

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

Кулько А.Б.\*<sup>1</sup>, Федорова Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.24-002.153-002.72

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.49.83.014

**Резюме.** Определены и проанализированы уровни чувствительности к современным противогрибковым препаратам 12 видов возбудителей аспергиллеза: *Aspergillus flavipes*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *A. oryzae*, *A. sydowii*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*. Определение чувствительности 217 клинических штаммов *Aspergillus* spp. к антимикотикам проводили методом микроразведений с определением МПК в мкг/мл (система «Sensititre»). Установлено, что возбудители аспергиллеза отличаются по уровням чувствительности к препарату амфотерицин В. Обнаружена высокая активность вориконазола, итраконазола и позаконазола в отношении грибов *Aspergillus* spp., за исключением части штаммов *A. ustus* (возбудитель со сниженной чувствительностью к азольным препаратам, необходимо тестирование до начала лечения), а также единичных штаммов *A. nidulans* и *A. niger*.

**Ключевые слова:** аспергиллез легких; чувствительность грибов рода *Aspergillus* к противогрибковым препаратам; тест-система «Sensititre».

### Введение

Грибы рода *Aspergillus* способны вызывать у ряда пациентов широкий круг инвазивных, неинвазивных и аллергических форм аспергиллеза легких, что сопряжено с риском осложнений, наиболее тяжелые из которых развиваются на фоне иммунодефицита [3; 5; 6; 8; 10; 12; 16]. К настоящему времени для терапии легочного аспергиллеза одобрены и внедрены в клиническую практику противогрибковые препараты различных групп, обладающие активностью *in vitro* и *in vivo* против грибов *Aspergillus* spp. Схемы лечения инвазивного аспергиллеза включают антимикотики из группы триазолов – вориконазол (препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза), итраконазол и позаконазол; полиеновый антимикотик амфотерицин В (обычный амфотерицин В и его липидные формы) и каспофунгин, препарат из группы эхинокандинов [2; 3; 7; 19]. Хотя активность двух других, позднее зарегистрированных эхинокандинов анидулафунгина и микафунгина против грибов рода *Aspergillus* также установлена, их применение в качестве монотерапии аспергиллеза еще не одобрено, в том числе и из-за небольшого количества наблюдений, описывающих их использование в лечении [1; 7].

Общее число известных возбудителей аспергиллеза человека составляет уже более 50 видов и продолжает уве-

### COMPARATIVE *IN VITRO* ACTIVITY OF ANTIMYCOTICS AGAINST THE CAUSATIVE AGENTS OF BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS

Kulko A.B.\*<sup>1</sup>, Fedorova N.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Municipal Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Abstract.** We evaluated and analyzed levels of susceptibility to modern antifungals for 12 causative agents of aspergillosis: *Aspergillus flavipes*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *A. oryzae*, *A. sydowii*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*. Determination of antimycotic susceptibility of 217 clinical strains of *Aspergillus* spp. carried out by the broth microdilution method with determination of MIC (µg/ml) (the «Sensititre» system). We established that causative agents of aspergillosis differed by levels of susceptibility to amphotericin B. We also observed high activity of voriconazole, itraconazole, and posaconazole against *Aspergillus* spp., except some strains of *A. ustus* (reduced susceptibility to azoles, testing before treatment is required), and several strains of *A. nidulans* and *A. niger*.

**Keywords:** pulmonary aspergillosis; susceptibility of fungi from genus *Aspergillus* to antimycotics; the «Sensititre» test system.

личиваться [15; 17]. Имеются многочисленные сведения о различной природной чувствительности болезнетворных грибов рода *Aspergillus* к некоторым лекарственным препаратам [4; 15; 17]. Однако уровни чувствительности возбудителей аспергиллеза к антимикотикам изучены недостаточно, а у большинства редких возбудителей не определены.

Цель данного исследования – определение уровней чувствительности к противогрибковым препаратам различных видов грибов рода *Aspergillus*, вероятных возбудителей оппортунистических инфекций бронхов и легких.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили: пробы различного диагностического материала, поступающего на микологическое исследование при диагностике вторичных легочных микозов у больных туберкулезом (микологическая лаборатория МНПЦ борьбы с туберкулезом): мокрота, материалы, полученные при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), бронхиальный секрет, бронхиальный смыв, бронхиальный биоптат) и материалы из полостных образований легких и плевральных полостей (резекционный материал, пункционный биоптат, экссудаты,

\* e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

аспираты); выделенные из посевов 217 клинических штаммов грибов рода *Aspergillus*, относящиеся к 12 видам: *A. flavipes* (5 штаммов), *A. flavus* (26), *A. fumigatus* (68), *A. glaucus* (11), *A. nidulans* (10), *A. niger* (26), *A. ochraceus* (11), *A. oryzae* (5), *A. sydowii* (12), *A. terreus* (20), *A. ustus* (11), *A. versicolor* (12).

Видовую идентификацию выделенных из посевов штаммов грибов рода *Aspergillus* проводили по общепринятым методикам с помощью специальных атласов-определителей, оценивая их микроморфологические и макроморфологические признаки [4; 9; 15].

Тестирование чувствительности клинических штаммов грибов рода *Aspergillus* к противогрибковым препаратам 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 Diagnostics Systems. Система «Sensititre» соответствует международному стандарту тестирования чувствительности мицелиальных грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [11; 18] и включает пять противогрибковых препаратов группы азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол), три препарата группы эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также амфотерицин В и флуцитозин (5-фторцитозин).

Для интерпретации оценки результатов определения чувствительности грибов *Aspergillus* spp. к антимикотикам были использованы ориентировочные значения МПК, приведенные в документе M38-A2 CLSI [11] и критерии клинической интерпретации Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), установленные для стандартного метода микроразведений [13; 14]. Необходимо отметить, что стандартные методики CLSI [11] и EUCAST [13] для плесневых грибов аналогичны друг другу (противогрибковые препараты, процедура тестирования, условия инкубации, визуальный учет результатов), что дает возможность использовать установленные EUCAST пограничные значения МПК для оценки данных, полученных с помощью системы «Sensititre». При оценке уровней чувствительности видов грибов к антимикотикам учитывались также преобладающие значения МПК препарата в системе «Sensititre»: виды с преобладанием низких и средних значений МПК препарата расценивались как «вероятно чувствительные», виды с преобладанием высоких и максимально высоких значений МПК препарата – как «вероятно устойчивые» (Табл. 1).

## Результаты и обсуждение

Обобщенные результаты исследования активности 10 противогрибковых препаратов в отношении клинических штаммов грибов рода *Aspergillus* представлены в таблицах 2, 3.

При оценке результатов тестирования по показателям МПК активность против грибов *Aspergillus* spp. была

**Табл. 1.** Исследованные противогрибковые препараты и их диапазоны МПК в системе «Sensititre» (мкг/мл)

Препарат	Химическая группа	Диапазон МПК в мкг/мл
Амфотерицин В	Полиены-макролиды	0,008–16
Флуцитозин	Производные пириимидина	0,03–64
Кетоконазол	Азолы (Имидазолы)	0,008–16
Флуконазол	Азолы (Триазолы 1-го поколения)	0,12–256
Итраконазол	Азолы (Триазолы 1-го поколения)	0,008–16
Вориконазол	Азолы (Триазолы 2-го поколения)	0,008–16
Позаконазол	Азолы (Триазолы 2-го поколения)	0,008–8
Анидулафунгин	Эхинокандины	0,015–8
Каспофунгин	Эхинокандины	0,008–16
Микафунгин	Эхинокандины	0,008–8

выявлена у пяти препаратов: вориконазола, итраконазола, позаконазола, кетоконазола (менее активен, чем остальные препараты групп азолов) и амфотерицина В.

Препараты флуконазол и флуцитозин следует охарактеризовать как неактивные *in vitro* против грибов *Aspergillus* spp. – преобладание высоких и максимально высоких значений МПК диапазонов препаратов в системе «Sensititre» (Табл. 1–3). Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о наличии природной устойчивости у возбудителей аспергиллеза к флуконазолу и флуцитозину [1; 3; 4; 9–11].

Выраженная активность эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) *in vitro* была выявлена только в отношении штаммов *A. glaucus*, наиболее медленно растущего из протестированных нами видов (Табл. 3). По литературным данным, эхинокандины, в отличие от амфотерицина В и азольных препаратов, не обладают классической фунгицидной или фунгистатической активностью против *Aspergillus* spp., а поражают только растущие концы гиф грибов рода *Aspergillus* [1]. Оценивать наличие патологического роста мицелия, вызванного эхинокандинами, позволяет показатель минимальной эффективной концентрации (МЭК) [11], однако его использование ограничено методикой учета результатов в системе «Sensititre» YeastOne [18] и недостаточной стандартизацией его оценки в целом. Следует также отметить, что клиническая значимость тестирования чувствительности *Aspergillus* spp. к эхинокандинам с использованием показателей МЭК или МПК к настоящему моменту не определена.

Применяемые в терапии аспергиллеза препараты группы азолов (вориконазол, итраконазол и позаконазол) проявляли, в целом, высокую активность против грибов рода *Aspergillus*. Для сравнительной оценки активности азольных антимикотиков в отношении *Aspergillus* spp. возможно использовать следующие критерии EUCAST: вориконазол (критерии

**Табл. 2.** Показатели минимальных подавляющих концентраций препаратов группы азолов (вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол, флуконазол) в отношении грибов рода *Aspergillus* (тест-система «Sensititre»)

Вид п	Показатели МПК	Препарат, МПК (мкг/мл)				
		VOR	IZ	PZ	KZ	FZ
<i>A. flavipes</i> 5	Диапазон	0,12–0,5	0,12–0,25	0,06–0,25	0,25–0,5	64–128
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	0,25	128
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. flavus</i> 26	Диапазон	0,12–1	0,06–0,5	0,06–0,5	0,25–4	128–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,25	0,25	2	>256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,25	4	>256
<i>A. fumigatus</i> 68	Диапазон	0,06–1	0,03–1	0,015–0,25	1–16	256–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	4	>256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,25	8	>256
<i>A. glaucus</i> 11	Диапазон	0,03–0,25	0,015–0,12	0,015–0,06	0,03–1	32–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,12	0,06	0,03	0,25	>256
	МПК <sub>90</sub>	0,25	0,06	0,06	0,5	>256
<i>A. nidulans</i> 10	Диапазон	0,06–4	0,06–2	0,06–>8	0,25–8	128–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,12	0,12	0,25	1	256
	МПК <sub>90</sub>	0,25	0,25	0,5	2	>256
<i>A. niger</i> 26	Диапазон	0,25–8	0,25–2	0,12–0,5	4–>16	>256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,5	0,25	8	>256
	МПК <sub>90</sub>	1	1	0,5	16	>256
<i>A. ochraceus</i> 11	Диапазон	0,06–1	0,12–0,5	0,06–0,5	1–16	>256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,5	0,25	8	>256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,5	16	>256
<i>A. oryzae</i> 5	Диапазон	0,25–0,5	0,06–0,25	0,06–0,12	1–4	256–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,12	0,12	2	256
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. sydowii</i> 12	Диапазон	0,25–2	0,25–1	0,06–1	0,5–8	>256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,5	0,25	2	>256
	МПК <sub>90</sub>	1	1	0,5	4	>256
<i>A. terreus</i> 20	Диапазон	0,12–1	0,12–0,25	0,06–0,25	1–16	256–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	2	>256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,25	0,25	8	>256
<i>A. ustus</i> 11	Диапазон	0,25–8	0,12–>16	0,12–>8	0,25–16	>256
	МПК <sub>50</sub>	4	1	0,5	2	>256
	МПК <sub>90</sub>	8	2	>8	8	>256
<i>A. versicolor</i> 12	Диапазон	0,12–2	0,12–1	0,03–0,5	0,25–4	256–>256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,5	0,25	1	>256
	МПК <sub>90</sub>	1	0,5	0,5	2	>256

**Примечание:** VOR – вориконазол, IZ – итраконазол, PZ – позаконазол, KZ – кетоконазол, FZ – флуконазол; п – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

**Табл. 3.** Показатели минимальных подавляющих концентраций амфотерицина В, флуцитозина и препаратов группы эхинокандинов (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) в отношении грибов рода *Aspergillus* (тест-система «Sensititre»)

Вид п1, п2	Показатели МПК	Препарат, МПК (мкг/мл)				
		AB	5FC	CAS	AND	MF
		п1			п2	
<i>A. flavipes</i> 5, 2	Диапазон	0,5–1	1–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	1	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. flavus</i> 26, 14	Диапазон	2–8	32–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	2	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	4	>64	>16	>8	>8
<i>A. fumigatus</i> 68, 15	Диапазон	0,5–2	32–>64	8–>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	1	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	2	>64	>16	>8	>8
<i>A. glaucus</i> 11, 10	Диапазон	0,5–1	4–64	0,015–0,06	≤0,015	≤0,008
	МПК <sub>50</sub>	0,5	8	0,015	≤0,015	≤0,008
	МПК <sub>90</sub>	1	32	0,03	–	–
<i>A. nidulans</i> 10, 4	Диапазон	0,5–2	64–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	1	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	2	>64	>16	–	–
<i>A. niger</i> 26, 12	Диапазон	0,5–2	8–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	1	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	2	>64	>16	>8	>8
<i>A. ochraceus</i> 11, 4	Диапазон	2–8	4–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	4	32	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	8	>64	>16	–	–
<i>A. oryzae</i> 5, 2	Диапазон	1–4	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	2	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. sydowii</i> 12, 5	Диапазон	1–4	8–>64	8–>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	2	32	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	4	>64	>16	–	–
<i>A. terreus</i> 20, 11	Диапазон	2–8	64–>64	4–>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	4	>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	4	>64	>16	–	–
<i>A. ustus</i> 11, 5	Диапазон	1–4	32–>64	>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	2	64	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	4	>64	>16	–	–
<i>A. versicolor</i> 12, 9	Диапазон	0,25–4	16–64	8–>16	>8	>8
	МПК <sub>50</sub>	2	16	>16	>8	>8
	МПК <sub>90</sub>	4	64	>16	–	–

**Примечание:** AB – амфотерицин В, 5-FC – флуцитозин, CAS – каспофунгин, AND – анидулафунгин, MF – микафунгин; п1 – число протестированных штаммов по амфотерицину В, флуцитозину и каспофунгину, п2 – число протестированных штаммов по анидулафунгину и микафунгину; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

установлены для вида *A. fumigatus*) –  $S \leq 1$  мкг/мл (чувствительные штаммы),  $I = 2$  мкг/мл (штаммы с промежуточной чувствительностью),  $R > 2$  мкг/мл (устойчивые штаммы); итраконазол (критерии установлены для *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. terreus*) –  $S \leq 1$  мкг/мл,  $I = 2$  мкг/мл,  $R > 2$  мкг/мл; позаконазол (установлены для *A. fumigatus* и *A. terreus*) –  $S \leq 0,12$  мкг/мл,  $I = 0,25$  мкг/мл,  $R > 0,25$  мкг/мл [14]. Отметим, что ни у одного вида, с установленными пограничными значениями МПК, не было выделено штаммов, устойчивых к вориконазолу, итраконазолу или позаконазолу (Табл. 2).

По нашему мнению, при оценке устойчивости *in vitro* к азолам выделенного возбудителя аспергиллеза особого внимания заслуживают максимально высокие значения МПК препаратов (вориконазол, итраконазол, позаконазол), а также значения МПК вориконазола и итраконазола в интервале 4 и более мкг/мл. Всего нами было обнаружено 8 штаммов из данной группы, которые относились только к трем возбудителям: *A. ustus* (6 штаммов), *A. nidulans* (1 штамм), *A. niger* (1 штамм).

Повышенные значения МПК вориконазола (4 или 8 мкг/мл) были обнаружены для восьми штаммов *Aspergillus* spp. (3,7% от общего числа протестированных штаммов): 6 штаммов *A. ustus*, 1 – *A. nidulans*, 1 – *A. niger*. Предельно высокие значения МПК позаконазола ( $> 8$  мкг/мл) были обнаружены для четырех штаммов *Aspergillus* spp. (1,8% от общего числа): 3 штамма *A. ustus*, 1 – *A. nidulans*. Был обнаружен также единственный штамм, устойчивый к итраконазолу (0,5% от общего числа) – штамм *A. ustus* со значением МПК препарата более 16 мкг/мл (максимально высокое значение). Особого внимания заслуживает обнаружение штаммов *Aspergillus* spp. со сниженной чувствительностью одновременно к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу: три штамма *A. ustus* и один штамм *A. nidulans*.

Штаммы *Aspergillus* spp. с МПК амфотерицина В более 2 мкг/мл следует расценивать как вероятно устойчивые к данному препарату, штаммы с МПК менее 2 мкг/мл – как вероятно чувствительные [11; 14]. При использовании этих критериев было установлено, что активность препарата амфотерицин В не одинакова в отношении различных болезнетворных видов *Aspergillus* (Табл. 3). Сниженная чувствительность к амфотерицину В была обнаружена у трех из 12 протестированных видов возбудителей аспергиллеза: *A. flavus*, *A. terreus* и *A. ochraceus* (интервалы МПК препарата составляли от 2 до 8 мкг/мл). У одного из основных возбудителей аспергиллеза гриба *A. terreus* ранее была описана природная устойчивость к амфотерицину В [1; 3; 4; 11; 14] и согласно рекомендациям [14], клинические штаммы *A. terreus* обозначаются как устойчивые к данному препарату без интерпретации значения МПК. В специальной литературе представлены данные о вариативной чувствительности к амфотерицину В у вида *A. flavus*, также относящегося к группе основных возбудителей [1; 4; 9; 15]. Сведения об уровне природной чувствительности *in vitro* к амфотерицину В редкого

возбудителя *A. ochraceus* практически отсутствуют. Было обнаружено, что доля клинических штаммов *A. ochraceus* с МПК препарата в интервале от 4 до 8 мкг/мл составила более 81%, а значение МПК<sub>90</sub> (8 мкг/мл), превышало аналогичные показатели для штаммов *A. terreus* и *A. flavus* (4 мкг/мл). Значения МПК амфотерицина В, превышающие величину 2 мкг/мл (4 мкг/мл) были обнаружены также для части штаммов редких возбудителей аспергиллеза: *A. oryzae*, *A. sydowii*, *A. ustus* и *A. versicolor* (Табл. 3). В целом, доля вероятно устойчивых к амфотерицину В штаммов составила 18,0% от общего числа (обнаружены штаммы 7 видов).

### Заключение

Проведенное исследование выявило высокую активность *in vitro* вориконазола, итраконазола и позаконазола в отношении различных возбудителей аспергиллеза. Высокая чувствительность к вориконазолу и итраконазолу была характерна для всех протестированных клинических штаммов главного возбудителя аспергиллеза *A. fumigatus*, а также для штаммов *A. flavus* (второй по частоте выявления возбудитель аспергиллеза) и *A. terreus* (один из распространенных возбудителей). Вместе с тем, были обнаружены клинические штаммы *A. ustus* и *A. nidulans*, обладающие перекрестной низкой чувствительностью к препаратам группы азолов, что может осложнять подбор препарата для лечения аспергиллеза, вызванного этими возбудителями. Согласно полученным данным, гриб *A. ustus* был охарактеризован как вид с вариативной и в целом с пониженной чувствительностью к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу.

Чувствительность исследованных клинических штаммов *Aspergillus* spp. к препарату амфотерицин В, в значительной мере, определялась их видовой принадлежностью. Было установлено, что три из 12 протестированных видов рода *Aspergillus* характеризуются сниженной природной чувствительностью к амфотерицину В: *A. terreus* (гриб, обладающий природной устойчивостью к данному препарату), *A. flavus* и *A. ochraceus*.

При обнаружении в качестве возбудителя бронхолегочного аспергиллеза грибов *A. flavus*, *A. ochraceus* или *A. ustus*, видов со сниженной природной чувствительностью к одному или нескольким используемым для лечения аспергиллеза противогрибковым препаратам, мы рекомендуем определять чувствительность штаммов к антимикотикам до начала лечения. Для проведения тестирования следует использовать стандартизованную для плесневых грибов методику.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди (D.R. Hospenhal, M.G. Rinaldi). Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 448 с. [Diagnostika i lechenie mikozov. Pod red.



- D.R. Hospenthal, M. Dzh. Rinaldi (D.R. Hospenthal, M.G. Rinaldi.) Per. s angl. pod red. Ju.V.Sergeeva. – М.: GJeOTAR-Media. – 2013. – 448 s.].
2. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Клишко. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с. [Diagnostika i lechenie mikozov v otdelenijah reanimacii i intensivnoj terapii: Rossijskie rekomendacii / Otv. red. N.N. Klimko. – 2-e izd., dop. i pererab. – М.: Farmtek, 2015. – 96 s.].
  3. Клишко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с. [Klimko, N.N. Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. pererab. i dop. – М.: Vi Dzhi Grupp, 2008. – 336 s.].
  4. Кулько, А.Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* – возбудителей бронхолегочных инфекций. – М.: МНПЦБТ. – 2012. – 160 с. [Kul'ko, A.B. Atlas uslovno-patogennyh gribov roda *Aspergillus* – vozбудitelej bronholegochnyh infekcij. – М.: MNPCBT. – 2012. – 160 s.].
  5. Кулько, А.Б. Лабораторная диагностика легочного аспергиллеза у больных туберкулезом органов дыхания: алгоритм исследований и критерии интерпретации получаемых результатов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 49–53. [Kul'ko, A.B. Laboratornaja diagnostika legochnogo aspergilleza u bol'nyh tuberkulezom organov dyhanija: algoritm issledovanij i kriterii interpretacii poluchaemyh rezul'tatov // Tuberkulez i social'no znachimye zabolevanija. – 2016. – № 2. – С. 49–53].
  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. [Kul'ko, A.B., Drev'al, P.A., Vorob'ev, A.A., Trusov, V.N. Laboratornaja diagnostika bronholegochnogo aspergilleza u bol'nyh tuberkulezom s polostnymi obrazovanijami v legkih // Problemy medicinskoj mikologii. – 2008. – Т. 10. № 4. – С. 25–28].
  7. Масчан, А.А., Клясова, Г.А., Веселов, А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10. № 2. – С. 96–143. [Maschan, A.A., Klyasova, G.A., Veselov, A.V. Obzor rekomendacij amerikanskogo obshhestva po infekcionnym boleznyam po lecheniju aspergilleza // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2008. – Т. 10. № 2. – С. 96–143].
  8. Митрофанов, В.С., Свищевская, Е.В. Аспергиллез легких. 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Издательство Фолиант. – 2013. – 184 с. [Mitrofanov, V.S., Svirshhevskaja, E.V. Aspergillez legkih. 2-e izd., pererab. i dop. – SPb.: Izdatel'stvo Foliant. – 2013. – 184 s.].
  9. Саттон, Д., Фотергилл, А., Ринальди, М. (Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M.) Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. – М.: Издательство Мир. – 2001. – 468 с. [Satton, D., Fothergill, A., Rinaldi, M. (Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M.) Opredelitel' patogennyh i uslovno patogennyh gribov: Per. s angl. – М.: Izdatel'stvo Mir. – 2001. – 468 s.].
  10. Сергеев, А.Ю., Сергеев, Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2008. – 480 с. [Sergeev, A.Ju., Sergeev Ju.V. Gribovyje infekcii. Rukovodstvo dlja vrachej. – М.: Izd-vo Binom, 2008. – 480 s.].
  11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard – Second edition. SLCI document M38-A2. CLSI: Wayne, PA., 2008. – 40 p.
  12. Denning, D.W., Pleuvry, A., Cole, D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis // Bull World Health Organ. – 2011. – Vol. 1, № 89(12). – P. 864–872.
  13. EUCAST Definitive Document E.DEF 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2008 – 13 p.
  14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16, 2015.
  15. Hoog, de G.S., Guarro, J., Gene J., Figueras, M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011.
  16. Sherif, R., Segal, B.H. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. Curr Opin Pulm Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 242–250.
  17. The Aspergillus Website <http://www.aspergillus.org.uk/>
  18. TREK Diagnostics Systems <http://www.trekds.com/techinfo/default.asp>
  19. Walsh, T.J., Anaissie, E.J., Denning, D.W., Herbrecht, R., Kontoyannis, D.P., Marr, K.A., Morrison, V.A., Segal, B.H., Steinbach, W.J., Stevens, D.A., van Burik, J.A., Wingard, J.R., Patterson, T.F. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America – Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 46(3). – P. 327–360.