

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2019 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2019.

Содержание

Болезни и возбудители

- Макинтош Д.
253 Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика
Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Чемерис О.Ю., Груздева О.А., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.
261 Листерия: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения
Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и исследовательская группа «SPECTRUM»
275 Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»)

Антимикробные препараты

- Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А.
282 Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов
Козлов Р.С., Голуб А.В.
310 Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В., Беккер Г.Г., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кречикова О.И., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Сивая О.В., Чернявская Ю.Л.
317 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
Веселов А.В.
324 Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы
Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Власова Т.А., Лавриненкова Ю.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Евстафьев В.В.
330 Распространенность ассоциированных с устойчивостью к макролидам мутаций у *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковыми инфекциями, передающимися половым путем, в Смоленске и Туле

Опыт работы

- Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
340 Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом
Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударики А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П.
352 Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.
359 Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза
Шамсиев Г.А., Хаммуд Ф.А., Закиров Ф.И., Попов Д.А., Лазарев Р.А., Абдуллоев О.К.
366 Случай успешного лечения инфекционного эндокардита митрального клапана, вызванного *Listeria monocytogenes*, после ранее выполненной операции на сердце

Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы

Веселов А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов
Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: кандиды,
C. glabrata, эхинокандины,
резистентность.

Инвазивный кандидоз является распространенным, тяжело протекающим и часто трудно поддающимся лечению осложнением у различных категорий пациентов. Несмотря на то что *Candida albicans* в большинстве случаев сохраняет лидирующие позиции в качестве этиологической причины, такой возбудитель как *Candida glabrata* становится все более актуальным патогеном, особенно у пациентов с гемобластозами, получавшими до этого терапию азоловыми антимикотиками. Согласно текущим версиям практических рекомендаций, для терапии системных инфекций, вызванных *C. glabrata*, препаратами выбора являются эхинокандины. Обладая высокой фунгицидной активностью, в отличие от азолов, они позволяют в большинстве случаев достичь клинической эффективности терапии при выделении данного возбудителя. Однако появляются данные, указывающие на селекцию штаммов *C. glabrata* со сниженной чувствительностью или устойчивостью к эхинокандинам. В данной статье кратко представлены актуальные данные о проблеме устойчивости *C. glabrata* к препаратам этого класса, а также приведены результаты российских исследований *in vitro*.

Review

Some issues of the resistance of *Candida glabrata* to echinocandins

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov
E-mail: alex.veselov@antibiotic.ru

Key words: candida, *C. glabrata*,
echinocandins, resistance.

Invasive candidiasis is a common, severe and often difficult to treat complication in various categories of patients. Despite the fact that in most cases *Candida albicans* retains a leading position as an etiological cause, a pathogen such as *Candida glabrata* is becoming an increasingly relevant species, especially in oncohematology patients who have previously received therapy with azole antimycotics. For the treatment of systemic infections caused by *C. glabrata*, according to current versions of practical guidelines, echinocandins are the drugs of choice. Possessing high fungicidal activity, unlike azoles, they allow in most cases to achieve the clinical efficacy of therapy when this pathogen is isolated. However, there is an evidence of the selection of *C. glabrata* strains with reduced susceptibility or even resistance to echinocandins. This article briefly presents data on the problem of resistance of *C. glabrata* to drugs of this class, as well as the results of Russian *in vitro* studies.

Candida glabrata является хорошо известным оппортунистическим возбудителем у человека, составляя до трети всех случаев инфекций кровотока, вызванных грибами рода *Candida* [1, 2]. Распространенность данного вида имеет географическую вариабельность. Если в Северной Америке и США *C. glabrata* прочно занимает 2-е место после *C. albicans* [3, 4], в Северной Европе также часто регистрируется 2-ым, то в странах Азии занимает, как правило, 3-е или 4-е место среди видов *Candida* по частоте встречаемости при инвазивных формах инфекций. Целый ряд исследований показал снижение частоты выделения *C. albicans* и увеличение роли не-*albicans* видов *Candida*. Инфекции кровотока, вы-

званные *C. glabrata*, чаще всего обнаруживаются у пациентов с гемобластозами, особенно ранее получавших терапию азоловыми антимикотиками, у пациентов с сахарным диабетом, у реципиентов трансплантатов солидных органов и пожилых людей [5, 6]. Следует помнить о том, что помимо инвазивного кандидоза *C. glabrata* также может быть возбудителем неинвазивных форм инфекций, инфекций мочевых путей или вульвовагинального кандидоза [7, 8].

Ранее *C. glabrata* имела наименование *Cryptococcus glabratus*, которое в последующем было изменено на *Torulopsis glabrata*, а в конечном итоге на *Candida glabrata*. Поскольку формирование псевдогиф не явля-

ется надежным критерием для классификации дрожжей на уровне этих отдельных родов, *Torulopsis* и *Candida* были объединены в один – *Candida* [7]. Однако позже, на основании молекулярных эволюционных исследований *C. glabrata* была отнесена к роду *Nakaseomyces* [9, 10]. *C. glabrata* в царстве грибов относится к подцарству Dikarya, тип Ascomycota, подтип Saccharomycotina, класс Saccharomycetes, порядок Saccharomycetales, семейство Saccharomycetaceae, род *Nakaseomyces*, филогенетическая ветвь *Nakaseomyces/Candida* и вид *glabrata* (Рисунок 1).

C. glabrata является уникальным видом, обладающим способностью приобретать и затем экспрессировать мутации, связанные с резистентностью на фоне селективного давления все возрастающего применения азоловых антимикотиков и, что наиболее важно, формировать устойчивость к эхинокандинам (ЭК) в клинических условиях. Имеющиеся данные говорят о появлении и даже росте числа клинических штаммов *C. glabrata* со сниженной чувствительностью к ЭК, что является серьезной проблемой с практической точки зрения. Подобные тенденции наблюдаются по всему миру [12–16]. Формирование резистентности может происходить достаточно легко как в условиях *in vitro* [17], так и у пациентов на фоне применения ЭК [18, 19], однако в любом случае оно обусловлено появлением мутаций генов *FKS1* и *FKS2* и сопровождается повышением зна-

чений минимальных подавляющих концентраций (МПК) и высоким риском клинической неэффективности терапии [20, 21].

Препараты из класса ЭК (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин, первый из которых – каспофунгин – стал доступен для клинического применения в 2001 г., воздействуют на мембраноассоциированный фермент β-1,3-D-глюкан-синтетазу, блокирующий синтез β-1,3-глюкана – основного структурного компонента клеточной стенки большинства грибов. Они обладают высокой активностью в отношении грибов рода *Candida*, которая расценивается как фунгицидная. Ферментный комплекс состоит из структурной/каталитической субъединицы, которая кодируется генами *FKS*; их активность регулируется Rho (регуляторная субъединица) – ГТФ-связанным протеином [22]. В случае формирования клинической резистентности происходит модификация субъединиц генов *FKS* [23]. У *C. glabrata*, в отличие, например, от *C. albicans*, два функционально различных гена, *FKS1* и *FKS2*, кодируют каталитические субъединицы глюкансинтетазы [24]. У большинства видов *Candida* мутации возникают в двух высококонсервативных «hot spot» участках генов *FKS1*, а у *C. glabrata* – и *FKS2*. Возникающие аминокислотные замены приводят к повышению значений МПК, при этом некоторые из них могут снижать чувствительность глюкансинтетазы (IC50) к препарату в > 3000 раз [25]. На текущий момент му-

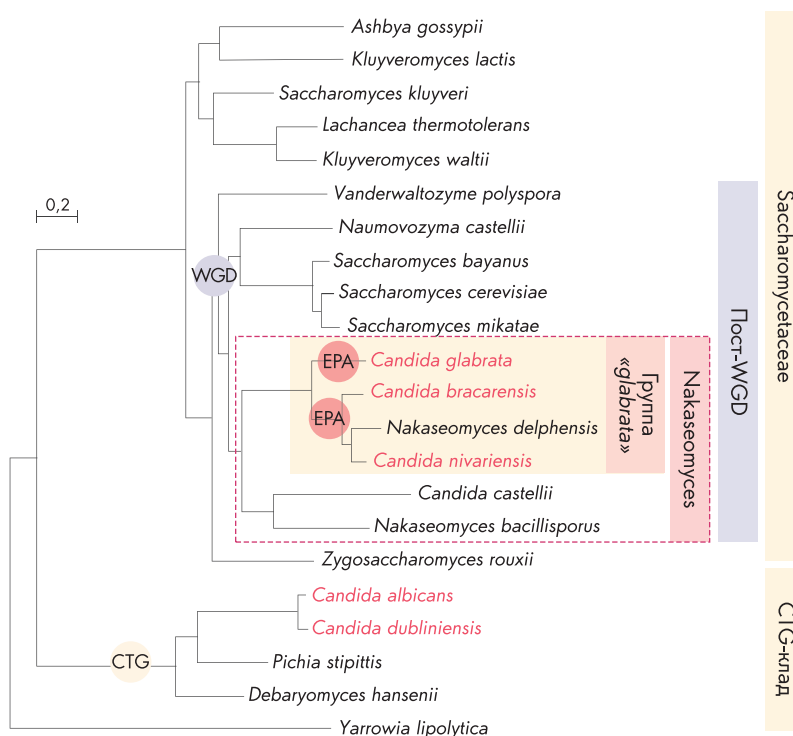


Рисунок 1. Филогенетические взаимодействия среди *C. glabrata* и других представителей Saccharomycetaceae [11]

CTG-клад – указывает на транзицию в генетическом коде;
 WGD – указывает на дупликацию/гибридизацию полного генома в генетической линии предшественника;
 EPA – указывает на генетические линии, в которых произошло независимое распространение генов EPA.

тации в генах *FKS* остаются единственным механизмом устойчивости, четко ассоциированным с клинической неэффективностью терапии ЭК. [20]. Наиболее частыми типами мутаций, ответственными за снижение чувствительности или резистентность *C. glabrata* к ЭК, являются замены S663P или F659L [18, 20, 26], однако появляются данные и о новых типах мутаций, сопровождающихся высокими показателями устойчивости (например, потеря функции гена *FKS1* в сочетании с точечной мутацией E655K в *FKS2*) [27].

Резистентность к ЭК обычно возникает на фоне терапии и связана с повторным или длительным применением ЭК, однако есть данные о достаточном быстром формировании устойчивости и после коротких курсов терапии [28]. Было показано, что штаммы *C. glabrata* выделенные от пациентов, получавших до этого, например, каспофунгин, демонстрируют более высокие показатели МПК именно к данному ЭК и имеют мутации в гене *FKS1* [29]. Следует отметить, что многие штаммы *C. glabrata*, выделенные при инвазивных формах инфекций, устойчивы и к флуконазолу [30, 31], что обусловлено гиперэкспрессией эффлюксных помп, а также точечными мутациями, и часто сопровождается формированием перекрестной резистентности с другими азолами [32]. Основной проблемой выделенных из кровотока флуконазолорезистентных штаммов *C. glabrata* является ко-резистентность с ЭК. Предполагается, что избыточное применение азолов и ЭК оказывает селективное давление на *C. glabrata*, что приводит к появлению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. При неэффективности терапии *C. glabrata* азолами препаратами выбора закономерно становятся ЭК. Однако есть данные, указывающие на возможность формирования ассоциированной с приобретенными мутациями в генах *FKS1* и *FKS2* устойчивости к ЭК штаммов *C. glabrata* у пациентов, получавших до этого терапии только азоловыми антимикотиками. Это может указывать на роль терапии азолами в формировании азолотолерантных клеток с гипермутабельным фенотипом, которые способны независимо формировать сниженную чувствительность и к ЭК [33]. Необходимо отметить, что главным фактором риска развития прорывных инфекций, вызванных штаммами *C. glabrata* с мутациями в *FKS* генах, является терапия ЭК в предшествующий месяц, поэтому клиницистам необходимо обязательно обращать на это внимание при решении вопроса о назначении терапии [34].

Каковы же реальные цифры устойчивости *C. glabrata* к ЭК? По данным исследования SENTRY [35], устойчивость к микафунгину была наибольшей именно среди штаммов *C. glabrata* (2,8%), что было отмечено в Северной Америке (Таблицы 1 и 2). Мутации в «hot spot» участках генов *FKS* были обнаружены у 70 устойчивых к ЭК изолятов (51/70 – *C. glabrata*). Большинство штаммов с мутационными изменениями в генах *FKS* были устойчивы к 2 или всем 3 ЭК.

На сегодняшний день опубликованы отдельные данные о чувствительности грибов рода *Candida* к ЭК в России. Согласно результатам проспективного многоцентрового наблюдательного исследования «КРИТ» [36], проведенного в 29 центрах РФ у пациентов ≥ 18

Таблица 1. Тенденции устойчивости *C. glabrata* к ЭК (по данным исследования SENTRY, 2006–2016 гг.) [35]

Год	Число штаммов	Препарат	% (n) резистентных
2006–2008	420	Анидулафунгин	2,6 (11)
		Каспофунгин	6,9 (29)
		Микафунгин	2,8 (6)
2009–2011	773	Анидулафунгин	1,8 (14)
		Каспофунгин	4,5 (35)
		Микафунгин	1,0 (8)
2012–2014	951	Анидулафунгин	2,8 (27)
		Каспофунгин	2,9 (28)
		Микафунгин	2,4 (23)
2015–2016	716	Анидулафунгин	1,5 (11)
		Каспофунгин	1,3 (9)
		Микафунгин	1,3 (9)
2006–2016	2860	Анидулафунгин	2,2 (63)
		Каспофунгин	3,5 (101)
		Микафунгин	1,7 (46)

Таблица 2. Тенденции устойчивости *C. glabrata* к микафунгину в зависимости от региона (по данным исследования SENTRY, 2006–2016 гг.) [35]

Регион	Число штаммов	% (n) резистентных
Азиатско-тихоокеанский	234	0,4 (1)
Европа	898	0,6 (5)
Латинская Америка	102	0,0 (0)
Северная Америка	1420	2,8 (40)

лет, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии > 48 ч. с клиническими признаками инфекции и доказанным инвазивным кандидозом, *C. glabrata* занимала 3-е место по частоте выделения (14%), уступая *C. albicans* (48%) и *C. parapsilosis* (17%). При определении чувствительности к каспофунгину по протоколу CLSI M27-A3 не было обнаружено ни одного устойчивого штамма. Однако необходимо отметить, что в данной работе не представлены результаты определения чувствительности конкретных видов, а указаны объединенные данные для всех протестированных штаммов *Candida*. Кроме того, выбор каспофунгина в качестве исследуемого препарата из группы ЭК является неудачным, что связано с высокими межлабораторными расхождениями при определении чувствительности к данному ЭК.

В другом многоцентровом российском исследовании [37] определяли чувствительность штаммов *Candida* spp., выделенных из крови и других стерильных локусов, к ЭК и азолам с помощью метода микроразведения (CLSI 2012). Было показано, что из 462 включенных в исследование изолятов штаммы *C. glabrata* составили 7%. Приобретенная устойчивость к анидулафунгину была отмечена у 18 (4,4%) штаммов (1 – *C. albicans*, 6 – *C. parapsilosis*, 4 – *C. krusei*, 2 – *C. glabrata*, 5 – *C. guilliermondii*), к каспофунгину – у 27 (6,7%) *Candida* spp. (6 – *C. parapsilosis*, 9 – *C. krusei*, 8 – *C. guilliermondii*, 3 – *C. glabrata*, 1 – *C. lusitanae*). *In vitro* активность азолов в отношении *C. parapsilosis* была ниже, чем у ЭК.

Таблица 3. Процентное распределение штаммов *C. glabrata* в зависимости от значений МПК по препаратам

	Процентное распределение штаммов <i>C. glabrata</i> по МПК (мг/л)									
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4
Анидулафунгин	–	17	76,2	3,4	3,4	–	–	–	–	–
Каспофунгин	–	1,7	32,2	64,4	1,7	–	–	–	–	–
Микафунгин	11,9	88,1	–	–	–	–	–	–	–	–

В НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России в 2017–2018 гг. было проведено проспективное исследование [38, 39], в котором определяли чувствительность выделенных из клинического материала штаммов *C. glabrata* к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину с помощью методики Sensititre™ YeastOne™ в соответствии с рекомендациями производителя. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с протоколом CLSI M27-A3. Также определялась чувствительность к флуконазолу для оценки возможных корреляций МПК ЭК и флуконазола у устойчивых штаммов.

В исследование было включено 59 штаммов *C. glabrata*, при этом 44% из них были выделены из периферической вены. Среди сопутствующих заболеваний и клинически значимых состояний центральный катетер, солидные опухоли и абдоминальное хирургическое вмешательство имели место у значимого числа пациентов – 20 (33,9%), 19 (32,2%) и 14 (23,7%) соответственно. Большинство значений МПК ЭК находилось между 0,015 и 0,03 мг/л (Таблица 3). Ни один из штаммов не был устойчив к какому-либо ЭК. Два пациента на момент взятия биологического образца получали терапию ЭК (информация об эффективности терапии отсутствовала); эти штаммы были также чувствительны к ЭК. Все изоляты имели дозозависимую чувствительность к флуконазолу с показателями МПК от 2 до 32 мг/л; ни один из изолятов не был резистентен к флуконазолу (МПК \geq 64 мг/л).

Заключение

Частота приобретенной резистентности к азолам и ЭК среди штаммов *C. glabrata* значимо выше, чем среди других представителей рода *Candida*. Способность *C. glabrata* выживать в условиях массивного применения антимикотиков подчеркивает ее уникальные адаптационные свойства. Это обусловлено огромным числом факторов, включая мощные общие адаптивные стрессовые клеточные ответы и многочисленные механизмы для сдерживания воздействия существующих антимикотиков. Комбинация этих клеточных механизмов в конечном итоге способствует формированию или усиливает

стабильную резистентность, которая является причиной клинической неэффективности. *C. glabrata* занимает уникальное положение в филогенетическом древе и, по-видимому, обладает всеми необходимыми атрибутами для успешного развития инфекционных процессов у человека. Кроме того, исследования последних двух десятилетий обнаружили множество неожиданных биологических особенностей *C. glabrata*. Вследствие сниженной чувствительности к азоловым антимикотикам и появляющейся резистентности к ЭК, выбор эффективной терапии инфекций *C. glabrata* может стать клинической проблемой.

Тем не менее, частота выделения резистентных к ЭК штаммов *C. glabrata* в большинстве стационаров мира и России остается на низком уровне. С практической точки зрения сегодня у микробиологических лабораторий нет необходимости рутинного тестирования всех выделяемых штаммов *C. glabrata* к ЭК. Исключение составляют стационары с высоким потреблением ЭК, а также случаи неэффективности начальной терапии ЭК или возникновения прорывных грибковых инфекций при применении препаратов этого класса. Особое внимание должно быть уделено случаям выделения *C. glabrata* из стерильных локусов у пациентов, имеющих в анамнезе длительную терапию ЭК. Кроме того, центры с высоким потреблением антимикотиков должны проводить постоянный эпидемиологический мониторинг видового состава патогенов и профиля их чувствительности [40].

Принимая во внимание огромный опыт клинического применения, в настоящее время ЭК, согласно текущим версиям практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA), являются препаратами выбора для терапии кандидемии и большинства клинических форм инвазивного кандидоза [41–43]. С высокой вероятностью ЭК еще долгое время будут сохранять свои лидирующие позиции в терапии инвазивных инфекций, вызванных грибами рода *Candida* (в том числе распространенным и проблемным видом *C. glabrata*), у различных категорий пациентов, что обосновано их быстрым фунгицидным действием, хорошей переносимостью и низкой вероятностью как природной, так и приобретенной устойчивости.

Литература

- Pfaller M.A., Messer S.A., Moet G.J., Jones R.N., Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: Comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:65-69. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.02.016
- Montagna M.T., Lovero G., Borghi E., Amato G., Andreoni S., Campion L., et al. Candidemia in intensive care unit: A nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:661-674. PMID: 24668706
- Chakrabarti A., Sood P., Rudramurthy S.M., Chen S., Kaur H., Capoor M., et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med*. 2014;41:285-295. DOI: 10.1007/s00134-014-3603-2
- Diekema D., Arbefeville S., Boyken L., Kroeger J., Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:45-48. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001
- Pfaller M.A., Andes D.R., Diekema D.J., Horn D.L., Reboli A.C., Rotstein C., et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One*. 2014;9:e101510. DOI: 10.1371/journal.pone.0101510
- Khatib R., Johnson L.B., Fakih M.G., Riederer K., Briski L. Current trends in candidemia and species distribution among adults: *Candida glabrata* surpasses *C. albicans* in diabetic patients and abdominal sources. *Mycoses*. 2016;59:781-786. DOI: 10.1111/myc.12531
- Fidel P.L., Vazquez J.A., Sobel J.D. *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:80-96. PMID: 9880475
- Achkar J.M., Fries B.C. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:253-273. DOI: 10.1128/CMR.00076-09
- Kurtzman C.P. Phylogenetic circumscription of *Saccharomyces*, *Kluyveromyces* and other members of the Saccharomycetaceae, and the proposal of the new genera *Lachancea*, *Nakaseomyces*, *Naumovia*, *Vanderwaltozyma* and *Zygorulasporea*. *FEMS Yeast Res*. 2003;4:233-245. DOI: 10.1016/S1567-1356(03)00175-2
- Gabaldón T., Fairhead C. Genomes shed light on the secret life of *Candida glabrata*: not so asexual, not so commensal. *Curr Genet*. 2019;65(1):93-98. DOI: 10.1007/s00294-018-0867-z
- Gabaldon T., Carret L. The birth of a deadly yeast: tracing the evolutionary emergence of virulence traits in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Research*. 2016;16. DOI: 10.1093/femsyr/fov110
- Kiraz N., Dag I., Oz Y., Yamac M., Kiremitci A., Kasifoglu N. Correlation between broth microdilution and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of caspofungin, voriconazole, amphotericin B, itraconazole and fluconazole against *Candida glabrata*. *J Microbiol Methods*. 2010;82:136-140. DOI: 10.1016/j.mimet.2010.05.002
- Bourgeois N., Laurens C., Bertout S., Balard Y., Krasteva D., Rispail P., et al. Assessment of caspofungin susceptibility of *Candida glabrata* by the Etest(R), CLSI, and EUCAST methods, and detection of FKS1 and FKS2 mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1247-1252. DOI: 10.1007/s10096-014-2069-z
- Guinea J., Zaragoza O., Escribano P., Martin-Mazuelos E., Peman J., Sanchez-Reus F., et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1529-1537. DOI: 10.1128/AAC.02155-13
- Chapman B., Slavin M., Marriott D., Halliday C., Kidd S., Arthur I., et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1103-1108. DOI: 10.1093/jac/dkw422
- Hou X., Xiao M., Chen S.C., Kong F., Wang H., Chu Y.Z., et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida glabrata* in China (August 2009 to July 2014): a multi-center study. *Front Microbiol*. 2017;8:880. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00880
- Shields R.K., Kline E.G., Healey K.R., Kordalewska M., Perlin D.S., Nguyen M.H., et al. Spontaneous mutational frequency and FKS mutation rates vary by echinocandin agent against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e1692-18. DOI: 10.1128/AAC.01692-18
- Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D., Jimenez-Ortigosa C., Catania J., Booker R., et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1724-1732. DOI: 10.1093/cid/cit136
- Sasso M., Roger C., Lachaud L. Rapid emergence of FKS mutations in *Candida glabrata* isolates in a peritoneal candidiasis. *Med Mycol Case Rep*. 2017;16:28-30. DOI: 10.1016/j.mmcr.2017.04.004
- Shields R.K., Nguyen M.H., Press E.G., Kwa A.L., Cheng S., Du C., et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4862-4869. DOI: 10.1128/AAC.00027-12
- Pham C.D., Iqbal N., Bolden C.B., Kuykendall R.J., Harrison L.H., Farley M.M., et al. Role of FKS mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4690-4696. DOI: 10.1128/AAC.03255-14
- Mazur P., Baginsky W. *In vitro* activity of 1,3-β-D-glucan synthase requires the GTP-binding protein rho1. *J Biol Chem*. 1996;271:14604-14609. DOI: 10.1074/jbc.271.24.14604
- Park S., Kelly R., Kahn J.N., Robles J., Hsu M.J., Register E., et al. Specific substitutions in the echinocandin target fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3264-3273. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3264-3273.2005
- Katiyar S.K., Alastruey-Izquierdo A., Healey K.R., Johnson M.E., Perlin D.S., Edlind T.D. Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in *Candida glabrata*: Implications for echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6304-6309. DOI: 10.1128/AAC.00813-12
- Garcia-Effron G., Park S., Perlin D.S. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of FKS1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: Implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:112-122. DOI: 10.1128/AAC.01162-08
- Shields R., Nguyen M., Press E., Updike C., Clancy C. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3528-3535. DOI: 10.1128/AAC.00136-13
- Hou X., Healey K.R., Shor E., Kordalewska M., Ortigosa C.J., Paderu P., et al. Novel FKS1 and FKS2 modifications in a

- high-level echinocandin resistant clinical isolate of *Candida glabrata*. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1619-1625. DOI: 10.1080/22221751.2019.1684209
28. Lewis J.S., 2nd, Wiederhold N.P., Wickes B.L., Patterson T.F., Jorgensen J.H. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4559-4561. DOI: 10.1128/AAC.01144-13
 29. Rodrigues C.F., Rodrigues M.E., Silva S., Henriques M. *Candida glabrata* biofilms: how far have we come? *J Fungi.* 2017;3:11. DOI: 10.3390/jof3010011
 30. Beyda N.D., John J., Kilic A., Alam M.J., Lasco T.M., Garey K.W., et al. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis.* 2014;59:819-825. DOI: 10.1093/cid/ciu407
 31. Pfaller M.A., Castanheira M., Lockhart S.R., Ahlquist A.M., Messer S.A., Jones R.N. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2012;4:1199-1203. DOI: 10.1128/JCM.06112-11
 32. Walker L.A., Gow N., Munro C.A. Fungal echinocandin resistance. *Fungal Gene Biol.* 2010;2:117-126. DOI: 10.1016/j.fgb.2009.09.003
 33. Persyn A., Rogiers O., Brock M., Velde G.V., Lamkanfi M., Jacobsen I.D., et al. Monitoring of fluconazole and caspofungin activity against *in vivo* *Candida glabrata* biofilms by bioluminescence imaging. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2). pii: e01555-18. DOI: 10.1128/AAC.01555-18
 34. Shields R.K., Nguyen M.H., Clancy C.J. Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:514-522. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000215
 35. 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
 36. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., Kutsevalova O., Vetokhina A., Mukhacheva S., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. Proceedings of the 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, April 25-28, 2015. Abstr. EV0945.
 37. Klyasova G., Malchikova A., Maschan M., Molchanova I., Kutsevalova O., Chernenkaya T., et al. *In vitro* activity of echinocandins and azoles against *Candida* spp. Isolated from hematological (Hem) and non-hematological (non-Hem) patients in 11 centers of Russia. *Mycoses.* 2017;60(Suppl. 2):65.
 38. Veselov A., Vasilyeva N., Raush E., Kutsevalova O., Nizhegorodtseva I., Petrova L., et al. Susceptibility of *Candida glabrata* Isolates to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin Using Colorimetric Microdilution Test in Russia. Proceedings of ASM Microbe, Atlanta, USA, June 8-10, 2018; Abstr. #508.
 39. Veselov A.V., Vasilyeva N.V., Bogomolova T.S., Raush E.R., Kutsevalova O.Yu., Nizhegorodtseva I.A., et al. Susceptibility testing of *Candida glabrata* clinical strains to echinocandins using Sensititre™ YeastOne™ system. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2018;20(1):49-54. Russian. (Веселов А.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Куцевалова О.Ю., Нижегородцева И.А. и соавт. Определение чувствительности клинических штаммов *Candida glabrata* к эхинокандинам с помощью системы Sensititre™ YeastOne™. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(1):49-54.) DOI: 10.36488/смас.2018.1.49-54
 40. Pfaller M.A., Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol.* 2016;54(1):1-22. DOI: 10.1093/mmy/myv076
 41. Cornely O., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039
 42. Ullmann A., Akova M., Herbrecht R., Viscoli C., Arendrup M., Arikan-Akdagli S., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 7):53-67. DOI: 10.1111/1469-0691.12041
 43. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933