

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *CANDIDA* spp. К АМФОТЕРИЦИНУ В У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Resistance *Candida* spp. for amphotericin B in cancer patients

N.S. Bagirova, N.V. Dmitrieva

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

Резюме

Нами было протестировано 253 штамма (13 видов) *Candida* spp. Определение МИК амфотерицина В выполняли 2 методами: эпсилометрическим методом (Е-тест, Etest®, BioMerieux, France) и на приборе Vitek2 (BioMerieux, France). В целом, резистентность выявлена у 5 штаммов (2,1 %) (*C. parapsilosis* – 4, *C. tropicalis* – 1). Среди штаммов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei* резистентных к амфотерицину В штаммов не обнаружено. Совпадение результатов оценки минимальной ингибирующей концентрации амфотерицина В по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место, в целом, в 98 % случаев (248 из 253): 100 % для видов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, 92,2 % для *C. parapsilosis* и 95 % для *C. tropicalis*. Результаты нашего исследования демонстрируют низкую степень резистентности кандид к амфотерицину В, что расширяет возможности лечения инфекций, вызванных *Candida* spp.

Ключевые слова: антифунгальная чувствительность, *Candida* spp., амфотерицин В, резистентность, минимальная ингибирующая концентрация, Е-тест, Vitek2, пограничные концентрации.

Введение

Рост тяжелых кандидозных инфекций в последние годы отмечается во всем мире, причем не только у иммунокомпрометированных больных. Увеличение подобных инфекций сопровождается высокой летальностью и значительным повышением стоимости пребывания пациента в стационаре. В арсенале врачей имеется целый ряд антифунгальных препаратов системного действия (АФ) для терапии и профилактики микозов. Широкое применение флуконазола и других триазолов привело к росту резистентности среди *Candida* spp. и других грибов не только к флуконазолу, но и к вориконазолу, позаконазолу. В настоящее время в результате международных программ по изучению резистентности грибов регистрируется появление резистентности и среди эхинокандинов. Полиеновые антимикотики, в частности, амфотерицин В (АмВ), часто остаются единственным препаратом для лечения микозов различной этиологии, в том числе и кандидозов, осо-

Abstract

We have tested 253 strains (13 species) *Candida* spp. Determination of the minimum inhibitory concentration of amphotericin B was performed by 2 methods: epsilometric method (Etest®, BioMerieux, France) and on the instrument the Vitek2 (BioMerieux, France). In general, resistance was detected in 5 strains (2.1 %) (*C. parapsilosis* – 4, *C. tropicalis* – 1). There were no resistance to amphotericin B among strains of *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*. Coincidence evaluation results of the minimum inhibitory concentration of amphotericin B for categories sensitivity/resistance when tested strains 2 methods generally occurred in 98 % of cases (248 of 253): 100 % for the species *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*, 92.2 % for *C. parapsilosis* and 95 % for *C. tropicalis*. The results of our study demonstrate a low degree of resistance of *Candida* spp. to amphotericin B, which allows the use of the drug in a variety of clinical situations, connected with *Candida* spp..

Key words: antifungal susceptibility, *Candida* spp., amphotericin B, resistance, minimum inhibitory concentration, E test, Vitek 2, breakpoints.

бенно у иммунокомпрометированных пациентов. Применение АмВ ограничено его высокой токсичностью. Липидный комплекс АмВ сопоставим со стандартной формой АмВ по эффективности, но менее токсичен, лучше переносится больными.

Глобальная программа эпидемиологического надзора, опирающаяся на молекулярную идентификацию и определение механизмов резистентности, привела к накоплению достаточного количества данных, которые дают более ясное представление об изменении структуры возбудителей микозов, о частоте регистрации штаммов со сниженной чувствительностью, о появлении редких видов кандид [1, 2]. Также стало ясно, что без учета видо-специфических особенностей кандид невозможно выработать корректные критерии оценки минимальной ингибирующей концентрации (МИК) определенного АФ, чтобы расценить конкретный штамм кандид как чувствительный или резистентный [3, 4].

Микроорганизмы подразделяют на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные, для чего используют так называемые клинические пограничные значения (clinical breakpoint) минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотика. Погораничные концентрации не являются неизменными величинами. Они могут пересматриваться в зависимости от изменения чувствительности популяции микроорганизмов [4, 5]. В настоящее время стандарты CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов) и EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности) признаны во всем мире и используются как международные для оценки результатов определения чувствительности микроорганизмов при многоцентровых микробиологических и клинических исследованиях. Микробиологическая интерпретация основана на анализе распределения значений концентраций антибиотика, подавляющих жизнеспособность микроорганизмов. В настоящее время разработаны рекомендации по тестированию антифунгальной чувствительности кандид в сочетании с широкой идентификацией вида *Candida*, особенно в случаях, трудно поддающихся терапии [6, 7, 8]. В рекомендации включены как стандартные методы (методы CLSI: основанный на разведениях в бульоне M27-A3 и агаровый метод — M44-A2; метод EUCAST EDef 7.1), так и коммерческие тесты (Е-тест, Sensititre YeastOne, Vitek 2).

В настоящее время стандарты оценки значений МИК АмВ в отношении кандид разработаны только EUCAST, но не CLSI, и только для 5 видов кандид (табл. 1).

Цель исследования — выявление резистентности различных видов кандид к АмВ у онкологических больных.

Задачи исследования — определение значений МИК АмВ для *Candida* spp., выделенных из различных биоматериалов онкологических больных; определение доли резистентных штаммов к АмВ; сравнение значений МИК АмВ для *Candida* spp., полученных разными методами.

Материалы и методы

Всего было протестировано 253 штамма (13 видов) *Candida* spp. (*C. albicans* 118 штаммов, *C. parapsilosis* 51 штамм, *C. glabrata* 36 штаммов, *C. tropicalis* 20 штаммов, *C. krusei* 9 штаммов, *C. lusitaniae* 6 штаммов, *C. guilliermondii* и *C. kefyr* — по 3 штамма каждый вид, *C. dubliniensis* и *C. norvegensis* — по 2 штамма каждый вид, *C. nivariensis*, *C. robusta* и *C. utilis* — по 1 штамму каждого вида). Все штаммы выделены из различных биоматериалов, поступивших от онкологических больных, находящихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2012–2014 г.

Для идентификации чистой культуры дрожжевых грибов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany) с постоянно обновляющейся общей базой данных, включающей более 5000 бактерий и грибов. Определение МИК АмВ выполняли 2 методами: эпсилотрическим методом (Е-тест, Etest®, BioMerieux, France) на чашках Петри Ø 140 мм с готовой агаровой средой RPMI (кат. № АЕВ122182, BioMerieux, France) и на автоматизированном приборе Vitek2 (BioMerieux, France) с использованием экспертной системы «Global European-based + EUCAST-based». В качестве критериев оценки МИК АмВ для

Таблица 1

Клинические пограничные значения (clinical breakpoints) МИК для амфотерицина В и *Candida* spp. [9]

Антифунгальный препарат	Пограничные значения МИК ¹ (мкг/мл)											
	C. albicans		C. glabrata		C. krusei		C. parapsilosis		C. tropicalis		Пограничные значения МИК, не связанные с определенными видами ² кандид	
	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>
Амфотерицин В	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	МД	МД

¹ — минимальная ингибирующая концентрация; ² — пограничные значения определены главным образом на основании данных фармакокинетики/фармакодинамики и не связаны с видо-специфичностью кандид (использовать только в отношении микроорганизмов, для которых не установлены пограничные значения); Ч — чувствительные штаммы кандид; Р — резистентные штаммы кандид; МД — мало данных, нет достаточных доказательств. Виды, о которых идет речь, являются хорошей мишенью для терапии данным препаратом. Сообщения о МИК препарата для данного вида кандид сопровождаются комментариями без оценки категории (чувствительность/резистентность). В рекомендациях EUCAST таблица содержит клинические пограничные значения МИК для АмВ, определенные в течение 2007–2015 гг. Для того чтобы упростить таблицу EUCAST, промежуточная категория не указана.

Candida spp. с учетом их видо-специфических особенностей использованы рекомендации, утвержденные EUCAST в последние годы [9]. В соответствии с данными рекомендациями штаммы кандид с МИК амВ ≤ 1 мкг/мл считали чувствительными, а при МИК амВ >1 мкг/мл – резистентными. Идентификация проводилась в соответствии с инструкцией производителей приборов и тест-систем. Учет результатов проводили через 24 и 48 ч.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 2, в 5 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, были более 1 мкг/мл, т.е. в целом резистентность *Candida* spp. к АмВ оказалась менее 2% (1,97%). Для *C. parapsilosis* резистентность составила 7,8% (4/51), для *C. tropicalis* – 5% (1/20). В 18 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл. Среди остальных видов кандид резистентных к АмВ штаммов не выявлено.

В таблице 3 представлены данные по значениям МИК, полученные на приборе Vitek 2.

При тестировании кандид на приборе Vitek 2 не выявлено резистентных к АмВ штаммов.

МИК $\leq 0,25$ мкг/мл методом Е-тестов в целом отмечается в 50,9% (129/253) случаев против 56,9% (144/253) при тестировании на приборе Vitek 2 (достоверных различий нет). МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл методом Е-тестов отмечается в 36,8% (93/253) случаев против 41,5% (105/253) при тести-

ровании на приборе Vitek 2 (достоверных различий нет). МИК = 1 мкг/мл методом Е-тестов отмечается в 7,1% (18/253) случаев против 1,6% (4/253) при тестировании на приборе Vitek 2 ($p < 0,01$). МИК >1 мкг/мл методом Е-тестов отмечается менее чем в 2% (1,97%, 5/253) случаев против 0% при тестировании на приборе Vitek 2 ($p < 0,05$). В то же время в отношении 2 наиболее часто выделяемых видов кандид, *C. albicans* и *C. parapsilosis* достоверно чаще регистрировались значения МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл методом Е-тестов, нежели на приборе Vitek 2 ($p < 0,05$), а для *C. glabrata*, напротив, достоверно чаще регистрировались значения МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл на приборе Vitek 2 по сравнению с методом Е-тестов ($p < 0,0001$).

Для *C. albicans* в 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили $\leq 0,25$ мкг/мл. Также в 3 случаях значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, составили 1 мкг/мл, а для тех же самых штаммов значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили $\leq 0,25$ мкг/мл. Всего, таким образом, МИК = 1 мкг/мл были отмечены у 6 штаммов (Е-тест либо Vitek 2), поэтому тестирование данных штаммов было сделано повторно, но результаты не изменились. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤ 1 мкг/мл. Таким образом, резистентных к АмВ штаммов *C. albicans* не выявлено.

Таблица 2

Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida* spp. (Е-тест)

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)													
	0,047	0,064	0,094	0,19	0,125	0,23	0,25	0,38	0,50	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0
<i>C. albicans</i> (118)	2	4	4	10	28	0	41	13	11	2	3	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (51)	0	0	1	2	5	0	12	3	18	2	4	3	0	1
<i>C. glabrata</i> (36)	0	0	0	1	0	0	4	7	19	2	3	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	0	0	0	0	1	0	2	3	8	1	4	0	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	3	0	0	0
<i>C. lusitaniae</i> (6)	0	0	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<i>C. robusta</i> (1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Всего (253)	3	4	6	14	35	1	66	28	65	8	18	3	1	1

Таблица 3

Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida* spp. (Vitek 2)

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)		
	≤0,25	≤0,50	= 1
<i>C. albicans</i> (118)	74	41	3
<i>C. parapsilosis</i> (51)	10	41	0
<i>C. glabrata</i> (36)	22	14	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	19	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	4	4	1
<i>C. lusitanae</i> (6)	6	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	3	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	1	2	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	2	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	1	1	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	1	0
<i>C. robusta</i> (1)	1	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	1	0	0
Всего (253)	144	105	4

Из 51 штамма *C. parapsilosis* в 25 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 4 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл (3 штамма) и ≤0,5 мкг/мл (1 штамм). В 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1,5 мкг/мл и в одном — 3 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. Следуя рекомендациям EUCAST [9] и учитывая значения МИК, полученные методом Е-тестов, резистентность к АмВ для *C. parapsilosis* составила 7,8% (4/51). В то же время, учитывая значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, резистентных штаммов *C. parapsilosis* не отмечено.

Из 36 штаммов *C. glabrata* в 12 случаях (33,3%) значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤1 мкг/мл. Таким образом, резистентных штаммов *C. glabrata* не выявлено.

Из 9 штаммов *C. krusei* в 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 2 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2

для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤1 мкг/мл. Таким образом, резистентных штаммов *C. krusei* не выявлено.

Из 20 штаммов *C. tropicalis* в 16 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 4 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В одном случае значение МИК, полученное методом Е-тестов, составило 2 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 — ≤0,25 мкг/мл. Следуя рекомендациям EUCAST и учитывая значения МИК, полученные методом Е-тестов, резистентность к АмВ для *C. tropicalis* составила 5,0% (1/20). В то же время, учитывая значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, резистентных штаммов *C. parapsilosis* не отмечено.

Остальные, редко встречающиеся штаммы кандид также были протестированы обоими методами, которые не выявили МИК более 1 мкг/мл. Поскольку относительно данных видов кандид нет рекомендаций CLSI или EUCAST по оценке полученных значений МИК АмВ, можно только предположить, что терапия АмВ при микозах, обусловленных подобными видами кандид, будет эффективной.

Таким образом, в целом, резистентность выявлена только методом Е-тестов у 5 штаммов (*C. parapsilosis* — 4, *C. tropicalis* — 1), а тестирование на приборе Vitek 2 резистентных штаммов не выявило. Среди штаммов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei* резистентных к АмВ штаммов не обнаружено при использовании обоих методов.

Определение МИК с помощью анализатора Vitek 2 имеет ряд преимуществ: полностью автоматизированный процесс с минимальным и простым процессом пробоподготовки и автоматическим считыванием конечных результатов, который исключает субъективную оценку, очень удобен в практической работе. Кроме того, система имеет интегрированную программу для проверки и интерпретации результатов. По данным Cuenca-Estrella M. [10], результаты, получаемые на Vitek 2, сопоставимы с референсными методами и результатами, получаемыми при использовании Е-теста. Существенным недостатком тестирования на Vitek 2 является ограниченное количество антифунгальных препаратов на рабочей панели, причем учет результатов по АмВ возможен только при использовании программы «Global European-based + EUCAST-based». Кроме того, тестирование на приборе Vitek 2 ограничено только определенными видами кандид (для которых определены критерии оценки получаемых значений МИК). Виды кандид, для которых не определены клинические пограничные значения, можно

протестировать на приборе, но результаты не будут учтены прибором. Карта Vitek 2 представляет собой минимизированный аналог метода двукратных разведений в микрообъемах. В то же время Е-тесты позволяют получить значение МИК любого вида *Candida* с последующей ретроспективной интерпретацией накопленных данных по конкретному виду кандид. Корреляция между результатами тестирования МИК АмВ для кандид методом Е-тестов и референс-методом CLSI составляет, по данным разных авторов, от 75 до 89% [11]. В проведенном нами исследовании отмечаются расхождения между значениями МИК, полученными разными методами (Е-тест и Vitek 2). Возможно, резистентность кандид к АмВ легче обнаружить методом Е-тестов, нежели методами микроразведений (Vitek 2) [12, 13]. В то же время в нашем исследовании совпадение результатов оценки МИК АмВ по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место в целом в 97,6% случаев (247/253): 100% для видов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, 92,2% для *C. parapsilosis*, 95% для *C. tropicalis*, а для единственного штамма *C. nivariensis* — полное несовпадение (МИК = 1 мкг/мл для Е-теста и ≤ 0,50 на приборе Vitek 2).

В нашем исследовании резистентность кандид к АмВ при использовании Е-тестов составила менее 2% (1,97%), что значительно ниже показателей резистентности кандид к азолам (флуконазол — 46,7%, вориконазол — 25,8%, позаконазол — 46%), каспифунгину (9,5%) [14]. В то же время по результатам тестирования всех штаммов на приборе Vitek 2 резистентность к АмВ выявлена не была. Результаты нашего исследования соответствуют данным зарубежных авторов, где частота резистентности кандид к АмВ составляет от 0% [15, 16] до 2,7–3% [17–19].

Выводы

1. Резистентность кандид к АмВ при использовании Е-тестов составила менее 2% (1,97%)
2. Резистентность кандид к АмВ при тестировании на приборе Vitek 2 составила 0%
3. Совпадение результатов оценки МИК АмВ по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место, в целом, в 97,6% случаев.
4. Тестирование чувствительности/резистентности кандид к антимикотикам на приборе Vitek 2 более удобно в рутинной практике в сравнении с Е-тестом.

Литература

1. Kriengkauyiat J., J. I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. Clinical Epidemiology 2011; 3: 175-191
2. Maiken Cavling Arendrup. *Candida* and *Candidaemia*. Susceptibility and Epidemiology. Dan Med J 2013; 60(11):

B4698

3. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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. 50:2846–2856
4. Pfaller M.A., Shawn A. Messer, Leah N. Woosley, Ronald N. Jones, Mariana Castanheira. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance. August 2013 Volume 51 Number 8 Journal of Clinical Microbiology p.2571–2581
5. Espinel-Ingroff A., M. A. Pfaller, B. Bustamante, E. Canton, A. Fothergill, J. Fuller, G. M. Gonzalez, C. Lass-Fllr, S. R. Lockhart, E. Martin-Mazuelos, J. F. Meis, M. S. C. Melhem, L. Ostrosky-Zeichner, T. Pelaez, M. W. Szesz, G. St-Germain, L. X. Bonfietti, J. Guarro, J. Turnidge. Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Antimicrob. Agents and Chemother. April 2014, Volume 58, Number 4, p. 2006–2012
6. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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. 50:2846–2856
7. Diekema DJ, Pfaller MA. 2012. Utility of antifungal susceptibility testing and clinical correlations, p 131. In Hall GS (ed), Interactions of yeasts, moulds, and antifungal agents: how to detect resistance. Springer, New York, NY
8. Rex JH, Pfaller MA. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? Clin. Infect. Dis. 35:982–989
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16. <http://mic.eucast.org>
10. Cuenca-Estrella M., A. Gomez-Lopez, A. Alastruey-Izquierdo, L. Bernal-Martinez, I. Cuesta, M.J. Buitrago, and J.L. Rodriguez-Tudela. Comparison of the VITEK 2 Antifungal Susceptibility System with the CLSI and the EUCAST Broth Microdilution Reference methods and with the Sensititre Yeast-One and the Etest Techniques for the Detection in Vitro of Antifungal Resistance in Yeasts. J. Clin. Microbiol., May 2010, Vol. 48, No. 5, p. 1782–1786
11. Ranque S., L. Lachaud, M. Gari-Toussaint, A. Michel-Nguyen, M. Malliy, J. Gaudart, and S. Bertout. Interlaboratory Reproducibility of Etest Amphotericin B and Caspofungin Yeast Susceptibility Testing and Comparison with the CLSI Method. J. Clin. Microbiol. 2012, 50(7):2305
12. Pfaller MA, Messer SA, Bolmstrom A. 1998. Evaluation of Etest for determining in vitro susceptibility of yeast isolates to amphotericin B. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 32:223–227
13. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. 2006. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. Clin. Infect. Dis. 42:938–944
14. Багирова, Н.С. Определение резистентности *Candida* spp. к антифунгальным препаратам системного действия эпидемиологическим методом (Е-тест) с учетом видо-специфических особенностей кандид / Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 91–102.
15. Fahriye Eksi, Efgan Dogan Gayyurhan, and Iclal Balci. Research Article. In Vitro Susceptibility of *Candida* Species to Four Antifungal Agents Assessed by the Reference Broth Microdilution Method. Hindawi Publishing Corporation The ScientificWorld Journal Volume 2013, Article ID 236903, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/236903>

16. M. Cuenca-Estrella, D. Rodriguez, B. Almirante et al., "In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, no. 2, pp. 194–199, 2005

17. N. Kiraz, Z. Erturan, M. Uzun et al., "Susceptibility of 300 *Candida albicans* strains to amphotericin B, flucytosine, fluconazole ve mikonazole," *Klimik Dergisi*, vol. 11, no. 3, pp. 116–118, 1998

18. M. Cuenca-Estrella, L. Rodero, G. Garc'ia-Effr'on, and J. L. Rodriguez-Tudela, "Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996–1999," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, no. 6, pp. 981–987, 2002

19. D. J. Diekema, S. A. Messer, A. B. Brueggemann et al., "Epidemiology of candidemia: 3-Year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no. 4, pp. 1298–1302, 2002

References

1. Marchetti O., C. Cordonnier., T. Calandra. EJC, Guidelines from the first European Conference on Infections in Leukemia: ECIL1., *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5(2): 32-42

2. Kriengkauyiat J., J. I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 175-191

3. Maiken Cavling Arendrup. *Candida* and Candidaemia. *Susceptibility and Epidemiology*. *Dan Med J* 2013; 60(11): B4698

4. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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.* 50:2846–2856

5. Pfaller M.A., Shawn A. Messer, Leah N. Woosley, Ronald N. Jones, Mariana Castanheira. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance. August 2013 Volume 51 Number 8 *Journal of Clinical Microbiology* p.2571–2581

6. Espinel-Ingroff A., M. A. Pfaller, B. Bustamante, E. Canton, A. Fothergill, J. Fuller, G. M. Gonzalez, C. Lass-Fllr, S. R. Lockhart, E. Martin-Mazuelos, J. F. Meis, M. S. C. Melhem, L. Ostrosky-Zeichner, T. Pelaez, M. W. Szeszs, G. St-Germain, L. X. Bonfietti, J. Guarro, J. Turnidge. Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *Antimicrob. Agents and Chemother.* April 2014, Volume 58, Number 4, p. 2006–2012

7. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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.* 50:2846–2856

8. Diekema DJ, Pfaller MA. 2012. Utility of antifungal susceptibility testing and clinical correlations, p 131. In Hall GS (ed), *Interactions of yeasts, moulds, and antifungal agents: how to detect resistance*. Springer, New York, NY

9. Rex JH, Pfaller MA. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin. Infect. Dis.* 35:982–989

10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16. <http://mic.eucast.org>

11. Cuenca-Estrella M., A. Gomez-Lopez, A. Alastruey-Izquierdo, L. Bernal-Martinez, I. Cuesta, M.J. Buitrago, and J.L. Rodriguez-Tudela. Comparison of the VITEK 2 Antifungal Susceptibility System with the CLSI and the EUCAST Broth Microdilution Reference methods and with the Sensititre Yeast-One and the Etest Techniques for the Detection in Vitro of Antifungal Resistance in Yeasts. *J. Clin. Microbiol.*, May 2010, Vol. 48, No. 5, p. 1782–1786

12. Ranque S., L. Lachaud, M. Gari-Toussaint, A. Michel-Nguyen, M. Malliñ, J. Gaudart, and S. Bertout. Interlaboratory Reproducibility of Etest Amphotericin B and Caspofungin Yeast Susceptibility Testing and Comparison with the CLSI Method. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50(7):2305

13. Pfaller MA, Messer SA, Bolmstrom A. 1998. Evaluation of Etest for determining in vitro susceptibility of yeast isolates to amphotericin B. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 32:223–227

14. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. 2006. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin. Infect. Dis.* 42:938–944

15. Bagirova N.S., N.V. Dmitrieva. Opredelenie rezistentnosti *Candida* spp. k antifungal'nyim preparatam sistemnogo dejstvija jepsilometricheskim metodom (E-test) s uchetom vidospecificheskikh osobennostej kandid. «Zhurnal Infektologii» 2015; tom 7 №3, 91-102

16. M. Cuenca-Estrella, D. Rodriguez, B. Almirante et al., "In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, no. 2, pp. 194–199, 2005

17. N. Kiraz, Z. Erturan, M. Uzun et al., "Susceptibility of 300 *Candida albicans* strains to amphotericin B, flucytosine, fluconazole ve mikonazole," *Klimik Dergisi*, vol. 11, no. 3, pp. 116–118, 1998

18. M. Cuenca-Estrella, L. Rodero, G. Garc'ia-Effr'on, and J. L. Rodriguez-Tudela, "Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996–1999," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, no. 6, pp. 981–987, 2002

19. D. J. Diekema, S. A. Messer, A. B. Brueggemann et al., "Epidemiology of candidemia: 3-Year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no. 4, pp. 1298–1302, 2002

Авторский коллектив:

Багирова Наталья Сергеевна — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: +7-916-247-1769, e-mail: nbagirova@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; тел.: +7-985-070-75-44, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru