0,008–1,0	≤0,008–1,0
	МПК ₅₀	1,0	0,03	0,015	0,03
	МПК ₉₀	16,0	0,25	0,25	0,25
<i>C. rugosa</i> 10	Диапазон	2,0–64,0	0,03–0,25	0,03–0,25	0,03–1,0
	МПК ₅₀	4,0	0,12	0,06	0,12
	МПК ₉₀	16,0	0,25	0,25	0,25
<i>C. tropicalis</i> 31	Диапазон	0,25–64,0	0,03–>16,0	≤0,008–4,0	0,015–>8,0
	МПК ₅₀	2,0	0,25	0,12	0,25
	МПК ₉₀	16,0	0,5	0,5	1,0
<i>C. zeylanoides</i> 10	Диапазон	4,0–32,0	0,015–0,25	0,015–0,25	0,03–0,25
	МПК ₅₀	8,0	0,12	0,12	0,12
	МПК ₉₀	16,0	0,25	0,25	0,25

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация, МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

Доля устойчивых к флуконазолу штаммов *C. albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных больных, составила 30,4%, а доля устойчивых штаммов от ВИЧ-отрицательных пациентов – 1,3% (этот показатель наиболее точно отражает уровень чувствительности *C. albicans* к флуконазолу). Большинство видов *Candida* без специфичных значений флуконазола (*C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*,

C. zeylanoides) следует характеризовать как виды с вариативной чувствительностью к препарату с наличием или преобладанием вероятно устойчивых штаммов (МПК ≥ 8 мкг/мл). Отметим также, что общая доля клинических изолятов *Candida spp.* с высокими значениями МПК флуконазола ≥ 64 мкг/мл составила 12,1%.

При тестировании были обнаружены семь штаммов *Candida spp.* (2,1%) с максимальными высокими для системы Sensititre

Таблица 2. Интерпретация значений минимальных подавляющих концентраций флуконазола, итраконазола, вориконазола для клинических штаммов 14 видов грибов рода *Candida* (тест-система Sensititre) по критериям CLSI (документы M27-S3 и M27-S4)

Вид и число тестируемых штаммов (n)	Диапазон МПК (мкг/мл) и клиническая интерпретация (%) для препарата									
	флуконазол			итраконазол			вориконазол			
	S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	R	
<i>C. albicans</i> 101	≤0,12–256,0			0,015–16,0			≤0,008–1,0			
	90,1	2,0	7,9	87,1	10,9	2,0	94,1	4,9	1,0	
<i>C. dubliniensis</i> 10	0,25–32,0			0,015–0,5			≤0,008–0,5			
	–	–	–	80,0	20,0	0,0	–	–	–	
<i>C. famata</i> 2	2,0–4,0			0,12–0,25			0,03			
	–	–	–	50,0	50,0	0,0	–	–	–	
<i>C. glabrata</i> 55	1,0–>256,0			0,12–>16			0,03–8,0			
	–	87,3	12,7	1,8	67,3	30,9	–	–	–	
<i>C. guilliermondii</i> 12	1,0–>256,0			0,06–0,5			0,03–1,0			
	–	–	–	25,0	75,0	0,0	–	–	–	
<i>C. kefyr</i> 13	≤0,12–2,0			0,015–0,12			≤0,008–0,06			
	–	–	–	100	0,0	0,0	–	–	–	
<i>C. krusei</i> 36	16,0–64,0			0,06–0,5			0,06–1,0			
	–	–	100	27,8	72,2	0,0	91,7	8,3	0,0	
<i>C. lipolytica</i> 10	8,0–32,0			0,015–0,12			0,03–0,25			
	–	–	–	100	0,0	0,0	–	–	–	
<i>C. lusitanae</i> 10	0,5–4,0			0,06–0,25			≤0,008–0,06			
	–	–	–	90,0	10,0	0,0	–	–	–	
<i>C. norvegensis</i> 10	8,0–32,0			0,06–0,25			0,06–0,12			
	–	–	–	70,0	30,0	0,0	–	–	–	
<i>C. parapsilosis</i> 20	0,25–128,0			0,015–0,5			≤0,008–1,0			
	65,0	0,0	35,0	75,0	25,0	0,0	80,0	15,0	5,0	
<i>C. rugosa</i> 10	2,0–64,0			0,03–0,25			0,03–0,25			
	–	–	–	60,0	40,0	0,0	–	–	–	
<i>C. tropicalis</i> 31	0,25–64,0			0,03–>16,0			≤0,008–4,0			
	61,3	19,4	19,4	35,5	61,3	3,2	64,5	32,3	3,2	
<i>C. zeylanoides</i> 10	4,0–32,0			0,015–0,25			0,015–0,25			
	–	–	–	80,0	20,0	0,0	–	–	–	
ВСЕГО <i>Candida spp.</i> 330	%	50,6	23,1	26,3	57,6	36,4	6,0	87,2	11,2	1,6
	число штаммов	123	56	64	190	120	20	164	21	3

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация; S – чувствительные к препарату штаммы (%), SDD – чувствительно-дозозависимые штаммы (%), R – устойчивые штаммы (%).

значениями препарата **позаконазол** (с МПК > 8 мкг/мл): шесть штаммов *C. glabrata* (10,9%) и один штамм *C. tropicalis* (3,2%). Таким образом, даже без установленных к настоящему времени пограничных значений для возбудителей кандидоза были предположительно обнаружены штаммы *C. glabrata* и *C. tropicalis*, обладающие устойчивостью к позаконазолу *in vitro*.

Группа штаммов с вероятной перекрестной устойчивостью к четырем триазольным препаратам включала шесть штаммов из двух видов: *C. glabrata* (пять штаммов, из них два – выделенные из крови) и *C. tropicalis* (один штамм). Все устойчивые к вориконазолу штаммы *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* (по одному каждого вида) обладали перекрестной устойчивостью к флуконазолу.

По результатам тестирования активность препаратов **группы эхинокандинов** (анидулафунгин, каспофунгин, микафун-

гин) против грибов рода *Candida* превышала активность препаратов группы азолов (табл. 3). Препараты анидулафунгин и микафунгин проявляли необходимую высокую фунгицидную активность в отношении всех 14 изученных видов дрожжей *Candida*. В ходе исследования было обнаружено три устойчивых к каспофунгину штамма *C. krusei* (с МПК 1 мкг/мл – минимальные значения интервала для устойчивых штаммов, 8,3% от общего числа протестированных штаммов данного вида), а также один штамм *C. zeylanoides* с относительно высоким значением МПК 2 мкг/мл (для *C. zeylanoides* пограничные значения не установлены). У шести видов с установленными пограничными значениями каспофунгина общая доля чувствительных штаммов достигала почти 99%.

Высокая чувствительность к препаратам группы эхинокандинов была характерна для всех 11 штаммов, выделенных

Таблица 3. Активность препаратов группы эхинокандинов и амфотерицина В против 14 видов грибов рода *Candida* (тест-система Sensititre)

Вид и число тестируемых штаммов (n1 / n2)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
		(выборка n1)	(выборка n2)	(выборка n1)	(выборка n2)
<i>C. albicans</i> 80 / 101	Диапазон	≤0,015–0,12	0,03–0,12	≤0,008–0,06	0,12–2,0
	МПК ₅₀	0,03	0,06	≤0,008	0,5
	МПК ₉₀	0,12	0,12	0,03	0,5
<i>C. dubliniensis</i> 10 / 10	Диапазон	≤0,015–0,06	0,03–0,12	0,015–0,12	0,25–1,0
	МПК ₅₀	0,03	0,06	0,015	0,5
	МПК ₉₀	0,06	0,12	0,03	0,5
<i>C. famata</i> 2 / 2	Диапазон	0,12–0,25	0,25–0,5	0,03–0,12	0,5
	МПК ₅₀	0,12	0,25	0,03	0,5
	МПК ₉₀	–	–	–	–
<i>C. glabrata</i> 45 / 55	Диапазон	≤0,015–0,12	0,03–0,12	≤0,008–0,03	0,25–2,0
	МПК ₅₀	0,03	0,06	0,015	0,5
	МПК ₉₀	0,06	0,12	0,015	1,0
<i>C. guilliermondii</i> 12 / 12	Диапазон	0,12–2,0	0,06–1,0	0,06–1,0	0,12–2,0
	МПК ₅₀	0,12	0,12	0,06	1,0
	МПК ₉₀	2,0	0,5	1,0	2,0
<i>C. kefyr</i> 10 / 13	Диапазон	0,06–0,12	0,015–0,06	0,015–0,06	0,25–2,0
	МПК ₅₀	0,12	0,03	0,06	1,0
	МПК ₉₀	0,12	0,06	0,06	1,0
<i>C. krusei</i> 29 / 36	Диапазон	≤0,015–0,06	0,06–1,0	0,06–0,12	0,12–1,0
	МПК ₅₀	0,03	0,25	0,12	0,5
	МПК ₉₀	0,06	0,25	0,12	1,0
<i>C. lipolytica</i> 10 / 10	Диапазон	≤0,015–0,06	0,015–0,12	0,015–0,03	0,12–0,5
	МПК ₅₀	≤0,015	0,06	0,015	0,25
	МПК ₉₀	0,06	0,12	0,03	0,5
<i>C. lusitaniae</i> 10 / 10	Диапазон	0,06–0,25	0,12–0,5	0,06–0,12	0,25–1,0
	МПК ₅₀	0,12	0,25	0,06	0,5
	МПК ₉₀	0,25	0,5	0,12	1,0
<i>C. norvegensis</i> 10 / 10	Диапазон	≤0,015–0,03	0,06–0,12	≤0,008–0,015	0,12–0,5
	МПК ₅₀	≤0,015	0,06	0,015	0,25
	МПК ₉₀	0,03	0,12	0,015	0,5
<i>C. parapsilosis</i> 18 / 20	Диапазон	0,12–2,0	0,25–1,0	0,25–2,0	0,12–1,0
	МПК ₅₀	1,0	0,5	1,0	0,25
	МПК ₉₀	2,0	1,0	2,0	0,5
<i>C. rugosa</i> 10 / 10	Диапазон	≤0,015–0,5	0,06–0,5	0,015–0,5	0,25–1,0
	МПК ₅₀	0,03	0,12	0,03	1,0
	МПК ₉₀	0,06	0,12	0,06	1,0
<i>C. tropicalis</i> 22 / 31	Диапазон	≤0,015–0,25	0,015–0,25	0,015–0,06	0,12–1,0
	МПК ₅₀	0,12	0,06	0,03	0,5
	МПК ₉₀	0,12	0,12	0,03	1,0
<i>C. zeylanoides</i> 10 / 10	Диапазон	≤0,015–0,03	0,015–2,0	0,015–0,03	0,12–0,5
	МПК ₅₀	≤0,015	0,06	0,015	0,25
	МПК ₉₀	0,03	0,12	0,03	0,5

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация, МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

из крови (*C. albicans* – два штамма, *C. glabrata* – два штамма, *C. guilliermondii* – шесть штаммов, *C. parapsilosis* – один штамм), тогда как их чувствительность к препаратам группы азолов была снижена: флуконазол был активен против двух из 11 гемокультур (два штамма *C. albicans*), итраконазол, вориконазол и позаконазол – против девяти из 11 (два штамма *C. albicans*,

шесть штаммов *C. guilliermondii*, один штамм *C. parapsilosis*). Отметим, что у гемокультур *C. glabrata* был обнаружен низкий или крайне низкий уровень чувствительности одновременно ко всем четырем азолам.

Не было выявлено ни одного клинического штамма, предположительно устойчивого к препарату **амфотерицин В**,

Таблица 4. Оценка необходимости тестирования чувствительности *in vitro* к семи противогрибковым препаратам у основных и редких возбудителей кандидоза

Вид	Обнаруженные значения МПК в клинической интерпретации или диапазон МПК (мкг/мл) для препарата:						
	флуконазол	итраконазол	вориконазол	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	(τ)* S/SDD/R	(τ)* S/SDD/R	(τ)* S/SDD/R	— S	— S	— S	— S/I
<i>C. dubliniensis</i>	T 0,25–32,0	(τ) S/SDD	— ≤0,008–0,5	— ≤0,015–0,06	— 0,03–0,12	— 0,015–0,12	— S
<i>C. famata</i>	(τ) 2,0–4,0	(τ) S/SDD	— 0,03	— 0,12–0,25	— 0,25–0,5	— 0,03–0,12	— S
<i>C. glabrata</i>	T SDD/R	T S/SDD/R	(τ) 0,03–8,0	— S	— S	— S	— S/I
<i>C. guilliermondii</i>	T 1,0–>256,0	(τ) S/SDD	— 0,03–1,0	— S	— S	— S	— S/I
<i>C. kefyr</i>	— ≤0,12–2,0	— S	— ≤0,008–0,06	— 0,06–0,12	— 0,015–0,06	— 0,015–0,06	— S/I
<i>C. krusei</i>	— R	(τ) S/SDD	(τ) S/SDD	— S	T S/R	— S	— S
<i>C. lipolytica</i>	T 8,0–32,0	— S	— 0,03–0,25	— ≤0,015–0,06	— 0,015–0,12	— 0,015–0,03	— S
<i>C. lusitaniae</i>	— 0,5–4,0	(τ) S/SDD	— ≤0,008–0,06	— 0,06–0,25	— 0,12–0,5	— 0,06–0,12	— S
<i>C. norvegensis</i>	T 8,0–32,0	(τ) S/SDD	— 0,06–0,12	— ≤0,015–0,03	— 0,06–0,12	— ≤0,008–0,015	— S
<i>C. parapsilosis</i>	T S/R	(τ) S/SDD	(τ)* S/SDD/R	— S	— S	— S	— S
<i>C. rugosa</i>	T 2,0–64,0	(τ) S/SDD	— 0,03–0,25	— ≤0,015–0,5	— 0,06–0,5	— 0,015–0,5	— S
<i>C. tropicalis</i>	T S/SDD/R	(τ)* S/SDD/R	(τ)* S/SDD/R	— S	— S	— S	— S
<i>C. zeylanoides</i>	T 4,0–32,0	(τ) S/SDD	— 0,015–0,25	— ≤0,015–0,03	— 0,015–2	— 0,015–0,03	— S

Примечание: S – чувствительные к препарату штаммы, SDD – чувствительные дозозависимые штаммы, I – штаммы с вероятной промежуточной чувствительностью, R – устойчивые штаммы.

T – необходимо определять чувствительность до начала лечения;

(τ) – определять чувствительность следует для распознавания чувствительных и дозозависимых к препарату штаммов или в случае клинической неэффективности терапии;

— – определять чувствительность не требуется;

* – у отдельных штаммов возможно развитие вторичной устойчивости к препарату.

со значениями МПК ≥ 4 мкг/мл (табл. 3). Верхнее значение интервала МПК амфотерицина В для штаммов *Candida spp.* достигало 2 мкг/мл (промежуточное значение между диапазонами для вероятно чувствительных и вероятно устойчивых штаммов *Candida spp.* [13]) и было обнаружено у одного штамма *C. albicans*, одного штамма *C. glabrata*, шести штаммов *C. guilliermondii* (у всех шести гемокультур данного вида) и одного штамма *C. kefyr*.

Закключение

У возбудителей глубокого кандидоза были обнаружены существенные отличия уровней чувствительности к препаратам группы триазолов, в первую очередь к флуконазолу. Активность флуконазола в отношении клинических штаммов разных видов *Candida spp.* имела отличия по диапазонам МПК, значениям МПК₅₀, МПК₉₀, а для видов с установленными пограничными значениями – и по соотношению чувствительных, дозозависимых и устойчивых штаммов. При выделении штам-

ма возбудителя глубокого кандидоза целесообразно определять его чувствительность к флуконазолу *in vitro* до начала проведения терапии.

Триазольные препараты проявляли активность против частых возбудителей кандидоза – *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, однако у каждого из этих трех видов обнаруживались устойчивые к триазолам изоляты, что было обусловлено развитием вторичной устойчивости (часто перекрестной). У исходно устойчивых к флуконазолу штаммов *C. krusei* были обнаружены высокие уровни чувствительности к другим триазольным препаратам – вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу.

Согласно полученным результатам, грибок *C. glabrata* следует характеризовать как вид со сниженной чувствительностью к флуконазолу и итраконазолу, а также вид с вариативной чувствительностью к вориконазолу и позаконазолу (эффективность азольных препаратов в терапии инфекций, вызванных *C. glabrata* может быть ограничена и зависит от чувствительности обнаруженного штамма).

Выявленная высокая активность некоторых препаратов – анидулафунгин, микафунгин и амфотерицин В – против грибов *Candida spp.* предполагает их успешное использование в клинике туберкулеза для эмпирической терапии тяжелых форм кандидоза (когда проводить определение чувствительности возбудителя до начала лечения не требуется). При выборе для лечения кандидоза препарата каспофунгин необходимо учитывать вероятность устойчивости к нему у части штаммов

C. krusei (у штаммов данного возбудителя необходимо определять чувствительность до начала лечения).

Рекомендации по целесообразности проведения тестирования чувствительности *in vitro* к семи распространенным лекарственным препаратам (флуконазол, итраконазол, вориконазол, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, амфотерицин В) у основных и редких возбудителей глубокого кандидоза обобщены и представлены в таблице 4.

Литература

1. Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла. Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
2. Богородская Е.М., Чернов М.Н., Стерликов А.С. и соавт. Модификация стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 9-17.
3. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и соавт. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
4. Бурова С.А. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы (сообщение 1) // Инфекции в хирургии. – 2014. – № 2. – С. 12-16.
5. Диагностика и лечение микозов / Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди. Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
6. Иванушкина Т.Н., Борисов С.Е., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 34-41.
7. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение / Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
8. Кулько А.Б. Чувствительность к противогрибковым препаратам клинических штаммов грибов рода *Candida*, выделенных от больных туберкулезом легких // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 35-38.
9. Ловачева О.В., Корниенко И.И., Кулько А.Б. и соавт. Лечение итраконазолом в суспензии патологической колонизации грибами дыхательных путей у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 1. – С. 42-46.
10. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 01.11.2018).
11. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во «Бином», 2008. – 480 с.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard – Third edition. CLSI document M27-A3, 2008. – 25 p.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. CLSI document M27-S3. CLSI: Wayne, PA., 2008. [Электронный ресурс] URL: <https://mycology.adelaide.edu.au/docs/afst-yeasts.pdf>. (Дата обращения 01.11.2018).
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI: Wayne, PA., 2010. – 29 p.
15. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.clinicalfungi.org/> (Дата обращения 01.11.2018).
16. Pappas P.G., Dismures W.E. Candidemia Today: diagnostic and Therapeutic Landscape. ICCAC, Denver, 2013.
17. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 62. – N. 4. – P. e1-50.

Сведения об авторах

Кулько Александр Борисович – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-70-33, факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-08-76, факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru