

МИКОЗЫ

МИКОЗОСКРИН

НАБОР РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
И ТИПИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ РОДА CANDIDA,
MALASSEZIA, SACCHAROMYCES И
DEBARYOMYCES МЕТОДОМ ПЦР
В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

РУ № РЗН 2020/11088 ОТ 6 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфекции, вызываемые дрожжевыми грибами (микозы), имеют широкий спектр клинических проявлений: от локального поражения кожи, слизистых оболочек урогенитального, дыхательного и желудочно-кишечного трактов до фунгемии и полиорганного поражения с тяжелым течением и летальным исходом.

Грибковые заболевания широко распространены и особенно опасны для недоношенных детей, пациентов с иммунодефицитными состояниями и онкогематологических больных. Влияние на рост заболеваемости микозами оказывает широкое применение цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур.

По клинической картине микозы подразделяются на:

поверхностный (неинвазивный)

Термин «поверхностные микозы» объединяет поражения слизистых оболочек, кожи и ее придатков. К поверхностным микозам относят: микозы слизистых оболочек полости рта, ротоглотки, пищевода, влагалища и кишечника. Клинические проявления поверхностных микозов зависят от локализации очага грибковой инфекции.

инвазивный

Инвазивные микозы являются тяжелой формой грибкового инфицирования организма, требующей длительного системного лечения. При таком заболевании возбудители микозов проникают в кровотоку и лимфоток, вызывая кандидемию, распространяются по всему организму, поражая внутренние органы.

К основным факторам риска развития инвазивных микозов относят [1-7]:

- наличие поверхностных (неинвазивных) микозов;
- недоношенность;
- наличие центрального венозного катетера (ЦВК);
- интубацию трахеи;
- наличие других инвазивных устройств (дренажей, катетеров);
- терапию антимикробными препаратами широкого спектра действия, особенно цефалоспорины III поколения и карбапенемами;
- проведение полного парентерального питания (ППП);
- оперативные вмешательства на органах брюшной полости, перитонеальный диализ;
- перфорацию ЖКТ;
- панкреатит;
- течение некротизирующего энтероколита (НЭК);
- использование в терапии антацидов и H₂-блокаторов.



В список потенциальных возбудителей микозов включено около 400 видов грибов, при этом наиболее часто патологические процессы вызывают дрожжевые грибы родов *Candida*, *Saccharomyces*, *Debaryomyces* и *Malassezia*.

ГРИБЫ РОДА *CANDIDA*

Род *Candida* включает более 100 видов, клиническое значение из которых имеют около 20 видов, в первую очередь: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. famata*, *C. auris*, *C. lusitanae*, поскольку являются патогенными для человека.

На основании генома рода *Candida* с учетом особенностей морфологии и биохимии родовая принадлежность и номенклатура некоторых видов была изменена (табл. 1).

Изменения в номенклатуре некоторых дрожжевых грибов

Первоначальное название	Новое название
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>
<i>Candida kefyr</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>



В последние годы растет заболеваемость кандидозом, вызванным видами *Candida non-albicans* (табл. 2). Этому способствует нерациональное использование азоловых антимикотиков с профилактической и терапевтической целью [8].

Кроме того, в 2009 году был зарегистрирован вид *Candida auris*, который является причиной инвазивных инфекций с высоким уровнем смертности, достигающим 60%. *C. auris* обладает множественной лекарственной устойчивостью к противогрибковым препаратам, некоторые штаммы могут быть устойчивы ко всем трем основным противогрибковым классам: азолы, полиены и эхинокандины. Микроорганизм также устойчив к воздействию факторов внешней среды, в том числе к дезинфицирующим средствам, используемым в медицинских учреждениях. При этом *C. auris* отличается способностью колонизировать широкий спектр поверхностей и формировать устойчивые биопленки, что делает их значительной угрозой распространения нозокомиального кандидоза и инвазивной кандидозной инфекции [9]. Клиническая диагностика данного вида кандидоза затруднена ввиду отсутствия специфической симптоматики, а его идентификация возможна только физико-химическими (например, MALDI-TOF) или молекулярно-биологическими (например, ПЦР) методами.

Виды грибов *Candida non-albicans* и ассоциированные с ними патологические состояния

Вид	Ассоциация с патологическим состоянием
<i>C. glabrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Обладает высокой активностью в формировании биопленки. • Возбудитель вульвовагинального кандидоза, особенно у пациентов с сахарным диабетом; пациентов, принимающих поддерживающие дозы азолов; на фоне регулярного спринцевания. • Наиболее частый возбудитель инфекций мочевыделительной системы, эндокардита и менингита среди прочих грибов рода <i>Candida</i>. • Преобладающий вид <i>Candida non-albicans</i>, выделенный от пациентов с кандидемией. Факторы риска, приводящие к развитию кандидемии, аналогичны таковым у других видов, но смертность от инфекции, ассоциированной <i>C. glabrata</i>, выше, чем при выявлении иных видов <i>Candida</i>. Преимущественно является возбудителем кандидемии у пациентов абдоминальной хирургии (риск выше у пациентов старше 60 лет) и ВИЧ-инфицированных [8].
<i>C. tropicalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Обладает высокой активностью в формировании биопленки. • Возбудитель катетер-ассоциированной кандидемии и кандидозного остеомиелита. • Ассоциирован с развитием хронического кандидоза слизистой оболочки ротовой полости и ЖКТ с некротическими изменениями (наиболее высокий риск у иммунокомпрометированных лиц, особенно онкогематологических больных). • Может быть причиной кандидемии у новорожденных, находящихся в ОРИТ. • Возбудитель инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией (острый лейкоз, трансплантация костного мозга) [10].
<i>C. krusei</i> (<i>Pichia kudriavzevii</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциирован с кандидемией с высоким уровнем летальности у хирургических больных и пациентов с нейтропенией. • Возбудитель мультирезистентных инвазивных кандидозов [11].

<p><i>C. dubliniensis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Возбудитель орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и пациентов с муковисцидозом (особенно на фоне приема стероидных препаратов, муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета и продолжительной антибактериальной терапии). • Может быть возбудителем вульвовагинального кандидоза у пациенток вне иммуносупрессии. • Ассоциирован с развитием инфекционных заболеваний глаз (например, дакриоцистит и эндофтальмит) на фоне иммуносупрессии и вне ее. • Редко ассоциирован с инвазивными кандидозами у взрослых [12].
<p><i>C. guilliermondii</i> (<i>Meyerozyma guilliermondii</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще всего является возбудителем онихомикоза. • Возбудитель инвазивного кандидоза у пациентов с онкопатологиями (онкогематологическими заболеваниями, солидными опухолями и нейтропенией), пациентов с перенесенными ранее сердечно-сосудистыми или интраабдоминальными операциями. • Может быть причиной катетер-ассоциированной кандидемии. • Может быть возбудителем кандидозного остеомиелита [13, 14].
<p><i>C. parapsilosis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Редко данный вид ассоциирован с инвазивными кандидозами у взрослых (фактор риска — ранее проведенная терапия эхинокандинами), но является частой причиной кандидемии у новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, и детей младшего возраста. • Ассоциирован с развитием кандидемии у пациентов ОРИТ после нейрохирургических операций, пациентов с множественными травмами и детей младше 1 года. • Возбудитель катетер-ассоциированной кандидемии и кандидемии у пациентов, находящихся на парентеральном питании [8].
<p><i>C. famata</i> (<i>Debaryomyces hansenii</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциирован с хроническим аденоидитом и эндофтальмитом. • Возбудитель кандидозного менингита. • Один из возбудителей катетер-ассоциированной фунгемии и инвазивного кандидоза у иммунокомпрометированных лиц. • Возбудитель диссеминированного кандидоза (респираторный дистресс-синдром, пневмония, сепсис или кандидурия) у недоношенных новорожденных] [15].
<p><i>C. kefyr</i> (<i>Kluyveromyces marxianus</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Редко является возбудителем вульвовагинального кандидоза. • Ассоциирован с хроническим тонзиллитом, хроническим фарингитом и другими микотическими поражениями ЛОР-органов. • Ассоциирован с развитием кандидемии у пациентов с неопластическими миелопролиферативными и лимфолиферативными заболеваниями [16].
<p><i>C. auris</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Возбудитель катетер-ассоциированной инфекции кровотока и инвазивного кандидоза. • Ассоциирован с инфекциями мочевыводящих путей, отитом, хирургическими раневыми инфекциями, абсцессами кожи (связанными с введением катетера), миокардитом, менингитом, инфекция костной ткани и раневыми инфекциями [17].

C. lusitanae

- Возбудитель инвазивного кандидоза, преимущественно при экзогенном пути инфицирования.
- Возбудитель вульвовагинального и орофарингеального кандидозов.
- Этиологический фактор поздних неонатальных инфекций и хронического кандидоза у больных муковисцидозом.
- Ассоциирован с развитием кандидемии у больных гемобластозами [16].



На сегодняшний день терапия кандидозов базируется на применении антимикотиков четырех основных групп: эхинокандины, азолы, полиены и фторированные пиримидины [14], при этом разные виды возбудителей микозов обладают разной видовой чувствительностью к антимикотическим препаратам.

Лабораторная диагностика кандидозов в настоящий момент основана на следующих методах:

- световая микроскопия нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия);
- микробиологические методы используются для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) [18]: посев крови для диагностики системных инфекций и классическое культуральное исследование с дальнейшим определением вида по биохимическим показателям или методом MALDI-TOF-MS анализа.
- серологические методы включают обнаружение 1,3-β-D-глюкана клеточной стенки гриба, выявление циркулирующих антигенов *Candida spp.* (маннан) и антител к *Candida spp.* (антиманнан) в сыворотке крови
- молекулярно-биологические методы предназначены для обнаружения специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* и видовой идентификации возбудителя.

ГРИБЫ РОДА *SACCHAROMYCES*

Грибы рода *Saccharomyces* являются условно-патогенными микроорганизмами, в норме присутствуют на слизистой оболочке ротовой полости и влагалища, в кале и мокроте.



Среди грибов, относящихся к роду *Saccharomyces*, инфекционную патологию вызывает вид *Saccharomyces cerevisiae*. В группе риска инфицирования находятся пациенты с низкой реактивностью иммунной системы; недоношенные дети; пациенты, принимающие пробиотические препараты; работники пищевой промышленности, которые непосредственно контактируют с пекарскими/пивными дрожжами.

Установлена ассоциация грибов вида *S. cerevisiae* с поверхностными и инвазивными микозами, в том числе: вульвовагинитом, остеомиелитом, аллергическим бронхолегочным микозом (чаще всего наблюдается при муковисцидозе и бронхиальной астме), острым пиелонефритом и фунгемией на фоне онкопатологии, эндопротезирования и иных хирургических вмешательств [20].



Диагностика заболеваний, ассоциированных с грибами вида *S. cerevisiae*, включает серологические методы, рекомендованные Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней: определение b-1-3-D-глюкана (BDG) в культуре крови и при культивировании на агаре, однако полностью диагностическая эффективность исследования не доказана [20]. В связи с этим перспективным представляется введение молекулярно-генетических методов идентификации возбудителей микозов, в том числе с дифференциацией видовой принадлежности.

ГРИБЫ РОДА *MALASSEZIA*

Грибы рода *Malassezia* являются представителями нормальной микрофлоры кожи человека, которые при соответствующих условиях могут вызывать поверхностную инфекцию кожи или инвазивные поражения.

Этиологическая роль *Malassezia spp.* доказана при пестром лишае, себорейном дерматите, атопическом дерматите, фолликулите, псориазе и других кожных заболеваниях. Кроме того, грибы рода *Malassezia* могут вызывать фунгемию и инвазивные поражения легких и сердца. Известны отдельные случаи тромбофлебита, синусита, отита, менингита, септического артрита, абсцессов мягких тканей, ассоциированных с *Malassezia spp.* [3].

Значимыми факторами патогенности грибов рода *Malassezia* является их липофильность, а также способность к формированию биопленки [21], что играет значимую роль в развитии резистентности к антимикотикам. *Malassezia spp.* относят к труднокультивируемым микроорганизмам, что значительно затрудняет их изучение и диагностику.

Тактика лечения больных с микозами существенно различается в зависимости от видовой принадлежности и количества возбудителя. При этом раннее начало терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Определить возбудитель инфекции с точностью до вида в кратчайшие сроки можно при использовании метода ПЦР в реальном времени.

Набор реагентов «МикозоСкрин» предназначен для выявления и типирования возбудителей грибковых инфекций рода *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* и *Debaryomyces* в препаратах, полученных из биологического материала человека, смывов с катетеров и эндотрахеальных трубок, а также из культур возбудителей микозов методом ПЦР в режиме реального времени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ:



подозрение на кандидоз, кандидемию, кандидурию или кандидоносительство;



инфекционный контроль, в том числе у пациентов из групп риска;



мониторинг динамики колонизации дрожжевыми грибами нестерильных в норме локусов пациентов, ран, катетеров;



исследование культур дрожжевых грибов с целью видовой идентификации.

ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ:

- 1** биологический материал человека:
 - ⇒ кровь;
 - ⇒ мокрота;
 - ⇒ моча;
 - ⇒ мазки/соскобы из дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов;
 - ⇒ фекалии;
 - ⇒ биоптаты;
- 2** смывы с катетеров и эндотрахеальных трубок;
- 3** культуры возбудителей микозов.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЦР-ДИАГНОСТИКИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

- ⇒ Возможность **видовой идентификации** микроорганизмов.
- ⇒ Выявление **труднокультивируемых** микроорганизмов.
- ⇒ **Высокая скорость** проведения исследования.
- ⇒ **Прямой метод** — высокая чувствительность и точное определение возбудителя заболевания.
- ⇒ Использование **широкого спектра биоматериала** для решения различных клинических задач.

ОСОБЕННОСТИ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

- ➔ **Выявление 14 микроорганизмов, в том числе *Candida auris*.**
- ➔ **Возможность оценки эффективности лечения в динамике** (результат исследования выражен десятичным логарифмом количества копий ДНК-мишени в 1 мл препарата ДНК).
- ➔ **Мультиплексный формат исследования** — в одной пробирке одновременно определяются несколько ДНК-мишеней.
- ➔ **Контроль взятия материала (КВМ)** при исследовании биоматериала человека.
- ➔ **Внутренний контроль** — оценка эффективности протекания полимеразной цепной реакции.
- ➔ **Автоматическое формирование бланка результатов** при использовании рекомендуемых амплификаторов серии ДТ и ПО RealTime_PCR.
- ➔ **Наличие файлов с параметрами тестов** для автоматической установки необходимых настроек и расчета результатов.

ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Набор реагентов рассчитан на 24 определения. Для анализа 1 неизвестного образца требуется 1 стрип. За одну постановку ПЦР при использовании амплификатора ДТпрайм (96 лунок) возможно провести 12 определений, включая положительный и отрицательный контрольные образцы.



Время проведения анализа

(без учета пробоподготовки): от 1,5 часов.

ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ



Транспортирование набора реагентов осуществляют в термоконтейнерах с хладоэлементами при температуре внутри контейнера от 2 °С до 25 °С не более 5 суток.

Набор реагентов следует хранить в холодильнике или холодильной камере при температуре от 2 °С до 8 °С в течение всего срока годности набора.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ НАБОРОМ РЕАГЕНТОВ, И КАНАЛЫ ДЕТЕКЦИИ ПРОДУКТОВ АМПЛИФИКАЦИИ

№ про- бирки в стрипе	Канал детекции			
	Fam	Hex	Rox	Cy 5
1	<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (<i>C.guilliermondi</i>)	BK	–	–
2	<i>Candida albicans</i>	BK	–	<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>C.krusei</i>)
3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	BK	Маркер	<i>Candida auris</i>
4	<i>Candida tropicalis</i>	BK	–	<i>Clavispora lusitaniae</i> (<i>Candida lusitaniae</i>)
5	<i>Debaryomyces hansenii</i> (<i>C.famata</i>)	BK	–	<i>Candida dubliniensis</i>
6	<i>Candida glabrata</i>	BK	–	<i>Candida parapsilosis</i>
7	<i>Malassezia spp.</i>	BK	–	<i>Malassezia furfur</i>
8	<i>Kluyveromyces marxianus</i> (<i>C.kefyr</i>)	KBM	–	–

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

Аналитическая чувствительность	5 копий ДНК на амплификационную пробирку (1×10 ³ копий / мл препарата ДНК)
Диагностическая чувствительность (95% ДИ)	100% (98,6–100)
Диагностическая специфичность (95% ДИ)	100% (97,9–100)

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

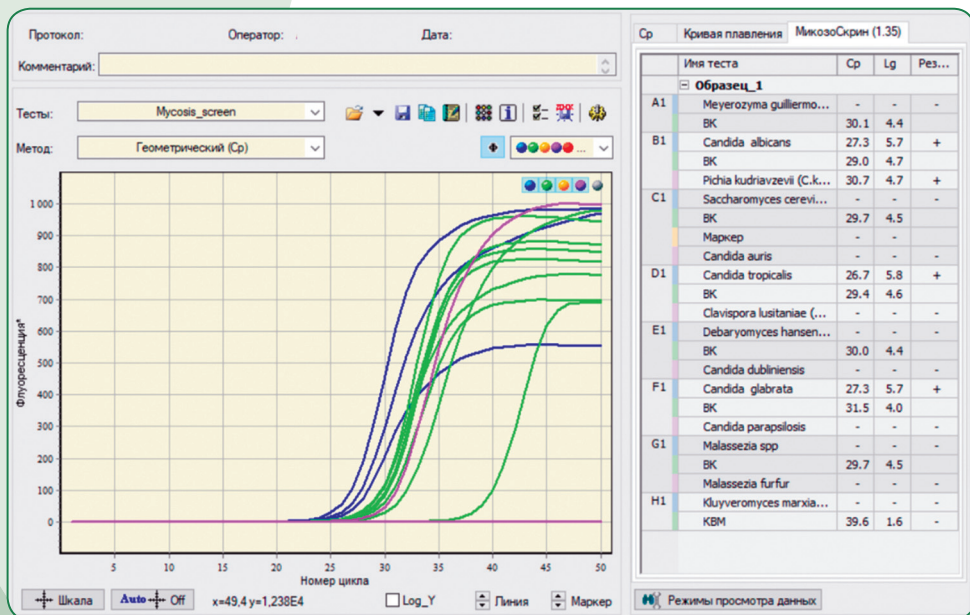
Наборы реагентов для выделения нуклеиновых кислот	Детектирующие амплификаторы
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ПРОБА-НК ▪ ПРОБА-НК-ПЛЮС ▪ ПРОБА-ГС ▪ ПРОБА-ГС-ПЛЮС 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ДТпрайм ▪ ДТлайт ▪ ДТ-96
ООО «НПО ДНК-Технология»	ООО «НПО ДНК-Технология»

Учет и интерпретация результатов реакции осуществляются автоматически для приборов серии «ДТ» производства ООО «НПО ДНК-Технология» при использовании ПО RealTime_PCR.

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- ПО RealTime_PCR;
- ini-файл «Mycosis_screen.ini».

Учет и интерпретация результатов реакции амплификации осуществляются автоматически с помощью программного обеспечения.



Пример результата ПЦР-анализа с использованием детектирующих амплификаторов серии «ДТ» и программного обеспечения (версия 7.9): анализ оптических измерений

ПРИМЕР БЛАНКА РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАБОРА РЕАГЕНТОВ

Выявление и типирование возбудителей грибковых инфекций родов *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* и *Debaryomyces* методом ПЦР в режиме реального времени (МикозоСкрин)

Дата:
Номер пробирки:
Ф. И. О. пациента:
Пол:
Возраст:
Врач
Примечание:

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца:

№	Название исследования	Результат
1	<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (<i>C. guilliermondii</i>)	не выявлено
2	<i>Candida albicans</i>	не выявлено
3	<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>)	ОБНАРУЖЕНО (5,6 Lg)
4	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	не выявлено
5	<i>Candida auris</i>	не выявлено
6	<i>Candida tropicalis</i>	ОБНАРУЖЕНО (6,8 Lg)
7	<i>Clavispora lusitaniae</i> (<i>C. lusitaniae</i>)	не выявлено
8	<i>Debaryomyces hansenii</i> (<i>C. famata</i>)	не выявлено
9	<i>Candida dubliniensis</i>	не выявлено
10	<i>Candida glabrata</i>	не выявлено
11	<i>Candida parapsilosis</i>	не выявлено
12	<i>Malassezia spp.</i>	не выявлено
13	<i>Malassezia furfur</i>	не выявлено
14	<i>Kluyveromyces marxianus</i> (<i>C. kefyri</i>)	не выявлено
15	КВМ	не выявлено

Исследование выполнил:

Дата:
Подпись:

Результат ПЦР-анализа получен с использованием детектирующих амплификаторов серии «ДТ» и программного обеспечения (версия 7.9)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению грибковых инфекций у новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / Антонов А.Г., Никитина И.В., Митрохин С.Д. // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 2. — С. 80–88.
2. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Антонов А.Г., Любасовская Л.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия. // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 84–90.
3. Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Никитина И.В., Ионов О.В., Любасовская Л.А., Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н. Применение препарата микафунгин при лечении инвазивных кандидозов у недоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. // Неонатология. — 2015. — № 4. — С. 84–90.
4. Barton M. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls / M. Barton // BMC Infect. Dis. — 2014. — № 14. — P. 327.
5. Greenberg R.G., Benjamin D.K., Gantz M.G., Cotton C.M., Stoll B.J., Walsh M.C. et al Empiric Antifungal Therapy and Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants with Invasive Candidiasis. // J Pediatr 2012; 161: 264–9.
6. Hope W.W. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp / W.W. Hope [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — V. 18 (7). — P. 38–52.
7. Hospenthal D.R. Diagnosis and treatment of human mycoses / D.R. Hospenthal, M.G. Rinaldi. — 2013. — P. 16–18.
8. Klingspor L. et al. Invasive Candida infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008) // Clin Microbiol Infect. — 2015. — Vol. 21. — Issue 1. — P. 1–87.
9. Lone S. A., Ahmad A. Candida auris — the growing menace to global health // Mycoses. — 2019. — Vol. 62. — Issue 8. — P. 620–637.
10. Kothavade R.J. et al. Candida tropicalis: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole // J Med Microbiol. — 2010. — Vol. 59 (Pt 8). — P. 873–880.
11. Gong J. et al. Genetic Differentiation, Diversity, and Drug Susceptibility of Candida krusei // Front. Microbiol. — 2018. — Vol. 9. — Article 2717.
12. Wahab A.A. et. al. High prevalence of Candida dubliniensis in lower respiratory tract secretions from cystic fibrosis patients may be related to increased adherence properties / International Journal of Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 24. — P. 14–19.

13. Gamaletsou M. N. et al. *Candida* Osteomyelitis: Analysis of 207 Pediatric and Adult Cases (1970–2011 // *Clinical Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 55. — Issue 10. — P. 1338–1351.
14. Pfaller M. A. et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program // *J Clin Microbiol*. — 2006. — Vol. 44. — Issue 10. — P. 3551–3556.
15. Beyda N.D. et al. Treatment of *Candida famata* bloodstream infections: case series and review of the literature // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2013. — Vol. 68. — Issue 2. — P. 438–443.
16. Papon N. et al. Emerging and Emerged Pathogenic *Candida* Species: Beyond the *Candida albicans* Paradigm // *PLoS Pathog*. — 2013. — Vol. 9. — No 9. — e1003550.
17. Rhodes J., Fisher M. C. Global epidemiology of emerging *Candida auris* // *Current Opinion in Microbiology*. — 2019. — Vol. 52. — P. 84–89.
18. Cuenca-Estrella M. et al. ESCMID guidelines for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures // *Clinical Microbiol Infect*. — 2012. — Vol. 18. — Suppl. 7. — P. 9–18.
19. Popiel K. Y. Invasive *Saccharomyces cerevisiae* in a liver transplant patient: case report and review of infection in transplant recipients // *Transpl Infect Dis*. — 2015. — Vol. 17. — Issue 3. — P. 435–441.
20. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2013. — Vol. 20. — Suppl. 3. — P. 76–98.
21. Brand A. Hyphal Growth in Human Fungal Pathogens and Its Role in Virulence // *International Journal of Microbiology*. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 517529.



116-2 2022.05.11



ООО «ДНК-Технология»
www.dna-technology.ru
mail@dna-technology.ru
+7 (495) 640-17-71

8 800 200 75 15 (Звонок по России бесплатный)