

УДК: 582.288:616.24-002(571.620)"2020/2022"

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ Р. CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (май 2020 – июнь 2022 г.)

О.Н. Огиенко, А.П. Бондаренко, О.Е. Троценко, А.О. Голубева

Федеральное бюджетное учреждение науки "Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Хабаровск, Россия

В период пандемии новой коронавирусной инфекции внимание ученых всего мира приковано к проблеме широкого распространения патогенных и условно-патогенных грибов в патологии человека. Цель данной работы: установить видовой состав, уровни выделения и устойчивость к антимикотическим препаратам грибов рода *Candida*, выделенных от больных пневмонией в период пандемии новой коронавирусной инфекции. По материалам бактериологического исследования назофарингеальных мазков (561 проба) и мокроты (744 образца), собранных от 1305 лиц, больных пневмонией, госпитализированных в лечебные учреждения Хабаровского края (май 2020 – июнь 2022 гг.), изучены видовой состав, частота выделения грибов рода *Candida*, массивность обсеменения проб и чувствительность выделенных изолятов к антимикотическим препаратам. У 688 из 1305 пациентов (в 52,7% случаев) выделены 740 изолятов грибов 10 видов. Уровни выявления отдельных видов грибов составили для *C. albicans* – 41,4–31,0–24,0%, *C. glabrata* – 7,2–6,4–3,6%, *C. krusei* – 4,8–5,1–8,6%, *C. tropicalis* – 0,6–0,9–4,1%, *C. famata* – 2,0–1,5–0%, *C. dubliniensis* – 0,6–0,2–1,4%, соответственно в 2020-2021-2022 годах. Прочие виды грибов (*C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) выявлены в 0,2–1,1–1,4% случаев, соответственно в 2020-2021-2022 годах. Определение чувствительности к амфотерицину В, вориконазолу, флуцитозину, флюконазолу, проведено у 146 изолятов грибов рода *Candida*. Штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis* во все периоды наблюдений в основном были чувствительны к антимикотикам (90 - 100%). Изоляты *C. glabrata*, *C. krusei* характеризовались устойчивостью ко всем препаратам в 7,1 – 71,4% случаев. У грибов *C. famata* устойчивые к препаратам изоляты определялись в 7,7 - 15,4% случаев. Среди штаммов *C. lusitaniae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* устойчивости к препаратам не выявлено.

Ключевые слова: пневмония, больные, назофарингеальные мазки, мокрота, дрожжеподобные грибы, видовой состав, уровни выделения, чувствительность к антимикотикам

CHARACTERISTICS OF CANDIDA SPP. FUNGI ISOLATED FROM PATIENTS WITH PNEUMONIA IN THE KHABAROVSK KRAI DURING THE PERIOD OF NEW CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC (MAY 2020 – JUNE 2022)

O.N. Ogienko, A.P. Bondarenko, O.E. Trotsenko, A.O. Golubeva

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russia

Scientists' attention during the new coronavirus disease pandemic is riveted to the role of pathogenic and opportunistic fungi prevalence in human pathology. Objective of the study was to establish species composition, levels of shedding and resistance to antimycotic drugs of *Candida* spp. isolated from patients with pneumonia during the pandemic of a new coronavirus infection. *Candida* spp. species composition, frequency of shedding, sample contamination severity and susceptibility to antimycotic drugs of isolated strains were evaluated based on bacteriological analysis of nasopharyngeal swabs (561 samples) and sputum (744 samples) collected from 1305 patients with pneumonia that were hospitalized in medical institutions of the Khabarovsk krai (May 2020 - June 2022). A total number of 740 isolates of 10 different fungi species were isolated in 688 out of 1305 patients (in 52.7% of cases). Detection levels of fungi species were as follows: 41.4 – 31.0 – 24.0% for *C. albi-*

cans, 7.2 – 6.4 – 3.6% for *C. glabrata*, and 4.8 – 5% for *C. krusei*. .1 – 8.6%, *C. tropicalis* – 0.6 – 0.9 – 4.1%, *C. famata* – 2.0 – 1.5 – 0%, *C. dubliniensis* – 0.6 – 0.2 – 1.4% in years 2020-2021-2022 respectively. Other types of fungi (*C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) were detected in 0.2 – 1.1 – 1.4% of cases in years 2020-2021-2022 respectively. Evaluation of sensitivity to amphotericin B, voriconazole, flucytosine, fluconazole was carried out in 146 isolates of fungi of *Candida* spp. Strains of *C. albicans*, *C. tropicalis* during all periods of observation were mostly sensitive to antimycotics (90 – 100%). Isolates of *C. glabrata*, *C. krusei* were characterized by resistance to all drugs in 7.1 – 71.4% of cases. *C. famata* drug-resistant strains were revealed in 7.7 – 15.4% of cases. No drug resistant strains were detected among *C. lusitanae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*.

Key words: pneumonia, patients, nasopharyngeal smears, sputum, yeast-like fungi, species composition, levels of shedding, drug susceptibility

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 зарегистрировано резкое увеличение количества внебольничных пневмоний, этиологически связанных с вирусами, бактериями, грибами и их ассоциациями. С начала пандемии была развернута сеть новых инфекционных стационаров, которые представляли собой особую экологическую нишу, где получали лечение пациенты с тяжелым течением инфекции COVID-19 и применялись инвазивные методы лечения. Недавние сообщения указывают на повышенный уровень грибковых коинфекций во время пандемии COVID-19. При резком снижении иммунного статуса организма на фоне вирусной патологии грибы колонизируют слизистые оболочки и различные органы человека [4, 13]. При повторном исследовании коронапозитивных пациентов, после их пребывания в стационаре, выявлена тенденция к увеличению количества и интенсивности проявления кандидозных поражений. Более того, зарегистрирована смена видов *Candida*, что влечёт за собой изменение их чувствительности к противогрибковым препаратам [3].

Возросший интерес ученых всего мира к инфицированию различных органов и тканей организма человека патогенными и условно-патогенными грибами стимулирует изучение микробиологических свойств грибов, реакций макроорганизма на грибковую инвазию, создание новых методов диагностики микозов, а также усовершенствования схем и форм применения имеющихся и поиск новых антимикотических лекарственных препаратов.

Микробиом дыхательной системы характеризуется присутствием бактерий, грибов и вирусов, которые представлены в большом разнообразии. Но в настоящее время он менее изучен по сравнению с микробными пейзажами других биотопов организма [7]. Наиболее частыми представителями микробиоты дыхательных путей при пневмониях являются грибы рода *Candida*.

На основании морфологических признаков грибы подразделяют на дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые. Грибы рода *Candida* относятся к дрожжеподобным грибам и являются условно-патогенными широко распространенными микроорганизмами. Имеют в своем арсенале широкий спектр факторов патогенности и фенотипическую нестабильность, которая проявляется в изменении морфологии, сродстве к определенным тканям и экспрессии антигенов клетки, что способствует адаптации микроорганизма к условиям организма хозяина, а также к изменяющейся среде на фоне применения лекарственных препаратов [11]. С первых минут жизни колонизируют новорожденных и в дальнейшем при определенных условиях могут служить причиной инфекционных процессов в организме. В норме у человека грибы могут присутствовать на слизистой полости рта у взрослых лиц (30 – 45%) и новорожденных (до 90%). У 30 – 40% населения дрожжеподобные грибы выявлены на кожных покровах, а у 25 – 30% - в желудочно-кишечном тракте [2].

По классификации Крегера (1952 г.) род *Candida* относится к семейству *Cryptococcaceae*, которое включает множество родов, но патогенные виды встречаются только среди родов *Candida*, *Geotrichum*, *Cryptococcus*. В свою очередь, род *Candida* включает более 190 видов грибов. Причиной инвазивных инфекций становятся не более 20 из них. Инвазивные инфекции, этиологически связанные с грибами, достаточно часто встречаются в патологии. Они трудны в диагностике и являются причиной высокой заболеваемости и смертности. Подробно описано распространение кандидоза у пациентов различных стационаров, и чаще всего в отделениях реанимации и интенсивной терапии [12]. Основным этиологическим фактором в развитии заболевания выступают *Candida albicans*, но в последние десятилетия все чаще встречаются non-*albicans* виды: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. При этом *C. albicans* обнаруживаются в 15 – 60% всех случаев кандидоза, *C. parapsilosis* – в 5 – 40% случаев, *C. glabrata* – в 5 – 25%, *C. tropicalis* – в 5 – 15% случаев, *C. krusei* – в 3 – 7% случаев [1]. Кандидоз, вызванный non-*albicans* видами, считается осложненным.

Дрожжеподобные и плесневые грибы входят в число десяти наиболее часто выявляемых патогенов в клиниках, а в отделениях интенсивной терапии они занимают пятое место, составляя 17,1%. Примерно 7% лихорадок неясного генеза в стационарах обусловлены грибами, в онкогематологии частота микозов достигает 50%. Наиболее часто поражение грибами регистрируют у больных гемобластомами, у пациентов с обширными ожогами, переломами, при операциях на сердце, при

трансплантации органов. Заболевания характеризуются высокой летальностью (от 40% до 83%). Важную роль в патогенезе грибковой инфекции играет способность грибов образовывать биопленки – на катетерах, вводимых больным, на зубных акриловых протезах и имплантатах. Грибы рода *Candida* выявляются у таких больных наиболее часто. Выделяют следующие формы кандидозов: поверхностный (вызывающий поражение кожи и слизистых), инвазивный (включающий кандидемию), диссеминированный острый и хронический кандидоз органов [6].

Несмотря на высокую частоту заболеваний кандидозом и фундаментальные исследования, выполненные по этой проблеме, механизмы, обуславливающие кандидоносительство, до сих пор остаются нераскрытыми. Клиницисты испытывают трудности в отношении трактовки результатов лабораторного обнаружения грибов на слизистой ротовой полости у лиц без видимых специфических проявлений болезни, а также дальнейшей терапевтической тактики в таких случаях.

Факторы, способствующие активации условно-патогенных грибов рода *Candida*, можно разделить на 3 группы:

1. Факторы внешней среды (экзогенные), способствующие проникновению грибов в организм и действующие отрицательно на человека, снижая его реактивность.
2. Эндогенные факторы, вызывающие снижение сопротивляемости вследствие длительных болезней и нарушений функций самого организма.
3. Свойства грибов – возбудителей, обеспечивающие их патогенность.

По наличию факторов патогенности *C. albicans* превосходит все прочие виды *Candida* (изменчивость, рецепторы адгезии, наличие литических ферментов (протеиназы)).

В последнее время среди факторов патогенности выделяют устойчивость к противогрибковым средствам: способность к их ускоренному выведению, изменению или амплификации внутриклеточной мишени.

В литературе описано несколько механизмов резистентности грибов к антимикотикам. Сведения о состоянии резистентности у грибов носят разрозненный характер, что связано с недостаточной стандартизацией методов определения их чувствительности к противогрибковым препаратам. Разработка стандартизованных методик и критериев оценки чувствительности грибов к антимикотикам является стратегически важной процедурой для инфекционного контроля грибковых инфекций [1, 10, 11]. Важным аспектом является низкая эффективность использования противогрибковых препаратов в виде монотерапии [5]. Показана принципиальная возможность применения комбинированной терапии (препараты амфотерицин В и мирамистин (антисептик)) [8]. Необходим научный поиск новых комплексных методов антигрибковой терапии.

Таким образом, точная идентификация грибов является важной составляющей диагностики инфекционных заболеваний и определяет стратегию лечения больных [14]. Сегодня для установления точной видовой принадлежности грибов, помимо традиционных культуральных и биохимических методов, находят применение современные методы, такие как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномное секвенирование. При сравнительном изучении информативности трёх методов идентификации грибов (секвенирование ДНК, MALDI-TOF MS и хромогенные среды) установлено, что секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии [15].

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы грибковой инфекции, в частности, сопровождающей пневмонии на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования: установить видовой состав грибов, уровни выделения от больных, оценить резистентность к антимикотическим препаратам дрожжеподобных грибов, выделенных из различных клинических образцов при пневмониях в период пандемии COVID-19 в Хабаровском крае (май 2020 – июнь 2022 г.).

Материалы и методы

Материалом для анализа стали респираторные образцы (744 пробы мокроты и 561 проба назофарингеальных мазков), выделенные от 1305 больных, госпитализированных в мае 2020 – июне 2022 г. в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) Хабаровского края с диагнозом «Пневмония».

Бактериологическое исследование на наличие дрожжеподобных грибов выполняли в соответствии с регламентирующими документами [9]. Для оценки видового и количественного состава всей бактериальной микрофлоры мокроты проводили количественное исследование и высевы из разведений 10^{-1} , 10^{-3} и 10^{-5} на комплект питательных сред (кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Эндо, среду Сабуро), позволяющий выявить основные патогены, включая грибы, с последующим подсчётом количества выросших колоний. Посев назофарингеальных мазков проводили тампоном на тот же комплект питательных сред.

Идентификацию чистых культур дрожжеподобных грибов проводили традиционными микробиологическими методами (окраска по Граму, учет морфологии колоний на среде Сабуро, посев на хромогенный агар для видовой дифференциации грибов *Candida* (HiCrome Candida Agar, HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия) и с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30.

Учет чувствительных и резистентных к антимикотическим препаратам (АМП) форм грибов выполняли с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30 согласно требованиям EUCAST 12.0.

Изоляты грибов разных видов, выделенные в мае 2020 – июне 2022 г., сохраняли на 0,6% полужидком агаре под слоем вазелинового масла.

Всего исследовано 740 изолятов грибов рода *Candida* от 1305 пациентов. Тестирование чувствительности к АМП было проведено у 146 штаммов.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью сайта <https://medstatistic.ru/>. Анализ результатов проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки (критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йейтса, и точный критерий Фишера). Для получения данных рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных за трехлетний период микробиологического мониторинга показал, что при обследовании 1305 больных пневмонией из разных клинических проб (мокрота, назофарингеальные мазки) у 688 лиц были выделены 740 изолятов 10 видов грибов рода *Candida*. У части пациентов одновременно были выделены 2 – 3 вида грибов.

Выделены также единичные штаммы болезнетворных грибов других родов *Geotrichum* (1 штамм) и *Cryptococcus* (8 штаммов), не вошедшие в основной анализ.

Видовую принадлежность грибов определяли на хромогенном агаре, что позволило дифференцировать 4 основных вида грибов по цветности колоний: светло-зеленые – *C. albicans*, розовые – *C. glabrata*, синие – *C. tropicalis*, пурпурные – *C. krusei*. Уточняющую идентификацию осуществляли с использованием баканализатора Vitek 2 Compact 30. При этом определено 12 видов грибов.

Для сравнительной оценки методов определения видовой принадлежности грибов 154 изолята грибов рода были протестированы двумя методами: путем выращивания на хромогенном агаре (определение вида по цветности роста колоний) и с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30 (учет биохимической активности грибов на 46 субстратах) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ двух методов видовой идентификации грибов рода *Candida* (n=154)

Хромогенный агар		Баканализатор Vitek 2 Compact 30										
Виды грибов	Число штаммов	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. lusitanae</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. spherica</i>	<i>C. kefyr</i>	Прочие *
<i>C. albicans</i>	100	79 79% [70,5-86,4]	-	-	-	12 12% [6,4-19,1]	4	1	-	-	-	4
<i>C. glabrata</i>	25	1	16 64% [44,6-81,3]	3	1	-	-	-	1	1	-	2
<i>C. krusei</i>	20	-	-	12 60% [38,3-79,8]	1	-	-	1	1	-	2	3
<i>C. tropicalis</i>	9	-	-	-	8 88,9% [61,8-100,0]	1	-	-	-	-	-	-
Всего:	154	80	16	15	10	13	4	2	2	1	2	9

Примечание: n- количество исследованных штаммов;

* - прочие – род *Cryptococcus*, род *Geotrichum*;

В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Первоначально 154 штамма были протестированы на хромогенном агаре. По результатам этого теста штаммы были разделены на 4 вида: 100 штаммов – *C. albicans*, 25 – *C. glabrata*, 20 – *C. krusei*, 9 – *C. tropicalis*.

По испытаниям тех же штаммов на баканализаторе Vitek 2 Compact 30 установлено, что для *C. albicans* совпадение с первоначальной меткой отмечено для 79 штаммов – 79% (95% ДИ: 70,5-86,4%) случаев. Оставшийся 21 штамм получил новое видовое обозначение: *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae* и штаммы, не относящиеся к роду *Candida* (*Cryptococcus laurentii*, *Geotrichum klebahnii*).

Из 25 штаммов *C. glabrata* совпадение было получено в 16 случаях, что составило 64% (95% ДИ: 44,6-81,3%). Новые наименования получили 9 штаммов: *C. krusei*, *C. famata*, *C. parapsilosis*, *C. spherica* и *Cryptococcus laurentii*.

При испытании 20 штаммов *C. krusei* совпадения получены для 12 штаммов – 60% (95% ДИ: 38,3-79,8%) случаев, дополнительно выявлены *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*.

Из 9 штаммов *C. tropicalis* подтверждение получено для 8 – 89% (95% ДИ: 61,8-100,0%).

Таким образом, применение хромогенного агара не обеспечивает надежную видовую идентификацию, а современные методы исследования представляют новые возможности для диагностики и мониторинга грибковой флоры.

Выявляемость грибов рода *Candida*

Результаты бактериологического исследования на грибковую флору назофарингеальных мазков (561 проба) и мокроты (744 пробы), полученных от 1305 пациентов, приведены в таблице 2.

По суммарным данным грибы рода *Candida* выявлены у 688 человек из 1305 обследованных больных – 52,7% (95% ДИ: 49,0-56,5%), случаев. Установлена неравномерность этого показателя при анализе частоты выявления в каждый год: 56,2 – 42,8 – 68,8%, соответственно в 2020 – 2021 – 2022 гг., что может быть связано с различиями в контингенте обследуемых больных. Так, в 2022 г. основным контингентом больных были пациенты РАО одного из ЛПУ города. Нельзя также исключить, что увеличение выявления в 2022 г. грибов, возможно, связано с изменением в 2022 г. подхода к начальному этапу выделения грибов: просмотр чашек первичных посевов проводился нами не только на вторые сутки роста, но и на 3 – 4 дни. В более поздние сроки выявлялись колонии разных размеров и колонии, отличающиеся по другим морфологическим признакам (поверхности колоний, наличие пигмента). Такие колонии рассматривались на возможную принадлежность к разным видам. Эти изоляты отправлялись на уточняющую идентификацию с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30.

С другой стороны, показатель частоты высевания может быть зависим от клинического образца, взятого в исследование.

Таблица 2

Сравнительный анализ выявляемости грибов рода *Candida* с учетом выделения из различных клинических образцов от больных пневмонией (2020 - 2022 гг., n=1305)

Наименование вида	2020 г.						2021 г.						2022 г.						Всего:					
	мазок n=104		мокрота n=435		Всего: n=539		мазок n=313		мокрота n=232		Всего: n=545		мазок n=144		мокрота n=77		Всего: n=221		мазок n=561		мокрота n=744		Всего: N=1305	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	31	29,8	192	44,1	223	41,4	62	19,8	107	46,1	169	31,0	53	36,8	38	49,4	53	24,0	146	26,0	337	45,3	483	37,0
	[21,4-38,9]		[37,1-51,2]		[34,9-47,8]		[9,9-29,7]		[36,7-55,6]		[24,0-38,0]		[23,8-49,8]		[33,5-65,2]		[12,5-35,5]		[18,9-33,1]		[40,0-50,6]		[32,7-41,3]	
<i>C. glabrata</i>	9	8,7	30	6,9	39	7,2	13	4,2	22	9,5	35	6,4	8	5,6	13	16,9	8	3,6	30	5,3	65	8,7	95	7,3
	[4,1-14,8]		[4,7-9,5]		[5,2-9,5]		[2,3-6,7]		[6,1-13,6]		[4,5-8,6]		[2,5-9,9]		[9,4-26,0]		[1,6-6,5]		[3,6-7,3]		[1,9-15,5]		[2,1-12,5]	
<i>C. krusei</i>	6	5,8	20	4,6	26	4,8	9	2,9	19	8,2	28	5,1	19	13,2	32	41,6	19	8,6	34	6,1	71	9,5	105	8,0
	[2,1-11,1]		[2,8-6,8]		[3,2-6,8]		[1,3-5,0]		[5,0-12,1]		[3,4-7,1]		[8,2-19,2]		[30,9-52,7]		[5,3-12,6]		[4,3-8,2]		[2,7-16,4]		[2,8-13,2]	
<i>C. tropicalis</i>	0		3	0,7	3	0,6	2	0,6	3	1,3	5	0,9	9	6,3	4	5,2	9	4,1	11	2,0	10	1,3	21	1,6
			[0,1-1,7]		[0,1-1,4]		[0,0-1,8]		[0,2-3,2]		[0,3-1,9]		[2,9-10,8]		[1,4-11,2]		[1,9-7,1]		[1,0-3,3]		[0,6-2,2]		[1,0-2,4]	
<i>C. famata</i>	3	2,9	8	1,8	11	2,0	4	1,3	4	1,7	8	1,5	0		0		0		7	1,2	12	1,6	19	1,5
	[0,6-7,0]		[0,8-3,3]		[1,0-3,4]		[0,3-2,9]		[0,4-3,8]		[0,7-2,7]								[0,5-2,3]		[0,8-2,6]		[0,9-2,2]	
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,0	2	0,5	3	0,6	0		1	0,4	1	0,2	3	2,1	0		3	1,4	4	0,7	3	0,4	7	0,5
	[0,0-3,8]		[0,1-1,4]		[0,1-3,4]				[0,0-1,6]		[0,0-0,8]		[0,4-5,1]				[0,3-3,4]		[0,2-1,6]		[0,1-1,0]		[0,2-1,0]	
<i>C. lusitanae</i>	0		1	0,2	1	0,2	0		2	0,9	2	0,4	1	0,7	0		1	0,5	1	0,2	3	0,4	4	0,3
			[0,0-0,8]		[0,0-0,8]				[0,0-2,5]		[0,0-1,1]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-0,7]		[0,1-1,0]		[0,1-0,7]	
<i>C. parapsilosis</i>	0		0		0		1	0,3	0		1	0,2	1	0,7	0		1	0,5	2	0,4	0		2	0,2
							[0,0-1,2]				[0,0-0,8]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-1,1]				[0,0-0,5]	
<i>C. kefyr</i>	0		0		0		0		2	0,9	2	0,4	1	0,7	0		1	0,5	1	0,2	2	0,3	3	0,2
									[0,0-2,5]		[0,0-1,1]		[0,0-2,7]				[0,0-1,9]		[0,0-0,7]		[0,0-0,8]		[0,0-0,5]	
<i>C. spherica</i>	0		0		0		1	0,3	0		1	0,2	0		0		0		1	0,2	0		1	0,1
							[0,0-1,2]				[0,0-0,8]								[0,0-0,7]				[0,0-0,3]	
Всего изолятов:	50		256		306		92		160		252		95		87		18		23		503		74	
																	2		7				0	
Всего больных с возбудителем:	50	48,1	253	58,2	303	56,2	91	29,1	142	61,2	233	42,8	88	61,1	64	83,1	152	68,8	229	40,8	459	61,7	688	52,7
	[34,2-61,9]		[52,1-64,2]		[50,6-61,8]		[19,7-38,4]		[53,2-69,2]		[36,4-49,1]		[50,9-71,3]		[73,9-92,3]		[61,4-76,1]		[34,5-47,2]		[57,2-66,1]		[49,0-56,5]	
Без грибов	54		182		236		222		90		312		56		13		69		332		285		617	

Примечание: n- количество исследованных проб; в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Так, низкий показатель выявления грибов в 2021 г. – 42,8% (95% ДИ: 36,4-49,1%) случаев – связан со значительной долей назофарингальных мазков в числе клинических проб (313 из 545 респираторных проб – 57,4% (95% ДИ: 52,0-62,9%) случаев) и возможными методическими нарушениями при заборе проб. Как известно, правила забора мазка предполагают глубокое введение тампона с тщательным забором из носоглотки. При поверхностном заборе мазка следует ожидать снижение эффективности высева патогена.

Анализ частоты высеваемости в зависимости от вида клинического образца подтверждает это предположение. Так, показатели высеваемости из мазков (48,1-29,1-61,1%) в каждый из трех лет наблюдения были ниже, чем из мокроты (58,2-61,2-83,1%), соответственно в 2020-2021-2022 гг.

C. albicans высевалась как в монокультуре – 48,3% (95% ДИ: 41,9-54,8%) случаев, так и в ассоциациях – 51,7% (95% ДИ: 45,5-57,8%) случаев. Другие представители грибов также приблизительно одинаково обнаруживались в моно- и миксткультурах ($p \geq 0,05$).

Таблица 3 дает представление о выделении разных видов грибов с учетом титров выявления из 744 пробы мокроты в 2020 – 2022 гг.

Таблица 3

Уровень выявления различных видов грибов рода *Candida* в мокроте больных пневмонией с учетом титра возбудителя (май 2020 – июнь 2022 г., $n=744$)

№ п/п	Виды грибов рода Candida	Разведения мокроты				Уровни выявления (N=744)	
		10 ¹ - 10 ³		10 ⁴ - 10 ⁷			
		абс.	%	абс.	%	Число выделенных изолятов	%
1	<i>C. albicans</i>	149	20,0 [13,6-26,5]	188	25,3 [19,1-31,5]	337	45,3 [40,0-50,6]
2	<i>C. glabrata</i>	20	2,7 [1,7-4,0]	45	6,0 [4,4-7,8]	65	8,7 [1,9-15,6]
3	<i>C. krusei</i>	24	3,2 [2,1-4,6]	47	6,3 [4,7-8,2]	71	9,5 [2,7-16,4]
4	<i>C. tropicalis</i>	-	-	10	1,3 [0,6-2,2]	10	1,3 [0,6-2,2]
5	<i>C. famata</i>	1	0,1 [0,0-0,5]	11	1,5 [0,8-2,5]	12	1,6 [0,8-2,6]
6	<i>C. dubliniensis</i>	-	-	3	0,4 [0,1-1,0]	3	0,4 [0,1-1,0]
7	<i>C. lusitaniae</i>	1	0,1 [0,0-0,5]	2	0,3 [0,0-0,8]	3	0,4 [0,1-1,0]
8	<i>C. kefyr</i>	-	-	2	0,3 [0,0-0,8]	2	0,3 [0,0-0,8]
Всего изолятов:		195	26,2	308	41,4	503	67,6

Примечание: n- количество исследованных проб;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Так, *C. albicans* выделяли с частотой 45,3% (95% ДИ: 40,0-50,6%) случаев (337 изолятов из 744 проб мокроты). В том числе в 25,3% (95% ДИ: 19,1-31,5%) случаев выявляли в высоких титрах – $10^4 - 10^7$ и в 20,0% (95% ДИ: 13,6-26,5%) случаев выявляли в титрах – $10^1 - 10^3$.

Редкие виды грибов выделялись в основном в высоких титрах.

В целом, каждый из видов грибов выявлен в диапазоне $10^4 - 10^7$ чаще, чем в диапазоне $10^1 - 10^3$. Эта информация важна для объективной оценки участия грибковой инфекции в этиологии пневмонии.

Видовая структура грибов

В таблице 4 представлена видовая структура грибов (740 изолятов), выделенных при обследовании 1305 больных в 2020 – 2022 гг.

Структура изолятов грибов, выделенных из различных клинических образцов от больных пневмонией в период пандемии COVID-19 в Хабаровском крае
(май 2020 – июнь 2022 г., n=740)

Клиниче- ский об- разец	Всего выделе- но изо- лятов		В том числе виды грибов р. <i>Candida</i>									
	абс.	%	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. spherica</i>
Мокрота	503	100	337 67,0% [62,0- 72,0]	65 12,9% [4,8- 21,1]	71 14,1% [6,0- 22,2]	10 2,0% [1,0- 3,4]	12 2,4% [1,2- 3,9]	3 0,6% [0,1- 1,5]	3 0,6% [0,1- 1,5]	2 0,4% [0,0- 1,1]	-	-
Мазок	239	100	146 61,1% [53,2- 69,0]	30 12,6% [0,7- 24,4]	34 14,2% [2,5- 26,0]	11 4,6% [2,3- 7,6]	7 2,9% [1,2- 5,4]	4 1,7% [0,5- 3,7]	1 0,4% [0,0- 1,6]	3 1,3% [0,3- 3,1]	2 0,8% [0,1- 2,3]	1 0,4% [0,0- 1,6]
Всего изолятов:	740	100	483 65,3% [61,2- 69,6]	95 12,8% [6,1- 19,6]	105 14,2% [7,5- 20,9]	21 2,8% [1,7- 4,1]	19 2,6% [1,6- 3,9]	7 0,9% [0,3- 1,7]	4 0,5% [0,1- 1,1]	5 0,7% [0,2- 1,4]	2 0,3% [0,0- 0,8]	1 0,1% [0,0- 0,5]

Примечание: n- количество изолятов;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Среди представителей грибов рода *Candida* преобладающим видом по количеству изолированных культур являлся *Candida albicans* 483 штамма - 65,3% (95% ДИ: 61,2-69,6%), ($p < 0,05$), далее по частоте выделения следуют *C. glabrata* (95 штаммов) – 12,8% (95% ДИ: 6,1-19,6%) и *C. krusei* (105 штаммов) – 14,2% (95% ДИ: 7,5-20,9%), более редкие виды – *C. tropicalis* (21 штамм) 2,8% (95% ДИ: 1,7-4,1%) и *C. famata* (19 штаммов) – 2,6% (95% ДИ: 1,6-3,9%). Остальные представители встречались достаточно редко, в частности: *C. dubliniensis* (7 штаммов) – 0,9% (95% ДИ: 0,3-1,7%), *C. lusitaniae* (4 штамма) - 0,5% (95% ДИ: 0,1-1,1%), *C. kefyr* (3 штамма) – 0,7% (95% ДИ: 0,2-1,4%), *C. parapsilosis* (2 штамма) – 0,3% (95% ДИ: 0,0-0,8%), *C. spherica* (1 штамм) – 0,1% (95% ДИ: 0,0-0,5%).

Более наглядно видовая структура грибов рода *Candida* представлена на рисунке 1.

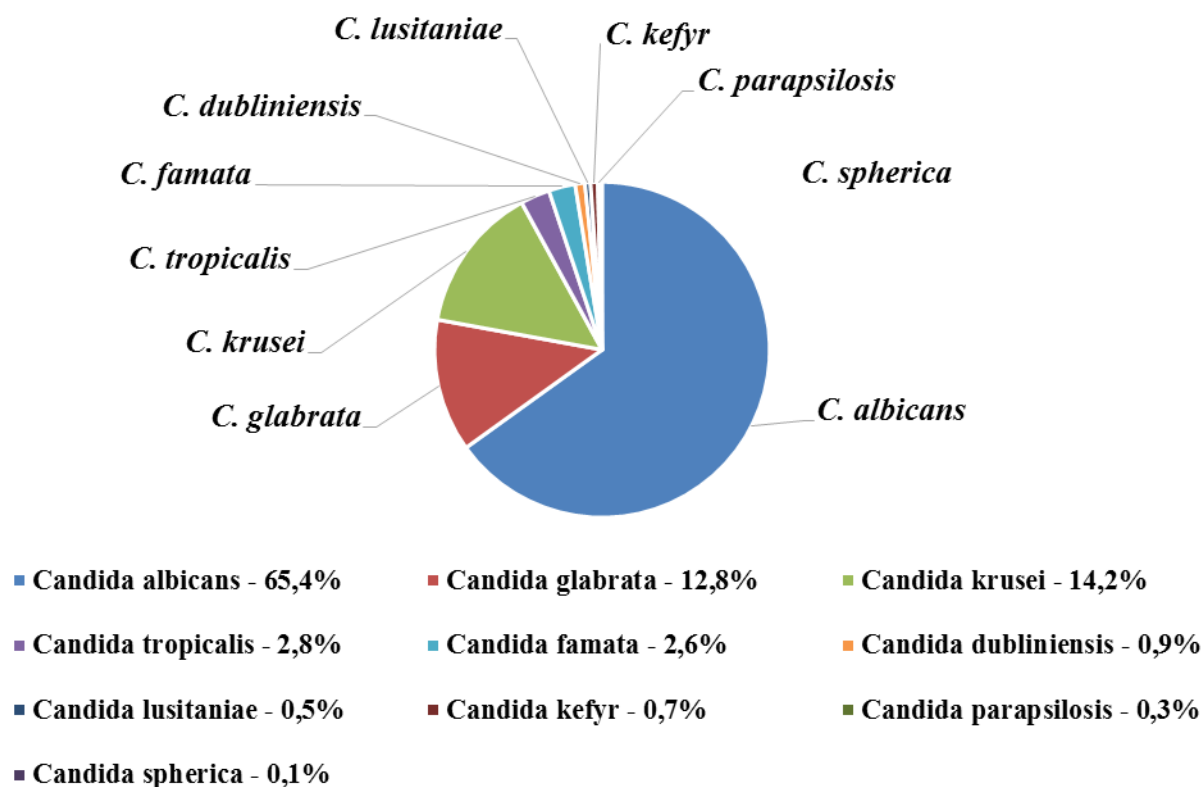


Рис.1 Структура изолятов грибов рода *Candida*, выделенных от больных пневмонией в мае 2020 – июне 2022 г. (n=740)

Чувствительность грибов рода *Candida* к АМП

Таблица 5 отражает результаты изучения чувствительности 146 штаммов разных видов к хорошо изученным АМП (амфотерицину В, флуцитозину, вориконазолу и флюконазолу).

Таблица 5

Характеристика грибов рода *Candida* по чувствительности к антимикотическим препаратам (n=146)

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Характеристика чувствительности	Амфотерицин В		Флуцитозин		Вориконазол		Флюконазол	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>C. albicans</i> n=75	S	72	96,0 [90,4-99,2]	72	96,0 [90,4-99,2]	71	94,7 [88,5-98,6]	73	97,3 [92,5-99,7]
	I	1	1,3 [0,0-5,1]	-	-	-	-	-	-
	R	2	2,7 [0,3-7,5]	3	4,0 [0,8-9,6]	4	5,3 [1,4-11,5]	2	2,7 [0,3-7,5]
<i>C. glabrata</i> n=20	S	18	90,0 [79,5-99,0]	13	65,0 [43,3-83,2]	17	85,0 [66,5-96,8]	12	60,0 [38,3-79,8]
	I	-	-	4	20,0 [5,9-39,8]	-	-	2	10,0 [1,0-26,5]
	R	2	10,0 [1,0-26,5]	3	15,0 [3,2-33,5]	3	15,0 [3,2-33,5]	6	30,0 [12,4-51,3]
<i>C. krusei</i> n=14	S	13	92,9 [74,3-100,0]	3	21,4 [4,7-45,7]	12	85,7 [63,4-98,4]	3	21,4 [4,7-45,7]
	I	-	-	1	11,1 [0,6-32,1]	-	-	1	11,1 [0,6-32,1]
	R	1	7,1 [0,0-25,7]	10	71,4 [45,9-91,1]	2	14,3 [1,6-36,6]	10	71,4 [45,9-91,1]

					91,1]				
<i>C. tropicalis</i> n=10	S	9	90,0 [65,1-100,0]	10	100,0	10	100,0	9	90,0 [65,1-100,0]
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	1	10,0 [0,0-34,9]	-	-	-	-	1	10,0 [0,0-34,9]
<i>C. famata</i> n=13	S	12	92,3 [72,4-100,0]	11	84,6 [60,9-98,3]	13	100,0	11	84,6 [60,9-98,3]
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	1	7,7 [0,0-27,6]	2	15,4 [1,7-39,1]	-	-	2	15,4 [1,7-39,1]
<i>C. dubliniensis</i> n=4	S	4	100,0	4	100,0	4	100,0	4	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i> n=4	S	4	100,0	3	75,0 [28,0-99,9]	4	100,0	4	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	1	25,0 [0,1-72,0]	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i> n=3	S	3	100,0	3	100,0	3	100,0	3	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i> n=2	S	2	100,0	2	100,0	2	100,0	2	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. spherica</i> n=1	S	1	100,0	-	-	1	100,0	1	100,0
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	1	100,0	-	-	-	-

Примечание:

знак «S» (Sensitive) - микроб чувствителен к препарату при стандартном режиме дозирования;
 знак «I» (Intermedius) - микроб чувствителен к препарату при увеличенной экспозиции;
 знак «R» (Resistance) - микроб устойчив к препарату;
 в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Из таблицы 5 следует, что грибы вида *C. albicans* характеризует высокая чувствительность к антимикотикам – от 96,0% (95% ДИ: 90,4-99,2%) к амфотерицину В, флуцитозину до 97,3% (95% ДИ: 92,5-99,7%) к флюконазолу. Следует отметить, что среди чувствительных штаммов выявлен только один штамм с промежуточной чувствительностью по отношению к амфотерицину В - 1,3% (95% ДИ: 0,0-5,1%). Это важно учитывать, так как для таких штаммов лечебные дозы препарата увеличивают. Доля устойчивости к отдельным испытуемым препаратам составила от 2,7 % (95% ДИ: 0,3-7,5%) к амфотерицину В и флюконазолу до 4,0% (95% ДИ: 0,8-9,6%) к флуцитозину и до 5,3% (95% ДИ: 1,4-11,5%) к вориконазолу (таблица 5).

Изоляты *C. glabrata* характеризуются более выраженной устойчивостью ко всем препаратам – от 10,0 % (95% ДИ: 1,0-26,5%) к амфотерицину В и 15,0% (95% ДИ: 3,2-33,5%) к флуцитозину, вориконазолу до 30,0% (95% ДИ: 12,4-51,3%) к флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 60% (95% ДИ: 38,3-79,8%) к флюконазолу до 90% (95% ДИ: 79,5-99,0%) к амфотерицину В. При этом также выявлена небольшая доля штаммов с промежуточной чувствительностью к препаратам – от 10% (95% ДИ: 1,0-26,5%) к флуконазолу до 20% (95% ДИ: 5,9-39,8%) к флуцитозину.

Изоляты *C. krusei* характеризуются еще более выраженной устойчивостью ко всем препаратам – от 7,1% (95% ДИ: 0,0-25,7%) к амфотерицину В до 71,4% (95% ДИ: 45,9-91,1%) к флуцитозину и флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 21,4% (95% ДИ: 4,7-45,7%) к флуцитозину и флюконазолу до 92,9% (95% ДИ: 74,3-100,0%) к амфотерицину В. При этом также выявлены по 1 одному изоляту с промежуточной чувствительностью к препаратам флуцитозин и флюконазол – 11,4% (95% ДИ: 0,6-32,1%).

Изоляты *C. tropicalis* отличается менее выраженная устойчивость – 10% (95% ДИ: 0,0-34,9%) к амфотерицину В, флюконазолу. Доля чувствительных штаммов составляет от 90% (95% ДИ: 65,1-100,0%) к амфотерицину В, флюконазолу до 100% к флуцитозину, вориконазолу.

Изоляты *C. famata* имеют схожую характеристику: не ярко выраженная устойчивость к препаратам – от 7,7% (95% ДИ: 0,0-27,6%) к амфотерицину В до 15,4% (95% ДИ: 1,7-39,1%) к флуцитозину, флюконазолу. Доля чувствительных штаммов *C. famata* составляет от 84,6% (95% ДИ: 60,9-98,3%) к флуцитозину, флюконазолу до 100,0% к вориконазолу.

Штаммы *C. lusitaniae* (3 из 4-х штаммов) и *C. spherica* (1 штамм), представленные в наших исследованиях, оказались чувствительными к трем препаратам (к амфотерицину В, вориконазолу, флюконазолу), а 1 штамм *C. lusitaniae* – ко всем 6 (дополнительно использованы: каспофунгин и микафунгин). Следует при этом учесть, что один из представителей грибов *C. lusitaniae* и *C. spherica* проявил полную устойчивость к флуцитозину.

Среди представителей *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, представленных в наших исследованиях, устойчивых штаммов не выявлено.

Небольшая часть изолятов, относящихся к редким видам грибов рода *Candida* (14 изолятов 6 видов), была дополнительно протестирована на чувствительность к каспофунгину и микафунгину, представляющих новейшие противогрибковые средства и относящихся к классу эхинокандинов. Последние лицензированы для клинического применения по различным показаниям и обладают широким спектром активности против всех видов грибов *Candida*. Данные препараты вошли в обновленный спектр карт Vitek, предназначенных для определения чувствительности изолятов грибов рода *Candida* к АМП (табл. 6).

Такие редкие виды грибов, как *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr* и *C. parapsilosis*, подтвердили хорошую чувствительность к каспофунгину и микафунгину. Однако только 1 из 4 проверенных штаммов *C. krusei* был чувствителен к каспофунгину – 25,0% (95% ДИ: 0,1-72,0%), 1 – с промежуточной чувствительностью – 25,0% (95% ДИ: 0,1-72,0%) и 2 устойчивых штамма – 50,0% (95% ДИ: 8,5-91,5%). Устойчивым и к микафунгину оказался один из четырех изолятов *C. krusei*.

Таблица 6

**Характеристика грибов рода *Candida* по чувствительности к каспофунгину
микафунгину (n=14)**

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Характеристика чувствительности	Каспофунгин		Микафунгин	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>C. krusei</i> n=4	S	1	25,0 [0,1-72,0]	3	75,0 [28,0-99,9]
	I	1	25,0 [0,1-72,0]	-	-
	R	2	50,0 [8,5-91,5]	1	25,0 [0,1-72,0]
<i>C. tropicalis</i> n=4	S	4	100,0	4	100,0
<i>C. dubliniensis</i> n=3	S	3	100,0	3	100,0
<i>C. lusitaniae</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0
<i>C. kefyr</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0
<i>C. parapsilosis</i> n=1	S	1	100,0	1	100,0

Примечание:

знак «S» (Sensitive) - микроб чувствителен к препарату при стандартном режиме дозирования;
знак «I» (Intermedius) - микроб чувствителен к препарату при увеличенной экспозиции;
знак «R» (Resistance) - микроб устойчив к препарату;
в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал

Представленные материалы по видовой характеристике штаммов грибов рода *Candida*, с учетом чувствительности к антимикотическим препаратам, могут быть использованы в лечебной практике в случаях, если есть показания к лечению.

Заключение

При исследовании различных клинических проб (мокрота, назофарингеальные мазки), полученных в 2020 – 2022 гг. от 1305 больных пневмонией, грибы выделены у 688 из них (52,7% случаев). При этом выделено 740 изолятов грибов, относящихся к 10 видам рода *Candida*. Превалирующим видом являлись грибы *C. albicans* (65,3% всех изолятов).

Уровни выявления грибов в разные годы составили для *C. albicans* – 41,4–31,0–24,0%, *C. glabrata* – 7,2–6,4–3,6%, *C. krusei* – 4,8–5,1–8,6%, *C. tropicalis* – 0,6–0,9–4,1%, *C. famata* – 2,0–1,5–0%, *C. dubliniensis* – 0,6–0,2–1,4%, соответственно 2020-2021-2022 годам. Группа прочих видов грибов (*C.*

lusitaniae, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. spherica*) выявлена в 0,2–1,1–1,4% случаев соответственно годам.

Штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis* во все периоды наблюдения были, в основном (90 - 100%), чувствительными к давно используемым в практике антимикотическим средствам (амфотерицину В, флуцитозину, вориконазолу и флюконазолу). Изоляты *C. famata* отличались не ярко выраженной устойчивостью к препаратам (7,7 - 15,4%). Изоляты *C. glabrata*, *C. krusei* характеризовались более выраженной устойчивостью ко всем препаратам (2,7 - 71,4%). Более того, изоляты *C. krusei* оказались устойчивыми и к новейшему классу антимикотических препаратов (в 50,0% случаев к каспофунгину и в 25% случаев – к микафунгину). Среди единичных штаммов *C. lusitaniae*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, представленных в наших исследованиях, устойчивых к АМП штаммов не выявлено.

У части больных одновременно были выделены несколько видов грибов с различной чувствительностью к антимикотикам.

Показано, что различия в частоте выявления грибов в отдельные годы наблюдения могут быть зависимы от контингента обследованных больных, вида клинического образца, взятого в исследование, от возможных методических нарушений при заборе проб биологического материала, а также от выбора методического подхода к начальному этапу выделения грибов в бактериологической лаборатории.

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность проведения видовой идентификации грибковой микрофлоры с обязательным определением их чувствительности ко всем доступным в практике здравоохранения АМП. Полученные лабораторные данные необходимо использовать в лечебной практике. Кроме того, отмечено, что важной составляющей для объективной оценки участия грибковой инфекции в этиологии пневмонии является информация о титрах выявления грибов. При коррекции лечебной дозы используемого антимикотика следует обращать внимание и на редко выявляемые изоляты грибов с так называемой промежуточной чувствительностью, то есть когда микроб проявляет восприимчивость при увеличении дозы или длительности приёма препарата.

В данном исследовании отчетливо продемонстрировано, что оценка таксономического положения грибов с помощью хромогенного агара, хотя и проста в выполнении, но не обеспечивает надёжную видовую идентификацию по сравнению с использованием бактериологического анализатора. Новые возможности для диагностики и мониторинга грибковой флоры представляют такие современные методы исследования, как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномное секвенирование. При этом, секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии.

Литература

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов // Инфекционные болезни. - 2022. – Т. 20, № 1. – С. 120-126.
2. Анисимова А.С., Аронова Н.В., Полеева М.В. Идентификация дрожжей рода *Candida* и других дрожжеподобных грибов с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF MS) // Бактериология. – 2021. – Т. 6, №3. – С. 16-17.
3. Аронова Н.В., Павлович Н.В., Цимбалистова М.В. и др. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – №7-8. – С. 38-44.
4. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е. и др. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19 (май–июнь 2020 г.) // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. - №3. – С. 43-49.
5. Волосач О. В. Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 2, №46. – С. 19-23.
6. Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. - Т. 2., №6. - С. 184–189.
7. Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Сидоренко С.В. Современные аспекты изучения респираторной микробиоты и ее роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №1. – С. 99-106.
8. Криворутченко Ю.Л., Кирсанова М.А., Андроновская И.Б., Постникова О.Н. Комбинированное антикандидозное действие амфотерицина В и мирамистина // Бактериология. – 2021, . – Т. 6, №3. – С. 43.
9. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013.
10. Лисовская С.А., Валиева Р.И. Современные подходы к анализу этиологического значения грибов-микромикетов в инфекционной патологии человека // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 49-50.

11. Лисовская С.А., Исаева Г.Ш., Николаева И.В. и др. Резистентность к антибиотикам грибов р. *Candida* spp., выделенных у реанимационных пациентов с COVID-19 // Бактериология. – 2021. – Т. 6, №3. – С. 50-51.
12. Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чемезова Н. Н., Белькова Н. Л. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2020. – Т. 19, №6. – С. 56-61.
13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №4. – С.99-105.
14. Delavy M., Dos Santos A.R., Heiman C.M., Coste A.T. Investigating antifungal susceptibility in *Candida* species with MALDI-TOF MS-Based Assays From Cell // Infect Microbiol. – 2019. - №9 (19). – P. 1–8. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
15. Kal Çakmaklıoğulları E., Aşgın N., Değerli K. A comparison of the costs, reliability and time of result periods of widely used methods, new molecular methods and MALDI TOF-MS in the routine diagnosis of *Candida* strains // Mikrobiyol Bul. – 2019. - № 53 (2). – P. 204–212. doi: 10.5578/mb.67952.

Сведения об ответственном авторе:

Огиенко Ольга Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
email: baclab_hniiem@bk.ru