

УДК 615.282.03-085

Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России

А.В. Веселов¹, И.Г. Мултых², Г.А. Клясова³, Е.Д. Агапова⁴,
О.И. Кречикова¹, Н.Н. Климко⁵, Н.В. Дмитриева⁶, В.Н. Ильина⁷,
С.М. Розанова⁸, С.Н. Козлов¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

² Городская клиническая больница №2, Краснодар

³ Гематологический научный центр РАМН, Москва

⁴ Областная детская клиническая больница, Иркутск

⁵ НИИ медицинской микологии, Санкт-Петербург

⁶ Онкологический научный центр РАМН, Москва

⁷ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁸ Городской центр лабораторной диагностики, Екатеринбург

В 2003 г. восемь российских лечебных центров в Екатеринбурге, Иркутске, Краснодаре, Новосибирске, Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске приняли участие в исследовании ARTEMIS Disk 2003, целью которого был мониторинг резистентности клинических штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузионного метода. Всего было протестировано 1223 штамма *Candida* spp., выделенных из половых путей (29%), верхних отделов дыхательных путей (20%), нижних отделов желудочно-кишечного тракта (16%), нижних отделов дыхательных путей (13%) и из мочевыводящих путей (9%). Доминирующими видами были: *C. albicans*

(73,7%), *C. glabrata* (5,2%), *C. parapsilosis* (3%) и *C. krusei* (2,8%). *C. albicans*, являясь ведущим возбудителем кандидозов, сохраняет высокую чувствительность к флуконазолу (98,9% чувствительных штаммов). Наименьшая чувствительность к флуконазолу отмечена у *C. krusei* (6% чувствительных штаммов) и *C. glabrata* (61% чувствительных штаммов). Вориконазол был высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы (его МПК₅₀ и МПК₉₀ для большинства штаммов были менее 0,1 и 0,5 мкг/мл соответственно).

Ключевые слова: *Candida* spp., эпидемиология, флуконазол, вориконазол.

Контактный адрес:
Александр Валерьевич Веселов
Эл. почта: veselov@antibiotic.ru

Epidemiology of Candidiasis Causative Agents and Their Susceptibility to Azoles: Results of ARTEMIS Disk Study in Russia

A.V. Veselov¹, I.G. Multih², G.A. Kliasova³, E.D. Agapova⁴, O.I. Kretchikova¹, N.N. Klimko⁵, N.V. Dmitrieva⁶, V.N. Ilyina⁷, S.M. Rozanova⁸, S.N. Kozlov¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

² City hospital №2, Krasnodar

³ Hematology research center, Moscow

⁴ Regional Pediatric Hospital, Irkutsk

⁵ Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg

⁶ Oncology Research Center, Moscow

⁷ Regional Hospital, Novosibirsk

⁸ Diagnostic Center, Ekaterinburg

In 2003 8 research centers in Russia from Ekaterinburg, Irkutsk, Krasnodar, Novosibirsk, Moscow, St. Petersburg and Smolensk took part in ARTEMIS Disk study 2003, the main purpose of which was the monitoring of resistance of the clinically significant yeast isolates to fluconazole and voriconazole using disk-diffusion method.

A total of 1223 strains were tested. The main sources of clinical material were: genital (29%), upper respiratory tract (20%), lower gastrointestinal tract (16%), lower respiratory tract (13%) and urinary tract (9%). The predominant species were: *C. albicans* (73.7%), *C. glabrata*

(5.2%), *C. parapsilosis* (3%) and *C. krusei* (2,8%). *C. albicans* remains leading causative agent of candidiasis and keeps high fluconazole susceptibility level (98.9% of strains susceptible). The lowest activity of fluconazole noted for *C. krusei* (6% of susceptible strains) and *C. glabrata* (61% of susceptible strains). Voriconazole is highly active against all *Candida* spp. including fluconazole-resistant strains (MIC₅₀ and MIC₉₀ for most strains were less then 0.1 and 0.5 mcg/ml, respectively).

Key words: *Candida* spp., epidemiology, susceptibility, fluconazole, voriconazole.

Введение

Системные и поверхностные микозы, вызванные дрожжевыми грибами и, в частности, рода *Candida*, являются наиболее распространенной формой грибковых инфекций. В настоящее время кандидозы имеют тенденцию к постоянному росту, что связано с увеличением популяции иммунокомпрометированных пациентов, частоты использования инвазивных устройств и инородных материалов (катетеры, шунты и т. п.) [1–4]. Поверхностные и инвазивные кандидозы могут быть и у пациентов с нормальным иммунитетом, и у больных с тяжелой комплексной соматической патологией, например, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5].

Флуконазол является препаратом выбора для терапии большинства клинических форм кандидозов, в связи с чем данные по чувствительности к флуконазолу крайне важны при выборе тактики ведения пациента. Основной проблемой является резистентность *C. krusei* и *C. glabrata* [6–8].

При неэффективности терапии перед клиницистом встает вопрос о выборе альтернативного антимикотика и в этой ситуации необходимо располагать данными об активности других препаратов в отношении грибов рода *Candida*, одним из которых

является новый представитель азолов – вориконазол, недавно зарегистрированный в России. Особенностью вориконазола является высокая активность в отношении подавляющего большинства грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы, что было показано в многочисленных исследованиях *in vitro* [9]. Вориконазол также активен в отношении грибов рода *Aspergillus*, включая штаммы, резистентные к амфотерицину В и итраконазолу, грибов рода *Scedosporium* и *Fusarium*, а также некоторых других более редких мицелиальных грибов и дерматофитов. Отмечается возможность использования вориконазола для ступенчатой терапии [9].

До настоящего времени в России отсутствовали данные об эпидемиологии резистентности *Candida* spp., за исключением результатов одноцентровых исследований [10].

В 2003 г. восемь лабораторий лечебных учреждений Екатеринбург, Иркутска, Краснодара, Новосибирска, Москвы, Санкт-Петербурга и Смоленска приняли участие в многоцентровом международном проекте ARTEMIS Disk. Цель исследования – мониторинг резистентности клинически значимых штаммов дрожжевых грибов к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузи-

онного метода (ДДМ). ДДМ является одной из самых доступных, хорошо воспроизводимых методик, хорошо коррелирует с референтными методиками, прежде всего методом разведений [11]. Для унификации процесса считывания и обработки информации использовалась автоматическая система BIOMIC® (Giles Scientific Inc.) [12, 13].

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование ARTEMIS Disk – многоцентровое международное проспективное микробиологическое исследование, целью которого является изучение резистентности клинически значимых штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу с использованием ДДМ.

Характеристика пациентов. В исследовании принимали участие пациенты обоих полов, всех возрастных групп и рас, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении с клиническими признаками поверхностной или системной кандидозной инфекции. В исследование могли включаться пациенты с повторными эпизодами кандидозной инфекции. Обязательные демографические и персональные данные для регистрации пациента в исследовании включали идентификационный лабораторный номер, профиль отделения и тип клинического материала. Все остальные данные не являлись обязательными в рамках протокола и регистрировались по желанию исследователя.

Штаммы. В исследование включались последовательные штаммы дрожжевых грибов, полученные от пациентов с клиническими признаками поверхностной или системной кандидозной инфекции. В исследование не включались культуры, если они не были, по мнению лечащего врача и/или бактериолога, клинически значимыми (колонизация, контаминация), а также штаммы с одинаковым профилем чувствительности, которые были получены от одного пациента в 7-дневный период. Родовая и видовая идентификация штаммов проводилась в каждой лаборатории с использованием методик, принятых в конкретном лечебном учреждении. Рекомендуемый уровень идентификации штаммов состоял из определения рода и вида. При невозможности видовой идентификации штаммы регистрировались только с родовой принадлежностью (*Candida* spp.).

Определение чувствительности. Определение чувствительности собранных штаммов проводилось ДДМ в соответствии с протоколом NCCLS M44-P [14] с использованием агара Мюллера–Хинтон. Дополнительно в агар добавлялись глюкоза из расчета 0,4 г/мл и метиленовый синий из расчета

5 г/мл. Наличие глюкозы в агаре необходимо для стимулирования роста дрожжей, а наличие метиленового синего позволяет более точно идентифицировать (визуально или автоматизированно) границы зон задержки роста.

При приготовлении инокулюма в пробирку со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида вносили 5 или более отдельных колоний грибов диаметром ≥ 1 мм и равномерно распределяли их с последующим доведением плотности инокулюма до 0,5 по МакФарланду. Затем агар выдерживался в течение 10–15 мин для полной абсорбции инокулюма с его поверхности, после чего на поверхность агара с помощью стерильного пинцета наносились диски с азолами. Использовались диски производства компании Becton Dickinson (США), содержащие 25 мкг флуконазола и 1 мкг вориконазола. Инокулированные чашки с дисками инкубировали при температуре 35 °С от 24 до 48 ч. Продолжительность инкубации зависела от скорости и характера роста культуры.

Учет и интерпретация результатов. После инкубации материала проводилось считывание диаметра зон подавления роста грибов с помощью прибора BIOMIC® (рис. 1).

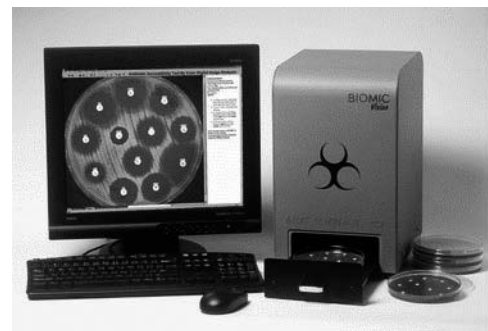


Рис. 1. Прибор BIOMIC® [13].

Основой прибора является цветная камера, которая позволяет в течение секунды получить изображение чашки с последующим автоматическим определением диаметра зоны задержки роста и интерпретацией полученных результатов на основе стандартов NCCLS. Программное обеспечение позволяет вести единую базу данных по всем проведенным исследованиям с последующим составлением эпидемиологических отчетов и статистической обработкой данных в различных режимах, в зависимости от потребностей пользователя [13].

Критериями для определения категории чувствительности штамма являлись стандартные показатели протокола M-44P NCCLS в отношении флуконазола: чувствительный – ≥ 19 мм (соответствует

МПК ≤ 8 мкг/мл), чувствительный-дозозависимый – 15–18 мм (соответствует МПК 16–32 мкг/мл), резистентный – < 14 мм (соответствует МПК ≥ 64 мкг/мл). Интерпретационные критерии для вориконазола на момент проведения исследования отсутствовали, и данные по чувствительности к нему фиксировались исключительно в виде показателей МПК (в мкг/мл) [14].

Контроль качества. Перед постановкой тестов чувствительности осуществлялся контроль качества с частотой не менее 1 раза в неделю с использованием штаммов *C. albicans* ATCC 90028 (диаметр зон задержки роста – 28–39 мм для флуконазола, 31–42 мм – для вориконазола) или *C. parapsilosis* ATCC 22019 (22–33 мм – для флуконазола, 28–37 мм – для вориконазола). В качестве альтернативы возможно было использование штаммов ATCC 750 только для флуконазола (26–37 мм) и ATCC 6258 только для вориконазола (16–25 мм). Чувствительность контрольных штаммов также фиксировалась прибором BIOMIC®. При отсутствии своевременного проведения контроля качества или при получении неверных результатов все полученные в этот период данные регистрировались с пометкой «недостовверные» и в общий анализ не включались.

Обработка и анализ данных проводились компанией Giles Scientific Inc. При статистическом анализе полученных данных использовался программный пакет Crystal Reports (IDEAL Consulting) на основе базы данных Microsoft SQL.

Результаты исследования

Всего в 2003 г. было протестировано 1223 штамма дрожжей, среди которых подавляющее большинство составили грибы рода *Candida* (99,7%). Распределение протестированных штаммов по лечебным центрам представлено на рис. 2.

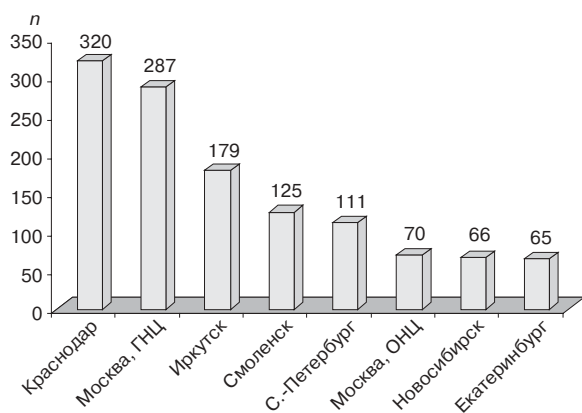


Рис. 2. Распределение протестированных штаммов по лечебным центрам.

Наиболее распространенным видом дрожжей была *C. albicans*, которая составила 73,7% всех протестированных штаммов. Реже выделялись *C. glabrata* (5,2%), *C. parapsilosis* (3%), *C. krusei* (2,8%), *C. tropicalis* (2,2%) и *C. kefyr* (1,4%), штаммы других видов составили менее 1%; у 7,7% штаммов видовая принадлежность была не установлена. Род дрожжей не был идентифицирован у 1,1% изолятов.

Чувствительность к флуконазолу

Большинство штаммов было чувствительно к флуконазолу, за исключением *C. krusei* и *C. glabrata*. Флуконазол был наиболее активен в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. kefyr*. Суммарные данные по чувствительности к флуконазолу представлены в табл. 1.

Наибольшее число резистентных к флуконазолу штаммов было выделено от пациентов, находящихся в терапевтических ОРИТ (2,2%), и от амбулаторных пациентов (1,7%). В качестве клинического материала как источника резистентных штаммов наиболее часто были кровь (7,7%) и материал, отнесенный к категории «другие биологические жидкости» (2,1%). Суммарные данные по резистентным к флуконазолу штаммам *C. albicans* в зависимости от типа клинического материала и профиля отделений приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Показатели чувствительности *C. albicans* к флуконазолу в различных лечебных центрах представлены в табл. 4.

Чувствительность к вориконазолу

Вориконазол продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении всех протестированных штаммов, включая резистентные к флуконазолу виды. Наименьшие значения МПК были продемонстрированы для *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* и *C. albicans*. Наибольшие значения МПК₅₀ и МПК₉₀ были отмечены для *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. inconspicua* и *C. norvegensis*. Однако МПК для всех вышеперечисленных штаммов были значительно ниже таковых у флуконазола. Суммарные данные по показателям МПК вориконазола представлены в табл. 5.

Показатели чувствительности *C. albicans* к вориконазолу в различных лечебных центрах представлены в табл. 6.

Контроль качества в рамках протокола

Во всех лечебных центрах в качестве контрольного штамма использовалась *C. albicans* ATCC 90028. При постановке контроля качества более 90% всех тестов продемонстрировали приемлемые

Таблица 1. Результаты определения чувствительности к флуконазолу

Микроорганизм (n)	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>C. albicans</i> (902)	98,9	0,3	0,8	0,41	2,37
<i>Candida</i> sp. (95)	88,4	1,11	0,5	1,84	78,00
<i>C. glabrata</i> (64)	60,9	18,8	20,3	13,58	>165
<i>C. parapsilosis</i> (37)	91,9	2,7	5,4	0,41	18,49
<i>C. krusei</i> (34)	5,9	17,6	76,5	128,52	>165
<i>C. tropicalis</i> (27)	96,3	–	3,7	0,41	10
<i>C. kefyr</i> (17)	100	–	–	<0,25	1,28
Другие дрожжи (14)	92,9	7,1	–	1,15	23,73
<i>C. guilliermondii</i> (9)	77,8	11,1	11,1	1,84	100,12
<i>C. norvegensis</i> (6)	33,3	50	16,7	38,03	>165
<i>C. lusitanae</i> (5)	100	–	–	0,53	1,12
<i>C. famata</i> (4)	100	–	–	2,11	0,58
<i>C. rugosa</i> (3)	100	–	–	3,9	8,24
<i>C. inconspicua</i> (2)	50	–	50	71,05	128,52
<i>C. zeylanoides</i> (1)	100	–	–	0,32	0,32
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	100	–	–	1,84	1,84
<i>Saccharomyces</i> sp. (1)	100	–	–	1,12	1,12
<i>Trichosporon</i> sp. (1)	100	–	–	1,84	1,84
Всего	92,6	2,3	5,1		

Примечание: Ч – чувствительный, ЧДЗ – чувствительный-дозозависимый, Р – резистентный.

Таблица 2. Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans* из различных клинических источников

Локализация источника выделения штамма	n	Р, %
Верхние дыхательные пути	203	0,5
Гениталии	320	0,9
Другие	27	0
Желчевыводящие пути	2	0
Кожа/мягкие ткани	7	0
Кровь	13	7,7
Мочевыделительная система	48	0
Нижние дыхательные пути	96	0
Нижние отделы ЖКТ	138	0,7
Разные биологические жидкости	47	2,1
Спинномозговая жидкость	1	0
Всего	902	100

Таблица 3. Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans* в различных отделениях

Профиль отделения	n	Р, %
Акушерство/гинекология	251	0
Амбулаторные пациенты	60	1,7
Гематология/онкология	73	0
Другие	30	0
Неонатологические ОРИТ	16	0
Терапевтические ОРИТ	46	2,2
Терапия	341	1,5
Урология	7	0
Хирургические ОРИТ	32	0
Хирургия	46	0
Всего	902	100

в соответствии со значениями NCCLS показатели для флуконазола (рис. 3) и вориконазола (рис. 4).

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время грибы рода *Candida* являются лидирующими возбудителями инвазивных микозов, а также возбудителями большого числа поверхностных форм грибковой инфекции. Кандиды

обуславливают до 10% всех нозокомиальных инфекций и находятся на 3–4 месте среди возбудителей сепсиса [15]. Грибы рода *Candida* составляют до 80% всех нозокомиальных штаммов грибов [16]. Подавляющее большинство случаев грибковых инфекций встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями, однако в последние два десятилетия значительно увеличилось количест-

Таблица 4. Чувствительность *C. albicans* к флуконазолу в различных лечебных центрах

Лечебный центр, город	n	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
Екатеринбург	47	97,9	2,1	–	<0,25	0,37
Иркутск	135	100	–	–	<0,25	1,12
Краснодар	238	99,6	–	0,4	0,87	3,9
Москва, ГНЦ	189	99,5	–	0,5	0,41	1,12
Москва, ОНЦ	30	100	–	–	0,87	2,1
Новосибирск	63	100	–	–	0,32	3,47
Санкт-Петербург	84	91,7	2,4	6,0	1,12	12,08
Смоленск	116	100	–	–	0,47	1,44

Таблица 5. МПК вориконазола (в мкг/мл) в отношении различных видов *Candida*

Микроорганизмы (n)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>C. albicans</i> (902)	0,015	0,065
<i>Candida</i> sp. (95)	0,065	0,284
<i>C. glabrata</i> (64)	0,425	2,653
<i>C. parapsilosis</i> (37)	0,01	0,18
<i>C. krusei</i> (34)	0,196	0,545
<i>C. tropicalis</i> (27)	0,045	0,2
<i>C. kefyr</i> (17)	0,01	0,031
Другие дрожжи (14)	0,035	0,376
<i>C. guilliermondii</i> (9)	0,031	0,236
<i>C. norvegensis</i> (6)	0,095	3,784
<i>C. lusitanae</i> (5)	0,008	0,054
<i>C. famata</i> (4)	0,061	0,094
<i>C. rugosa</i> (3)	0,037	0,078
<i>C. inconspicua</i> (2)	0,232	0,411
<i>C. zeylanoides</i> (1)	0,018	0,018
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	0,021	0,021
<i>Saccharomyces</i> sp. (1)	0,031	0,031
<i>Trichosporon</i> sp. (1)	0,037	0,037

Таблица 6. МПК вориконазола (в мкг/мл) в отношении *C. albicans* в различных лечебных центрах

Лечебный центр, город	n	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Екатеринбург	47	0,008	0,013
Иркутск	135	0,008	0,034
Краснодар	238	0,026	0,113
Москва, ГНЦ	189	0,018	0,037
Москва, ОНЦ	30	0,018	0,037
Новосибирск	63	0,015	0,094
Санкт-Петербург	84	0,026	0,094
Смоленск	116	0,015	0,031

во случаев этих заболеваний у пациентов с тяжелой соматической патологией без иммунологических дефектов. При инвазивных кандидозах

отмечается высокая летальность, доходящая до 70–80% [17].

Определение чувствительности возбудителей особенно важно при тяжелых системных инфекциях у пациентов, находящихся в ОРИТ или получавших ранее азолы [15]. Однако рекомендация определения чувствительности всех выделяемых штаммов грибов рода *Candida* в качестве рутинной процедуры в настоящее время не имеет достаточных оснований, поскольку методика исследования чувствительности грибов является достаточно сложной и труднодоступной, требующей относительно больших материальных затрат [11, 18].

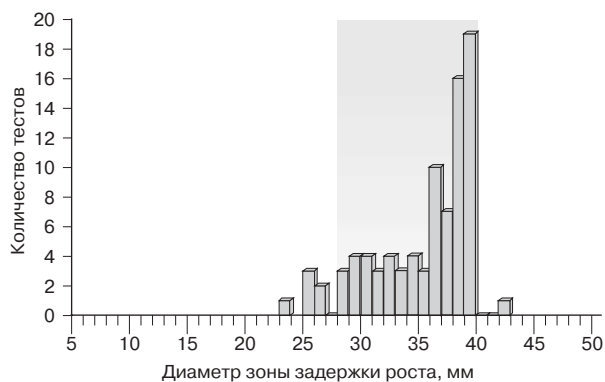


Рис. 3. Результаты проведения контроля качества для флуконазола (*C. albicans* ATCC 90028).

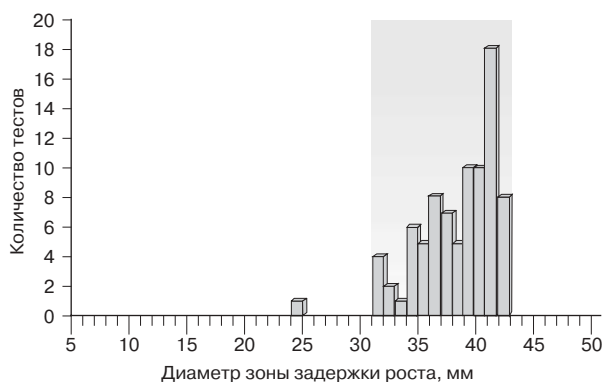


Рис. 4. Результаты проведения контроля качества для вориконазола (*C. albicans* ATCC 90028).

Таблица 7. Суммарные данные по видам и резистентности к флуконазолу штаммов *Candida* spp., протестированных в 2001 и 2003 гг.

Вид <i>Candida</i>	2001 г. (данные по всем странам [21])			2003 г. (данные по России)		
	<i>n</i>	%	Р к флуконазолу, %	<i>n</i>	%	Р к флуконазолу, %
<i>C. albicans</i>	13930	63	1	902	74	0,8
<i>C. glabrata</i>	2379	11	18,3	64	5	20,3
<i>C. tropicalis</i>	1590	7	3,1	27	2	3,7
<i>C. parapsilosis</i>	1418	6,5	4	37	3	5,4
<i>Candida</i> sp.	717	3	9,6	95	8	10,5
<i>C. krusei</i>	533	2,5	70,2	34	3	76,5
<i>C. guilliermondii</i>	163	0,7	11,7	9	0,7	11
<i>C. lusitaniae</i>	121	0,5	6,6	5	0,4	0
<i>C. kefyr</i>	86	0,3	2,3	17	1,5	0
Другие дрожжи	253	1	9,5	14	1	0

Одной из проблем является отсутствие российских рекомендаций по определению чувствительности грибов, в том числе и диско-диффузионным методом. Это относится и к новым Методическим указаниям МЗСР РФ [19]. Данная методика официально разрешена только для определения чувствительности дрожжей к флуконазолу [14] с использованием дисков, содержащих 25 мкг препарата. Однако необходимо отметить, что в России в свободной продаже имеются диски отечественных производителей с другими антимикотиками, в то время как за рубежом они используются исключительно с научно-исследовательскими целями и не являются коммерческим продуктом. Кроме того, количество субстанции флуконазола в дисках, выпускаемых, к примеру, НИЦФ (Санкт-Петербург), составляет 40 мкг [20], что не соответствует принятым стандартам в отношении флуконазола – 25 мкг [14]. Помимо этого отсутствует информация о качестве субстанции для дисков российского производства.

ДДМ является точной и легко воспроизводимой методикой при тестировании дрожжевых грибов [11]. Автоматизация чтения и обработки результатов определения чувствительности позволяет значительно повысить производительность лаборатории и помогает обрабатывать полученные данные при работе как с отдельной культурой, так и при составлении эпидемиологических отчетов, анализе долговременных тенденций и проч. [13].

Настоящее исследование еще раз подтвердило, что среди всех возбудителей дрожжевых форм грибковой инфекции лидирующим возбудителем является *C. albicans*. Несмотря на то что флуконазол уже более 10 лет используется в клинической практике, в России показатели резистентности *C. albicans* к флуконазолу, по нашим данным, остаются на низком уровне. Однако одни из наиболее

часто встречающихся возбудителей после *C. albicans* – *C. glabrata* (5,2%) и *C. krusei* (2,8%) – продемонстрировали наименьшую чувствительность к флуконазолу. Следует отметить, что наибольшее число резистентных к флуконазолу штаммов было получено из крови и других биологических жидкостей (см. табл. 2), т.е. тех материалов, выделение возбудителей из которых, как правило, свидетельствует о тяжелом системном инфекционном процессе. Из-за небольшого количества представителей таких видов, как *C. guilliermondii*, *C. norvegensis*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. rugosa*, *C. inconspicua* и *C. zeylanoides*, сделать окончательные выводы об их чувствительности к флуконазолу и вориконазолу не представляется возможным.

При сравнении данных, полученных в России, с общемировыми показателями, достаточно четко видно, что данные по чувствительности кандид очень близки (табл. 7). При глобальной оценке общемировых результатов исследования ARTEMIS Disk в 2001 г. *C. albicans* также являлась лидирующим возбудителем среди грибов этого рода, однако общий процент ее выделения составил 63 (74% в нашем исследовании), из которых 1% (0,8% в нашем исследовании) штаммов были резистентны к флуконазолу [21]. Следующими по частоте выделения видами были *C. glabrata* (11%), *C. tropicalis* (7%) и *C. parapsilosis* (6,5%) [21]. Однако при анализе профилей отделений с наиболее частым выделением резистентных штаммов на первом месте оказались неонатологические ОРИТ (2,9% всех штаммов), а второе место поделили дерматологические и терапевтические отделения (по 1,2% всех штаммов). Среди видов клинического материала, из которых наиболее часто выделялись резистентные штаммы, лидировали образцы из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (1,8% всех штаммов)

и верхних отделов дыхательных путей (1,5% всех штаммов). Из крови было выделено только 0,5% резистентных к флуконазолу штаммов [21], в то время как, по данным нашего исследования, это количество составило 7,7% (см. табл. 2).

Вориконазол показал высокую активность *in vitro* в отношении всех видов грибов рода *Candida*, включая штаммы со сниженной чувствительностью к флуконазолу, хотя в отношении последних показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ вориконазола были несколько выше значений для других видов грибов этого рода. Это касается прежде всего *C. krusei* и *C. glabrata* (см. табл. 5).

К настоящему времени имеется достаточное количество многоцентровых клинических исследований, в которых показана эффективность вориконазола [22–26]. В России вориконазол был зарегистрирован в 2004 г. под торговым названием Вифенд® по следующим показаниям: инвазивный аспергиллез; тяжелые инвазивные формы кандидозов (включая вызванные *C. krusei*), резистентные к флуконазолу; кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, у пациентов с иммунодефицитом; тяжелые инфекции, вызванные *Fusarium* spp. и *Scedosporium* spp.; тяжелые грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим антимикотикам; профилактика «прорывных»

грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска [27].

Заключение

Полученные данные об активности флуконазола *in vitro* позволяют продолжить его использование в качестве средства выбора для терапии большинства форм кандидозной инфекции. Вориконазол является перспективным препаратом в терапии рефрактерных кандидозов, в первую очередь вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, а также при клинической неэффективности флуконазола или других антимикотиков.

Учитывая распространенность кандидозов и связанную с ними высокую летальность, проведение многоцентровых отечественных исследований имеет важное значение в планировании эмпирической терапии микозов.

Благодарность

Мы благодарим за проделанную работу всех участников проекта ARTEMIS Disk 2003 в России, а также выражаем искреннюю признательность компании Пфайзер за спонсорскую поддержку исследования. Отдельно благодарим компанию Giles Scientific (Давид Гиббс, Ванс Ньювелл) за техническое обеспечение исследования и помощь в проведении статистического анализа.

Литература

1. Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A., et al. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:121-9.
2. Macphail G.L.P., Taylor G.D., Buchanan-Chell M., et al. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002; 45:141-5.
3. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O., et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122-8.
4. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A., et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-5.
5. Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R., et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30.
6. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
7. Baran J. Jr., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:137-9.
8. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P., et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3149-54.
9. Pearson M., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37:420-32.
10. Клишко Н.Н., Богомоллова Т.С., Колб З.К. и соавт. Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2002; 4:15-21.
11. Bary A.L., Brown D. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2154-7.
12. Meis J., Petrou M., Bille J., et al. A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:215-23.
13. Data available from www.biomic.com.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; proposed guideline M44-P. NCCLS, Wayne, Penn, 2003.
15. Leleu G., Aegerter P., Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-75.

16. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A., et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-5.
17. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
18. Rex J.H., Pfaller M.A., Walsh T.J., et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643-58.
19. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 6:306-59.
20. Data available from www.agat.ru/2instrm.htm.
21. Hazen K.C., Baron E., Colombo A.L., et al. Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5623-32.
22. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M., Kullberg B.J., Rex J.H. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
23. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericine B for primary treatment of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
24. Lazarus H.M., Blumer J.L., Yanovich S., et al. Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:395-402.
25. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericine B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
26. Ally R., Schurmann D., Kreisel W., et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447-54.
27. Data available from www.vfend.com.