

УДК: 615.282.07: 616-002.5

АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ВОРИКОНАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ ДРОЖЖЕВЫХ И МИЦЕЛИАЛЬНЫХ ГРИБОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ И ДИССЕМИНИРОВАННЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова, А.И. Исакова

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

Определены уровни чувствительности к вориконазолу клинических штаммов дрожжевых грибов из родов *Candida* (14 видов), *Cryptococcus* (3 вида), *Geotrichum* (1 вид), *Hanseniaspora* (1 вид), *Saccharomyces* (1 вид), *Saprochaete* (1 вид), *Rhodotorula* (2 вида), *Trichosporon* (1 вид) и мицелиальных грибов из родов *Acremonium* (1 вид), *Alternaria* (1 вид), *Aspergillus* (12 видов), *Aureobasidium* (1 вид), *Cladosporium* (1 вид), *Curvularia* (1 вид), *Fusarium* (2 вида), *Paecilomyces* (2 вида), *Penicillium* (2 вида), *Rhizopus* (1 вид), *Trichoderma* (2 вида). Активность вориконазола проявлялась в отношении возбудителей кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, феогифомикозов, редких дрожжевых микозов (большинство видов), гиалогифомикозов (большинство видов) и была низкой в отношении возбудителей родоторулеза (*Rhodotorula* spp.) и зигомикоза (*Rhizopus arrhizus*).

Ключевые слова: чувствительность патогенных грибов к вориконазолу, спектр противогрибковой активности вориконазола, оппортунистические микозы в клинике туберкулеза

Для цитирования: Кулько А.Б., Сафонова С.Г., Исакова А.И. Активность *in vitro* вориконазола в отношении дрожжевых и мицелиальных грибов – возбудителей бронхолегочных и диссеминированных микозов у больных туберкулезом // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 36–41.

<http://doi.org/>

IN VITRO ACTIVITY OF VORICONAZOLE AGAINST YEAST AND FILAMENTOUS FUNGI, WHICH CAUSE BRONCHOPULMONARY AND DISSEMINATED MYCOSES IN TB PATIENTS

Kulko A.B., Safonova S.G., Isakova A.I.

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department (MRCCTC)

We determined the sensitivity levels to voriconazole of clinical strains of yeasts of the genera *Candida* (14 species), *Cryptococcus* (3 species), *Geotrichum* (one species), *Hanseniaspora* (one species), *Saccharomyces* (one species), *Saprochaete* (one species), *Rhodotorula* (2 species), *Trichosporon* (one species) and of filamentous fungi of the genera *Acremonium* (one species), *Alternaria* (one species), *Aspergillus* (12 species), *Aureobasidium* (one species), *Cladosporium* (one species), *Curvularia* (one species), *Fusarium* (2 species), *Paecilomyces* (2 species), *Penicillium* (2 species), *Rhizopus* (one species), *Trichoderma* (2 species). Voriconazole activity was high against causative agent of candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, phaeohyphomycosis, rare yeast mycoses (most species), hyalohyphomycosis (most species) and was low against causative agent of rhodotorulosis (*Rhodotorula* spp.) and zygomycosis (*Rhizopus arrhizus*).

Keywords: sensitivity of pathogenic fungi to voriconazole, spectrum of antifungal activity of voriconazole, opportunistic mycoses in TB clinic

For citation: Kulko A.B., Safonova S.G., Isakova A.I. (2024) *In vitro* activity of voriconazole against yeast and filamentous fungi, which cause bronchopulmonary and disseminated mycoses in TB patients. Tuberculosis and socially significant diseases. – 2024. – V. 12, № 1. – P. 36–41 (In Russ.)

<http://doi.org/>

Введение

Лекарственный препарат вориконазол – современный триазольный антимикотик, широко применяемый для системной терапии различных по этиологии внутрибольничных оппортунистических микозов с поражением легких (аспергиллеза, кандидоза, гиамогифомикозов, феогифомикозов, криптококкоза, редких дрожжевых микозов) в стационарах разного профиля, включая фтизиатрические клиники. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2006 году; в настоящее время его относят к препаратам выбора при лечении аспергиллеза, фузариоза и других вариантов гиамогифомикозов, а также феогифомикозов [3, 6, 7, 10-12]. Вориконазол способен оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие на возбудителей дрожжевых и плесневых микозов, угнетая биосинтез эргостерина клеточной мембраны клеток грибов, что приводит к прекращению роста и гибели грибной клетки [1, 2, 6]. Вместе с тем известны отдельные виды и группы возбудителей микозов, чувствительность которых к вориконазолу может быть снижена или отсутствовать [4, 5, 9].

Цель данного исследования – анализ уровней чувствительности к вориконазолу штаммов оппортунистических грибов из родов *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Candida*, *Cladosporium*, *Cryptococcus*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichoderma*, *Trichosporon*, выделенных при диагностике глубоких микозов различной локализации у больных туберкулезом в ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (2012-2023 гг.).

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клинические штаммы грибов-оппортунистов из 8 групп:

1) возбудители кандидоза – грибы рода *Candida* (413 штаммов: *C. albicans* (128 штаммов), *C. dubliniensis* (14), *C. famata* (2), *C. glabrata* (66), *C. guilliermondii* (26), *C. kefyr* (20), *C. krusei* (42), *C. lipolytica* (11), *C. lusitanae* (11), *C. norvegensis* (10), *C. parapsilosis* (26), *C. rugosa* (10), *C. tropicalis* (35), *C. zeylanoides* (12));

2) возбудители криптококкоза – грибы рода *Cryptococcus* (20 штаммов: *Cr. albidus* (1), *Cr. laurentii* (3), *Cr. neoformans* (16));

3) возбудители редких дрожжевых микозов (дрожжевые аскомицеты) – грибы родов *Geotrichum* (17 штаммов: *G. candidum* (17)), *Hanseniaspora* (1 штамм: *H. uvarum* (1)), *Saccharomyces* (12 штаммов: *Sacch. cerevisiae* (12)), *Saprochaete* (4 штамма: *Sapr. capitata* (4));

4) возбудители редких дрожжевых микозов (дрожжевые базидиомицеты) – грибы родов *Rhodotorula* (24 штамма: *Rh. glutinis* (7), *Rh. mucilaginosus* (17)), *Trichosporon* (3 штамма: *Trich. spp.* (3));

5) возбудители аспергиллеза – грибы рода *Aspergillus* (311 штаммов: *A. flavipes* (5), *A. flavus* (39), *A. fumigatus* (106),

A. glaucus (15), *A. nidulans* (13), *A. niger* (44), *A. ochraceus* (11), *A. oryzae* (5), *A. sydowii* (12), *A. terreus* (28), *A. ustus* (18), *A. versicolor* (15));

6) возбудители зигомикоза – грибы рода *Rhizopus* (4 штамма: *Rh. arrhizus* (4));

7) возбудители гиамогифомикоза – светлоокрашенные грибы гиамогифомицеты из родов *Acremonium* (1 штамм: *Acr. strictum* (1)), *Fusarium* (6 штаммов: *F. oxysporum* (5), *F. solani* (1)), *Paecilomyces* (6 штаммов: *Paec. lilacinus* (1), *Paec. variotii* (5)), *Penicillium* (4 штамма: *Pen. chrysogenum* (1), *Pen. purpurogenum* (3)), *Trichoderma* (2 штамма: *Tr. harzianum* (1), *Tr. koningii* (1));

8) возбудители феогифомикоза – темноокрашенные грибы феогифомицеты из родов *Alternaria* (2 штамма: *Alt. alternata* (2)), *Aureobasidium* (1 штамм: *Aur. pullulans* (1)), *Cladosporium* (1 штамм: *Cl. cladosporioides* (1)), *Curvularia* (1 штамм: *Curv. hawaiiensis* (1)).

Исследованные штаммы были выделены из спинномозговой жидкости (*Cr. neoformans*), крови (*Candida spp.*), содержимого легочной полости, содержимого плевральной полости, содержимого бронхов, полученного при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), бронхиальный секрет, трахеобронхиальный аспират), мокроты больных туберкулезом.

Определение чувствительности 494 штаммов дрожжевых грибов (24 вида из 8 родов) и 340 штаммов мицелиальных грибов (26 видов из 11 родов) к вориконазолу проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл с помощью системы Sensititre (TREK Diagnostic Systems), соответствующей международным стандартам тестирования чувствительности грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [13]. Для интерпретации результатов тестирования чувствительности штаммов грибов к вориконазолу были использованы пограничные значения МПК препарата по стандартам CLSI – для видов *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) (таблица 1) [8] и пограничные значения МПК препарата Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) – для видов *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. nidulans*) (таблица 3) [14]. Как вероятно устойчивые к вориконазолу расценивались:

1) штаммы *Candida spp.* без установленных пограничных значений с МПК препарата ≥ 2 мкг/мл;

2) штаммы *Aspergillus spp.* без установленных пограничных значений, штаммы мицелиальных грибов не из рода *Aspergillus*, штаммы дрожжевых грибов не из рода *Candida* с МПК препарата ≥ 4 мкг/мл [5].

Результаты и обсуждение

Среди четырех видов *Candida* с установленными пограничными значениями препарата устойчивость к вориконазолу была обнаружена у 6 из 231 штамма (2,6%): *C. albicans*

Таблица 1. Показатели минимальных подавляющих концентраций вориконазола в отношении грибов рода *Candida* и их интерпретация (критерии CLSI)

Table 1. Indicators of the minimum suppressive concentrations of voriconazole against fungi of the genus *Candida* and their interpretation (CLSI criteria)

Вид Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) MSC range (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)	Клиническая интерпретация Clinical interpretation (S, SDD, R): n, (%)	
					S ≤ 0,125	118 (92,2)
<i>C. albicans</i>	128	≤ 0,008–1	≤ 0,008	0,12	SDD = 0,25–0,5	7 (5,5)
					R ≥ 1	3 (2,3)
					–	–
<i>C. dubliniensis</i>	14	≤ 0,008–0,5	0,06	0,5	–	–
<i>C. famata</i>	2	0,03	0,03	–	–	–
<i>C. glabrata</i>	66	0,03–8	0,25	2	–	–
<i>C. guilliermondii</i>	26	0,015–4	0,5	4	–	–
<i>C. kefyr</i>	20	≤ 0,008–0,06	≤ 0,008	≤ 0,008	–	–
<i>C. krusei</i>	42	0,06–1	0,25	0,5	S ≤ 0,5	38 (90,5)
					SDD = 1	4 (9,5)
					R ≥ 2	0 (0,0)
<i>C. lipolytica</i>	11	0,03–0,25	0,12	0,12	–	–
<i>C. lusitaniae</i>	11	≤ 0,008–0,06	≤ 0,008	0,06	–	–
<i>C. norvegensis</i>	10	0,06–0,12	0,12	0,12	–	–
<i>C. parapsilosis</i>	26	≤ 0,008–1	0,015	0,5	S ≤ 0,125	19 (73,1)
					SDD = 0,25–0,5	5 (19,2)
					R ≥ 1	2 (7,7)
<i>C. rugosa</i>	10	0,03–0,25	0,06	0,25	–	–
<i>C. tropicalis</i>	35	≤ 0,008–4	0,12	0,5	S ≤ 0,125	23 (65,7)
					SDD = 0,25–0,5	11 (31,4)
					R ≥ 1	1 (2,9)
<i>C. zeylanoides</i>	12	≤ 0,008–0,25	0,12	0,25	–	–

Примечание: n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл),

МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов;

S – чувствительные к препарату штаммы (%), SDD – чувствительные дозозависимые штаммы (%), R – устойчивые штаммы (%).

Note: n – number of strains tested; MSC – minimum suppressive concentration (in µg/ml), MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains; S – drug-sensitive strains (%), SDD – sensitive-dose-dependent strains (%), R – resistant strains (%).

Таблица 2. Показатели минимальных подавляющих концентраций вориконазола в отношении дрожжевых грибов родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*

Table 2. Indicators of the minimum suppressive concentrations of voriconazole against yeast fungi of the genera *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*

Вид Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) MSC range (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)
<i>Cryptococcus albidus</i>	1	0,5	–	–
<i>Cr. laurentii</i>	3	0,06–0,5	0,12	–
<i>Cr. neoformans</i>	16	0,015–0,25	0,03	0,06
<i>Geotrichum candidum</i>	17	0,015–0,25	0,12	0,25
<i>Hanseniaspora uvarum</i>	1	0,25	–	–
<i>Rhodotorula glutinis</i>	7	1–8	4	–
<i>Rh. mucilaginosa</i>	17	0,5–8	4	8
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12	0,015–0,25	0,06	0,12
<i>Saprochaete capitata</i>	4	0,12–0,25	0,12	–
<i>Trichosporon spp.</i>	3	0,06–0,5	0,06	–

Примечание: n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл),

МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

Note: n – number of strains tested; MSC – minimum suppressive concentration (in µg/ml), MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

Таблица 3. Показатели минимальных подавляющих концентраций вориконазола в отношении грибов рода *Aspergillus* и их интерпретация (критерии EUCAST)

Table 3. Indicators of the minimum suppressive concentrations of voriconazole against fungi of the genus *Aspergillus* and their interpretation (EUCAST criteria)

Вид Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) MSC range (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)	Клиническая интерпретация Clinical interpretation (S, SDD, R): n, (%)	
<i>A. flavipes</i>	5	0,12–0,5	0,25	–	–	–
<i>A. flavus</i>	39	0,12–1	0,5	0,5	–	–
<i>A. fumigatus</i>	106	0,06–1	0,25	0,5	S ≤ 1	106 (100)
					R > 1	0 (0,0)
<i>A. glaucus</i>	15	0,03–0,5	0,12	0,25	–	–
<i>A. nidulans</i>	13	0,06–4	0,12	2	S ≤ 1	11 (84,6)
					R > 1	2 (15,4)
<i>A. niger</i>	44	0,25–8	0,5	1	–	–
<i>A. ochraceus</i>	11	0,06–1	0,25	0,5	–	–
<i>A. oryzae</i>	5	0,25–0,5	0,5	–	–	–
<i>A. sydowii</i>	12	0,25–2	0,5	1	–	–
<i>A. terreus</i>	28	0,12–1	0,25	1	–	–
<i>A. ustus</i>	18	0,25–>8	4	8	–	–
<i>A. versicolor</i>	15	0,12–2	0,25	1	–	–

Примечание: n – число протестированных штаммов МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов; S – чувствительные к препарату штаммы (%), R – устойчивые штаммы (%).

Note: n – number of strains tested; MSC – minimum suppressive concentration (in µg/ml), MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains; S – drug-sensitive strains (%), SDD – sensitive-dose-dependent strains (%), R – resistant strains (%).

(3 штамма (2,3%), *C. parapsilosis* (2 штамма (7,7%), *C. tropicalis* (1 штамм (2,9%). У видов *Candida* без установленных критериев вероятная устойчивость к вориконазолу (с МПК ≥ 2 – наиболее высокое пороговое значение, установленное CLSI для вида *C. krusei*) была обнаружена у 14 из 182 штаммов (7,7%): *C. glabrata* (9 штаммов (13,6%) с МПК от 2 мкг/мл до 8 мкг/мл), *C. guilliermondii* (5 штаммов (19,2%) с МПК от 2 мкг/мл до 4 мкг/мл). Отметим, что штаммы с высокими МПК вориконазола ≥ 4 мкг/мл были обнаружены только у 3 из 14 видов *Candida*: *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*. Несмотря на наличие штаммов со сниженной чувствительностью к вориконазолу у 5 видов *Candida*, в целом препарат проявлял высокую активность в отношении возбудителей кандидоза – суммарная доля устойчивых и вероятно устойчивых к препарату штаммов *Candida spp.* не превышала 5% (таблица 1).

Как представлено в таблице 2, высокая чувствительность к вориконазолу обнаружена у всех клинических штаммов дрожжей рода *Cryptococcus* (с МПК препарата ≤ 0,5 мкг/мл), аскомицетовых дрожжевых грибов родов *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* (с МПК препарата ≤ 0,25 мкг/мл) и базидиомицетовых дрожжевых грибов рода *Trichosporon* (с МПК препарата ≤ 0,5 мкг/мл). Низкая чувствительность к препарату вориконазол была характерна для базидиомицетовых дрожжевых грибов рода *Rhodotorula* (с МПК от 0,5 до 8 мкг/мл). Штаммы с вероятной устойчивостью к вориконазо-

лу (с МПК в диапазоне ≥ 4 мкг/мл) доминировали как у вида *Rh. glutinis* (5 из 7 протестированных штаммов; 71,4%), так и у *Rh. mucilaginosa* (11 из 17 штаммов; 64,7%).

Вориконазол проявлял высокую активность в отношении большинства возбудителей аспергиллеза. Подтвержденная (критерии EUCAST) или вероятная устойчивость к вориконазолу (с МПК препарата ≥ 4 мкг/мл) была обнаружена у 16 из 311 (5,1%) штаммов рода *Aspergillus*, относящихся к 3 из 12 видов: *A. nidulans* (2 штамма (критерии EUCAST); 15,4%), *A. niger* (1 штамм; 2,3%), *A. ustus* (13 штаммов; 72,2%). По результатам тестирования гриб *A. ustus* следует характеризовать как вид с вариативной (пониженной) чувствительностью к вориконазолу (табл. 3).

Активность вориконазола в отношении возбудителей гиалогифомицетов варьировала от высокой (для гиалогифомицетов родов *Acremonium*, *Penicillium*, *Trichoderma*, с МПК препарата ≤ 0,25 мкг/мл) и до более низкой с наличием вероятно устойчивых штаммов – для гиалогифомицетов родов *Fusarium* (2 из 5, 40,0%), вероятно устойчивых штаммов *F. oxysporum* с МПК от 4 до 8 мкг/мл и *Paecilomyces* (3 из 5, или 60,0%, вероятно устойчивых штаммов *Paec. variotii* с МПК от 4 до > 8 мкг/мл), см. таблицу 4.

Вориконазол не был активен против штаммов основного возбудителя зигомикоза *Rhizopus arrhizus* (100% вероятно устойчивых штаммов) (табл. 4).

Таблица 4. Показатели минимальных подавляющих концентраций вориконазола в отношении мицелиальных грибов родов *Acremonium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Trichoderma*

Table 4. Indicators of the minimum suppressive concentrations of voriconazole against mycelial fungi of the genera *Acremonium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Trichoderma*

Вид Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) MSC range (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)
<i>Acremonium strictum</i>	1	0,12	–	–
<i>Alternaria alternata</i>	2	0,5–1	0,5	–
<i>Aureobasidium pullulans</i>	1	0,25	–	–
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	1	0,12	–	–
<i>Curvularia hawaiiensis</i>	1	0,12	–	–
<i>Fusarium oxysporum</i>	5	2–8	2	–
<i>F. solani</i>	1	2	–	–
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	1	0,12	–	–
<i>Paec. variotii</i>	5	0,06–>8	4	–
<i>Penicillium chrysogenum</i>	1	0,25	–	–
<i>Pen. purpurogenum</i>	3	0,06–0,12	0,12	–
<i>Rhizopus arrhizus</i>	4	4–>8	8	–
<i>Trichoderma harzianum</i>	1	0,25	–	–
<i>Tr. koningii</i>	1	0,25	–	–

Примечание: n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

Note: n – number of strains tested; MSC – minimum suppressive concentration (in µg/ml), MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

Полученные данные указывают на имеющуюся активность вориконазола против темноокрашенных феогифомицетов родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia* (с МПК препарата ≤1 мкг/мл) (табл. 4).

Заключение

Установлено, что, несмотря на появление устойчивости к вориконазолу у части штаммов *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, подавляющее большинство из которых имели перекрестную резистентность к другим триазольным антимикотикам (флуконазол, итраконазол, позаконазол), препарат вориконазол проявляет высокую активность в отношении возбудителей кандидоза. Обнаружено также, что штаммы *C. glabrata* и, вероятно, *C. guilliermondii* обладают вариативной чувствительностью к вориконазолу.

Спектр активности вориконазола включает также возбудителей криптококкоза, возбудителей редких глубоких дрожжевых инфекций (аскомицетовые дрожжевые виды, базидиомицетовые дрожжи рода *Trichosporon*), плесневые болезнетворные грибы рода *Aspergillus* (установлена переменная активность вориконазола в отношении редкого возбудителя *A. ustus*), клинически значимые феогифомицеты и гиалогифомицеты (установлена переменная активность вориконазола в отношении некоторых возбудителей фузариоза и пеницилломикоза).

Базидиомицетовые дрожжи рода *Rhodotorula* из группы возбудителей редких дрожжевых микозов и главный возбудитель зигомикоза гриб *Rhizopus arrhizus*, напротив, обладают низкой природной чувствительностью к вориконазолу.

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. 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.
3. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека // Онкогематология. – 2012. – № 3. – С. 55-61.
5. Кулько А.Б. Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом: состав и свойства возбудителей, лабораторная диагностика: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 2020. – 49 с.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2008. – 480 с.
7. Cecil J.A., Wenzel R.P. Voriconazole: a broad-spectrum triazole for the treatment of invasive fungal infections // *Expert. Rev. Hematol.* – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 237-254.
8. *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.*

9. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic version 3.1 – CBS: Reus, 2011. – URL: <http://www.clinicalfungi.org/>
10. Malani A.N., Kerr L.E., Kauffman C.A. Voriconazole: how to use this antifungal agent and what to expect // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 5. – P. 786-795.
11. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium infections in immunocompromised patients* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 695-704.
12. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 433-442.
13. Pfaller M.A., Diekema D.J. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012 // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 9. – P. 2846-2856.
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020.

Об авторах

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-70-33

e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-08-76

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

Исакова Александра Ивановна – врач клинической лабораторной диагностики Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: isakovaaleks@gmail.com