

Чувствительность нозокомиальных штаммов дрожжевых грибов к противогрибковым препаратам

Н. А. Петрова, Г. А. Клясова

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Antifungal Susceptibility Patterns of Nosocomial Yeast Strains in Hematological Ward

N. A. Petrova, G. A. Klyasova

RAMS Hematological Research Center, Moscow

Аннотация

Проведено изучение *in vitro* чувствительности внутрибольничных штаммов дрожжевых грибов, выделенных от больных, находившихся на лечении в Гематологическом научном центре РАМН за период с 2001 по 2003 гг. Дрожжевые грибы были изолированы из крови (19), биоптатов тканей (15), бронхо-альвеолярного лаважа (55), мочи (73), мазков со слизистых зева (219) и прямой кишки (136). Первичное определение чувствительности проведено у 517 штаммов дрожжевых грибов, принадлежащих к 5 основным родам. Наиболее часто были определены *Candida spp.* (95%), среди которых доминировали *C. albicans* (63%). Спектр иных дрожжевых грибов включал *Saccharomyces spp.* (12), *Trichosporon spp.* (9), *Rhodotorula spp.* (2), *Cryptococcus spp.* (1). Для определения чувствительности дрожжевых грибов использовали тест-систему «Fungitest» (Bio Rad, США). Чувствительными были расценены штаммы со следующими значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) к амфотерицину В — 2 мкг/мл, флуконазолу — 8 мкг/мл, итраконазолу — 0,5 мкг/мл.

Максимальная активность (100%) в отношении большинства штаммов *Candida spp.* определена у амфотерицина В, за исключением *C. krusei* (83%) и *C. magnoliae* (67%). К флуконазолу высокую чувствительность проявили *C. albicans* (95%), *C. parapsilosis* (90%) и *C. tropicalis* (85%). Устойчивыми к флуконазолу были *C. krusei* (79%) и *C. glabrata* (54%). К итраконазолу наиболее чувствительными были штаммы *C. albicans* (85%) и *C. kefir* (83%), в меньшей степени — *C. tropicalis* (57%) и *C. parapsilosis* (54%). Максимальная устойчивость к итраконазолу была у *C. krusei* (71%) и *C. glabrata* (71%). Частота устойчивости штаммов *C. glabrata* была выше к итраконазолу (71%), чем к флуконазолу (54%); а у *C. krusei* — выше к флуконазолу (71%), нежели к итраконазолу (71%). Среди дрожжевых грибов иных родов (исключение *Candida spp.*) наиболее высокая устойчивость к амфотерицину В определена у *Trichosporon spp.* (4 из 9).

Ключевые слова

Внутрибольничные инфекции, гематология, нейтропения, микозы, дрожжевые грибы, *Candida*, чувствительность, противогрибковые препараты.

Summary

Study of *in vitro* susceptibility of nosocomial strains of yeast fungi, isolated in 2001–2003 from patients of RAMS Hematological Research Center was conducted. Yeasts were isolated from specimens of blood (n = 19), tissue biopsies (15), bronchoalveolar lavage (55), urine (73), oropharyngeal (219) and rectal (136) smears. Primary determination of susceptibility was conducted for 517 yeast strains from 5 major genera. *Candida spp.* (95%) with leading species *C. albicans* (63%) were revealed most frequently. Spectrum of other yeasts included *Saccharomyces spp.* (12), *spp.* (9), *Rhodotorula spp.* (2), *Cryptococcus spp.* (1). Yeast susceptibility profiles were established with the Fungitest system (BioRad, USA). The strains tested were evaluated as susceptible at minimal inhibitory concentrations (MIC) for Amphotericin B (AB) — 2 microg/ml, fluconazole (Flu) — 8 microg/ml, itraconazole (Itr) — 0,5 microg/ml.

Highest (100%) activity against majority of *Candida spp.* strains was established for AB, with the exception of *C. krusei* (83%) and *C. magnoliae* (67%). Higher susceptibility to Flu was demonstrated with *C. albicans* (95%), *C. parapsilosis* (90%) and *C. tropicalis* (85%). Resistant to Flu were *C. krusei* (79%) and *C. glabrata* (54%). Most susceptible to Itr were strains of *C. albicans* (85%) and *C. kefir* (83%), and to a lesser extent *C. tropicalis* (57%) and *C. parapsilosis* (54%). Highest resistance to Itr was observed in *C. krusei* (71%) и *C. glabrata* (71%). Rates of resistance for strains of *C. glabrata* were higher in Itr (71%), than in Flu (54%); but for *C. krusei* higher to Flu (71%), than in Itr (71%). Among the yeast of other genera highest resistance to AB was defined in *Trichosporon spp.* (4 из 9).

Keywords

Nosocomial infection, hematology, neutropenia, mycoses, yeasts, *Candida*, antimicrobial susceptibility testing, antifungal agents.

Актуальность проблемы изучения чувствительности дрожжевых грибов к современным противогрибковым препаратам обусловлена, прежде всего, возрастающей частотой возникновения, тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью больных от микозов, вызванных данными патогенами [1]. Определение чувствительности дрожжевых грибов необходимо как при выявлении их из стерильных субстратов (кровь, ликвор, биоптаты тканей), так и при выделении их со слизистых желудочно-кишечного тракта пациентов в случае резистентного течения инфекции.

Целью нашего исследования явилось изучение чувствительности к современным противогрибковым препаратам внутрибольничных штаммов дрожжевых грибов, выделенных от больных, находившихся на лечении в Гематологическом научном центре РАМН в течение 2001–2003 гг.

Материалы и методы исследования

Для выявления дрожжевых грибов первичный посев клинического материала осуществляли на среду Сабуро с хлорамфениколом (bioMerieux, Франция). После получения чистой культуры проводили идентификацию *C. albicans* с помощью селективной среды Chromagar Candida (Becton Dickinson, США). Для определения видовой принадлежности штаммов *C. non-albicans* и иных дрожжевых грибов использовали диагностические тест-системы API 20 C AUX (bioMerieux, Франция). Чувствительность дрожжевых грибов исследовали с помощью коммерческой тест-системы «Fungitest» (Bio Rad, США). Диагностическая система представляет собой индивидуальную микропанель, в которой представлены пограничные концентрации 6 антимикотиков: амфотерицина В (АВ) — 2–8 мкг/мл, флуконазола (Flu) — 8–64 мкг/мл, итраконазола (Itr) — 0,5–4 мкг/мл, кетоконазола (Ket) — 0,5–4 мкг/мл, миконазола (Mcz) — 0,5–8 мкг/мл, флуцитозина (5 FC) — 2–32 мкг/мл.

Процедура подготовки образца основана на принципе метода серийных микроразведений и соответствует рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS — *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) США. Использовали суточную культуру дрожжевых грибов для приготовления суспензии. Конечная концентрация инокулюма содержала от $0,5 \times 10^3$ до $2,5 \times 10^3$ колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) среды RPMI 1640.

Чувствительными были расценены штаммы со следующими значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) к амфотерицину В — 2 мкг/мл, флуконазолу — 8 мкг/мл, итраконазолу — 0,5 мкг/мл, кетоконазолу — 0,5 мкг/мл, миконазолу — 0,5 мкг/мл, 5 флуцитозину — 2 мкг/мл. Штаммы с дозозависимой чувствительностью и резистентные штаммы в представленный анализ не включены.

Результаты исследования

Проведен анализ первичного определения чувствительности 517 штаммов дрожжевых грибов, выде-

ленных из крови (19), биоптатов тканей (биоптат пищевода — 12, биоптат кожи — 2, биоптат бронха — 1), бронхо-альвеолярного лаважа (55), мочи (73), мазков со слизистых зева (219) и прямой кишки (136). Дрожжевые грибы принадлежали к 5 основным родам. Чаще были тестированы *Candida spp.*, составив 95% (493 из 517) всех образцов. Среди видового разнообразия *Candida spp.*, включающих штаммы 13 видов, доминировали *C. albicans* (311 из 493). Спектр иных дрожжевых был представлен *Saccharomyces spp.* (12), *Trichosporon spp.* (9), *Rhodotorula spp.* (2), *Cryptococcus spp.* (1)

Результаты определения чувствительности дрожжевых грибов к антимикотикам представлены в таблице 1. Максимальная активность была выявлена у амфотерицина В по отношению к большинству штаммов *Candida spp.*, за исключением *C. krusei* (86%) и *C. magnoliae* (67%). Все исследуемые штаммы *C. lusitanae* (n=8) и *C. guilliermondii* (n=6) проявили *in vitro* чувствительность к амфотерицину В.

Высокая частота чувствительности к флуконазолу на уровне 90–100% была выявлена у наиболее распространенных штаммов — *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*. Среди *C. tropicalis* чувствительность проявили только 79% клинических штаммов. Наименее чувствительными к флуконазолу были *C. krusei* (21%), *C. glabrata* (48%) и *C. norvegensis* (58%), для которых характерна природная устойчивость или сниженная чувствительность к данному антимикотику.

Наиболее чувствительными к итраконазолу были штаммы *C. albicans* (85%) и *C. kefyr* (83%), в меньшей степени — *C. tropicalis* (57%) и *C. parapsilosis* (54%). Более устойчивыми к итраконазолу были практически те же штаммы, что и к флуконазолу — *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. norvegensis*. Однако, частота резистентности у штаммов *C. glabrata* и *C. norvegensis* к итраконазолу была выше, чем к флуконазолу, а у *C. krusei* наоборот.

Чувствительность *Candida spp.* к кетоконазолу варьировала от 43% до 100%. Наименьшая активность кетоконазола была выявлена в отношении *C. krusei* (43%) и *C. glabrata* (59%).

К миконазолу минимальная чувствительность была обнаружена у штаммов *C. krusei*, составив всего 7%. Низкой чувствительностью обладали также изоляты *C. norvegensis* (33%) и *C. tropicalis* (36%).

Чувствительность большинства исследуемых штаммов *Candida spp.* к 5 флуцитозину составила 67–100%, за исключением *C. krusei* (21%).

Среди представителей иных дрожжевых грибов наиболее высокая частота резистентных штаммов ко всем тестируемым антимикотикам, в том числе и к амфотерицину В, была отмечена у *Trichosporon spp.*

В лечении инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных такие антимикотики как кетоконазол, миконазол и 5 флуцитозин не используются, поэтому в дальнейшем анализе результаты чувствительности к ним не представлены.

Проведен сравнительный анализ чувствительности дрожжевых грибов к системным антимикотикам

(амфотерицин В, флуконазол, итраконазол) в динамике с 2001 по 2003 гг. (таблица 2). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о сохранении высокой чувствительности клинических штаммов дрожжевых грибов к амфотерицину В. В течение всего периода было выявлено только 3 штамма, устойчивых к амфотерицину В — 1 штамм *C. magnoliae* (2001 г.) и 2 штамма *C. krusei* (2002 г.).

Активность флуконазола в ходе исследования не изменилась только к *C. kefyri*, составив 100%. Увеличение чувствительности к флуконазолу выявлено у штаммов *C. albicans* с 84% до 98% и *C. parapsilosis* с 60% до 100%, при сравнении в 2001 и 2003 гг. Кроме того, доля чувствительных штаммов *C. glabrata* в 2003 г. составила 54%, что значительно выше по сравнению с 37% в 2001 г. Вместе с тем отмечено снижение чувствительности к флуконазолу штаммов *C. tropicalis* со 100% до 67%.

Активность итраконазола была ниже при сравнении с другими антимикотиками. Выявлено увеличе-

ние чувствительности к итраконазолу у штаммов *C. albicans* с 62% (2001 г.) до 94% (2003 г.). Среди штаммов *C. kefyri*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* отмечено снижение чувствительности в 2003 г. в сравнении с 2001 г. Минимальная чувствительность к итраконазолу в 2003 г. была выявлена у штаммов *C. glabrata*, составив 18% против 37% в 2001 г.

Ввиду небольшого числа штаммов дрожжевых грибов, относящихся к иным родам, сравнительный анализ чувствительности провести трудно. Наибольшая резистентность к амфотерицину В была выявлена в 2002 г. Все устойчивые штаммы относились к роду *Trichosporon spp.*, которым, свойственна природная резистентность к данному антимикотику.

Флуконазол и итраконазол наименее активны были также в отношении штаммов *Trichosporon spp.* Чувствительность выявленных штаммов *S. cerevisiae*, *R. mucilaginosa* и *C. neoformans* была высокой.

В табл. 3 представлен анализ чувствительности дрожжевых грибов, в зависимости от локуса выделения. Из

Таблица 1
Результаты чувствительности нозокомиальных штаммов дрожжевых грибов к антимикотикам (2001 — 2003 гг.)

Виды дрожжей (n)	Число чувствительных штаммов (%)					
	AB	Flu	Itr	Ket	Mic	5-Fc
<i>C. albicans</i> (311)	311 (100)	297 (95)	266 (85)	280 (90)	303 (97)	311 (100)
<i>C. glabrata</i> (69)	69 (100)	32 (46)	20 (29)	41 (59)	35 (51)	65 (94)
<i>C. kefyri</i> (30)	30 (100)	30 (100)	25 (83)	29 (97)	29 (97)	29 (97)
<i>C. parapsilosis</i> (20)	20 (100)	18 (90)	11 (55)	19 (95)	11 (55)	19 (95)
<i>C. tropicalis</i> (14)	14 (100)	11 (79)	8 (57)	11 (79)	5 (36)	13 (93)
<i>C. krusei</i> (14)	12 (86)	3 (21)	4 (29)	6 (43)	1 (7)	3 (21)
<i>C. norvegensis</i> (12)	12 (100)	7 (58)	6 (50)	10 (83)	4 (33)	9 (75)
<i>C. lusitaniae</i> (8)	8 (100)	8 (100)	6 (75)	9 (88)	8 (100)	4 (50)
<i>C. guilliermondii</i> (6)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	3 (50)	6 (100)
<i>C. famata</i> (4)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
<i>C. magnoliae</i> (3)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)
<i>C. boidinii</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. rugosa</i> (1)	1 (100)	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Всего <i>C. non-albicans</i> (182)	179 (98)	118 (65)	89 (49)	138 (76)	103 (56)	156 (86)
Всего <i>Candida spp.</i> (493)	490 (99)	415 (84)	355 (72)	418 (85)	406 (82)	467 (95)
<i>S. cerevisiae</i> (12)	12 (100)	12 (100)	10 (83)	12 (100)	12 (100)	10 (83)
<i>T. asahii</i> (7)	4 (57)	5 (71)	1 (14)	1 (14)	3 (43)	1 (14)
<i>T. mucoides</i> (2)	1 (50)	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0
<i>R. mucilaginosa</i> (2)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
<i>C. neoformans</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Всего иные дрожжевые грибы (n=24)	20 (83)	22 (92)	15 (63)	17 (71)	19 (79)	14 (58)

AB — амфотерицин В, Flu — флуконазол, Itr — итраконазол, Ket — кетоконазол, Mic — микоконазол, 5-ФЦ — флуцитозин

Таблица 2
Сравнительный анализ чувствительности нозокомиальных штаммов дрожжевых грибов (2001–2003 гг.)

Виды дрожжей (n)	Число чувствительных штаммов (%)											
	2001г.				2002г.				2003г.			
	n	AB	Flu	Itr	n	AB	Flu	Itr	n	AB	Flu	Itr
<i>C. albicans</i> (311)	58	58 (100)	49 (84)	36 (62)	62	62 (100)	61 (98)	54 (87)	191	191 (100)	187 (98)	176 (94)
<i>C. glabrata</i> (69)	19	19 (100)	7 (37)	7 (37)	22	22 (100)	10 (45)	8 (36)	28	28 (100)	15 (54)	5 (18)
<i>C. kefyr</i> (30)	11	11 (100)	11 (100)	10 (91)	6	6 (100)	6 (100)	5 (83)	13	13 (100)	13 (100)	10 (77)
<i>C. parapsilosis</i> (20)	5	5 (100)	3 (60)	3 (60)	8	8 (100)	8 (100)	4 (50)	7	7 (100)	7 (100)	4 (57)
<i>C. tropicalis</i> (14)	3	3 (100)	3 (100)	2 (67)	2	2 (100)	2 (100)	1 (50)	9	9 (100)	6 (67)	5 (56)
<i>C. krusei</i> (14)	2	2 (100)	0	0	6	4 (67)	2 (33)	2 (33)	6	6 (100)	1 (17)	2 (33)
<i>C. norvegensis</i> (12)	2	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1	1 (100)	0	0	9	9 (100)	6 (67)	5 (56)
<i>C. lusitaniae</i> (8)	0	–	–	–	2	2 (100)	2 (100)	1 (50)	6	6 (100)	6 (100)	5 (83)
<i>C. guilliermondii</i> (6)	2	2 (100)	1 (50)	1 (50)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. famata</i> (4)	4	4 (100)	4 (100)	3 (75)	0	–	–	–	0	–	–	–
<i>C. magnoliae</i> (3)	1	0	0	0	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. boidinii</i> (1)	0	–	–	–	0	–	–	–	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. rugosa</i> (1)	1	1 (100)	1 (100)	0	0	–	–	–	0	–	–	–
Всего <i>C. non-albicans</i> (182)	50	49 (98)	31 (62)	27 (54)	51	49 (96)	34 (67)	25 (49)	81	81 (100)	57 (70)	39 (48)
Всего <i>Candida spp.</i> (493)	108	107 (99)	80 (74)	63 (58)	13	111 (98)	95 (84)	79 (70)	272	272 (100)	244 (90)	215 (79)
<i>S. cerevisiae</i> (12)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	3	3 (100)	3 (100)	2 (67)	8	8 (100)	8 (100)	7 (88)
<i>T. asahii</i> (7)	2	1 (50)	1 (50)	0	4	2 (50)	3 (75)	1 (25)	1	1 (100)	1 (100)	0
<i>T. mucoides</i> (2)	0	–	–	–	2	1 (50)	0	1 (50)	0	–	–	–
<i>R. mucilaginosa</i> (2)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	–	–	–	1	1 (100)	1 (100)	0
<i>C. neoformans</i> (1)	0	–	–	–	0	–	–	–	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Всего иные дрожжевые грибы (24)	4	3 (75)	3 (75)	1 (25)	9	6 (67)	6 (67)	4 (44)	11	11 (100)	11 (100)	8 (73)

AB — амфотерицин Б, Flu — флуконазол, Itr — итраконазол

Таблица 3

Чувствительность дрожжевых грибов в зависимости от локуса выделения

Локус, n	Препарат	Виды дрожжевых грибов, N _{чув} /N _{общ} (%)			
		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	Другие виды <i>Candida</i>	Другие дрожжевые грибы
Кровь, 19	AB	6/6 (100)	2/2 (100)	6/6 (100)	3/5 (60)
	Flu	6/6 (100)	0/2 (0)	6/6 (100)	2/5 (40)
	Itr	6/6(100)	0/2 (0)	4/6 (67)	3/5 (60)
Биоптаты, 15	AB	11/11 (100)	0	3/3 (100)	1/1 (100)
	Flu	11/11 (100)	0	2/3 (67)	1/1 (100)
	Itr	9/11 (82)	0	3/3 (100)	1/1 (100)
Моча, 73	AB	31/31 (100)	22/22 (100)	16/16 (100)	2/4 (50)*
	Flu	27/31 (87)	7/22 (32)	13/16 (81)	3/4 (75)
	Itr	20/31 (65)	6/22 (27)	8/16 (50)	1/4 (25)
Зев, 219	AB	159/159 (100)	21/21 (100)	33/33 (100)	6/6 (100)
	Flu	155/159 (97)	11/21 (52)	23/33 (70)	6/6 (100)
	Itr	143/159 (90)	5/21 (24)	16/33 (48)	4/6 (67)
Прямая кишка, 136	AB	79/79 (100)	15/15 (100)	35/37 (95)**	5/5 (100)
	Flu	75/79 (95)	6/15 (40)	28/37 (76)	4/5 (80)
	Itr	67/79 (85)	5/15 (33)	20/37 (54)	3/5 (60)

AB – амфотерицин В, Flu — флуконазол, Itr — итраконазол;

N_{чув}/N_{общ} – отношение числа чувствительных штаммов к общему числу исследуемых;

* – 2 штамма *T. asahii*, резистентные к амфотерицину В;

** – 2 штамма (*1 C. krusei*, *1 C. magnoliae*), резистентные к амфотерицину В.

крови было проведено изучение чувствительности 19 штаммов дрожжевых грибов (14 *Candida spp.*, 2 *T. mucoides*, 1 *T. asahii*, 1 *C. neoformans*, 1 *R. mucilaginosa*).

Чувствительность к амфотерицину В проявили все исследуемые штаммы *Candida spp.* Флуконазол и итраконазол были активны в отношении большинства штаммов. Среди трех изолятов *Trichosporon spp.* только один был чувствителен к амфотерицину В и итраконазолу, два других штамма проявили устойчивость ко всем тестируемым препаратам. Штаммы *C. neoformans* и *R. mucilaginosa* были полностью чувствительны ко всем антимикотикам.

Изучение профиля чувствительности дрожжевых грибов, выделенных из биоптатов, зева и кишечника выявило высокую активность исследуемых противогрибковых препаратов в отношении большинства тестируемых штаммов. Некоторые отличия в чувствительности к флуконазолу определены у *C. glabrata* — штаммы, выделенные из мочи были менее чувствительны к флуконазолу (32%), чем из зева (52%) и кишечника (40%). Из кишечника были выявлены штаммы *C. krusei* (n=1) и *C. magnoliae* (n=1), резистентные к амфотерицину В.

Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным результатам чувствительности штаммов дрожжевых грибов, выделенных от больных

с гемобластозами, необходимо отметить максимальную активность амфотерицина В, сохраняющуюся в течение периода исследования. Случаи выявления устойчивых штаммов дрожжевых грибов к амфотерицину В были единичными. Наши результаты согласуются с данными других исследований о крайне низкой частоте *in vitro* резистентности к амфотерицину В среди клинических изолятов *Candida spp.* [1]. Имеются сообщения о выделении устойчивости к амфотерицину В, достигающей 7%. Нельзя исключить, что столь высокий процент резистентных штаммов может быть обусловлен длительным применением амфотерицина В. В таких случаях необходимо использовать более чувствительный метод для определения чувствительности — метод серийных разведений.

По нашим данным, суммарная чувствительность всех тестируемых штаммов *Candida spp.* к флуконазолу составила 84%. Высокая чувствительность среди наиболее распространенных штаммов была выявлена у *C. albicans* (95%), в меньшей степени у *C. parapsilosis* (90%) и у *C. tropicalis* (85%). По данным различных международных программ исследования (CDC 1998–2000, Sweden 1994–1998, SENTRY 1997–2000) резистентность к флуконазолу среди этих штаммов, в зависимости от страны исследователя, варьирует от 1% до 15% [1]. Наиболее устойчивыми являются также *C. krusei* и *C. glabrata* [1, 3, 4].

Суммарная активность итраконазола в отношении клинических штаммов дрожжевых грибов была более низкой среди системных антимикотиков (72%). Однако следует отметить недостаточную корреляцию между результатами чувствительности дрожжевых грибов к итраконазолу при использовании тест-системы «Fungitest» (Bio Rad, США) и метода серийных разведений в соответствии со стандартами NCCLS. Несоответствие между данными методами достигает 30%. В этой связи для получения более точных результатов чувствительности необходимо использовать метод серийных разведений (критерии NCCLS) особенно в отношении штаммов, устойчивых при тестировании системами «Fungitest». По результатам многоцентрового исследова-

ния SENTRY (аналогичные данные получены нами) частота устойчивости штаммов *C. glabrata* к итраконазолу была также выше, чем к флуконазолу; чувствительность штаммов *C. krusei* — выше к итраконазолу, нежели к флуконазолу [3].

Заключение

Проведение сравнительного анализа чувствительности ведущих патогенов выявило высокую активность системных антимикотиков в отношении большинства тестируемых штаммов дрожжевых грибов. За период с 2001 по 2003 гг. уровень чувствительности практически не изменился. Подобный факт можно объяснить адекватной политикой применения противогрибковых препаратов в Гематологическом центре.

Литература

1. Pfaller M. A., Diekema D. J. Role of Sentinel Surveillance of Candidemia: Trends in Species Distribution and Antifungal Susceptibility. *J. Of Clinical Microbiology*, 2002, vol. 40, p. 3551–57.
2. Clancy C. J., Nguen M. H. Correlation between In Vitro Susceptibility Determined by E Test and Response to Therapy with Amphotericin B: Result from a Multicenter Prospective Study of Candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, p. 1289–90.
3. Pfaller M. A., Jones R. N., Doern G. V. et al. International Surveillance of Bloodstream Infections

Due to *Candida* Species: Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. *J. Of Clinical Microbiology*, 1998, vol 36, p. 1886–89.

4. Zhanel G. G., Karlowsky J. A., Zeleniysky S. A. et al. Susceptibilities of *Candida* Species Isolated the Lower Gastrointestinal Tract of High-Risk Patients to the New Semisynthetic Echinocandin LY303366 and Other Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, vol 42, p. 2446–8.