

УДК 615.282.07

***In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России**

А.В. Веселов¹, Н.Н. Клишко², О.И. Кречикова¹, Г.А. Клясова³, Е.Д. Агапова⁴, И.Г. Мултых⁵, С.М. Розанова⁶, Л.Е. Крайнова⁷, Н.В. Дмитриева⁸, Р.С. Козлов¹

¹НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

²НИИ медицинской микологии, Санкт-Петербург, Россия

³Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

⁴Областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия

⁵Городская клиническая больница №2, Краснодар, Россия

⁶Городской центр лабораторной диагностики, Екатеринбург, Россия

⁷Областная клиническая больница, Новосибирск, Россия

⁸Онкологический научный центр РАМН, Москва, Россия

Цель. С 2003 по 2008 гг. восемь российских центров приняли участие в международном исследовании ARTEMIS Disk, целью которого был мониторинг эпидемиологии возбудителей кандидоза и резистентности выделенных клинических штаммов грибов рода *Candida* и других дрожжей к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузионного метода.

Результаты. Всего за 5 лет было протестировано 10 652 штамма. Основными источниками клинического материала были: гениталии (36,6%), верхние отделы дыхательных путей (20,3%), нижние отделы дыхательных путей (12,0%), нижние отделы желудочно-кишечного тракта (10,8%) и мочевыводящие пути (7,6%). Доминирующими видами были: *Candida albicans* (76,1%), *C. glabrata* (5,3%), *Candida* spp. (3,8%), *C. krusei* (3,4%) и *C. parapsilosis* (3,1%). Штаммы *C. albicans* были высокочувствительны как к флуконазолу (95,9%), так и к вориконазолу (96,0%). Наименьшая активность флуконазола отмечена для *C. krusei* (9,0% чувствительных

штаммов) и *C. glabrata* (59,3% чувствительных штаммов). Вориконазол был высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida* при наименьшей активности в отношении *C. glabrata* (чувствительны 74,2% штаммов). Среди флуконазолорезистентных штаммов наибольшая активность вориконазола была отмечена в отношении *C. krusei* (84,4% чувствительных штаммов) и *C. parapsilosis* (78,6% чувствительных штаммов).

Выводы. Флуконазол сохраняет активность в отношении практически всех видов грибов рода *Candida*, за исключением *C. krusei* и *C. glabrata*. Вориконазол высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, при наименьшей активности в отношении *C. glabrata*, при этом включая большинство резистентных к флуконазолу штаммов.

Ключевые слова: *Candida* spp., флуконазол, вориконазол, чувствительность, диско-диффузионный метод.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 45 06 02

Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

In Vitro Activity of Fluconazole and Voriconazole Against More Than 10000 Yeast Strains: Results of 5-years Prospective ARTEMIS Disk Study in Russia

A.V. Veselov¹, N.N. Klimko², O.I. Kretchikova¹, G.A. Kliasova³, E.D. Agapova⁴, I.G. Multih⁵, S.M. Rozanova⁶, L.E. Krainova⁷, N.V. Dmitrieva⁸, R.S. Kozlov¹

¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

²Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

³Hematology Research Center, Moscow, Russia

⁴Regional Pediatric Hospital, Irkutsk, Russia

⁵City hospital №2, Krasnodar, Russia

⁶Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

⁷Regional Hospital, Novosibirsk, Russia

⁸Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Purpose of the study. From 2003 till 2008 eight research centers in Russia from Ekaterinburg, Irkutsk, Krasnodar, Novosibirsk, Moscow, St. Petersburg and Smolensk took part in ARTEMIS Disk study, the main purpose of which was the monitoring of epidemiology of candidiasis causative agents and resistance of the clinically significant

Results. A total of 10,652 strains were tested during the period of 5 years. The main sources of clinical material were: genital (36.6%), upper respiratory tract (20.3%), lower respiratory tract (12.0%), lower gastrointestinal tract (10.8%), and urinary tract (7.6%). The predominant species were: *C. albicans* (76.1%), *C. glabrata* (5.3%), *Candida* spp. (3.8%), *C. krusei* (3.4%) and *C. parapsilosis* (3.1%). *C. albicans* shows high *in vitro* susceptibility both to fluconazole (95.9% of susceptible strains) and voricon-

azole (96.0% of susceptible strains). The lowest activity of fluconazole noted for *C. krusei* (9.5% of susceptible strains) and *C. glabrata* (59.3% of susceptible strains). Voriconazole was highly active against all *Candida* species with the least activity against *C. glabrata* (74.2% of susceptible strains). Among fluconazole-resistant strains the highest activity of voriconazole was noted against *C. krusei* (84.4% of susceptible strains) and *C. parapsilosis* (78.6% of susceptible strains).

Conclusions. Fluconazole retains activity against all *Candida* species except *C. krusei* и *C. glabrata*. Voriconazole is highly activity against all *Candida* species, except *C. glabrata*, but including the majority of fluconazole-resistant strains.

Key words: *Candida* spp., candidiasis, fluconazole, voriconazole, susceptibility, disk-diffusion method.

Введение

Несмотря на то, что с каждым годом спектр потенциальных возбудителей инвазивных микозов постоянно расширяется, грибы рода *Candida* продолжают оставаться во всем мире лидирующими возбудителями как поверхностных, так и инвазивных грибковых инфекций. Помимо грибов рода *Candida* другие возбудители дрожжевых оппортунистических инфекций, в частности *Cryptococcus neoformans*, также могут вызывать тяжелые инфекции, но для их развития требуются специфические факторы риска, в частности ВИЧ-инфекция [1–4].

Более 20 различных видов грибов рода *Candida* могут выступать в качестве этиологических агентов инвазивного кандидоза у человека. Несмотря на то что более 90% инвазивных кандидозов связаны с пятью основными видами – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. Krusei*, перечень возможных возбудителей продолжает расти по мере накопления опыта лабораториями в идентификации возбудителей, что безусловно важно для оптимизации терапии кандидозных инфекций [5, 6].

Более того, широкий спектр дрожжевых и дрожжеподобных возбудителей оппортунистических микозов и их вариабельная чувствительность как к уже существующим, так и новым представителям антимикотиков, еще более подчеркивают необходимость быстрой идентификации патогена, выделенного из клинического материала [7, 8]. К настоящему времени проведен целый ряд исследований по изучению эпидемиологии возбудителей поверхностных и инвазивных микозов и определению их чувствительности, однако наиболее крупным в отношении дрожжевых и дрожжеподобных грибов является исследование ARTEMIS Disk, которое было не только наиболее масштабным по количеству протестированных штаммов, но и по своим срокам (с 1997 года по н.в.) и числу вовлеченных в него исследовательских центров по всему миру (134 центра в 40 странах) [9–11]. Россия принимает участие в данном проекте начиная с 2003 г. и представлена 8 лабораториями из городов Екатеринбург, Иркутск, Краснодар, Новосибирск, Москва, Санкт-Петербург и Смоленск.

Цель исследования – мониторинг эпидемиологии возбудителей кандидоза и резистентности

выделенных клинических штаммов дрожжевых грибов к флуконазолу и вориконазолу с использованием *диско-диффузионного метода* (ДДМ) с последующим применением для анализа, обработки и хранения данных полуавтоматической системы BIOMIC® (Giles Scientific Inc., USA).

В настоящее время ДДМ является одной из самых доступных и хорошо воспроизводимых методик для определения чувствительности дрожжевых грибов, который хорошо коррелирует с референтными методами, в том числе с методом разведений. Для ДДМ имеются официальные критерии интерпретации в отношении чувствительности к флуконазолу и вориконазолу, которые позволяют четко разделить штаммы на категории «чувствительный», «чувствительный, дозозависимый» и «резистентный». Для унификации процесса считывания и обработки информации в данном исследовании, как уже упоминалось, применялась полуавтоматическая система BIOMIC® [12–14].

Материал и методы

Общая структура исследования, а также методики, использованные в нем, неоднократно излагались как в зарубежных, так и отечественных работах [11, 15].

Исследование ARTEMIS Disk является многоцентровым международным проспективным микробиологическим исследованием, цель которого – изучение эпидемиологии возбудителей кандидоза и других дрожжевых инфекций и определение чувствительности выделенных штаммов грибов рода *Candida* и других дрожжей к флуконазолу и вориконазолу с использованием ДДМ.

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, от которых были получены последовательные штаммы дрожжевых грибов. В исследование не включались культуры, если они были клинически незначимыми (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 локально в каждой лаборатории с использованием методик, принятых в конкретном лечебном учреждении.

Определение чувствительности штаммов проводилось ДДМ в соответствии с протоколом NCCLS M44-P [12]. Использовался агар Мюллера–Хинтон с добавлением глюкозы (0,4 г/мл) и метиленового синего (5 г/мл) и диски производства ком-

пании Becton Dickinson (Sparks, Md.), содержащие 25 мкг флуконазола и 1 мкг вориконазола. Инокулированные чашки с дисками инкубировались при температуре 35°C от 24 до 48 ч. После инкубации материала проводилось считывание диаметра зон подавления роста с помощью прибора BIOMIC® [14].

Согласно протоколу M-44P NCCLS критериями для определения категории чувствительности к флуконазолу были: чувствительный – при диаметре зон подавления роста ≥ 19 мм (МПК ≤ 8 мг/л), чувствительный-дозозависимый – при 15–18 мм (МПК 16–32 мг/л) и резистентный – при ≤ 14 мм (МПК ≥ 64 мг/л). Интерпретационными критериями для вориконазола были: чувствительный ≥ 17 мм (МПК ≤ 1 мг/л), чувствительный-дозозависимый 14–16 мм (МПК 2 мг/л), резистентный ≤ 13 мм (МПК ≥ 4 мг/л) [12, 13].

Перед постановкой тестов чувствительности, но не реже 1 раза в неделю, осуществлялся контроль качества с использованием штаммов *C. albicans* ATCC 90028 (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).

Обработка и статистический анализ данных осуществлялся компанией Giles Scientific Inc. с использованием программного пакета Crystal Reports (IDEAL Consulting).

Результаты исследования

Распределение штаммов по видам

Всего за период с 2003 по 2008 гг. было протестировано 10 652 штамма. Подавляющее большинство составили грибы рода *Candida* (98,9%). Распределение количества протестированных штаммов по центрам представлено на рис. 1.

Наиболее часто выделяемым видом был *C. albicans*, который составил 76,1% от всех протестированных штаммов. Реже выделялись *C. glabrata* (5,3%), *C. krusei* (3,4%), *C. parapsilosis* (3,1%), *C. tropicalis* (1,8%) и *C. kefyr* (1,5%). Количество штаммов других видов составило менее 1%. Видовая принадлежность не была установлена у 3,8%, а родовая – у 0,8% изолятов.

Чувствительность к флуконазолу

Большинство видов продемонстрировали высокие показатели чувствительности к флуконазолу, за исключением *C. krusei* и *C. glabrata*. Флуконазол был наиболее активен ($>90\%$ чувствительных штаммов) в отношении *C. albicans*, *C. kefyr* и *C. lusitaniae*.

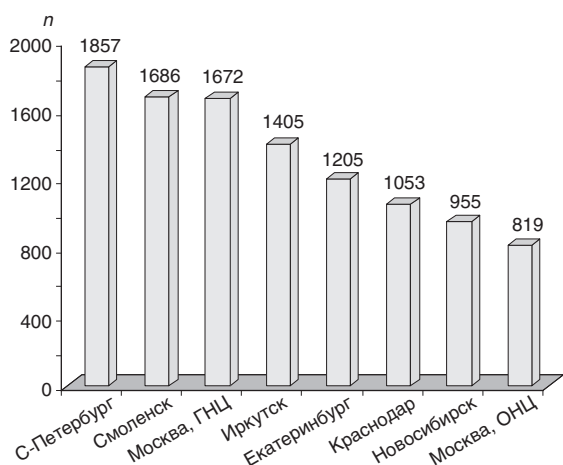


Рис. 1. Распределение числа протестированных штаммов, вошедших в анализ, по центрам в 2003–2008 гг.

Суммарные данные по чувствительности к флуконазолу представлены в табл. 1.

Наибольшее число резистентных к флуконазолу штаммов было выделено от пациентов, находящихся в хирургических отделениях (22,9%), ОРИТ хирургического профиля (20,7%) и отделениях гематологии/онкологии (18,7%). Следует отметить относительно высокую чувствительность к флуконазолу штаммов, полученных от пациентов ОРИТ неонатального (97,5%) и терапевтического профиля (90,1%).

Среди клинического материала как источника резистентных штаммов доминировали желчные пути (23,1%) и нижние отделы дыхательных путей (19,8%). Однако следует отметить, что количество штаммов, полученных из желчных путей, составило всего 13 изолятов. Суммарные данные по показателям

чувствительности штаммов к флуконазолу в зависимости от типа клинического материала и профиля отделений приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Показатели чувствительности выделенных штаммов к флуконазолу в различных центрах представлены в табл. 4.

Чувствительность к вориконазолу

Вориконазол был высокоактивен *in vitro* в отношении практически всех протестированных штаммов, за исключением *C. glabrata* (74,2% чувствительных штаммов). Среди штаммов, резистентных к флуконазолу, наибольшая активность вориконазола была отмечена для *C. krusei* (84,4% чувствительных штаммов) и *C. parapsilosis* (78,6% чувствительных штаммов). В целом показатели МПК для всех протестированных штаммов были значительно ниже значений, полученных при тестировании флуконазола в отношении соответствующих видов. Суммарные данные по чувствительности к вориконазолу представлены в табл. 5 и 6.

Наибольшее число резистентных к вориконазолу штаммов было выделено от пациентов, находящихся в хирургических отделениях (17,5%) и ОРИТ хирургического профиля (15,5%). В отделениях гематологии/онкологии и урологических отделениях процент резистентных штаммов составил 10,8 и 10,3 соответственно.

При оценке клинического материала наибольшее число резистентных штаммов было отмечено среди изолятов из желчных путей (15,4%), хотя, как уже было отмечено, общее количество протестированных штаммов составило всего 13 изолятов. Суммарные данные по показателям чувствительности штаммов к вориконазолу в зависимости от

Таблица 1. Чувствительность выделенных штаммов к флуконазолу (в мкг/мл)

Микроорганизмы (n)	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>C. albicans</i> (8165)	95,9	0,3	3,8	0,53	5,00
<i>C. glabrata</i> (562)	60,7	15,7	23,7	13,58	>165
<i>Candida</i> spp. (410)	83,7	5,4	11,0	2,37	78,00
<i>C. krusei</i> (365)	9,0	15,9	75,1	128,52	>165
<i>C. parapsilosis</i> (333)	87,4	3,9	8,7	0,87	47,34
<i>C. tropicalis</i> (191)	82,2	3,1	14,7	1,44	>165
<i>C. kefyr</i> (158)	95,6	1,3	3,2	<0,25	4,45
<i>C. guilliermondii</i> (87)	79,3	12,6	8,0	10,58	54,05
<i>C. famata</i> (57)	80,7	3,5	15,8	1,12	>165
<i>C. lusitaniae</i> (43)	97,7	0	2,3	0,53	15,51
<i>C. inconspicua</i> (40)	25,0	17,5	57,5	78,00	>165
<i>C. norvegensis</i> (40)	52,5	37,5	10,0	22,38	80,44

Примечание. Ч – чувствительные, ЧДЗ – чувствительные–дозозависимые, Р – резистентные штаммы

Таблица 2. Показатели чувствительности к флуконазолу штаммов в зависимости от профиля отделения

Профиль отделения	Всего	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %
Акушерство/гинекология	903	97,6	0,5	1,9
Амбулаторные пациенты	943	95,6	1,0	3,5
Гематология/онкология	958	78,7	2,6	18,7
Другие	1302	95,4	2,0	2,6
Неонатологические ОРИТ	239	97,5	0,8	1,7
Терапевтические ОРИТ	554	90,1	3,2	6,7
Общепедиатрический профиль	4017	90,6	3,0	6,4
Урология	97	85,6	1,0	13,4
Хирургические ОРИТ	1003	76,2	3,0	20,7
Хирургия	636	73,5	3,6	22,9

Таблица 3. Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов в зависимости от вида клинического материала

Вид клинического материала	Всего	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %
Верхние дыхательные пути	2167	90,5	2,4	7,1
Гениталии	3890	96,8	1,2	2,0
Другие	518	79,1	3,8	17,2
Желчные пути	13	76,9	0	23,1
Кожа/мягкие ткани	220	81,7	2,7	15,6
Кровь	335	78,3	5,6	16,0
Мочевыделительная система	816	80,2	4,8	15,0
Нижние дыхательные пути	1284	77,4	2,9	19,8
Нижние отделы ЖКТ	1145	87,9	2,6	9,5
Разные биологические жидкости	227	84,1	3,1	12,8
Спинальная жидкость	37	83,8	10,8	5,4

Таблица 4. Показатели чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу (в мкг/мл) в зависимости от лечебного центра

Центр	n	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Екатеринбург	1205	91,4	2,3	6,3	0,32	13,58
Иркутск	1405	91,5	1,3	7,2	0,41	10,58
Краснодар	1053	97,4	0,6	2,0	0,87	5,00
Москва, ГНЦ	1672	89,8	4,2	6,0	0,53	28,73
Москва, ОНЦ	819	61,8	4,2	34	1,44	>165
Новосибирск	955	94,4	1,4	4,2	0,32	8,24
Санкт-Петербург	1857	88,4	4,3	7,4	3,90	36,88
Смоленск	1686	98,2	0,5	1,3	0,41	1,44

клинического материала и профиля отделений приведены в табл. 7 и 8 соответственно.

Показатели чувствительности выделенных штаммов к вориконазолу в зависимости от центра представлены в табл. 9.

Контроль качества в рамках протокола

Во всех центрах в качестве контрольного штамма использовалась *C. albicans* ATCC 90028. При

постановке контроля качества более 95% всех тестов продемонстрировали приемлемые в соответствии с критериями CLSI значения, как в отношении флуконазола (рис. 2), так и в отношении вориконазола (рис. 3).

Обсуждение и заключение

В одном из последних отчетов по исследованию ARTEMIS DISK Global Surveillance Program

Таблица 5. Чувствительность выделенных штаммов к вориконазолу (в мкг/мл)

Микроорганизмы (n)	Ч, %	ЧДЗ, %	P, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>C. albicans</i> (8165)	96,0	0,2	3,7	0,02	0,15
<i>C. glabrata</i> (562)	74,2	8,7	17,1	0,42	4,62
<i>Candida</i> spp. (410)	92,6	3,0	4,4	0,08	0,76
<i>C. krusei</i> (365)	87,7	6,8	5,5	0,27	1,16
<i>C. parapsilosis</i> (333)	97,3	1,2	1,5	0,02	0,51
<i>C. tropicalis</i> (191)	85,3	1,6	13,1	0,06	6,18
<i>C. kefir</i> (158)	97,5	0	2,5	0,01	0,11
<i>C. guilliermondii</i> (87)	93,0	4,7	2,3	0,11	0,69
<i>C. famata</i> (57)	89,5	1,8	8,8	0,03	2,50
<i>C. lusitaniae</i> (43)	97,7	0	2,3	0,01	0,28
<i>C. inconspicua</i> (40)	95,0	2,5	2,5	0,13	0,62
<i>C. norvegensis</i> (40)	92,5	5,0	2,5	0,07	0,85

Таблица 6. Чувствительность к вориконазолу (в мкг/мл) флуконазолорезистентных штаммов

Микроорганизмы (n)	Ч, %	ЧДЗ, %	P, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>C. albicans</i> (313)	6,1	2,6	91,4	7,44	7,44
<i>C. glabrata</i> (132)	15,2	18,2	66,7	2,86	>8,0
<i>Candida</i> spp. (45)	57,8	11,1	31,1	0,76	>8,0
<i>C. krusei</i> (275)	84,4	9,1	6,5	0,41	1,29
<i>C. parapsilosis</i> (28)	78,6	7,1	14,3	0,62	5,04
<i>C. tropicalis</i> (27)	11,1	3,7	85,2	7,44	>8,0
<i>C. inconspicua</i> (23)	91,3	4,3	4,3	0,22	1,09

Таблица 7. Показатели чувствительности к вориконазолу (в мкг/мл) штаммов *Candida* spp. в зависимости от профиля отделения

Профиль отделения	Всего	Ч, %	ЧДЗ, %	P, %
Акушерство/гинекология	903	98,9	0,4	0,7
Амбулаторные пациенты	943	98,6	0,6	0,7
Гематология/онкология	958	87,9	1,4	10,8
Другие	1302	98,2	0,5	1,2
Неонатологические ОРИТ	239	98,7	0,4	0,8
Терапевтические ОРИТ	554	96,6	1,3	2,2
Общепедиатрический профиль	4017	96,0	1,5	2,4
Урология	97	89,7	0	10,3
Хирургические ОРИТ	1003	82,9	1,7	15,5
Хирургия	636	81,1	1,4	17,5

были представлены общемировые данные по эпидемиологии и чувствительности более чем 200 000 штаммов дрожжей к флуконазолу и вориконазолу. За счет такого большого объема протестированных штаммов стало возможным оценить долговременные тенденции в отношении показателей резистентности к антибиотикам и оценить их зависимость от региона, типа клинического материала и профиля отделений [16]. Принимая во внима-

ние широкое применение препаратов азолового ряда, как с профилактической, так и с терапевтической целью, включая эмпирическую терапию, важно знать активность применяемых системно препаратов, таких как флуконазол и вориконазол, в отношении данных микроорганизмов [6, 7, 17]. Реже встречающиеся виды грибов рода *Candida* обладают более низкой чувствительностью к флуконазолу, а в некоторых ситуациях и к вориконазолу, что явля-

Таблица 8. Показатели чувствительности к вориконазолу (в мкг/мл) штаммов *Candida* spp. в зависимости от клинического материала

Вид клинического материала	Всего	Ч, %	ЧДХ, %	Р, %
Верхние дыхательные пути	2167	95,8	0,8	3,4
Гениталии	3890	98,9	0,5	0,7
Другие	518	85,5	2,5	12,0
Желчные пути	13	76,9	7,7	15,4
Кожа/мягкие ткани	220	86,8	2,3	10,9
Кровь	335	86,9	3,6	9,6
Мочевыделительная система	816	87,3	2,6	10,2
Нижние дыхательные пути	1284	84,6	2,2	13,2
Нижние отделы ЖКТ	1145	96,6	0,7	2,7
Разные биологические жидкости	227	93,0	0,4	6,6
Спинальная жидкость	37	94,6	2,7	2,7

Таблица 9. Чувствительность к вориконазолу (в мкг/мл) в зависимости от лечебного центра

Центр	n	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Екатеринбург	1205	94,0	1,2	4,7	0,02	0,27
Иркутск	1405	97,2	1,1	1,7	0,02	0,15
Краснодар	1053	99,0	0,7	0,4	0,03	0,15
Москва, ГНЦ	1672	97,7	0,5	1,7	0,02	0,31
Москва, ОНЦ	819	57,6	1,5	40,9	0,33	7,44
Новосибирск	955	97,9	1,0	1,0	0,02	0,22
Санкт-Петербург	1857	93,8	3,0	3,2	0,10	0,62
Смоленск	1686	99,8	0,1	0,1	0,02	0,05

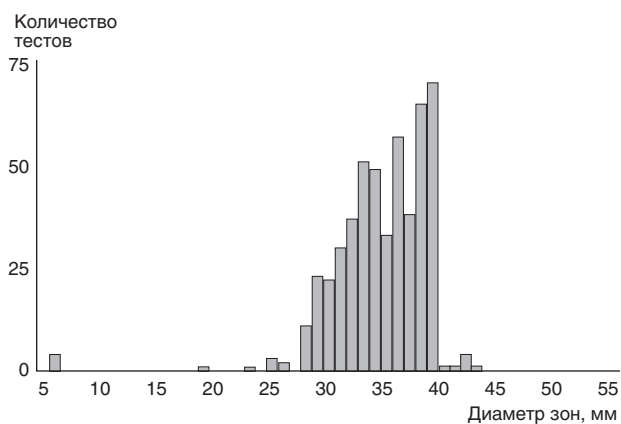


Рис. 2. Результаты контроля качества для флуконазола, 2003–2007 гг. (*C. albicans* ATCC 90028)

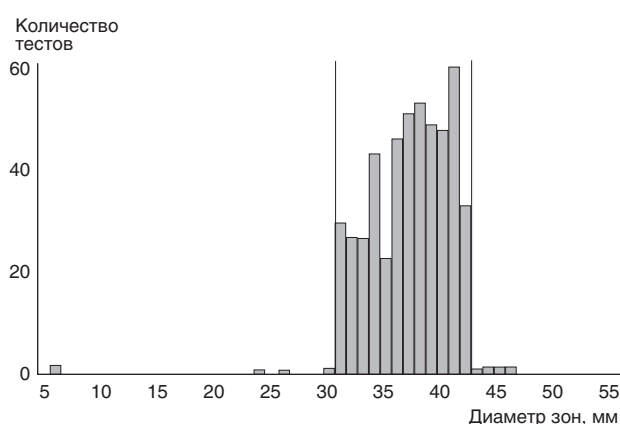


Рис. 3. Результаты контроля качества для вориконазола, 2003–2007 гг. (*C. albicans* ATCC 90028)

ется клинически важным, так как данные патогены могут вызывать заболевания у иммунокомпрометированных пациентов, которые уже получали до этого азолы, например с профилактической целью. В этой связи также является необходимым оценить профиль чувствительности среди видов грибов рода

Candida, которые могут быть ответственны за развитие «прорывных» инфекций. Появление инфекций, обусловленных такими видами, как *C. krusei*, *C. inconspicua* и *C. norvegensis*, может отмечаться на фоне терапии флуконазолом, что связано с их природной резистентностью к флуконазолу при сохра-

нении высокой чувствительности к вориконазолу. К сожалению, большинство других видов грибов рода *Candida*, которые также обладают сниженной чувствительностью к флуконазолу, могут быть менее чувствительны и к вориконазолу, что может оказать влияние на клиническую эффективность терапии данным препаратом [18–20].

В целом данные исследования ARTEMIS Disk являются основой для оценки перспектив антимикотической терапии. В настоящее время активность флуконазола и вориконазола представляется вполне адекватной в отношении большинства наиболее часто встречающихся видов грибов рода *Candida*. Слабым местом обоих препаратов является недостаточная и иногда непредсказуемая активность в отношении реже встречающихся видов грибов этого рода [3]. Хотя любой из данных возбудителей в реальной клинической практике может никогда не вызвать развитие инфекции, говоря обо всех *non-albicans* видах *Candida* существует реальная проблема, особенно среди пациентов с предшествующей терапией азолами в анамнезе. Однако в настоящее время вориконазол показывает достаточно высокую активность в отношении большинства из них.

Хотелось бы отметить, что вся потенциальная значимость исследований такого рода теряется по мере роста числа штаммов в рамках проекта, которые не имеют видовой идентификации. Для грибов рода *Candida* это важно, как ни для каких других представителей грибковых патогенов. Это, безусловно, требует дальнейшего улучшения методик определения видовой принадлежности грибов и совершенствования лабораторных навыков в целом.

Хотя в настоящее время методики определения чувствительности к флуконазолу и вориконазо-

лу становятся все более доступными [21–23], в большинстве ситуаций проведение видовой идентификации вместе с локальными данными по чувствительности возбудителей, как например, в рамках исследования ARTEMIS Disk, является достаточным для выбора начальной противогрибковой терапии. Целенаправленное определение чувствительности может быть необходимым для оптимизации терапии при недостаточном клиническом ответе [6, 24]. В настоящее время ДДМ является точной и легко воспроизводимой методикой при тестировании дрожжевых грибов, а автоматизация обработки полученных результатов позволяет значительно повысить производительность лаборатории, как при работе с отдельной культурой, так и при создании крупных эпидемиологических отчетов и пр. [14]. Однако рекомендация в качестве рутинной процедуры определения чувствительности всех выделяемых клинических штаммов грибов рода *Candida* в настоящее время не имеет достаточных оснований. Это связано не только с тем, что определение чувствительности грибов является относительно затратной методикой, особенно при использовании референтных методов, но и с достаточно прогнозируемым уровнем чувствительности штаммов к существующим препаратам [25].

При сравнении данных, полученных за 5-летний период в нашей стране, и общемировых показателей (табл. 10) мы видим, что *C. albicans* является безусловным лидером среди выделенных штаммов, однако видны определенные различия в частоте встречаемости различных видов грибов рода *Candida*, а профиль чувствительности как к флуконазолу, так и вориконазолу в целом не имеет принципиальных различий между Российскими и общемировыми показателями.

Таблица 10. Сравнительные данные по чувствительности грибов рода *Candida* к флуконазолу (ФЛУ) и вориконазолу (ВОРИ) в России и в мире

Вид <i>Candida</i>	Россия (2003–2007 гг.)			Общемировые данные (1997–2005 гг.) [16]		
	<i>n</i>	%Ч к ФЛУ	%Ч к ВОРИ	<i>n</i>	%Ч к ФЛУ	%Ч к ВОРИ
<i>C. albicans</i>	8165	95,9	96,0	89750	97,9	98,4
<i>C. glabrata</i>	562	60,7	74,2	16152	68,9	82,2
<i>C. krusei</i>	365	9,0	87,7	3518	9,2	82,9
<i>C. parapsilosis</i>	333	87,4	97,3	9371	93,3	96,8
<i>C. tropicalis</i>	191	82,2	85,3	10647	90,4	88,5
<i>C. kefyr</i>	158	95,6	97,5	698	95,6	98,3
<i>C. guilliermondii</i>	87	79,3	93,0	1088	73,9	91,3
<i>C. famata</i>	57	80,7	89,5	462	80,1	89,5
<i>C. lusitaniae</i>	43	97,7	97,7	835	92,6	96,6
<i>Candida</i> spp.	410	83,7	92,6	7367	86,8	92,9

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что флуконазол и вориконазол сохраняют высокую активность в отношении основного возбудителя – *C. albicans*. Согласно полученным данным, штаммы *C. glabrata* характеризуются наименьшей чувствительностью к обоим препаратам, однако применение вориконазола при инфекциях, обусловленных *C. glabrata*, вполне оправданно. Следует отметить, что вориконазол является высокоактивным препаратом в отношении такого проблематичного возбудителя как *C. krusei*. Дальнейший мониторинг, как спектра возбудителей кандидозов, так и чувствительности выделенных штаммов к противогрибковым препаратам, в частности к азолам,

позволит максимально оптимизировать терапию инфекций, обусловленных грибами рода *Candida*. В этом плане дизайн и методология исследования ARTEMIS Disk могут являться эталоном для создания подобных проектов в будущем.

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

Литература

- Alexander B.D., Pfaller M.A. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S15-S27.
- Fridkin S.K. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1455-60.
- Pfaller M.A., Diekema D.J. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concerns for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419-31.
- Walsh T.J., Groll A., Hiemenz J., et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl. 1):48-66.
- Pfaller M.A., Diekema D.J. The epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.
- Spellberg B.J., Filler S.G., Edwards J.E. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:244-51.
- Spanakis E.K., Aperis G., Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1060-8.
- Walsh T.J., Groll A., Hiemenz J., et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl. 1):48-66.
- Meis J., Petrou M., Bille J., and the Global Antifungal Surveillance Group. A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:215-23.
- Hazen K.C., Baron E.J., Colombo A.L., and the Global Antifungal Surveillance Group. 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.
- Pfaller M.A., Diekema D.J., Rinaldi M., and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5848-59.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: approved guidance M44-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- CLSI. 2005. Minutes of the CLSI Antifungal Subcommittee Meeting, 2005. CLSI, Wayne, Pa.
- Data available from www.biomic.com.
- Веселов А.В., Страчунский Л.С., Мултых И.Г. и соавт. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:25-33.
- Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1735-45.
- Chen A., Sobel J. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10:21-33.
- Magill S.S., Shields C., Sears C., et al. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44:529-35.
- Panackal A.A., Gribskov J.L., Staab J.F., et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1740-3.
- Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. for the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
- Pfaller M.A., Jones R.N. for the Microbiology Resource Committee of the College of American Pathologists. Performance accuracy of antibacterial and antifungal susceptibility test methods: report from the College of American Pathologists (CAP) Microbiology Surveys Program (2001–2003). *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:767-78.

22. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of *Candida* spp. tested by Clinical and Laboratory Standards Institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2007; 45:70-5.
23. Pfaller M.A., Diekema D.J., Procop G.W., Rinaldi M.G. Multicenter comparison of the VITEK 2 yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007; 45:796-802.
24. Rex J.H., Pfaller M.A. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002; 35:982-9.
25. 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.