

УДК: 615.282.07: 616.992.28: 616-002.5

АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ИТРАКОНАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ ДРОЖЖЕВЫХ И МИЦЕЛИАЛЬНЫХ ГРИБОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.Б. Кулько, А.И. Исакова, С.Г. Сафонова

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

Цель исследования. Определение уровней чувствительности к итраконазолу у 51 вида условно-патогенных грибов, выделенных от больных туберкулезом при диагностике бронхолегочных и диссеминированных микозов.

Материалы и методы. Определены уровни чувствительности к итраконазолу 902 клинических штаммов дрожжевых грибов из родов *Candida* (14 видов), *Cryptococcus* (3 вида), *Geotrichum* (1 вид), *Hanseniaspora* (1 вид), *Saccharomyces* (1 вид), *Saprochaete* (1 вид), *Rhodotorula* (2 вида), *Trichosporon* (1 вид) и мицелиальных грибов из родов *Acremonium* (1 вид), *Alternaria* (1 вид), *Aspergillus* (12 видов), *Aureobasidium* (1 вид), *Cladosporium* (1 вид), *Curvularia* (1 вид), *Fusarium* (3 вида), *Paecilomyces* (2 вида), *Penicillium* (2 вида), *Rhizopus* (1 вид), *Trichoderma* (2 вида), выделенных при диагностике бронхолегочных и диссеминированных микозов у больных туберкулезом, наблюдавшихся в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2012–2024 гг.

Результаты. Проведенное тестирование выявило высокую активность препарата итраконазол в отношении возбудителей кандидоза (за исключением *C. glabrata*), криптококкоза, аспергиллеза (за исключением *A. ustus*), феогифомикозов (родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*), редких дрожжевых микозов (родов *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*), гиалогифомикозов (родов *Penicillium*, *Trichoderma*). Активность препарата итраконазол была низкой в отношении возбудителей фузариоза (*Fusarium* spp.), родоторулеза (*Rhodotorula* spp.), зигомикоза (*Rhizopus arrhizus*) и вариативной в отношении двух гиалогифомицетов *Paecilomyces variotii* и *Acremonium strictum*.

Ключевые слова: чувствительность патогенных грибов к итраконазолу, спектр противогрибковой активности итраконазола, оппортунистические микозы, туберкулез.

Для цитирования: Кулько А.Б., Исакова А.И., Сафонова С.Г. Активность *in vitro* итраконазола в отношении дрожжевых и мицелиальных грибов – возбудителей оппортунистических микозов у больных туберкулезом // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 18-24. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-18-24>

IN VITRO ACTIVITY OF ITRACONAZOLE AGAINST YEAST AND MYCELIAL FUNGI – PATHOGENS OF OPPORTUNISTIC MYCOSES IN TUBERCULOSIS PATIENTS

Kulko A.B., Isakova A.I., Safonova S.G.

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

The aim of the study was to determine the levels of sensitivity to itraconazole in 51 species of opportunistic fungi isolated from tuberculosis patients in the diagnosis of bronchopulmonary and disseminated mycoses.

Materials and methods. The sensitivity levels to itraconazole of 902 clinical strains of yeast fungi from the genera *Candida* (14 species), *Cryptococcus* (3 species), *Geotrichum* (1 species) were determined, *Hanseniaspora* (1 species), *Saccharomyces* (1 species), *Saprochaete* (1 species), *Rhodotorula* (2 species), *Trichosporon* (1 species) and mycelial fungi from the genera *Acremonium* (1 species), *Alternaria* (1 species), *Aspergillus* (12 species), *Aureobasidium* (1 species), *Cladosporium* (1 species), *Curvularia* (1 species), *Fusarium* (3 species), *Paecilomyces* (2 species), *Penicillium* (2 species), *Rhizopus* (1 species), *Trichoderma* (2 species), isolated from tuberculosis patients with suspected bronchopulmonary and disseminated mycoses in the Moscow Research and Clinical Center of Tuberculosis Control in the period 2012–2024.

Results. Testing revealed high activity of itraconazole against pathogens of candidiasis (except *C. glabrata*), cryptococcosis, aspergillosis (except *A. ustus*), pheohyphomycosis (genera *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*), rare yeast mycoses (genera *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*), hyalohyphomycoses (genera *Penicillium*, *Trichoderma*). The activity of itraconazole was low against the pathogens *Fusarium* spp., *Rhodotorulosis* (*Rhodotorula* spp.), *Zygomycosis* (*Rhizopus arrhizus*) and variable against two hyalohyphomycetes *Paecilomyces variotii* and *Acremonium strictum*.

Keywords: sensitivity of pathogenic fungi to itraconazole, spectrum of antifungal activity of itraconazole, opportunistic mycoses, tuberculosis.

For citation: Kulko A.B., Isakova A.I., Safonova S.G. (2024) *In vitro* activity of itraconazole against yeast and mycelial fungi – pathogens of opportunistic mycoses in tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, No 4, pp. 18-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-18-24>

Введение

Синтетический триазольный антимикотик итраконазол используют в стационарах разного профиля для лекарственной терапии внутрибольничных микозов: кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, феогифомикозов [6, 7, 16]. Препарат показан для лечения аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аспергиллеза бронхов, аспергиллеза плевры, аспергиллемы и других форм хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) [3, 8], феогифомикозов (заболевания, вызванные темноокрашенными плесневыми грибами феогиномицетами), для первичной и вторичной антифунгальной профилактики инвазивных оппортунистических микозов, а также в качестве терапии второй линии при инвазивном легочном аспергиллезе (у клинически стабильных больных) и пециломикозе (заболевание, вызванное светлоокрашенными плесневыми грибами рода *Paecilomyces*) [3, 10, 14]. Спектр активности итраконазола (антимикотик оказывает преимущественно фунгистатическое действие, подавляя синтез эргостерина клеточной мембраны грибов) включает как дрожжевые грибы-оппортунисты, так и мицелиальные патогены [1, 2, 15]. Эффективность терапии оппортунистических микозов итраконазолом ограничена наличием возбудителей со сниженной чувствительностью и первично устойчивых к препарату [4, 5, 15], а также накоплением госпитальных штаммов с приобретенной резистентностью к триазолам [10, 12].

Цель исследования

Определение уровней чувствительности к итраконазолу у 51 вида условно-патогенных грибов, штаммы которых были выделены от больных туберкулезом при диагностике бронхолегочных и диссеминированных микозов (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 2012–2024 гг.).

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 902 клинических штамма грибов-оппортунистов:

1) **возбудители кандидоза (14 видов)** – грибы рода *Candida* (438 штаммов: *C. albicans* (135 штаммов), *C. dubliniensis* (14), *C. famata* (3), *C. glabrata* (73), *C. guilliermondii* (26), *C. kefyr* (20), *C. krusei* (48), *C. lipolytica* (11), *C. lusitanae* (11), *C. norvegensis* (10), *C. parapsilosis* (27), *C. rugosa* (10), *C. tropicalis* (38), *C. zeylanoides* (12));

2) **возбудители криптококкоза (3 вида)** – грибы рода *Cryptococcus* (22 штамма: *Cr. albidus* (1), *Cr. laurentii* (3), *Cr. neoformans* (18));

3) **возбудители редких дрожжевых микозов (дрожжевые аскомицеты: 4 вида)** – грибы родов *Geotrichum* (18 штаммов: *G. candidum* (18)), *Hanseniaspora* (1 штамм *H. uvarum*), *Saccharomyces* (13 штаммов *Sacch. cerevisiae*), *Saprochaete* (4 штамма *Sapr. capitata*);

4) **возбудители редких дрожжевых микозов (дрожжевые базидиомицеты: 3 вида)** – грибы родов *Rhodotorula* (26 штаммов: *Rh. glutinis* (7), *Rh. mucilaginosa* (19)), *Trichosporon* (3 штамма *Trich. spp.*);

5) **возбудители аспергиллеза (12 видов)** – грибы рода *Aspergillus* (341 штамм: *A. flavipes* (5), *A. flavus* (42), *A. fumigatus* (120), *A. glaucus* (16), *A. nidulans* (14), *A. niger* (53), *A. ochraceus* (12), *A. oryzae* (5), *A. sydowii* (12), *A. terreus* (28), *A. ustus* (19), *A. versicolor* (15);

6) **возбудители зигомикоза (1 вид)** – грибы рода *Rhizopus* (5 штаммов *Rh. arrhizus*);

7) **возбудители гиалогифомикоза (10 видов)** – гиалогифомицеты из родов *Acremonium* (2 штамма *Acr. strictum*), *Fusarium* (9 штаммов: *F. dimerum* (2), *F. oxysporum* (5), *F. solani* (2)), *Paecilomyces* (7 штаммов: *Paec. lilacinus* (1), *Paec. variotii* (6), *Penicillium* (4 штамма: *Pen. chrysogenum* (1), *Pen. purpurogenum* (3)), *Trichoderma* (2 штамма: *Tr. harzianum* (1), *Tr. koningii* (1));

8) **возбудители феогифомикоза (4 вида)** – феогиномицеты из родов *Alternaria* (2 штамма *Alt. alternata*), *Aureobasidium* (3 штамма *Aur. pullulans*), *Cladosporium* (1 штамм *Cl. cladosporioides*), *Curvularia* (1 штамм *Curv. hawaiiensis*).

Протестированные штаммы были выделены из спинномозговой жидкости (11 штаммов *Cr. neoformans*); крови (17 штаммов *Candida spp.*); материалов, полученных при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), бронхиальный секрет, трахеобронхиальный аспират); мокроты; содержимого полостных образований легких (каверн, туберкулем, кист, аспергиллем); содержимого плевральной полости.

Определение чувствительности 525 штаммов дрожжевых грибов (24 вида из 8 родов) и 377 штаммов мицелиальных грибов (27 видов из 11 родов) к итраконазолу проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640

с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл с помощью системы Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostic Systems. Система Sensititre соответствует международным стандартам тестирования чувствительности грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [17].

Для клинической интерпретации результатов тестирования чувствительности штаммов к итраконазолу были использованы:

1) для *Candida spp.* – пограничные значения МПК препарата организации CLSI (чувствительные штаммы (S), чувствительные-дозозависимые (SDD), устойчивые (R), см. таблицу 1) [11];

Таблица 1. Минимальные подавляющие концентрации итраконазола в отношении грибов рода *Candida* и их интерпретация (критерии CLSI)

Table 1. Minimum inhibitory concentrations of itraconazole in relation to fungi of the genus *Candida* and their interpretation (CLSI criteria)

Вид • Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) Range MSC (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)	Клиническая интерпретация Clinical interpretation (S, SDD, R): n, (%)
<i>C. albicans</i>	135	0,015-16	0,03	0,25	S≤0,125: 118 (87,4) SDD=0,25-0,5: 15 (11,1) R≥1: 2 (1,5)
<i>C. dubliniensis</i>	14	0,015-0,5	0,03	0,5	S≤0,125: 12 (85,7) SDD=0,25-0,5: 2 (14,3) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. famata</i>	3	0,06-0,25	0,12	–	S≤0,125: 2 (66,7) SDD=0,25-0,5: 1 (33,3) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. glabrata</i>	73	0,12->16	0,5	>16	S≤0,125: 3 (4,1) SDD=0,25-0,5: 47 (64,4) R≥1: 23 (31,5)
<i>C. guilliermondii</i>	26	0,06->16	0,25	0,5	S≤0,125: 7 (26,9) SDD=0,25-0,5: 17 (65,4) R≥1: 2 (7,7)
<i>C. kefyr</i>	20	0,015-0,12	0,03	0,06	S≤0,125: 20 (100) SDD=0,25-0,5: 0 (0,0) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. krusei</i>	48	0,06-0,5	0,25	0,5	S≤0,125: 13 (27,1) SDD=0,25-0,5: 35 (72,9) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. lipolytica</i>	11	0,015-0,12	0,12	0,12	S≤0,125: 10 (90,9) SDD=0,25-0,5: 1 (9,1) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. lusitaniae</i>	11	0,06-0,25	0,12	0,12	S≤0,125: 10 (90,9) SDD=0,25-0,5: 1 (9,1) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. norvegensis</i>	10	0,06-0,25	0,12	0,25	S≤0,125: 7 (70,0) SDD=0,25-0,5: 3 (30,0) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. parapsilosis</i>	27	0,015-1	0,06	0,5	S≤0,125: 19 (70,4) SDD=0,25-0,5: 7 (25,9) R≥1: 1 (3,7)
<i>C. rugosa</i>	10	0,03-0,25	0,12	0,25	S≤0,125: 6 (60,0) SDD=0,25-0,5: 4 (40,0) R≥1: 0 (0,0)
<i>C. tropicalis</i>	38	0,03->16	0,25	0,5	S≤0,125: 15 (39,5) SDD=0,25-0,5: 22 (57,9) R≥1: 1 (2,6)
<i>C. zeylanoides</i>	12	0,015-0,25	0,12	0,25	S≤0,125: 10 (83,3) SDD=0,25-0,5: 2 (16,7) R≥1: 0 (0,0)

Примечание • Note

n – число протестированных штаммов; • n – number of tested strains;

МПК – минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл); • MSC – minimal suppressive concentration (µg/ml)

МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов; • MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

S – чувствительные к препарату штаммы (%); • S – drug-sensitive strains (%);

SDD – чувствительные-дозозависимые штаммы (%); • SDD – sensitive-dose-dependent strains (%);

R – устойчивые штаммы (%). • R – resistant strains (%).

2) для *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. terreus* – пограничные значения МПК препарата Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) (референтные методики CLSI и EUCAST для мицелиальных грибов аналогичны; чувствительные штаммы (S), устойчивые (R), см. таблицу 3) [9, 13].

Результаты и обсуждение

Обобщенные результаты исследования активности итраконазола в отношении протестированных возбудителей оппортунистических микозов представлены в таблицах 1-4.

Обнаружен высокий общий уровень активности итраконазола в отношении клинических штаммов рода *Candida*. Суммарная доля чувствительных (57,5%) и чувствительных-дозозависимых (35,9%) штаммов *Candida spp.* составила 93,4%. Следует отметить высокий уровень присутствия дозозависимых штаммов, в случае выявления которых для успешной терапии необходимо подбирать дозу препарата, превышающую среднюю терапевтическую [14]) у рода *Candida* в целом, а также у отдельных видов (*C. glabrata* (64,4%), *C. guilliermondii* (65,4%), *C. krusei* (72,9%), *C. tropicalis* (57,9%), см. таблицу 1).

Итраконазол не был активен против 6,6% штаммов *Candida spp.* Устойчивые штаммы выявлены у 5 из 14 возбудителей кандидоза: *C. albicans* (2 штамма (1,5%)), *C. glabrata* (23 штамма (31,5%)), *C. guilliermondii* (2 штамма (7,7%)), *C. parapsilosis* (1 штамм (3,7%)), *C. tropicalis* (1 штамм (2,6%)). Как видно из данных таблицы 1, итраконазол проявлял недостаточную активность в отношении *C. glabrata*, что отражают показатели МПК:

Таблица 2. Минимальные подавляющие концентрации итраконазола в отношении дрожжевых грибов родов *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*

Table 2. Minimum inhibitory concentrations of itraconazole against yeast fungi of the genera *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Trichosporon*

Вид • Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) Range MSC (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)
<i>Cryptococcus albidus</i>	1	0,25	–	–
<i>Cr. laurentii</i>	3	0,12	0,12	–
<i>Cr. neoformans</i>	18	0,03-0,5	0,06	0,25
<i>Geotrichum candidum</i>	18	0,06-0,5	0,25	0,5
<i>Hanseniaspora uvarum</i>	1	0,5	–	–
<i>Rhodotorula glutinis</i>	7	0,5->16	>16	–
<i>Rh. mucilaginosa</i>	19	0,5->16	2	>16
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	13	0,06-1	0,25	0,5
<i>Saprochaete capitata</i>	4	0,06-0,25	0,12	–
<i>Trichosporon spp.</i>	3	0,25	0,25	–

Примечание • Note

n – число протестированных штаммов; • n – number of tested strains; МПК – минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл); • MSC – minimal suppressive concentration (µg/ml); МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов; • MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

Таблица 3. Минимальные подавляющие концентрации итраконазола в отношении грибов рода *Aspergillus* и их интерпретация (критерии EUCAST)

Table 3. Minimum inhibitory concentrations of itraconazole in relation to fungi of the genus *Aspergillus* and their interpretation (EUCAST criteria)

Вид • Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) Range MSC (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)	Клиническая интерпретация Clinical interpretation (S, R): n, (%)
<i>A. flavipes</i>	5	0,12-0,25	0,25	–	– –
<i>A. flavus</i>	42	0,06-1	0,25	0,5	S≤1: 42 (100) R>1: 0 (0,0)
<i>A. fumigatus</i>	120	0,03-1	0,25	0,5	S≤1: 120 (100) R>1: 0 (0,0)
<i>A. glaucus</i>	16	0,015-0,25	0,06	0,12	– –
<i>A. nidulans</i>	14	0,06-2	0,25	0,5	S≤1: 13 (92,9) R>1: 1 (7,1)
<i>A. niger</i>	53	0,25-2	0,5	1	– –
<i>A. ochraceus</i>	12	0,12-0,5	0,5	0,5	– –
<i>A. oryzae</i>	5	0,06-0,25	0,12	–	– –
<i>A. sydowii</i>	12	0,25-1	0,5	1	– –
<i>A. terreus</i>	28	0,12-0,25	0,25	0,25	S≤1: 28 (100) R>1: 0 (0,0)
<i>A. ustus</i>	19	0,12->16	1	>16	– –
<i>A. versicolor</i>	15	0,12-1	0,5	0,5	– –

Примечание • Note

n – число протестированных штаммов; • n – number of tested strains;

МПК – минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл); • MSC – minimal suppressive concentration (µg/ml);

МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов; • MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

S – чувствительные к препарату штаммы (%); • S – drug-sensitive strains (%);

R – устойчивые штаммы (%). • R – resistant strains (%).

доли чувствительных (4%), устойчивых (32%) штаммов и значения МПК₅₀ (0,5 мкг/мл) и МПК₉₀ (> 16 мкг/мл: максимально высокое значение в системе Sensititre). Устойчивые к итраконазолу штаммы со значениями МПК итраконазола > 16 мкг/мл были выявлены у *C. glabrata* (9 штаммов (12,3%)), а также у *C. guilliermondii* (1 штамм (3,9%)), *C. tropicalis* (1 штамм (2,6%)). Все 11 штаммов *Candida spp.* с МПК итраконазола > 16 мкг/мл (2,5%) обладали перекрестной резистентностью к другим триазольным препаратам (к одному или более: флуконазол, вориконазол, позаконазол), что обусловлено, очевидно, развитием вторичной (приобретенной) резистентности к триазолам. Выделенный от больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией резистентный к итраконазолу штамм *C. albicans* с МПК препарата 16 мкг/мл был также устойчив к флуконазолу.

Протестированные штаммы трех возбудителей криптококкоза (*Cr. neoformans* как главный возбудитель заболевания, *Cr. albidus*, *Cr. laurentii*) обладали чувствительностью к итраконазолу с МПК в интервале от 0,03 до 0,5 мкг/мл (таблица 2).

У возбудителей редких дрожжевых микозов (7 видов) чувствительность *in vitro* к итраконазолу варьировала от относительно высокого уровня – у представителей родов *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* (аскомицетовые дрожжи), *Trichosporon* (базидиомицетовые дрожжи) до низкого уровня с наличием устойчивых штаммов (у базидиомицетовых дрожжей рода *Rhodotorula* (*Rh. glutinis*, *Rh. mucilaginosa*) (таблица 2). Устойчивость к итраконазолу с предельно высоким значением МПК > 16 мкг/мл была выявлена у 4 штаммов *Rh. glutinis* (57,1%) и 6 штаммов *Rh. mucilaginosa* (31,6%). Таким образом, общая доля устойчивых к препарату клинических штаммов *Rhodotorula spp.* (с МПК > 16 мкг/мл) составила 38,5%, а доля штаммов со сниженной чувствительностью в интервале ≥ 2 мкг/мл – 53,8%. Следует отметить, что для дрожжей *Rhodotorula* характерна низкая природная чувствительность не только к итраконазолу, но и к другим широко применяемым триазольным препаратам, с наличием полирезистентных штаммов [2, 4, 12].

Итраконазол проявлял в целом высокую активность против клинических штаммов грибов рода *Aspergillus* (таблица 3). Общее число высокочувствительных к препарату штаммов *Aspergillus spp.* в интервале МПК ≤ 1 мкг/мл составляло 96,8%.

Доля штаммов *Aspergillus spp.* со сниженной чувствительностью к итраконазолу с МПК ≥ 2 мкг/мл составляла 3,2% (всего 11 штаммов): 1 штамм (7,1%) *A. nidulans* (с МПК 2 мкг/мл), 1 штамм (1,9%) *A. niger* (с МПК 2 мкг/мл), 9 штаммов (47,4%) *A. ustus* (с МПК от 2 до > 16 мкг/мл). Обнаружено 5 штаммов (1,5%) *Aspergillus spp.* с устойчивостью (критерии EUCAST) или вероятной устойчивостью (с МПК ≥ 4 мкг/мл) к итраконазолу: 1 штамм (7,1%) *A. nidulans* (критерии EUCAST), 4 штамма (21,1%) *A. ustus* (с предельно высоким значением МПК > 16 мкг/мл). Таким образом, наибольшее число штаммов с низкой чувстви-

Таблица 4. Минимальных подавляющие концентрации итраконазола в отношении мицелиальных грибов родов *Acremonium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Trichoderma*

Table 4. Minimum concentrations of itraconazole in relation to mycelial fungi of the genera *Acremonium*, genus *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, genera *Penicillium*, *Rhizopus*, *Trichoderma*

Вид • Type	n	Диапазон МПК (мкг/мл) Range MSC (µg/ml)	МПК ₅₀ (мкг/мл) MSC ₅₀ (µg/ml)	МПК ₉₀ (мкг/мл) MSC ₉₀ (µg/ml)
<i>Acremonium strictum</i>	2	0,25->16	0,25	–
<i>Alternaria alternata</i>	2	0,25-0,5	0,25	–
<i>Aureobasidium pullulans</i>	3	0,12	0,12	–
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	1	0,25	–	–
<i>Curvularia hawaiiensis</i>	1	0,06	–	–
<i>Fusarium dimerum</i>	2	>16	>16	–
<i>F. oxysporum</i>	5	1->16	>16	–
<i>F. solani</i>	2	>16	>16	–
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	1	0,5	–	–
<i>Paec. variotii</i>	6	0,015->16	0,06	–
<i>Penicillium chrysogenum</i>	1	0,06	–	–
<i>Pen. purpurogenum</i>	3	0,06-0,12	0,06	–
<i>Rhizopus arrhizus</i>	5	1->16	1	–
<i>Trichoderma harzianum</i>	1	1	–	–
<i>Tr. koningii</i>	1	1	–	–

Примечание • Note

n – число протестированных штаммов; • n – number of tested strains; МПК – минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл), • MSC – minimal suppressive concentration (µg/ml)

МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов; • MSC₅₀ and MSC₉₀ – minimum MSC values required to suppress the growth of 50% and 90% of strains.

тельностью к итраконазолу с МПК ≥ 2 мкг/мл (9 из 11, 81,8%) относились к редко встречаемому возбудителю *A. ustus*, который следует характеризовать как вид рода *Aspergillus* с вариативной (пониженной) чувствительностью к препарату (таблица 3).

Активность итраконазола в отношении возбудителей гиалогифомикозов варьировала от высокой (*Paec. lilacinus*, *Pen. chrysogenum*, *Pen. purpurogenum*, *Tr. harzianum*, *Tr. koningii*) до вариативной (*Acr. strictum*, *Paec. variotii*) и минимальной (*F. dimerum*, *F. oxysporum*, *F. solani*) (таблица 4). Итраконазол не проявлял активности (МПК > 16 мкг/мл) в отношении 8 из 9 (88,9%) штаммов возбудителей фузариоза (*F. dimerum*, *F. oxysporum*, *F. solani*). Устойчивые к препарату штаммы были выявлены также у видов

Acr. strictum (1 штамм (50,0%) с МПК > 16 мкг/мл) и *Paec. variotii* (1 штамм (16,7%) с МПК > 16 мкг/мл).

К группе чувствительных к итраконазолу условно-патогенных грибов относились все протестированные виды возбудителей феогифомикозов (*Alt. alternata*, *Aur. pullulans*, *Cl. cladosporioides*, *Curv. hawaiiensis*) с МПК от 0,06 до 0,5 мкг/мл (таблица 4).

Для штаммов главного возбудителя зигомикоза *Rh. arrhizus* была характерна низкая чувствительность к итраконазолу с МПК в диапазоне от 1 до > 16 мкг/мл; доля вероятно устойчивых к препарату штаммов (с МПК ≥ 8 мкг/мл) составляла 40%.

Закключение

Было установлено, что современный антимикотик итраконазол обладает широким спектром активности в отношении условно-патогенных дрожжевых грибов, который включает возбудителей кандидоза (за исключением *C. glabrata* – вид со сниженной природной чувствительностью к препарату); возбудителей криптококкоза; возбудителей редких дрожжевых микозов из родов *Geotrichum*, *Hanseniaspora*, *Saccharomyces*, *Saprochaete* (аскомицеты) и *Trichosporon* (базидиомицеты). Вместе с тем низкой природной чувствительностью к итраконазолу обладают базидиомицетовые дрожжи рода *Rhodotorula*, как правило, резистентные к большинству препаратов группы триазолов.

Спектр активности итраконазола включает также различные виды условно-патогенных мицелиальных грибов: возбудителей аспергиллеза (установлена вариабельная (меньшая) активность итраконазола против *A. ustus*); возбудителей феогифомикозов из родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*; возбудителей гиалогифомикозов из родов *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma*. Установлена вариабельная активность итраконазола в отношении двух видов гиалогифомицетов: основного возбудителя пециломикоза *Paec. variotii*, а также *Acr. strictum*.

Полученные данные подтверждают сведения о низком уровне активности итраконазола против возбудителей фузариоза (*F. dimerum*, *F. oxysporum*, *F. solani*) и зигомикоза (*Rh. arrhizus*).

У выделенных при диагностике глубоких микозов штаммов грибов *C. glabrata* (возбудитель кандидоза), *A. ustus* (возбудитель аспергиллеза), *Acr. strictum*, *Paec. variotii* (возбудители гиалогифомикозов) целесообразно проводить тестирование чувствительности к итраконазолу с определением значений МПК и их последующей интерпретацией.

Литература

1. Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 240 с.
2. Диагностика и лечение микозов / Под ред. Д.Р. Хоспентала, М.Дж. Риналди: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Кулько А.Б. Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом: состав и свойства возбудителей, лабораторная диагностика: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 2020. – 49 с.
5. Кулько А.Б. Группы возбудителей оппортунистических пневмомикозов у больных туберкулезом: протокол лабораторного исследования, активность лекарственных препаратов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9 – № 2 (34). – С. 32-37.
6. Кулько А.Б., Древал П.А., Воробьев А.А., Трусов В.Н. Лабораторная диагностика бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10. – № 4. – С. 25-28.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во «Бином», 2008. – 480 с.
8. Agarwal R., Vishwanath G., Aggarwal A.N. et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial and systematic review of literature // Mycoses. – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 559-570. doi: 10.1111/myc.12075.
9. Arendrup M.C., Friberg N., Mares M. et al. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) // Clin. Microbiol. Infect. – 2020. – Vol. 26, №11. – P. 1464-1472. <https://www.sciencedirect.com/journal/clinical-microbiology-and-infection/vol/26/issue/11>
10. Ben-Ami R. Systemic antifungal therapy for invasive pulmonary infections // J. Fungi. – 2023. – Vol. 9 (2), № 144. – P. 1-24. [<https://doi.org/10.3390/jof9020144>].
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts / 3rd informational supplement. CLSI document M27-S3. CLSI. – Wayne, PA., 2008.
12. Cornelia L.-F., Manuel C.-E. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. i5–i11. doi: 10.1093/jac/dkx028.

13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020.
14. Glasmacher A., Prentice A. Current experience with itraconazole in neutropenic patients: a concise overview of pharmacological properties and use in prophylactic and empirical antifungal therapy // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – Vol. 12, №7. – P. 84-90.
<https://www.sciencedirect.com/journal/clinical-microbiology-and-infection/vol/26/issue/>
15. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. – URL: <http://www.clinicalfungi.org/>
16. Nett J.E., Andes D.R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 51-83. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
17. 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. – Vol. 50, № 9. – P. 2846-2856.

Об авторах

Кулько Александр Борисович – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

Исакова Александра Ивановна – врач клинической лабораторной диагностики Централизованной бактериологической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: isakovaaleks@gmail.com

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-08-76

e-mail: safonova.s.g.@inbox.ru