

Анализ структуры возбудителей инвазивных микозов и развития их устойчивости к противогрибковым препаратам

*А. В. АВТОНОМОВА, Л. М. КРАСНОПОЛЬСКАЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

В последние десятилетия возросло количество случаев инвазивных микозов, в том числе из-за увеличивающегося числа иммунокомпрометированных пациентов. Основными возбудителями инвазивных микозов являются патогенные грибы из родов *Candida* и *Aspergillus*. Участились случаи микозов, вызываемых представителями порядка Mucorales, рода *Fusarium*. В 2022 г. ВОЗ впервые опубликовала ранжированный перечень грибковых патогенов, опасных для здоровья человека, в том числе вызывающих инвазивные микозы. Наибольшую долю возбудителей инвазивных микозов, возникающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии, занимают представители рода *Candida*. Частота встречаемости *Candida albicans*, как возбудителя, постепенно снижается с 70–80%, выявляемых в конце 20 века, до 40–60% в последние годы. Доля кандидозов, вызываемых *Nakaseomyces glabratus* и *Candida parapsilosis*, напротив, растет. Для лечения инвазивных микозов используют ограниченное число лекарственных препаратов из групп полиенов, азолов, эхинокандинов и фторпиримидинов (флуцитозин). Число устойчивых к антимикотикам штаммов патогенных грибов постоянно растёт во всем мире. Основными факторами устойчивости к антимикотикам у грибов является внутренняя резистентность вида, а также длительный приём противогрибковых препаратов. Ко всем используемым противогрибковым препаратам выявлены устойчивые/низко чувствительные изоляты патогенов и установлены механизмы резистентности. Стратегия борьбы с проблемой увеличения случаев инвазивных микозов должна включать оптимизацию протоколов лечения существующими лекарственными препаратами, фундаментальные исследования механизмов устойчивости патогенных грибов к лекарственным препаратам, разработку путей преодоления резистентности, в том числе с помощью поиска новых антимикотиков.

Ключевые слова: микозы; инвазивные микозы; антимикотики; противогрибковые препараты; резистентность

Для цитирования: Автономова А. В., Краснополяская Л. М. Анализ структуры возбудителей инвазивных микозов и развития их устойчивости к противогрибковым препаратам. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 110–120. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-110-120>. EDN: TXCJVE.

Structure of Pathogens Causing Invasive Mycoses and the Development of Their Resistance to Antifungal Drugs

*ANASTASIA V. AVTONOMOVA, LARISA M. KRASNOPOLSKAYA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

During the last decades, the number of cases of invasive mycoses has risen dramatically, and one of the reasons for that is the rise in the number of immunocompromised patients. The main causative agents of invasive mycoses are the pathogenic fungi from *Candida* and *Aspergillus* genera. The cases of invasive mycoses caused by the fungi from Mucorales order, *Fusarium* genus (sometimes from other taxa) also became more frequent. In 2022, WHO published for the first time a ranked list of fungal pathogens dangerous to human health, including the ones causing invasive mycoses. The most cases of invasive mycoses in intensive care units are caused by the causative agents from the *Candida* genus. The frequency of detection of *Candida albicans* as a causative agent has decreased from 70–80% in the end of 20th century to 40–60% in recent years. In contrast, the number of candidiasis caused by *Nakaseomyces glabratus* and *Candida parapsilosis* is growing. A limited number of drugs for systemic use from the polyenes, azoles, echinocandins, and flucytosine groups are used for treatment of invasive mycoses. The number of cultures resistant to antimycotics is increasing worldwide. The main factors of resistance to antimycotics among fungi are the general resistance of the species and long-term usage of such medications. Resistant or low-sensitive isolates of pathogenic fungi and the mechanisms of resistance have been identified for all used antimycotics. The strategy to overcome the problem of increasing cases of invasive mycoses should include the optimisation of treatment protocols for the invasive mycoses, the fundamental research of the mechanisms of resistance of pathogenic fungi, and the development of ways to overcome the resistance, including the search for the new antimycotics.

Keywords: mycoses; invasive mycoses; antimycotics; antifungal drugs; resistance

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: nomova@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: nomova@yandex.ru



EDN: TXCJVE

For citation: Avtonomova A. V., Krasnopolskaya L. M. Structure of pathogens causing invasive mycoses and the development of their resistance to antifungal drugs. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (11–12): 110–120. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-110-120>. EDN: TXCJVE. (in Russian)

Введение

Микозы — заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, приобрели большое клиническое значение в последние тридцать лет. От тяжёлых и хронических форм микозов во всём мире страдают более 300 млн человек. Ежегодно в мире микроскопические грибы становятся причиной 1,3 млн смертей [1, 2].

Различные виды микозов традиционно делят на поверхностные (дерматомикозы), подкожные (эумицетомы) и системные (глубокие, инвазивные). Наибольшую обеспокоенность у специалистов вызывает возрастающее количество инвазивных микозов.

Несмотря на то, что микозы, в отличие от бактериальных и вирусных инфекций, редко поражают здоровых людей, эти заболевания всё чаще становятся осложнением у госпитализированных пациентов с различными хроническими заболеваниями, в первую очередь у иммунокомпрометированных больных. Успехи в лечении различных заболеваний, особенно онкогематологических, успехи в области трансплантации органов с последующей иммуносупрессивной терапией, внедрение новых инвазивных медицинских технологий как диагностических, так и терапевтических, пандемия ВИЧ-инфекции, эффективное и широко распространённое длительное лечение бактериальных инфекций, результативные новые методы выхаживания новорождённых привели к резкому увеличению случаев инвазивных микозов. Доля пациентов с факторами риска развития микозов значительно увеличивается, количество инвазивных микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии прогрессивно возрастает [1, 3, 4–6].

Наиболее часто нозокомиальными возбудителями микозов становятся грибы родов *Candida*, *Aspergillus*. Однако участились случаи инвазивных микозов, вызываемых грибами из порядка *Mucorales*, принадлежащими к роду *Fusarium* и другим представителям царства грибов. Структура возбудителей инвазивных микозов модифицируется: видовой состав расширяется, пропорции видового состава меняются [1, 7–10].

Повышение значимости инвазивных микозов в клинической практике привело к увеличению частоты использования противогрибковых препаратов системного применения, число которых в достаточной степени ограничено. Это неизбежно сопровождается формированием и распространением резистентности патогенных грибов к противогрибковым препаратам. В настоящем обзоре суммирована информация о возбудителях инвазивных микозов, противогрибко-

вых лекарственных препаратах, применяемых для терапии, устойчивости возбудителей инвазивных микозов к используемым в медицинской практике лекарственным средствам.

Инвазивные микозы и их возбудители

В октябре 2022 г. Всемирная организация здравоохранения впервые опубликовала перечень грибковых патогенов, опасных для здоровья человека. Перечень поделён на три категории: критический приоритет, высокий приоритет и средний приоритет. Всего в перечень попали 19 наименований грибов. В группу критического приоритета были включены виды *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*. В перечень объектов высокого приоритета попали возбудители из семи групп: *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma* spp., возбудители эумицетомы, *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis*. Группа среднего приоритета содержит *Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii* и *Paracoccidioides* spp. [11].

Принимая с уважением проделанную экспертами ВОЗ работу, ряд исследователей обратили внимание на некоторые недостатки в ранжировании приоритетности групп грибов. Так, G. Casalini и соавт. [12] привели в своей статье аргументы для пересмотра места в ранжированном списке некоторых приоритетных видов грибов, таких как представители *Candida* spp., порядка *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp, *Coccidioides* и *Paracoccidioides* spp, возбудители эумицетомы, *T. marneffeii*, и *P. jirovecii* с учётом региональных различий по встречаемости и нагрузке грибковых заболеваний на систему здравоохранения. Так, по мнению G. Casalini и соавт. [12] рейтинг *C. albicans* переоценён с точки зрения реальной угрозы для здоровья населения, так как доля инфекционных заболеваний, вызываемых этим возбудителем, постепенно снижается с 70–80%, выявляемых в конце 20 века [13], до 40–60% в исследованиях последних лет [14–16]. В то же время доля заболеваний, причиной которых являются *N. glabratus* (*C. glabrata*) и *C. parapsilosis*, растёт [13], и рейтинг этих возбудителей должен быть повышен. Для этого целесообразно объединить их с другими видами патогенных грибов, вызывающих кандидемии, и отнести эту группу к категории критического приоритета [12].

Согласно перечню ВОЗ, представители порядка *Mucorales* входят в группу с высоким приори-

ритетом, находясь на восьмом месте из 19 [11, 12]. Тем не менее, в медицинском сообществе существует озабоченность взрывным ростом случаев мукоромикоза, произошедшим в Индии во время пандемии COVID-19. Проведённое в Индии мультицентровое эпидемиологическое исследование мукоромикоза, ассоциированного с коронавирусной болезнью, показало увеличение случаев мукоромикоза в 2,1 раза после начала пандемии. Наиболее весомыми факторами риска развития мукоромикоза у пациентов с диагностированным COVID-19 были: диабет, гематологические злокачественные заболевания, нейтропения, длительное применение глюкокортикоидов, приводящее к нарушению иммунной функции [17]. Уровень смертности от мукоромикоза составлял приблизительно 38% [18]. Недооценка системой здравоохранения потенциальной угрозы, которую представляют собой представители порядка Mucorales, диагностические трудности и неопределённость в стратегиях лечения могут нанести существенный урон здоровью населения, особенно входящих в группу риска или проживающих в регионах Юго-Восточной Азии.

Статус дрожжеподобного гриба *P. jirovecii* в перечне ВОЗ также скорее всего требует более высокой приоритизации. *P. jirovecii* вызывает пневмоцистную пневмонию у пациентов с ослабленным иммунитетом, имеющим в анамнезе ВИЧ/СПИД, злокачественные опухоли, другие иммунодефицитные состояния, например, возникающие вследствие принимающих иммунодепрессанты в связи с проведённой трансплантацией. Повышение приоритетности этого вида патогенного гриба необходимо из-за увеличения доли заболеваний, вызываемых *P. jirovecii*, и с несовершенством терапевтической стратегии при тяжёлом течении заболевания [12, 19].

Анализ перечня ВОЗ показывает, что наибольшую опасность представляют возбудители системных (инвазивных) микозов.

Количество пациентов с инвазивными микозами неуклонно растёт параллельно с увеличением числа лиц с различными иммунодефицитными состояниями. В группу риска входят больные с онкогематологическими заболеваниями, с осложнениями после хирургических вмешательств, находящиеся в отделениях интенсивной терапии и/или на длительном лечении антибактериальными средствами [1, 20, 21]. Факторами риска являются иммунодефицитные заболевания, например, СПИД, и лечение иммуносупрессивными препаратами [22].

Инвазивные микозы часто возникают как инфекционные осложнения у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. В условиях ОРИТ во всём мире наиболее часто диагностируют такие микозы, как

инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллёз и инвазивный мукоромикоз [3, 23, 24]. Инвазивный кандидоз является основным грибковым инфекционным заболеванием, составляющим до 90% инвазивных микозов и занимающим третье место по значимости среди причин сепсиса в ОРИТ [25]. Среди инфекционных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии на долю кандидоза приходится 17% случаев [1, 26]. Смертность при инвазивном кандидозе достигает 40–47% [3, 27, 28]. Второй по значимости грибковой инфекцией, которая вызывает инвазивный микоз в отделениях интенсивной терапии является инвазивный аспергиллёз с частотой проявления до 6,9% и смертностью 60–90% [3, 29, 30].

Изменение стратегии лечения, включающей более интенсивное использование противогрибковой профилактики, произвело сдвиги в эпидемиологии микозов. И хотя виды, вызывающие кандидозы и аспергиллёзы, остаются наиболее частыми причинами инвазивных микозов, в настоящее время всё большее значение приобретают инвазивные заболевания, вызванные представителями порядка Mucorales, а также рода *Fusarium* [1, 3, 18, 31].

По данным российских регистров, чаще других инфекций в ОРИТ регистрируют инвазивный кандидоз. Доля пациентов с инвазивным кандидозом, выявляемом в ОРИТ, составляет 68% от всех случаев инвазивного кандидоза, в то время как инвазивный аспергиллёз в ОРИТ — это 12% от всех случаев инвазивного аспергиллёза, редкие инвазивные грибковые заболевания в отделениях ОРИТ занимают 32% от общего числа редких инвазивных микозов [3]. С увеличением иммунокомпроментированных пациентов, например больных онкогематологическими заболеваниями, получающих агрессивную химиотерапию, ВИЧ-инфицированных больных, пациентов после пересадки органов, увеличивается количество случаев инвазивных микозов, вызываемых редкими возбудителями [32–34].

Редкие внутрибольничные инвазивные микозы сложно диагностировать и лечить, что приводит к значительной смертности пациентов [35].

В 2024 г. была опубликована статья С. Н. Хостелиди и др. [3], в которой был приведён эпидемиологический анализ инвазивных микозов в ОРИТ лечебных учреждений Российской Федерации. Данные для анализа были получены из регистров больных инвазивными микозами, созданными на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. У больных инвазивным кандидозом были выделены представители 15 видов грибов, среди которых наибольшее количество штаммов отно-

силось к виду *C. albicans* (45%). На 4 вида приходилось 38% выделенных представителей возбудителей инвазивного кандидоза: *C. parapsilosis*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *C. auris*, *C. tropicalis* (рис. 1). Оставшиеся 17% от доли возбудителей распределены среди следующих видов: *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (2%), *Candida guilliermondii* (2%), *Candida dubliniensis* (2%), *Candida intermedia* (1%), *Candida lusitanae* (1%), *Candida metapsilosis* (1%), *Candida norvegensis* (1%), *Candida famata* (1%), *Candida inconspicua* (1%), *Candida lipolytica* (1%), *Candida* spp. (4%). Общая смертность пациентов отделения интенсивной терапии, у которых был выявлен инвазивный кандидоз, составила 33% [3].

Инвазивный аспергиллёз развивался у пациентов со следующими фоновыми заболеваниями: онкогематологические заболевания, тяжёлая пневмония, аутоиммунная патология, злокачественные новообразования и прочие нозологии, встречающиеся реже перечисленных [3]. Среди выявленных возбудителей инвазивного аспергиллёза основными были *A. fumigatus* (54%), *Aspergillus niger* (22%) и *Aspergillus flavus* (17%) [3]. Также были выявлены в 7% случаев *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus versicolor*, относящиеся к криптоическим видам. Общая смертность пациентов с инвазивным аспергиллёзом составила 52% [3].

Инвазивный мукоромикоз у пациентов в отделениях ОРИТ вызывали следующие возбудители *Rhizopus* spp. (46%), *Rhizomucor* spp. (18%), *Lichtheimia* spp. (14%), *Mucor* spp. (12%) [5]. Общая смертность больных с мукоромикозом в отделениях интенсивной терапии достигала 63% после 3 мес. [3].

Идентифицированные возбудители, вызывающие редкие плесневые инвазивные микозы, были *Fusarium* spp. (35%), *Paecilomyces* spp. (25%), *Acremonium* spp. (10%), *Trichoderma* spp. (10%), *Exophiala* spp. (5%), *Scopulariopsis* spp. (5%), *Scedosporium* spp. (5%), *Cladosporium* spp. (5%).

В период с 2018 по 2022 гг. Европейская конфедерация медицинской микологии (ЕСММ) провела многоцентровое обсервационное исследование распространения *Candida* spp. и её резистентности к противогрибковым препаратам при кандидемии по всей Европе. Были собраны и идентифицированы изоляты из 41 центра в 17 странах, всего 399 изолятов. Распределение долей видов составило: *C. albicans* (47,1%), *N. glabrata* (*C. glabrata*) (22,3%), *C. parapsilosis* (15,0%), *C. tropicalis* (6,3%), *C. dubliniensis* и *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (по 2,3%) и другие виды (4,8%) (рис. 2). Самая высокая доля *C. albicans* была зафиксирована в Австрии (77%), самые высокие доли *N. glabrata* (*C. glabrata*) были обнаружены в Чешской республике, Франции и Великобритании — 25–33%, наибольшее количество *C. parapsilosis* встретилось

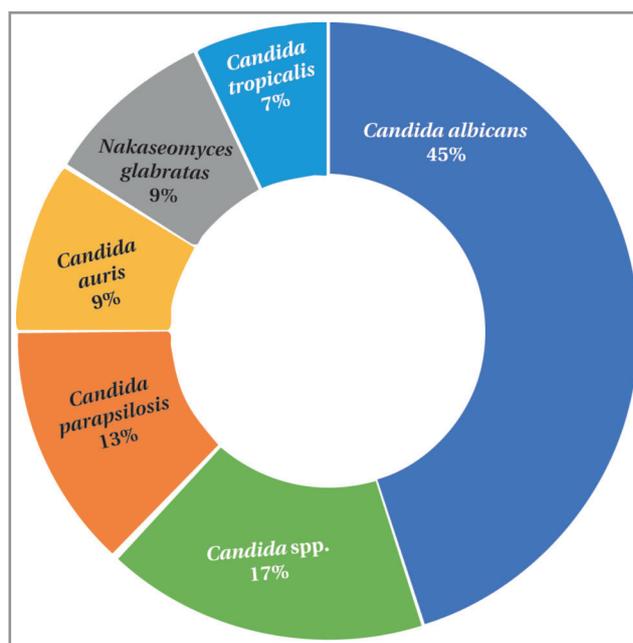


Рис. 1. Основные возбудители инвазивного кандидоза, выявленные в ОРИТ лечебных учреждений, по данным регистров больных инвазивными микозами, созданных на кафедре клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России [3].

Fig. 1. The main pathogens of invasive candidiasis identified in the intensive care units of medical institutions according to the registers of patients with invasive mycoses created at the Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation [3].

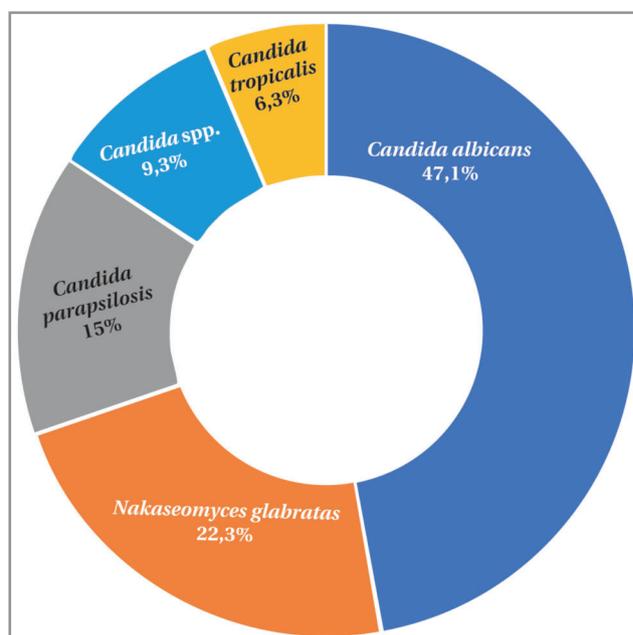


Рис. 2. Основные возбудители кандидемии в Европе [13].

Fig. 2. Main pathogens of candidemia in Europe [13].

среди изолятов, полученных из Италии и Турции, до 24–26% [13].

Масштабные исследования в Северной Америке в области мониторинга антимикробных препаратов, в том числе противогрибковых, выявили, что по сравнению с другими регионами мира в Северной Америке самый высокий уровень инвазивных кандидозов, вызванных *N. glabrata* (*C. glabrata*) (24,6%) и самый низкий уровень инвазивных кандидозов, вызванных *C. albicans* (42,7%). В отчётах отдельных центров было показано, что в некоторых группах населения случаи заражения *N. glabrata* (*C. glabrata*) могут превышать заражение, вызванное *C. albicans* [36].

Повышение значимости патогенных грибов в этиологии госпитальных инфекций, в том числе у пациентов отделений ОРИТ, привело к более широкому использованию лекарственных противогрибковых препаратов. Это в свою очередь способствовало всё большей встречаемости резистентности патогенных грибов и грибов, вызывающих инвазивные микозы. Устойчивость патогенных грибов к широко используемым противогрибковым препаратам, перечень которых и так весьма скромный, постоянно растёт.

Противогрибковые лекарственные препараты, применяемые при лечении инвазивных микозов

Количество групп и наименований противогрибковых лекарственных препаратов, которые используют для лечения микозов, достаточно ограничено и значительно уступает числу групп и наименований антибактериальных лекарственных средств. Для лечения инвазивных микозов, как правило, используют препараты для системного применения из групп полиенов, азолов, эхинокандинов, и фторпиримидинов (флуцитозин).

Из группы полиенов в терапии инвазивных микозов используют препараты амфотерицина В и его липидные лекарственные формы. Существует три варианта препарата на основе липидов: коллоидная дисперсия амфотерицина В, липидный комплекс амфотерицина В и липосомальный амфотерицин В. Амфотерицин В проявляет биологическую активность в отношении большинства изолятов рода *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula* spp., *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus* spp., *Absidia* spp., *Basidiobolus ranarum*, *Aspergillus fumigatus*. К амфотерицину В, как правило, устойчивы *Fusarium* spp., *Aspergillus terreus*, *Trichosporon* spp. и *Pseudallescheria boydii*. К полиенам быстро приобретают устойчивость

изоляты *Candida lusitanae*. Механизм действия амфотерицина В основан на его связывании с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению проницаемости мембраны и затем к гибели клетки [37, 38].

Азольные антимикотики ингибируют синтез эргостерола, что приводит к нарушению роста и гибели клеток. Из числа азолов для лечения системных микозов применяют вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол.

Вориконазол применяется при лечении инвазивного кандидоза, инвазивного аспергиллёза, а также для лечения фузариоза и инфекций, вызываемых *Scedosporium* spp. Вориконазол обладает клинической эффективностью с частичным или полным ответом при лечении грибных инфекций, вызванных представителями рода *Candida*, включая штаммы *C. albicans*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, рода *Aspergillus*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*. Препарат обладает эффективностью в отношении некоторых штаммов *Fusarium* spp., *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. Вориконазол не обладает активностью в отношении представителей зигомицетов, таких как *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., поэтому препарат не следует использовать при лечении инфекций, с подозрением на патоген из порядка Mucorales [37, 38].

К итраконазолу чувствительны такие возбудители кандидоза, как *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Наименее чувствительными к итраконазолу видами, вызывающими кандидоз, являются *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *N. glabrata* (*C. glabrata*) и *C. tropicalis*. Итраконазол активен в отношении *C. neoformans*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp., *P. brasiliensis*; *S. schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *B. dermatitidis*; *C. immitis*, *P. boydii*; *Penicillium marneffeii*, *Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporium* spp. и некоторых других грибов [37, 38].

Позаконазол — один из новых триазолов на рынке. В клинических исследованиях была показана эффективность препарата в отношении инфекций, вызванных представителями рода *Aspergillus*, включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*, представителями *C. albicans*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *C. immitis*, *F. pedrosoi*, *H. capsulatum*, *P. boydii*, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp., *Fusarium* spp., *Ramichloridium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. Клинические изоляты *C. albicans* и *A. fumigatus* со сниженной чувствительностью к позаконазолу встречаются редко [37, 38].

Флуконазол эффективен при инфекциях, вызванных представителями рода *Candida* spp., проявляет активность в отношении *C. neoformans*, *Mi-*

crosporum spp., *Trichophyton* spp., а также при инфекциях, вызванных возбудителями *B. dermatitidis*, *C. immitis* и *H. capsulatum*. *C. krusei* обладает природной устойчивостью к действию флуконазола. *N. glabrata* (*C. glabrata*) имеет сниженную чувствительность к флуконазолу. Представители вида *C. auris* устойчивы к воздействию флуконазола [37, 38].

Эхинокандины занимают лидирующие позиции в лечении инфекций, вызванных представителями рода *Candida*. Механизм действия эхинокандинов основан на ингибировании синтеза 1,3- β -D-глюкана клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста гриба, а затем к гибели клетки. У эхинокандинов не выявлена активность в отношении *C. neoformans* и микромицетов, не относящихся к роду *Aspergillus*. Из этой группы лекарственных препаратов для лечения инвазивных микозов используют каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.

Каспофунгин активен в отношении видов рода *Candida*, включая *C. albicans*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *C. guilliermondii*, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, и видов рода *Aspergillus*, включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*. Есть сообщения о развитии лекарственно-резистентных изолятов *Candida* или *Aspergillus* [37, 38].

Микафунгин проявляет фунгицидную активность в отношении грибов рода *Candida* spp., *C. albicans*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. kefir*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* и значительно ингибирует активный рост чувствительных к микафунгину представителей рода *Aspergillus*, а также включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*. Клинические данные об эффективности в лечении инвазивного аспергиллёза ограничены [36]. Также микафунгин активен в отношении *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*. Действующее вещество не проявляет активности в отношении *Cryptococcus* spp., *Pseudallescheria* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Zygomycetes* spp. [37, 38].

Анидулафунгин проявляет высокую активность в отношении видов рода *Candida*, включая *C. albicans*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* и рода *Aspergillus*, включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*. В настоящее время анидулафунгин используют при лечении кандидемии и кандидоза [37, 38].

Флуцитозин обладает ограниченным спектром активности, который включает только *Candida*, *Cryptococcus* spp., а также характеризуется быстрым формированием приобретённой резистентности. Антимикотическое действие флуцитозина связано с нарушением синтеза ДНК и РНК грибов, ингибируя тимидилатсинтазу [37, 38].

За последние два десятилетия в клиническую практику были введены новые препараты: представитель азолов (триазолов) — изавуконазол, представитель нового класса противогрибковых препаратов (тритерпеноидов) — ибрексафунгерп, представитель эхинокандинов — резафунгин. Изавуконазол — новейший из клинически доступных в текущее время триазолов нового поколения, одобренный в 2015 г. для терапии инвазивного аспергиллёза и инвазивного мукормикоза [39]. Ибрексафунгерп был одобрен в США в 2021 г. для лечения вульвовагинального кандидоза. В настоящий момент ибрексафунгерп изучают в нескольких клинических исследованиях для лечения инвазивного кандидоза и кандидемии, вызванных *C. auris*, инвазивного аспергиллёза [40]. Резафунгин получил одобрение в США в марте 2023 г., в Европейском союзе в декабре 2023 г. для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза. Спектр активности нового эхинокандина включает практически все клинически значимые виды рода *Candida* (в том числе *C. auris*) и рода *Aspergillus*, включая азол- и эхинокандин-резистентные изоляты, а также *Pneumocystis jirovecii* [41].

Из находящихся на стадии клинических исследований интересными с точки зрения эффективности исследователи называют фосманогепикс, олорофим, опелконазол, отесеконазол, пероральную форму амфотерицина В [42, 43].

Устойчивость возбудителей инвазивных микозов к противогрибковым препаратам

В результате возрастающего количества случаев использования противогрибковых препаратов для лечения и профилактики инвазивных микозов, включаются механизмы «селективного давления», который ведёт к распространению устойчивых штаммов-возбудителей системных микозов [44]. В результате устойчивого роста количества случаев инвазивных микозов, число выявляемых устойчивых к антимикотикам штаммов патогенных грибов растёт во всём мире [36].

Самыми распространёнными возбудителями инвазивного кандидоза являются *C. albicans* (15–60% случаев), *C. parapsilosis* (5–40% случаев), *N. glabrata* (*C. glabrata*) (5–25% случаев), *C. auris* (5–9% случаев), *C. tropicalis* (5–15% случаев), *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (3–7% случаев) [1, 3, 6, 45, 46].

Чувствительность изолятов основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам из трёх групп: азолы (флуконазол, вориконазол), полиены (амфотерицин В), эхинокандины, распределяется следующим образом. Более 75%

**Чувствительность изолятов грибов — возбудителей инвазивного кандидоза к противогрибковым препаратам [3]
Sensitivity of fungi isolates causing invasive candidiasis to antifungal drugs [3]**

Вид	Доля от выделенных изолятов возбудителей инвазивного кандидоза	Чувствительность к противогрибковым препаратам
<i>Candida albicans</i>	45%	Чувствительность >75% к флуконазолу, вориконазолу, амфотерицину В, эхинокандину.
<i>Candida parapsilosis</i>	13%	Чувствительность >75% к вориконазолу, амфотерицину В. Встречается устойчивость к флуконазолу и эхинокандину.
<i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	9%	Чувствительность к эхинокандину, дозозависимая чувствительность >5% исследованных изолятов к флуконазолу и вориконазолу. Встречаются изоляты с резистентностью к флуконазолу, вориконазолу, амфотерицину В.
<i>Candida auris</i>	9%	Резистентность к флуконазолу, вориконазолу, амфотерицину В, эхинокандинам. Менее 5% изолятов <i>C.auris</i> чувствительны к азолам (флуконазол, вориконазол), до 30% резистентны к амфотерицину В.
<i>Candida tropicalis</i>	7%	Чувствительность >75% изолятов к амфотерицину В, эхинокандину. Встречается резистентность к азолам (флуконазол, вориконазол).

изолятов *C. albicans* обладают чувствительностью ко всем группам перечисленных противогрибковых препаратов [3]. В отличие от штаммов этого вида изоляты *C. auris* проявляют резистентность к изученным группам препаратов. Менее 5% изолятов *C. auris* чувствительны к азолам (флуконазол, вориконазол), 30% изолятов резистентны к амфотерицину В, до 10% изолятов проявляют резистентность к эхинокандинам (таблица) [3]. Лидирующие позиции в терапии инвазивных кандидозов занимают препараты из группы эхинокандинов, так как обладают выраженной фунгицидной активностью в отношении как *C. albicans*, так и других клинически значимых видов, таких как *N. glabrata* (*C. glabrata*) и *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), обладающих природной устойчивостью к азолам, и *C. lusitanae* с природной резистентностью к амфотерицину В [47].

Согласно данным, приведённым в статье С.Н.Хостелиди и др. [3], в Российской Федерации наиболее часто для лечения инвазивного кандидоза применяют флуконазол, а общая смертность достигает 33%. На сегодня выявлены резистентные к этому антибиотику изоляты пяти из шести самых распространённых видов возбудителей инвазивного кандидоза: *C. auris*, *P. kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. parapsilosis*, *N. glabrata* (*C. glabrata*), *C. tropicalis*. Более 75% изолятов *C. albicans* чувствительны к флуконазолу, но и среди представителей этого вида есть устойчивые штаммы. В исследовании, проведённом в российских лечебных учреждениях, все выделенные у пациентов ОРИТ штаммы *C. auris* были устойчивы к флуконазолу и вориконазолу и чувствительны в 100% случаев к эхинокандинам (каспофунгину и микафунгину) [3].

Изучение чувствительности штаммов *Candida* spp., полученных из медицинских центров Европы, продемонстрировало, что все изоляты

были восприимчивы к амфотерицину В [13]. К флуконазолу проявляли устойчивость 4% изолятов *C. tropicalis*, 12% изолятов *N. glabrata* (*C. glabrata*), 17% изолятов *C. parapsilosis*, 20% штаммов других представителей рода *Candida*. Штаммы *N. glabrata* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis* обладали перекрёстной устойчивостью к флуконазолу и вориконазолу. Были обнаружены изоляты, устойчивые к эхинокандинам, а именно к анидулафунгину и микафунгину [13].

В мировых исследованиях по программе SENTRY изоляты *Candida* spp. проявляют различную чувствительность к азольным антимикотикам. Среди изолятов *C. albicans* около 0,3% проявляют устойчивость к флуконазолу, среди *N. glabrata* (*C. glabrata*) — 8,1%, *C. tropicalis* — 3,2%, *C. parapsilosis* — 3,9%. Уровень устойчивости изолятов зависит от исследуемого региона [36]. Самые высокие показатели устойчивости к *N. glabrata* (*C. glabrata*) наблюдались в Северной Америке (10,6%), за ней следовал Азиатско-Тихоокеанский регион (6,8%), Европа (4,9%) и Латинская Америка (2,6%). В отличие от *N. glabrata* (*C. glabrata*), устойчивость *C. parapsilosis* к флуконазолу выше в Европе (4,6%) и Латинской Америке (4,3%) по сравнению с Северной Америкой (3,7%) и Азиатско-Тихоокеанским регионом (0,6%) [36, 48].

Препаратами первой линии для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин). На сегодняшний день показатели устойчивости изолятов рода *Candida* остаются низкими *C. albicans* (0–0,1%), *C. parapsilosis* (0–0,1%), *C. tropicalis* (0,5–0,7%), *N. glabrata* (*C. glabrata*) (1,7–3,5%) и *P. kudriavzevii* (*C. krusei*) (0–1,7%) [36, 48]. Изоляты *C. glabrata* являются самыми устойчивыми к эхинокандинам, при этом самая высокая устойчивость наблюдается к аниду-

лафунгину (3,5%) и самая низкая — к микафунгину (1,7%). Устойчивые изоляты *C. glabrata*, как правило, были невосприимчивы/резистентны по крайней мере к двум эхинокандинам, при этом 78,4% всех устойчивых изолятов были невосприимчивы ко всем эхинокандинам [48, 49].

Вид *C. auris* продолжает вызывать высокую озабоченность в здравоохранении из-за своей множественной лекарственной устойчивости и способности быстро распространяться среди тяжелобольных пациентов в отделениях интенсивной терапии. Так, в Индии при исследовании изолятов *C. auris* было установлено, что 90% изолятов были устойчивы к флуконазолу, 8% — к амфотерицину В, 2% — к анидулафунгину и 2% — к микафунгину [50]. Исследование изолятов *C. auris*, собранных в Африке, Азии и Южной Америке, выявили, что 93% изолятов были устойчивы к флуконазолу, 35% — к амфотерицину В и 7% — к эхинокандинам. Устойчивость одновременно к двум противогрибковым препаратам наблюдалась у 41% изолятов [51].

Среди механизмов резистентности *Candida* spp. к антимикотикам наибольшее внимание уделяют двум механизмам: способности к образованию биоплёнок и генетическим мутациям, снижающим чувствительность к противогрибковым препаратам. Так, например, при возникновении резистентности к триазолам (флуконазол, вориконазол и др.) внимание исследователи уделяют изучению структуры и роли гена *ERG11*, кодирующего фермент ланостерол-14-деметилазу, которая способствует повышению количества эргостерола в мембране [1, 52–54]. Также механизмами возникновения устойчивости к триазолам являются снижение проницаемости клеточной стенки грибов [55, 56] и эффлюкс — активный вывод препарата из клетки [55, 57, 58]. Устойчивость *Candida* spp. к полиенам, в частности к амфотерицину В, зачастую возникает посредством мутаций, ведущим к снижению содержания эргостерола в клеточной мембране грибов [53].

Общим механизмом возникновения резистентности представителей рода *Candida* к эхинокандинам является изменение числа локусов для их связывания в стенке, кодирующих продукцию 1,3-β-D-глюкан-синтетазы, в связи с мутацией генов *FKS* (*FKS1*, *FKS2*) или гиперпродукция альтернативных компонентов клеточной стенки, например хитина [53, 59].

Наиболее распространённым видом рода *Aspergillus*, вызывающим инвазивный аспергиллёз является *A. fumigatus*, за ним следуют виды *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* и *A. nidulan*. Часто инвазивный аспергиллёз формируется у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, пациентов после пересадки органов, у пациентов на гемодиализе [32]. Растёт число пациентов с инвазивным аспергиллё-

зом в отделениях ОРИТ [1, 60]. Возбудители аспергиллёза обладают природной устойчивостью к флуконазолу и флуцитозину [61, 62]. Чувствительность клинических штаммов *Aspergillus* spp. к амфотерицину В прежде всего определяется их видовой принадлежностью. К амфотерицину В сниженная чувствительность встречается у видов *A. flavus*, *A. terreus* и *A. ochraceus* [63].

Азольные противогрибковые средства были основой терапии аспергиллёзов. Устойчивость к азолам у представителей рода *Aspergillus* возникает прежде всего из-за длительного применения этих лекарственных средств. Устойчивость *A. fumigatus* к азолам варьирует от 0 до 26,1% в разных регионах мира [36, 64]. Передача азолорезистентных возбудителей *Aspergillus* от пациента к пациенту не описана, поэтому предполагается, что появление резистентной *Aspergillus* инфекции у пациента, не принимавшего ранее азольные препараты, может быть связано с контактированием со спорами *Aspergillus*, которые подвергались воздействию сельскохозяйственных фунгицидов, среди которых существенная доля приходится на препараты азолов [36]. Виды рода *Aspergillus* не показывают устойчивость к эхинокандинам [65]. Устойчивость *Aspergillus* к эхинокандинам практически не обсуждается в современной литературе [36]. Известно, что у *A. alliaceus*, генетически схожего с *A. flavus*, высокие значения минимальной подавляющей концентрации эхинокандинов, следовательно эти грибы могут иметь сниженную чувствительность к препаратам [36, 65].

Основными факторами устойчивости к антимикотикам у грибов является внутренняя резистентность вида, а также длительный приём противогрибковых препаратов. В полной мере это утверждение относится к патогенным грибам — возбудителям системных микозов. Уже на стадии идентификации вида возбудителя можно прогнозировать устойчивость объекта к антимикотикам. При длительном, свыше 30 дней лечении антимикотиками резко возрастает вероятность возникновения приобретённой устойчивости. Такой фактор приобретения лекарственной устойчивости, как горизонтальный перенос генов для патогенных грибов, вызывающих инвазивные микозы, в целом не характерен. Хотя нужно отметить, что для *A. fumigatus* в лабораторных условиях зафиксирован перенос генов устойчивости к азолам [66].

Резистентность чаще всего обусловлена внутренней резистентностью вида и несомненную опасность имеет передача от пациента к пациенту резистентного клона.

Заключение

Парадокс ситуации с распространением и увеличением числа случаев заболевания инва-

живными микозами состоит в том, что масштабы этой проблемы будут продолжать увеличиваться, в том числе из-за успехов медицины в области лечения онкологических и онкогематологических заболеваний, трансплантации органов, выхаживания недоношенных детей, внедрения новых инвазивных методов диагностики и лечения.

Анализ проблемы показывает, что перечень патогенных для человека грибов будет расширяться за счёт включения новых видов с неизученными свойствами и возможной природной устойчивостью к существующим противогрибковым препаратам. Также будет возрастать количество штаммов грибов-патогенов с приобретённой лекарственной устойчивостью. Дальнейшее возникновение резистентных штаммов по-прежнему будет связано не только с клиническим использованием противогрибковых препаратов по не всегда оптимальным протоколам лечения, но и с их широким применением в сельском хозяйстве.

Решению проблемы лечения инвазивных микозов препятствует относительно небольшой набор эффективных противогрибковых лекарственных препаратов и наличие у подавляющего числа из них выраженных побочных эффектов. Ни одобренные в настоящее время системные противогрибковые препараты, ни препараты, которые находятся в клинических испытаниях, не решают в полной мере проблемы, с которыми сталкиваются работники здравоохранения.

К решению проблемы с инвазивными микозами научное сообщество и система здравоохранения начали подступаться с начала текущего века, о чём свидетельствует увеличение научных публикаций на эту тему, а также впервые опубликованный ВОЗ перечень грибковых патогенов, опасных для здоровья человека.

Литература/References

1. Акимкин В. Г., Тутельян А. В., Шулакова Н. И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. Инфекционные болезни. 2022; 20 (4): 120–126. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-120-126>. [Akimkin V. G., Tutelyan A. V., Shulakova N. I. Medical mycological iceberg recent trends in the epidemiology of mycoses. *Infektsionnye bolezni*. 2022; 20 (4): 120–126. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-120-126>. (in Russian)]
2. Рамазанова Б. А., Батырбаева Д. Ж., Бекназарова А. Н. Различные виды грибковых инфекции у онкологических больных (обзор литературы). Вестник КАЗНМУ. 2015; 3: 47–55. [Ramazanova B. A., Baturbaeva D. Zh., Beknazarova A. N. Varieties types of fungal infections in cancer patients. *Vestnik KAZNМУ*. 2015; 3: 47–55 (in Russian)]
3. Хостелиди С. Н., Козлова О. П., Шадривова О. В., Шагдильева Е. В., Борзова Ю. В., Смирнов С. А. и др. Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2024; 26 (1): 3–21. [Khostelidi S. N., Kozlova O. P., Shadrivova O. V., Shagdileeva E. V., Borzova Yu. V., Smirnov S. A. et al. Invasive mycoses in intensive care units (analysis of registry data and literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2024; 26 (1): 3–21. (in Russian)] doi: [10.24412/1999-6780-2024-1-3-21](https://doi.org/10.24412/1999-6780-2024-1-3-21).
4. Попов Д. А., Белобородова Н. В., Седракан А. Р. Послеоперационные кандидемии. Клиническая анестезиология и реаниматология. 2009; 6 (1): 4–13. [Popov D. A., Beloborodova N. V., Sedrakan A. R. Posleoperatsionnye kandemii. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009; 6 (1): 4–13. 20. (in Russian)]

Стратегия борьбы с проблемой увеличения случаев инвазивных микозов должна включать прежде всего следующие меры:

— оптимизация протоколов лечения инвазивных микозов существующими лекарственными препаратами с учётом региональных санитарно-эпидемиологических особенностей;

— фундаментальные исследования механизмов устойчивости патогенных грибов к лекарственным препаратам, разработка путей преодоления резистентности;

— поиск новых антимикотиков, относящихся как к уже существующим химическим классам соединений, так и к новым.

Успех данной стратегии будет во многом зависеть от поддержки фундаментальных и прикладных научных исследований.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Автономова А. В. — сбор информации, анализ данных, написание текста, редактирование; Краснопольская Л. М. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Additional Information

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

Authors' participation.

Autonomova A. V. — information collection, data analysis, text writing, editing; Krasnopolskaya L. M. — text writing, editing, final approval of the manuscript.

5. Ларионова В. Б., Быков Д. А. Кандидоз при гемобластозах. Онкогематология. 2007; 1: 62–41. [Larionova V. B., Bykov D. A. Candidiasis in hematologic malignancies. *Onkogematologiya*. 2007; 1: 62–71. (in Russian)]
6. Васильева Н. В., Клишко Н. Н., Цинзерлинг В. А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. [Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010; 2 (4): 5–18. [Vasileva N. V., Klimko N. N., Tsinzerling V. A. Diagnostika i lechenie invazivnykh mikofov: sovremennye rekomendatsii. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2010; 2 (4): 5–18. (in Russian)]
7. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 5: 2–9. doi: [10.1111/j.1469-0691.2009.02972.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02972.x).
8. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 5: 55–59. doi: [10.1111/j.1469-0691.2009.02982.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02982.x).
9. Repetto E. C., Giacomazzi C. G., Castelli F. Hospital-related outbreaks due to rare fungal pathogens: a review of the literature from 1990 to June 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (11): 2897–2904. doi: [10.1007/s10096-012-1661-3](https://doi.org/10.1007/s10096-012-1661-3).
10. Tahiri G., Lax C., Cánovas-Márquez J. T., Carrillo-Marín P., Sanchis M., Navarro E., Garre V., Nicolás F. E. Mucorales and mucormycosis: recent insights and future prospects. *Journal of Fungi*. 2023; 9 (3): 335. doi: [10.3390/jof9030335](https://doi.org/10.3390/jof9030335).
11. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. — World Health Organization, 2022. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/>

- 363682/9789240060241-eng.pdf?sequence = 1 (дата обращения 20.09.2024)
12. *Casalini G., Giacomelli A., Antinori S.* The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation. *Lancet Microbe.* 2024; 5 (7): 717–724. doi: 10.1016/S2666-5247 (24)00042-9.
 13. *Arendrup M. C., Arikani-Akdagli S., Jørgensen K. M., Barac A., Steinmann J., Toscano C., et al.* European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM Candida III study. *J Infect.* 2023; 87 (5): 428–437. doi: 10.1016/j.jinf.2023.08.001.
 14. *Tsay S. V., Mu Y., Williams S., Epson E., Nadle J., Bamberg W. M., et al.* Burden of candidemia in the United States, 2017. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71 (9): e449–e453 doi: 10.1093/cid/ciaa193.
 15. *Risum M., Astvad K., Johansen H. K., Schönheyder H. C., Rosenvinge E., Knudsen J. D. et al.* Update 2016–2018 of the nationwide Danish fungaemia surveillance study: epidemiological changes in a 15-year perspective. *Journal of Fungi (Basel).* 2021; 7 (6): 491. doi: 10.3390/jof7060491.
 16. *Bretagne S., Sitbon K., Desnos-Ollivier M., Garcia-Hermoso D., Letcher-Bru V., Cassaing S. et al.* Active surveillance program to increase awareness on invasive fungal diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio.* 2022; 13 (3): e0092022. doi: 10.1128/mbio.00920-22.
 17. *Özbek L., Topçu U., Manay M., Esen B. H., Bektaş S. N., Aydın S. et al.* COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clinical Microbiology and Infection.* 2023; 29 (6): 722–731. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.
 18. *Patel A., Agarwal R., Radramurthy S. M., Shevkani M., Xess I., Sharma R. et al.* Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerging infectious diseases.* 2021; 27 (9): 2349–2359. doi: 10.3201/eid2709.210934.
 19. *McDonald E. G., Butler-Laporte G., Del Corpo O., Hsu J. M., Lawandi A., Senecal J. et al.* On the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: current practice based on outdated evidence. *Open forum infectious diseases.* 2021; 8 (12): ofab545. doi: 10.1093/ofid/ofab545.
 20. *Петухова И. Н., Дмитриева Н. В., Багирова Н. С., Кулага Е. В., Соколова В. И., Соколова Е. Н., и др.* Грибковые суперинфекции в онкологии. Российский медицинский журнал. 2003; 11: 685. [Petukhova I. N., Dmitrieva N. V., Bagirova N. S., Kulaga E. V., Sokolova V. I., Sokolova E. N., i dr. Gribkovye superinfeksii v onkologii. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2003; 11: 685. (in Russian)]
 21. *Логинова О. П., Шевченко Н. И.* Таксономическая структура и резистентность кандид у онкогематологических пациентов. Успехи медицинской микологии. 2022; 23: 139–141. [Loginova O. P., Shevchenko N. I. Taksonomicheskaya struktura i rezistentnost' kandid u onkogematologicheskikh patsientov. Uspekhi meditsinskoi mikologii. 2022; 23: 139–141 (in Russian)]
 22. *Morris A. M.* Review: voriconazole for prevention or treatment of invasive fungal infections in cancer with neutropenia. *Ann Intern Med.* 2014; 161 (2): JC8. doi: 10.7326/0003-4819-161-2-201407150-02008.
 23. *Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A., Armaganidis A., Dimopoulos G.* Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules.* 2014; 19 (1): 1085–1119. doi: 10.3390/molecules19011085.
 24. *Benedict K., Jackson B. R., Chiller T., Beer K. D.* Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68 (11): 1791–1797. doi: 10.1093/cid/ciy776.
 25. *Tragiannidis A., Tsoulas C., Kerl K., Groll A. H.* Invasive candidiasis: Update on current pharmacotherapy options and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 1515–1528. doi: 10.1517/14656566.2013.805204.
 26. *Карпун Н. А., Бурова С. А., Евдокимов Е. А., Чаус Н. И.* Инвазивный кандидоз в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Медицинский алфавит. 2014; 2: 22–25. [Karpun N. A., Burova S. A., Evdokimov E. A., Chaus N. I. Invazivnyi kandidoz v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoi terapii. Meditsinskii alfavit. 2014; 2: 22–25. (in Russian)]
 27. *Habighorst K., Sanders J. M., Hennessy S. A., Goff K., Wan B., Johns M.* Identification of risk factors for intra-abdominal candidiasis. *Surg Infect (Larchmt).* 2023; 24 (10): 910–915. doi: 10.1089/sur.2023.149.
 28. *Bing J., Du H., Guo P., Hu T., Xiao V., Lu S. et al.* Candida auris-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018–2023. *Emerging Microbes & Infections.* 2024; 13 (1): 2302843. doi: 10.1080/22221751.2024.2302843.
 29. *Paramythiotou E., Frantzeskaki F., Flevari A., Armaganidis A., Dimopoulos G.* Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules.* 2014; 19 (1): 1085–1119. doi: 10.3390/molecules19011085.
 30. *Dimopoulos G., Frantzeskaki F., Poulakou G., Armaganidis A.* Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1272: 31–39. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06805.x.
 31. *Hassler A., Lieb A., Seidel D., Cesaro S., Greil J., Klimkoet N. et al.* Disseminated fusariosis in immunocompromised children-analysis of recent cases identified in the Global Fungiscope Registry. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017; 36 (2): 230–231. doi.org/10.1097/INF.0000000000001396.
 32. *Richardson M., Class-Fleur L. K.* Changes in the epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (Adj. 4): 5–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x.
 33. *Marr K. A., Carter R. A., Crippa E., Wald A., Corey L.* Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1; 34 (7): 909–917. doi: 10.1086/339202.
 34. *Lass-Flörl C.* The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses.* 2009; 52 (3): 197–205. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01691.x.
 35. *Repetto E. C., Giacomazzi C. G., Castelli F.* Hospital-related outbreaks due to rare fungal pathogens: a review of the literature from 1990 to June 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (11): 2897–904. doi: 10.1007/s10096-012-1661-3.
 36. *Hendrickson J. A., Hu C., Aitken S. L., Beyda N.* Antifungal resistance: a concerning trend for the present and future. *Current infectious disease reports.* 2019; 21 (12): 47. doi: 10.1007/s11908-019-0702-9.
 37. *Сидоренко И. А., Налетов С. В., Налетова Е. Н., Коньшьева Н. В.* Обзор антимикотических лекарственных средств, используемых для лечения инвазивных микозов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. URL: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2022/05/Сидоренко-И.А.-Обзор-антимикотических-ЛС-1.pdf> (дата обращения 24.09.2024). [Sidorenko I. A., Naletov S. V., Naletova E. N., Konyshcheva N. V. Obzor antimitokicheskikh lekarstvennykh sredstv, ispol'zuemykh dlya lecheniya invazivnykh mikofov u bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. URL: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2022/05/Sidorenko-I.A.-Obzor-antimitokicheskikh-LS-1.pdf>. (in Russian)]
 38. Сетевое издание: Регистр лекарственных средств России РЛС. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения 29.10.2024) [Setevoe izdanie «Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS» [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian)]
 39. *Веселов А. В.* Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (4): 379–394. [Veslov A. V. Clinical pharmacology and practical aspects of isavuconazole use. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2023; 25 (4): 379–394. (in Russian)]
 40. *Tagirova L. L., Farvazova K. R., Valeeva D. R., Orlova M. D., Gubaidullin I. A., Tulybaeva A. M. et al.* Reviewing the mechanism of action and results of clinical studies on the antifungal drug ibrexafungin. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024; 18 (2): 232–45. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.500/> (in Russian)]
 41. *Syed Y. Y.* Rezafungin: First Approval. *Drugs.* 2023; 83 (9): 833–840. doi: 10.1007/s40265-023-01891-8.
 42. *Logan A., Wolfe A., Williamson J. C.* Antifungal Resistance and the Role of New Therapeutic Agents. *Curr Infect Dis Rep.* 2022; 24 (9): 105–116. doi: 10.1007/s11908-022-00782-5.
 43. *Ортенберг Э. А.* Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (2): 165–170. [Ortenberg E. A. Perspektivnye antimikotiki dlya terapii invazivnykh gribkovykh infektsii (kratkii obzor literatury). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2023; 25 (2): 165–170. (in Russian)]
 44. *Gow N. A. R., Johnson C., Berman J., Coste A. T., Cuomo C. A., Perlin D. S. et al.* The importance of antimicrobial resistance in medical mycology. *Nat Commun.* 2022; 13: 5352. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32249-5>.
 45. *Chen M., Hu D., Li T., Zheng D., Liao W., Xia X., Cao C.* The epidemiology and clinical characteristics of fungemia in a tertiary hospital in Southern China: A 6-Year Retrospective Study. *Mycopathologia.* 2023; 188 (4): 353–360. doi: 10.1007/s11046-023-00757-7.
 46. *Веселов А. В., Козлов П. С.* Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (2): 1–105. [Veslov A., Kozlov P. S. Invazivnyi kandidoz: current aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (in questions and answers). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 18: 1–105. (in Russian)]
 47. *Веселов А. В.* Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (3): 197–209. [Veslov A. V. The current place of echinocandins in the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2020; 22 (3): 197–209. (in Russian)]
 48. *Pfaller M. A., Diekema D. J., Turnidge J. D., Castanheira M., Jones R. N.* Twenty years of the sentry antifungal surveillance program: results for

- Candida species* from 1997–2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6 (Suppl 1): S79–S94. doi: 10.1093/ofid/ofy358.
49. Vallabhaneni S., Cleveland A. A., Farley M. M., Harrison L. H., Schaffner W., Beldavs Z. G. et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin non-susceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008–2014. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2 (4): ofv163. doi: 10.1093/ofid/ofv163.
 50. Chowdhary A., Prakash A., Sharma C., Kordalewska M., Kumar A., Sarma S. et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 891–899. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx480>.
 51. Lockhart S. R., Etienne K. A., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender N. P. et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 134–40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>.
 52. Беженар М. Б., Плахова К. И. Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020; 38 (1): 15–23. <https://doi.org/10.17116/molgen20203801115>. [Bezhenar M. B., Plakhova K. I. Antifungal drug resistance *Candida* spp. mechanisms in recurrent genital candidiasis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2020; 38 (1): 15–23. <https://doi.org/10.17116/molgen20203801115>. (in Russian)]
 53. Logan A., Wolfe A., Williamson J. C. Antifungal resistance and the role of new therapeutic agents. *Curr Infect Dis Rep.* 2022; 24 (9): 105–116. doi: 10.1007/s11908-02200782-5.
 54. Wang, Q., Cai, X., Li, Y., Zhao J., Liu Z., Jiang Y. et al. Molecular identification, antifungal susceptibility, and resistance mechanisms of pathogenic yeasts from the China antifungal resistance surveillance trial (CARST-fungi) study. *Frontiers in Microbiology.* 2022; 13: 1006375. doi: 10.3389/fmicb.2022.1006375.
 55. Ahmed M. Z., Rao T., Saeed A., Mutahir Z., Hameed S., Inayat S. et al. Antifungal drugs: mechanism of action and resistance. *Biochemistry of Drug Resistance.* 2021; 5: 143–165.
 56. Gutierrez-Perez C., Puerner C., Jones J. T., Vellanki S., Vesely E. M., Xatse M. A. et al. Unsaturated fatty acid perturbation combats emerging triazole antifungal resistance in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *mBio.* 2024; 15 (7): e0116624. doi: 10.1128/mbio.01166-24.
 57. Pata J., Moreno A., Wiseman B., Magnard S., Lehlali I., Dujardin M. et al. Purification and characterization of Cdr1, the drug-efflux pump conferring azole resistance in *Candida species*. *Biochimie.* 2024; 220: 167–178. doi: 10.1016/j.biochi.2023.12.007.
 58. Sen P., Vijay M., Kamboj H., Gupta L., Shankar J., Vijayaraghavan P. cyp51A mutations, protein modeling, and efflux pump gene expression reveals multifactorial complexity towards understanding *Aspergillus* section Nigri azole resistance mechanism. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 6156. doi: 10.1038/s41598-024-55237-9.
 59. Perlin D. S. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs.* 2014; 74 (14): 1573–1585. doi: 10.1007/s40265-014-0286-5.
 60. Meersseman W., Lagrou K., Maertens J., Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (2): 205–216. doi: 10.1086/518852.
 61. Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди. Пер. с англ. под ред. Ю. В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 448. [Diagnostika i lechenie mikofov. D. R. Khospentala, M. Dzh. Rinaldi (eds.) Per. s angl. Yu. V. Sergeeva (ed.). Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 448. (in Russian)]
 62. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Изд-во Бином, 2008; 480. [Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. Gribovye infektsii. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Izd-vo Binom, 2008; 480. (in Russian)]
 63. Кулько А. Б. Активность *in vitro* амфотерицина В, вориконазола, итраконазола и позаконазола в отношении основных и редко встречающихся возбудителей аспергиллеза. Успехи медицинской микологии. 2017; 17: С. 333–336. [Kulko A. B. Aktivnost' *in vitro* amfoteritsina V, vorikonazola, itrakonazola i pozakonazola v otnoshenii osnovnykh i redko vstrechayushchikhsya vozбудitelei aspergilleza. *Uspehi meditsinskoj mikologii.* 2017; 17: S. 333–336. (in Russian)]
 64. van der Linden J. W.M., Arendrup M. C., Warris A., Lagrou K., Pelloux H., Hauser P. M. et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (6): 1041–1044. doi: 10.3201/eid2106.140717.
 65. Shishodia S.K., Tiwari S., Shankar J. Resistance mechanism and proteins in *Aspergillus* species against antifungal agents. *Mycology.* 2019; 10: 151–65. <https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1574927>.
 66. Morogovsky A., Handelman M., Abou Kandil A., Shadkchan Y., Osheroov N. Horizontal gene transfer of triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Microbiol Spectr.* 2022; 10 (3): e0111222. doi: 10.1128/spectrum.01112-22.

Поступила / Received 03.11.2024
 Принята в печать / Accepted 23.11.2024

Информация об авторах

Автономова Анастасия Витальевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории биосинтеза биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379

Краснопольская Лариса Михайловна — д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биосинтеза биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339

About the authors

Anastasia V. Avtonomova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5098-5379

Larissa M. Krasnopolskaya — D. Sc. in Biology, Leading researcher, Head of the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339