

Активность *in vitro* анидулафунгина в отношении дрожжевых грибов – возбудителей системных и диссеминированных микозов

А. Б. Кулько

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, 10

Контакты: Александр Борисович Кулько kulko-fungi@yandex.ru

Определены и проанализированы уровни чувствительности к анидулафунгину клинических штаммов дрожжевых грибов родов *Candida* (14 видов), *Cryptococcus* (1 вид), *Geotrichum* (1 вид), *Rhodotorula* (1 вид) и *Saccharomyces* (1 вид). Тестирование чувствительности выявило высокую фунгицидную активность анидулафунгина в отношении грибов *Candida* spp., как распространенных видов, так и редких возбудителей кандидоза. Было установлено, что более 99 % штаммов *Candida* не имеют приобретенных механизмов устойчивости к анидулафунгину (микробиологические критерии). Препарат анидулафунгин не активен против штаммов *Cryptococcus neoformans* и *Rhodotorula mucilaginosa*.

Ключевые слова: анидулафунгин, чувствительность грибов *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* к анидулафунгину

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-53-57

In vitro anidulafungin activity against yeasts – system and disseminated mycosis pathogens

A. B. Kulko

Scientific and Clinical Antituberculosis Center of Moscow Government Health Department;
10 Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

We analyzed susceptibility to anidulafungin of yeasts clinical strains of *Candida* (14 species), *Cryptococcus* (1 species), *Geotrichum* (1 species), *Rhodotorula* (1 species) and *Saccharomyces* (1 species). We revealed high anidulafungin activity against *Candida* spp., both common species and rare pathogens of candidiasis. It was found that over 99 % of *Candida* strains do not have an acquired resistance mechanisms to anidulafungin (microbiological criteria). The anidulafungin is not active against strains of *Cryptococcus neoformans* and *Rhodotorula mucilaginosa*.

Key words: anidulafungin, the anidulafungin sensitivity of *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*

Введение

Одна из актуальных проблем современной лекарственной терапии микозов – увеличение встречаемости рефрактерного к флуконазолу кандидоза, причем как его глубоких форм (кандидемия, инвазивный кандидоз), так и поверхностных (кандидоз полости рта и глотки у больных СПИД и прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, вагинальный кандидоз) [1, 2]. Распространение данных заболеваний объясняется в первую очередь отбором и накоплением в лечебных стационарах устойчивых к флуконазолу видов *Candida glabrata*, *C. krusei* и некоторых других, более редких возбудителей кандидоза, а также развитием вторичной устойчивости у чувствительных видов [3–5].

Для терапии глубокого кандидоза в стационарах разного профиля, в первую очередь в современных гематологических стационарах и отделениях для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, требуется активный в отношении устойчивых к флуконазолу возбудителей препарат с меньшим по сравнению с амфотерицином В и азолами количеством нежелательных

явлений. К настоящему времени разработаны препараты новой группы эхинокандинов, оказывающие фунгицидное действие на грибы *Candida* spp. (блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки грибов, отсутствующего в организме человека), – каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин [1, 2, 6, 7]. Проведенный А.С. Колбиным и соавт. сравнительный клинико-экономический анализ выявил преимущества применения анидулафунгина при лечении инвазивного кандидоза в сравнении с терапией каспофунгином и микафунгином: наиболее низкие прямые затраты, самые высокие показатели эффективности, наиболее благоприятная эффективность затрат [8]. Вместе с тем полученных в России лабораторных данных по исследованию спектра фунгицидной активности анидулафунгина, последнего из зарегистрированных на рынке эхинокандинов, пока недостаточно.

Цель данного исследования – анализ уровней чувствительности к препарату анидулафунгин различных видов дрожжевых грибов, штаммы которых были выделены от больных туберкулезом при диагностике

микозов различной локализации: микозов бронхов и легких, центральной нервной системы (ЦНС), диссеминированных микозов (микологическая лаборатория ГКУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, 2013–2015 гг.).

Материалы и методы

Протестированные на чувствительность к анидулафунгину штаммы дрожжевых грибов были выделены из образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), крови, материалов, полученных при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальный секрет), содержимого полостных образований в легких (каверна, туберкулема), плевральной полости, смыва из плевральной полости по дренажной трубке, мокроты и отделяемого из зева. Все случаи кандидемии (2 случая; возбудитель *C. glabrata*) и криптококкоза ЦНС (4 случая; возбудитель *Cryptococcus neoformans*) были выявлены у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом. Случаи роста болезнетворных грибов в деструктивной полости легких (2 случая; *Cryptococcus neoformans* и *Geotrichum candidum*) и плевральной полости (2 случая; *C. albicans* и *C. parapsilosis*) были выявлены у ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом. У группы пациентов (как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом) были обнаружены лабораторные признаки «вероятного» легочного микоза, главным образом кандидоза.

Штаммы дрожжевых грибов идентифицировали до вида с помощью комплекса общепринятых в медицинской микологии современных и классических методов [1, 9, 10].

Определение чувствительности к анидулафунгину штаммов дрожжевых грибов проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл (система Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostics Systems). Система Sensititre соответствует международному стандарту тестирования чувствительности дрожжевых грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [11] и рекомендована для использования в практических микологических лабораториях медицинских клиник [12]. Тест-система доступна для большинства микробиологических лабораторий и позволяет проводить клиническую интерпретацию получаемых значений МПК препаратов согласно диапазонам, установленным CLSI для стандарта M27-A3 [13, 14].

Клиническую интерпретацию результатов тестирования чувствительности к анидулафунгину, т.е. отнесение штамма к категориям «чувствительные к препарату» (Ч), «штаммы с промежуточной чувствительностью» (П) или «устойчивые» (У), проводили для видов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* по имеющимся пограничным значениям МПК препарата [14]. Исследуемый диапазон МПК анидулафунгина в системе Sensititre составляет 0,015–8 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Чувствительность к анидулафунгину была протестирована у 168 клинических штаммов дрожжевых грибов следующих родов: *Candida* (39 штаммов *C. albicans*, 4 – *C. dubliniensis*, 2 – *C. famata*, 32 – *C. glabrata*, 3 – *C. guilliermondii*, 4 – *C. kefyr*, 24 – *C. krusei*, 3 – *C. lipolytica*, 2 – *C. lusitaniae*, 1 – *C. norvegensis*, 10 – *C. parapsilosis*, 2 – *C. rugosa*, 17 – *C. tropicalis*, 2 – *C. zeylanoides*); *Cryptococcus* (6 – *Cr. neoformans*); *Geotrichum* (3 – *G. candidum*); *Rhodotorula* (10 – *R. mucilaginosa*); *Saccharomyces* (4 – *S. cerevisiae*). Как было указано выше, штаммы *Cr. neoformans* из образцов СМЖ (4 штамма) и *C. glabrata* из проб крови (2 штамма) были выделены от ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Обобщенные результаты исследования активности анидулафунгина в отношении штаммов дрожжевых грибов представлены в табл. 1, 2.

Как видно из полученных данных, препарат анидулафунгин проявлял в целом высокую фунгицидную активность в отношении штаммов *Candida* spp. (см. табл. 1). Все штаммы 6 видов *Candida*, с установленными клиническими пограничными значениями анидулафунгина (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), были интерпретированы как чувствительные к данному препарату. У остальных 8 видов *Candida* (*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*) не было обнаружено штаммов с высокими и крайне высокими значениями МПК анидулафунгина, предполагающих устойчивость к препарату. Напротив, у протестированных штаммов *C. dubliniensis*, *C. norvegensis* и *C. zeylanoides* были выявлены минимально низкие значения МПК анидулафунгина.

Было установлено, что диапазоны МПК анидулафунгина для различных видов *Candida* имеют отличия. На основании полученных результатов и с учетом имеющихся данных [15] следует выделить 2 группы видов грибов *Candida*: 1-я группа – грибы с характерно низкими природными величинами МПК анидулафунгина (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), 2-я группа – грибы с повышенными природными значениями МПК препарата (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*). Такое разделение подтверждается различиями в значениях пограничных концентраций, определенных для чувствительных и устойчивых штаммов вышеперечисленных видов [14]. Отметим, что диапазоны МПК анидулафунгина, характерные для видов *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, не определены или изучены недостаточно [15].

Для чувствительных к анидулафунгину штаммов *C. glabrata* установлен наиболее узкий диапазон МПК препарата среди видов *Candida* [14]. Однако все протестированные нами штаммы *C. glabrata* попадали в категорию чувствительных штаммов с МПК от $\leq 0,015$ до 0,06 мкг/мл. Проявляли чувствительность к анидулафунгину с МПК 0,03 мкг/мл также и 2 штамма *C. glabrata* – возбудителя кандидемии у ВИЧ-

Таблица 1. Показатели МПК препарата анидулафунгин в отношении грибов родов *Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* (тест-система Sensititre, YeastOne) и их интерпретация по критериям CLSI (документ M27-S4)

Вид	n	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Клиническая интерпретация, n (%)		
					(мкг/мл)		
<i>C. albicans</i>	39	≤ 0,015–0,12	0,03	0,12	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					39 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. dubliniensis</i>	4	≤ 0,015–0,03	0,03	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. famata</i>	2	0,12–0,25	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. glabrata</i>	32	≤ 0,015–0,06	0,03	0,06	≤ 0,12	0,25	≥ 0,5
					32 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. guilliermondii</i>	3	0,12–2	0,5	—	S ≤ 2	I = 4	R ≥ 8
					3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. kefyr</i>	4	0,06–0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. krusei</i>	24	≤ 0,015–0,06	0,03	0,06	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					24 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. lipolytica</i>	3	≤ 0,015–0,06	≤ 0,015	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. norvegensis</i>	1	≤ 0,015	—	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. parapsilosis</i>	10	0,5–2	1	1	≤ 2	4	≥ 8
					10 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. rugosa</i>	2	0,06	0,06	—	—	—	—
					—	—	—
<i>C. tropicalis</i>	17	0,03–0,25	0,12	0,12	≤ 0,25	0,5	≥ 1
					17 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. zeylanoides</i>	2	≤ 0,015	≤ 0,015	—	—	—	—
					—	—	—
<i>Cr. neoformans</i>	6	> 8	> 8	—	—	—	—
					—	—	—
<i>G. candidum</i>	3	0,03–0,06	0,06	—	—	—	—
					—	—	—
<i>R. mucilaginosa</i>	10	> 8	> 8	> 8	—	—	—
					—	—	—
<i>S. cerevisiae</i>	4	0,12	0,12	—	—	—	—
					—	—	—

Примечание. n — число протестированных штаммов; МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50 и 90 % штаммов.

инфицированных пациентов. Вместе с тем у гемокультур *C. glabrata* системой Sensititre были выявлены перекрестная устойчивость к флуконазолу (МПК 128 мкг/мл) и итраконазолу (МПК > 16 мкг/мл), высокие значения МПК вориконазола (2 и 4 мкг/мл, вероятная устойчивость) и предельно высокие значе-

ния МПК позаконазола (> 8 мкг/мл, вероятная устойчивость). Таким образом, даже без установленных к настоящему времени пограничных значений МПК позаконазола можно предположить, что выделенные из крови штаммы *C. glabrata* обладали устойчивостью *in vitro* и к позаконазолу. На основании вышеизложен-

Таблица 2. Распределение штаммов «дикого типа» и «не дикого типа» грибов рода *Candida* по чувствительности к препарату анидулафунгин (тест-система Sensititre, YeastOne)

Вид	Микробиологическая интерпретация, n (%)	
	ДТ	не ДТ
<i>C. albicans</i>	≤ 0,12	> 0,12
	39 (100)	0 (0,0)
<i>C. dubliniensis</i>	≤ 0,12	> 0,12
	4 (100)	0 (0,0)
<i>C. glabrata</i>	≤ 0,25	> 0,25
	32 (100)	0 (0,0)
<i>C. guilliermondii</i>	≤ 4	> 4
	3 (100)	0 (0,0)
<i>C. kefyr</i>	≤ 0,25	> 0,25
	4 (100)	0 (0,0)
<i>C. krusei</i>	≤ 0,12	> 0,12
	24 (100)	0 (0,0)
<i>C. lusitaniae</i>	≤ 2	> 2
	2 (100)	0 (0,0)
<i>C. parapsilosis</i>	≤ 4	> 4
	10 (100)	0 (0,0)
<i>C. tropicalis</i>	≤ 0,12	> 0,12
	17 (94,1)	1 (5,9)
<i>Candida</i> spp.	135 (99,3)	1 (0,7)

Примечание. n – число протестированных штаммов; ДТ – штаммы «дикого типа», не ДТ – штаммы «не дикого типа».

ного использование азольных препаратов вероятно было бы неэффективным в обоих случаях диссеминированного кандидоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Клинические пограничные значения анидулафунгина для видов *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* превышают в разы пограничные значения для *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis* [14]. Как видно из представленных данных, обнаруженные нами диапазоны МПК анидулафунгина для *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* имели наиболее высокие значения среди всех протестированных видов *Candida*, но устойчивых к препарату штаммов *C. guilliermondii* и *C. parapsilosis* не обнаружено (см. табл. 1).

Для 9 видов *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) была проведена микробиологическая интерпретация результатов тестирования чувствительности к анидулафунгину (см. табл. 2). Распределение штаммов на группы «дикого типа» (штаммы, не имеющие приобретенных механизмов устойчивости

к анидулафунгину) и «не дикого типа» (штаммы с приобретенными механизмами устойчивости к анидулафунгину) проводили с помощью установленных значений МПК «эпидемиологических точек разделения» (epidemiological cutoff values) [12, 16]. Применяв микробиологические (эпидемиологические) критерии для оценки результатов тестирования, установили, что доля штаммов *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* и *C. parapsilosis* «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину составляла 100 % от общего. У одного из 17 протестированных штаммов *C. tropicalis* значение МПК, равное 0,25 мкг/мл, превышало интервал чувствительности МПК к анидулафунгину для штаммов *C. tropicalis* «дикого типа» (≤ 0,12 мкг/мл) [12]. Таким образом, общая доля штаммов *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину составила 99,3 %.

Клинические пограничные значения МПК анидулафунгина для видов *Cr. neoformans*, *G. candidum*, *R. mucilaginosa* и *S. cerevisiae* не определены.

Вместе с тем установленные нами предельно высокие значения МПК анидулафунгина для клинических штаммов *Cr. neoformans* (> 8 мкг/мл) и *R. mucilaginosa* (> 8 мкг/мл) характерны для устойчивых к данному препарату дрожжевых грибов (см. табл. 1). Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о природной устойчивости *Cr. neoformans* и *Rhodotorula* spp. к препаратам группы эхинокандинов. Устойчивость *Cr. neoformans* объясняют наличием у возбудителя мукополисахаридной капсулы и низким содержанием 1,3-β-D-глюкана в клеточной стенке [2, 5, 17].

Установленные значения МПК анидулафунгина для *G. candidum* (0,03–0,06 мкг/мл) и *S. cerevisiae* (0,12 мкг/мл) не предполагают наличие устойчивости *in vitro* к препарату у протестированных штаммов данных видов грибов и, напротив, могут свидетельствовать об их чувствительности *in vitro*.

Заключение

Таким образом, мониторинг чувствительности штаммов болезнетворных грибов рода *Candida*, проведенный в микологической лаборатории фтизиатрической клиники (2013–2015 гг.), выявил высокий уровень фунгицидной активности препарата анидулафунгин в отношении штаммов 14 видов возбудителей кандидоза, в том числе редких видов, уровни чувствительности которых к препарату до сих пор не изучены.

Отметим также, что проведенные лабораторные исследования выявили одинаково высокую активность *in vitro* анидулафунгина и микафунгина в отношении всех протестированных штаммов рода *Candida*.

Высокая чувствительность клинических штаммов грибов рода *Candida* к анидулафунгину, часть из которых обладает природной или приобретенной устойчи-

востью к флуконазолу и другим азольным препаратам, предполагает успешное использование анидулафунгина для эмпирической терапии системных и диссеминированных форм кандидоза, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Особого внимания заслуживают описанные нами 2 случая диссеминированного кандидоза с возбудителями *C. glabrata*, обладавшими перекрестной устойчивостью к флуконазолу и итраконазолу, а также, вероятно, устойчивыми к вориконазолу и позаконазолу.

С помощью микробиологических критериев было установлено, что более 99 % протестированных штаммов *Candida* из 9 распространенных видов (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) не имеют приобретенных механизмов устойчивости к анидулафунгину. Преобладание среди клинических штаммов грибов рода *Candida* штам-

мов «дикого типа» по чувствительности к анидулафунгину подкрепляет вывод о потенциальной эффективности применения последнего для терапии различных форм кандидоза.

Болезнетворные дрожжевые грибы *Cr. neoformans* и *R. mucilaginosa* не обладают природной чувствительностью к анидулафунгину и другим эхинокандинам. Клиническое значение обнаруженной нами относительно высокой активности анидулафунгина против редких возбудителей микозов *G. candidum* и *S. cerevisiae* остается неопределенным, в том числе и из-за недостаточного объема опубликованных ранее лабораторных данных.

Итак, полученные нами данные указывают на целесообразность применения анидулафунгина в первую очередь для терапии различных тяжелых форм кандидоза, риск развития которых у ряда пациентов со злокачественными заболеваниями крови достаточно высок.

ЛИТЕРАТУРА

- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином, 2008. [Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections: Physicians Guide. Moscow: Binom, 2008. (In Russ.).]
- Атлас грибковых заболеваний. Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла. Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Atlas of fungal diseases. Edited by C.A. Kauffmann, G.L. Mandell (Trans. from English, ed. Yu.V.Sergeev). Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.).]
- Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Ви Джи Групп, 2008. [Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment: Physicians Guide. (2nd ed., Rev. and add.). Moscow: VJGroup, 2008. (In Russ.).]
- Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А. и др. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Под ред. Н.П. Елинова. СПб.: Коста, 2010. [Elinov N.P., Vasilieva N.V., Stepanova A.A. et al. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnosis. Edited by prof. N.P. Elinov, St. Petersburg: Kosta, 2010. (In Russ.).]
- Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д.Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди. Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Diagnosis and treatment of mycoses. Edited by D.R. Hospenhal, M.G. Rinaldi. (Trans. from English, ed. Yu.V.Sergeev). Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.).]
- Веселов А.В. Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(3):222–34. [Veselov A.V. Anidulafungin: clinical and pharmacological review. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2012;14(3):222–34 (In Russ.).]
- Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42nd edition. 2012.
- Колбин А.С., Климко Н.Н., Проскурин М.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения анидулафунгина (Эраксис®) для лечения инвазивного кандидоза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(3):235–44. [Kolbin A.S., Klimko N.N., Proskurin M.A. et al. Pharmacoeconomic analysis of the anidulafungin (Eraxis®) treatment in invasive candidiasis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2012;14(3):235–44 (In Russ.).]
- Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. Пер. с англ. М.: Мир, 2001. [Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. Guide to pathogenic and opportunistic fungi (Trans. from English). Moscow: Mir, 2001. (In Russ.).]
- Кулько А.Б., Дорожкова И.Р., Исаева Е.Л. и др. Методические подходы к проведению микологических исследований во фтизиатрической практике. Туберкулез и болезни легких 2011;6:56–9. [Kulko A.B., Dorozhkova I.R., Isaeva E.L. et al. Methodical approaches to mycological examination in phthisiatric practice. Tuberculez i bolezni legkich = Tuberculosis and Lung Disease 2011;6:56–9 (In Russ.).]
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard—Third edition. CLSI document M27-A3. 2008.
- Pfaller M.A., Diekema D.J. Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol 2012;50(9):2846–56.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. CLSI document M27-S3. CLSI: Wayne, PA., 2008.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI: Wayne, PA., 2012.
- Hoog de G.S., Guarro J., Gene J. et al. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1—CBS: Reus 2011.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Woosley L.N. et al. 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. J Clin Microbiol 2013;51(8):2571–81.
- Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: СПб МАПО, 2004. [Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Vasilieva N.V. Diagnosis of mycoses. St. Petersburg: MAPE, 2004. (In Russ.).]