

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-2-51-58

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА В СТАЦИОНАРЕ ДЛЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ЧАРУШИНА И.П.¹, ФЕЛЬДБЛЮМ И.В.¹, КУЗНЕЦОВА М.В.², БАЛАНДИНА С.Ю.³¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь²ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия³ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

ORIGINAL ARTICLE

MECHANISM OF EPIDEMIC PROCESS OF INVASIVE CANDIDIASIS IN HOSPITAL FOR HIV-INFECTED PATIENTS

IRINA P. CHARUSHINA¹, IRINA V. FELDBLUM¹, MARINA V. KUZNETSOVA², SVETLANA YU. BALANDINA³¹Perm State Medical University (26, Petropavlovskaya Street, Perm, 614000), Russian Federation²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (11, Lenina Street, Perm, 614000), Russian Federation³Perm State National Research University (15, Bukireva Street, Perm, 614990), Russian Federation

Резюме

Цель. Установить возможность контактно-бытового пути передачи внутрибольничного инвазивного кандидоза в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. В проспективном эпидемиологическом исследовании изучена колонизация ВИЧ-инфицированных пациентов и контаминация больничной среды стационара в благополучный период и в очагах инвазивного кандидоза, вызванного *C.albicans*. Исследованы 921 образец клинического материала и 227 проб с объектов больничной среды. Изучено 70 штаммов *C.albicans*, дана их микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика.

Результаты. Установлены предвестники осложнения эпидемической ситуации по инвазивному кандидозу в стационаре: высокий уровень колонизации *C. albicans* пациентов (до 100%) и контаминации больничной среды (47,3±2,06%), увеличение колонизации не только «открытых» (ротоглотка, верхние дыхательные пути), но и «условно закрытых»

(урогенитальный тракт и кишечник) локусов ВИЧ-инфицированных пациентов, рост числа пациентов с массивной колонизацией 2-х и более локусов одновременно (с 19,1±1,96% до 57,1±10,8%), а также циркуляция штаммов *C. albicans* с высокой фосфолипазной активностью.

Заключение. Доказана возможность инфицирования *C. albicans* ВИЧ-позитивных пациентов в специализированном стационаре контактно-бытовым путем с последующим развитием инвазивного кандидоза. *C.albicans*, выделенные от пациентов и с объектов больничной среды, имеют единый генетический профиль, что свидетельствует о внутрибольничном инфицировании. Ведущими факторами передачи в реализации контактно-бытового пути явились дверные и прикроватные ручки, тумбочки и руки больных.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, контактно-бытовой путь, ВИЧ-инфекция, внутрибольничное инфицирование.

English ►

Abstract

Aim. To investigate whether contact route is involved in transmission of healthcare-associated invasive candidiasis in HIV-infected patients.

Materials and Methods. We performed a prospective epidemiological study to assess the colonization of HIV-infected patients by *C. albicans* in the hospital environment in candidiasis-free and candidiasis-affected locations. We examined 921 clinical samples and 227 samples from hospital facilities. In total, we carried out a microbiology and molecular genetic screening of 70 *C. albicans* strains.

Results. We detected a number of risk factors for invasive candidiasis in HIV-infected patients admitted to the hospital facilities: high level of *C. albicans* colonization (up to 100%), contamination

of the hospital environment ($47.3 \pm 2.06\%$), augmented colonization of genitourinary system and gut, increased number of patients with massive colonization of ≥ 2 foci ($19.1 \pm 1.96\% - 57.1 \pm 10.8\%$), and circulation of *C. albicans* strains with high phospholipase activity. *C. albicans* strains isolated from these patients shared a similar genetic profile indicative of nosocomial infection. The leading factors of transmission were door and bedside handles, bedside tables and patients' hands.

Conclusion. Contact route is implicated in transmission of nosocomial invasive candidiasis in HIV-positive patients.

Keywords: invasive candidiasis, contact and household pathways, HIV infection, healthcare-associated infection.

Введение

Инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов являются важной проблемой здравоохранения в связи с их ежегодным ростом и высокой летальностью. К наиболее часто встречающимся нозологическим формам грибковых заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией относится инвазивный кандидоз (ИК). Заболеваемость ИК колеблется от 2,4 до 29,0 на 100000 населения в год [1]. Летальность среди отдельных групп больных достигает 73%.

Развитие инвазивных микозов наносит значительный экономический ущерб в связи с увеличением сроков госпитализации и стоимости лечения [2,3].

В литературе имеется немало исследований, проводимых в Российской Федерации и за рубежом, посвященных инвазивным грибковым инфекциям. Несмотря на это, многие вопросы, касающиеся различных аспектов этих заболеваний, до настоящего времени остаются мало изученными у такой категории пациентов, как ВИЧ-инфицированные.

Между тем, в последние десятилетия во всем мире инвазивный кандидоз рассматривается как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи у пациентов с иммунодефицитом. *Candida spp.* в современных условиях третий по частоте патоген, выделяемый из кровотока, после *Staphylococcus epidermalis* и *Staphylococcus aureus* [4]. Возбудитель инфекции может находиться как во внешней среде, так и в организме самого

больного. Однако факторы риска и механизмы развития эпидемического процесса внутрибольничного ИК у ВИЧ-инфицированных пациентов исследованы не в полной мере.

Наиболее изученным является парентеральный путь заражения при введении наркотических препаратов и применении инвазивных медицинских манипуляций. Среди прочих возможных путей передачи авторы указывают на контактно-бытовой, алиментарный и аэрозольный [5,6], однако достаточная доказательная база по этим вопросам отсутствует.

Неясно, все ли штаммы микромицетов, колонизирующие человека, способны обусловить развитие инвазивного процесса при возникновении факторов риска, или же заболевание вызывается только высоко вирулентными штаммами, циркулирующими в больничной среде. Возможно ли развитие внутрибольничного ИК при отсутствии в анамнезе у пациентов инвазивных медицинских технологий, возможно ли прогнозирование развития у ВИЧ-инфицированных пациентов ИК? Выяснению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Установить возможность реализации контактно-бытового пути передачи в развитии эпидемического процесса внутрибольничного ИК в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов и разработать основы предэпидемиче-

ской диагностики ИК в специализированном стационаре.

Материалы и методы

Исследование проведено в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов в 2 этапа. На первом этапе в 2012 г. распространенность *C. albicans* изучена на основании ретроспективного эпидемиологического анализа 1417 медицинских карт больных с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в данном стационаре (активный поиск *C. albicans*), и дополнительно было организовано специальное обследование 138 пациентов и 76 объектов внешней среды. Обследование больных включало клинические, микробиологические и инструментальные методы. Исследовано 782 образцов клинического материала из «стерильных» (кровь – 201, ликвор – 22) и «нестерильных» в норме биосубстратов (полость рта – 302, секрет верхних дыхательных путей – 95, моча – 51, содержимое цервикального канала – 67, кал – 44). В приемном покое, палатах, столовой, сестринском и процедурном кабинетах изучены 24 пробы воздуха и 36 смывов с поверхностей предметов (вентиляционные решетки, дверные ручки, подоконники, раковины, тумбочки пациентов, прикроватные ручки). Дополнительно было взято 16 смывов с рук ВИЧ-инфицированных пациентов. Больных с ИК в 2012 году среди пациентов зарегистрировано не было.

На втором этапе (июль 2013 г. – октябрь 2014 г.) в рамках проспективного эпидемиологического наблюдения изучена циркуляция *C. albicans* в эпидемическом очаге инвазивного кандидоза. Исследованием охвачен 21 человек, из них 3 ВИЧ-инфицированных с доказанным диагнозом инвазивный кандидоз, обусловленный *C. albicans*, и 18 пациентов, контактировавших с ними. Диагноз инвазивного кандидоза был поставлен в соответствии с критериями EORT/MSG (2008 г.). Колонизация пациентов была изучена на основании исследования 139 проб клинического материала, включая материал из полости рта – 35, секрет верхних дыхательных путей – 27, кровь – 29, ликвор – 6, мочу – 15, содержимое цервикального канала – 13, кал – 14. Была изучена также контаминация *C. albicans* объектов больничной среды, в их числе 18 проб воздуха и 91 смыв с поверхно-

стей, всего 109 образцов, 42 смыва взято с рук ВИЧ-инфицированных пациентов.

Микробиологические исследования проведены лабораториями Пермской краевой клинической инфекционной больницы, Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и Пермского государственного национального исследовательского университета. Отбор проб воздуха осуществляли аспирационным методом в 3-х точках каждого помещения с помощью автоматического пробоотборника воздуха марки ПУ-1Б (ЗАО «Химко») на чашки Петри с агаризованной средой Сабуро. Для выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* культивирование проводили при $37\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 48 часов. Смывы с предметов брали стерильным тампоном в накопительную среду (бульон Сабуро), разлитую в пробирки, которые после помещения в них посевного материала инкубировали в течение 48 часов при $42\pm 1^\circ\text{C}$ с последующей идентификацией до вида (тест на образование ростковых трубок, посев на хромогенный агар). Определение протеиназной активности (ПА) *C. albicans* проводили по следующей методике: засеянные культурой чашки Петри с питательной средой (мясо-пептонный агар с желатиной) термостатировали при $25\pm 1^\circ\text{C}$ в течение трех суток, после чего проводили измерение диаметра выросшей на агаре колонии *C. albicans* и диаметра зоны разжижения агара вокруг колонии. Коэффициент вирулентности (K_v) по формуле: $K_v = A/D$, где A – среднее значение диаметра зоны разжижения вокруг колонии, D – среднее значение диаметра выросших колоний. Для чистоты эксперимента опыт повторяли трехкратно. Для определения фосфолипазной активности (ФЛА) к 50,0 мл агаризованной среды Сабуро добавляли 0,8 мл яичного желтка, суспензированного в 20,0 мл стерильного физиологического раствора. Засеянные бульонной культурой чашки Петри с указанной выше модифицированной средой Сабуро инкубировали при $37\pm 1^\circ\text{C}$ в течение трех дней, измеряли диаметр выросших колоний, диаметр зон преципитации (образовавшейся вокруг колонии) и рассчитывали коэффициент вирулентности (K_v) по вышеуказанной формуле. Исследования *C. albicans* проводились согласно методикам, изложенным в руководстве «Candida.

Кандидозы. Лабораторная диагностика» под ред. проф. Елинова Н.П. (2010 г.).

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории Пермского института экологии и генетики УРО РАН. Тотальную ДНК выделяли модифицированным методом, предложенным J. Marmur (1999). Генетическое типирование штаммов осуществляли посредством трех методов: на основе детерминации последовательности интронной области 25S рРНК с праймерами CA-INT-L (5'-ATAAGGGAAGTCGGCAAATAGATCCGTA) и CA-INT-R (5'-CCTTGGCTGTGGTTTCGCTAGATAGTAGAT), ERIC-ПЦР (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus sequences) с праймером ERIC2 (5'-AAGTAAGTGAAGTGGGTGAGCG) и RAPD-ПЦР (Random Amplified Polymorphic DNA) с произвольными праймерами A, 6, 13. Амплификацию проводили на термодинамическом цикле DNA Engine Dyad Thermal Cycler («Bio-Rad», США). Протокол ПЦР для пары CA-INT-L/CA-INT-R был следующим: начальный цикл – 96°C, 2 мин, затем 30 циклов (денатурация – 96°C, 30 сек; отжиг – 60°C, 3 сек; элонгация – 74°C, 30 сек), заключительный цикл – 72°C, 3 мин. Температура и время отжига при проведении ERIC- и RAPD-ПЦР: 45°C – 1 мин и 36°C – 30 сек соответственно. Электрофоретическое разделение продуктов реакции проводили в 1,2% агарозном геле при напряженности электрического поля 6 В/см. Визуализацию полос и документирование данных осуществляли с помощью системы геледокументации Gel-Doc XR («Bio-Rad», США). Дендрогаммы филогенетического родства штаммов построены с применением компьютерного обеспечения Quantity One (версия 4.6.1, «Bio-Rad», США). С помощью молекулярно-генетических методов исследовано 70 штаммов *C. albicans* (45 изолировано от пациентов, 25 – с объектов больничной среды), изучена их фосфолипидная и протеиназная активность.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета «Microsoft Excel 2000», а также методов параметрической статистики. При анализе полученных данных определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты и обсуждение

На первом этапе в эпидемически благополучный период (отсутствие в стационаре пациентов с ИК) у 83,9±1,6% больных обнаруживались *C. albicans*. Наиболее высокий уровень колонизации был выявлен в открытых локусах, непосредственно связанных с внешней средой, – ротоглотке и верхних дыхательных путях (80,7±2,27% и 62,1±4,97% соответственно). Значительно меньше были колонизированы урогенитальный тракт и кишечник, т.е. «условно закрытые» локусы, составляющие внутреннюю среду организма и представляющие в большей мере его собственную микрофлору (моча – 5,8±3,27%; секрет цервикального канала – 5,9±2,87%; кал – 9,0±4,31%, $p < 0,05$). В среднем частота встречаемости кандид в различных локусах составила 40,1±1,75%. В 19,1±1,96% случаев *C. albicans* выделялись из нескольких локусов одновременно.

Средний уровень контаминации *C. albicans* объектов больничной среды (36,8±3,53%) существенно не отличался от уровня колонизации больных (40,1±1,75%) ($t < 2$; $p > 0,05$). Наиболее контаминированными как по уровню, так и по интенсивности оказались дверные ручки (41,2±5,24% и 117,5±9,16 КОЕ/дм²); прикроватные ручки (15,6±3,62% и 73,3±6,05 КОЕ/дм²) и тумбы больных (30,3±6,01% и 284,4±26,4 КОЕ/дм²). При исследовании рук ВИЧ-инфицированных пациентов *C. albicans* были обнаружены в 50% случаев. Интенсивность контаминации составила 8,75 КОЕ/дм².

В эпидемических очагах ИК (на 2 этапе исследования) колонизация ВИЧ-инфицированных пациентов, контактировавших с больными, составила 100% (рисунк 1). Отмечался рост уровня колонизации кандидами как «открытых», так и «условно закрытых» локусов с темпами прироста от 11,6% до 76,5%. Значительно возросла (с 19,1±1,96% до 57,1±10,8%) доля пациентов, у которых *C. albicans* выделялись из 2-х и более локусов одновременно ($p < 0,05$). Колонизация рук больных выросла на 29%. Доля контаминированных объектов больничной среды *C. albicans* в эпидемических очагах ИК составила 47,3±2,06% и превысила показатель контаминации в эпидемически благополучный период – 36,8±3,53% ($p < 0,05$).

Темпы прироста уровня контаминации предметов больничной среды, с которыми не-

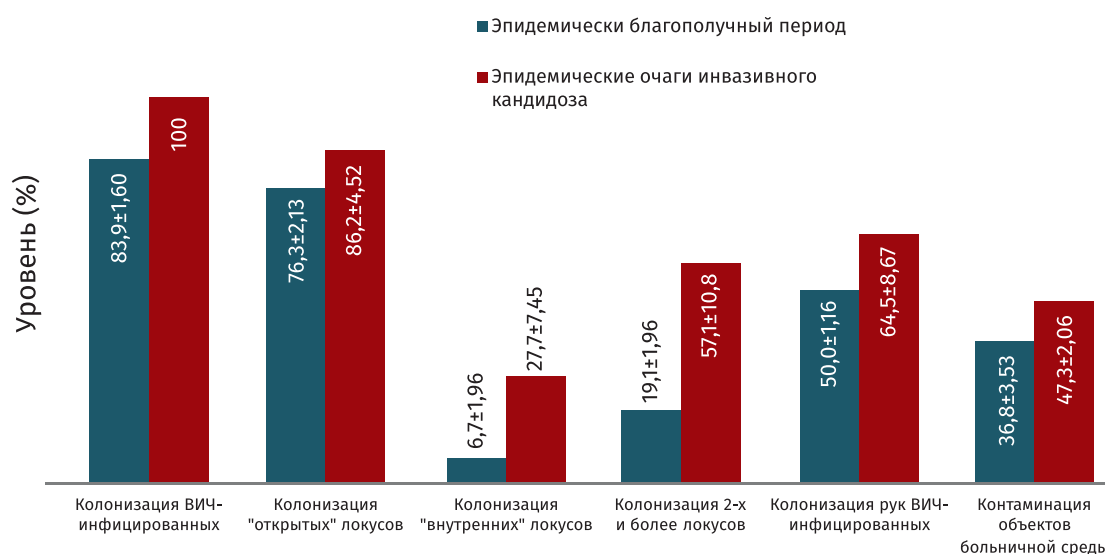


Рисунок 1. Показатели (%) колонизации ВИЧ-инфицированных пациентов и контаминации объектов больничной среды *C. albicans* в эпидемически благополучный период и в очагах инвазивного кандидоза

Figure 1. Levels of *C. albicans* colonization of HIV-infected patients and contamination of hospital facilities in candidiasis-free and candidiasis-infected locations

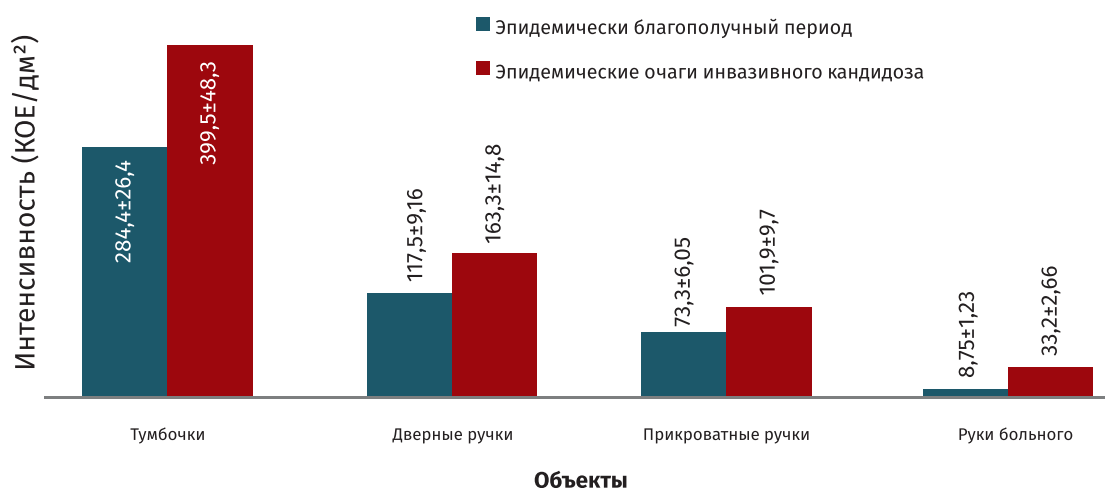


Рисунок 2. Интенсивность колонизации рук ВИЧ-инфицированных пациентов и контаминации объектов больничной среды *C. albicans* в эпидемически благополучный период и в очагах инвазивного кандидоза

Figure 2. Levels of *C. albicans* colonization of HIV-infected patients' hands and contamination of hospital facilities in candidiasis-free and candidiasis-infected locations

посредственно контактировали ВИЧ-инфицированные пациенты (тумбочки, дверные и прикроватные ручки), колебались от 45,6 до 83,3%, интенсивность их контаминации увеличилась в среднем на 39,4% (рисунок 2). Интенсивность колонизации рук ВИЧ-инфицированных больных в очагах ИК в 4 раза превысила таковую у пациентов в эпидемически благополучный период.

Таким образом, установлена связь между колонизацией *C. albicans* ВИЧ-инфицированных пациентов и контаминацией больничной среды. Это свидетельствует о том, что микрофлора открытых локусов пациентов и больничная среда представляют единую систему, в которой происходит обмен микромицетами. Данное положение было подтверждено нами с помощью современных молекулярных методов исследования.

Молекулярный скрининг, ориентированный на внутривидовую дифференцировку выделенных культур, осуществляли с помощью технологии Rep-ПЦР, хорошо зарекомендовавшей себя для типирования кандид [7]. Для общей характеристики и формирования геномогрупп использовали ERIC-ПЦР, в сомнительных случаях для улучшения дискриминации использовали RAPD-ПЦР с тремя праймерами, что считается обязательным при данном способе типирования [8]. В результате сравнительного анализа культуры *C. albicans* распределились в 9 геномогрупп, включающих идентичные или близкородственные изоляты, и 30 изолятов представляли индивидуальные геномоварианты (рисунок 3). В состав геномогрупп IV и VII входили штаммы, выделенные только с объектов внешней среды стационара и рук больных,

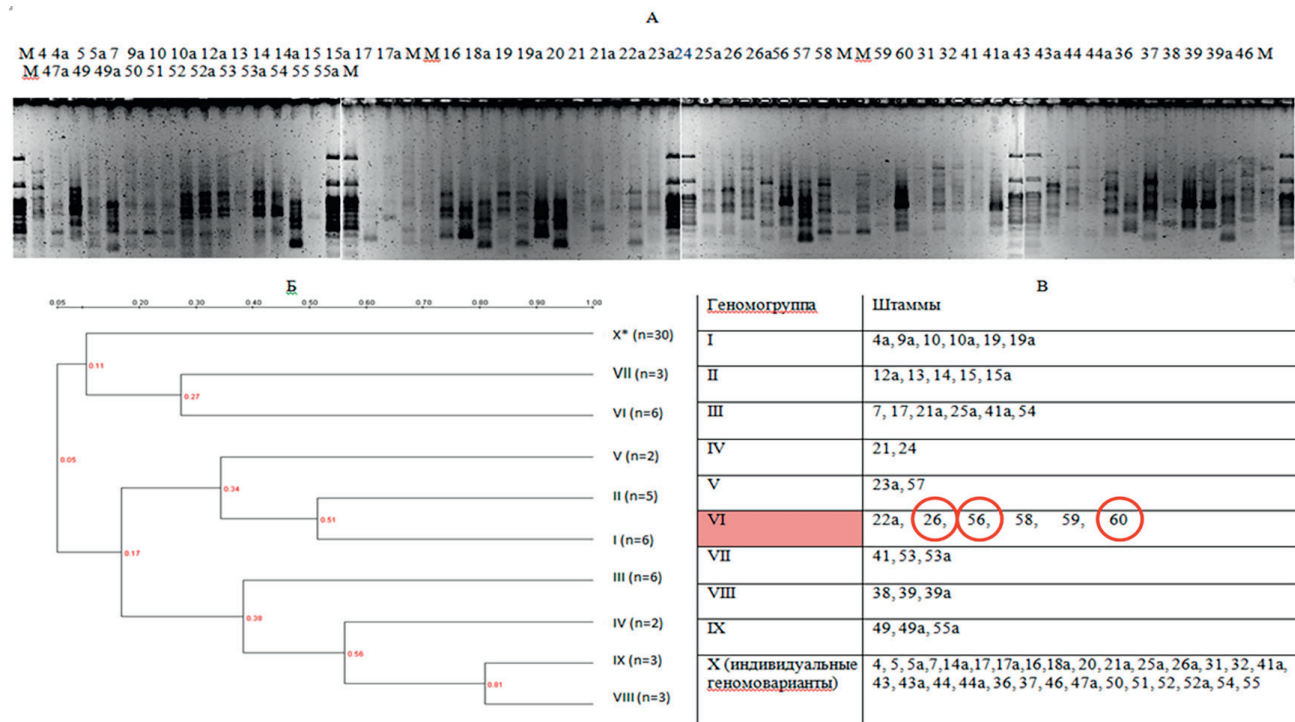


Рисунок 3.

Пример анализа продуктов гер-ПЦР с использованием праймера ERIC2: А – электрофореграммы; М – маркер молекулярных масс 1kb+1,5 kb+3kb; №№ – нозокомиальные изоляты *C. albicans*, выделенные в 2014 г.; Б – дендрограмма филогенетического родства штаммов из разных геномгрупп, построенная на основе метода невзвешенного попарного арифметического среднего UPGMA, * – в анализ взят один из штаммов X геномгруппы; В – распределение изолятов в геномгруппы

Figure 3.

Repetitive element palindromic-polymerase chain reaction (rep-PCR) with the ERIC2 primer: A) representative gels; M is for ladder (1, 1.5, and 3 kb), ## – nosocomial strains of *C. albicans* isolated in 2014; B) phylogenetic analysis of strains (unweighted pair group method with arithmetic mean), *a strain of X genome group; C) distribution of the strains among genome groups

в остальных – присутствовали изоляты, полученные как с объектов больничной среды, так и из нестерильных локусов (зев) пациентов. Особый интерес представляла геномгруппа VI, в составе которой были изоляты, выделенные из крови пациента Г. с инвазивным кандидозом (№ 60), а также из зева больного Д. с орофарингеальным кандидозом и с предметов больничной среды в этой же палате (№№ 26, 56).

Кроме того, сравнительный анализ ДНК *C. albicans*, выделенных в разные сроки, показал, что штамм, изолированный в 2013 г. из крови пациентки П. с диагнозом инвазивный кандидоз, и культуры геномгруппы VI (2014 г.) полностью идентичны и относятся к генотипу А на основе типирования 25S рРНК (рис. 4). Таким образом, инвазивный кандидоз у двух больных, госпитализированных в разное время, вызван одним и тем же штаммом *C. albicans*. Кроме того, этот же штамм циркулировал во внешней среде стационара более 1 года и являлся причиной орофарингеального кандидоза других пациентов, которые не были связаны между собой вне лечебного учреждения.

Анализ 38 штаммов, выделенных из разных локусов пациентов в 2014 г., показал, что при поступлении у 11 человек во всех материалах обнаружены культуры одного генотипа, у 3 человек – культуры разных генотипов. Через неделю у 50% обследуемых пациентов

мы наблюдали изменение генотипа кандид. При этом в пяти случаях к уже имеющимся микромицетам присоединились штаммы, принадлежащие к другому генотипу, а в двух произошла полная смена культуры.

Известно, что при возникновении кандидоза большое значение имеют ферменты, секретируемые микромицетами. Наиболее важными являются фосфолипазы и протеиназы. Это связано с тем, что они участвуют в процессе адгезии и инвазии в ткани хозяина, являясь факторами патогенности [9].

Оценка ферментативной активности кандид, выделенных из внешней среды и от ВИЧ-инфицированных пациентов, выявила следующее. Фосфолипазная активность (ФЛА) была обнаружена у 54,7±6,22% изолятов, протеиназная (ПА) – у 65,6±5,93%. Треть изучаемых штаммов *C. albicans* (29,7±5,71%) обладала одновременно ФЛА и ПА, что свидетельствует о более высокой их патогенности. Результаты нашего исследования установили значительно более высокую ФЛА *C. albicans* (Кв 2,5±0,15), выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со штаммами от пациентов без ВИЧ-инфекции (Кв у них не превышал 0,9) ($t > 10$, $p < 0,05$) [10,11]. Кроме этого, обнаружено, что ФЛА штаммов, выделенных от пациентов с доказанным диагнозом ИК, превышала таковую у пациентов без него (Кв 2,73±0,19 против 2,28±0,09 соответственно; $p < 0,05$). Получен-

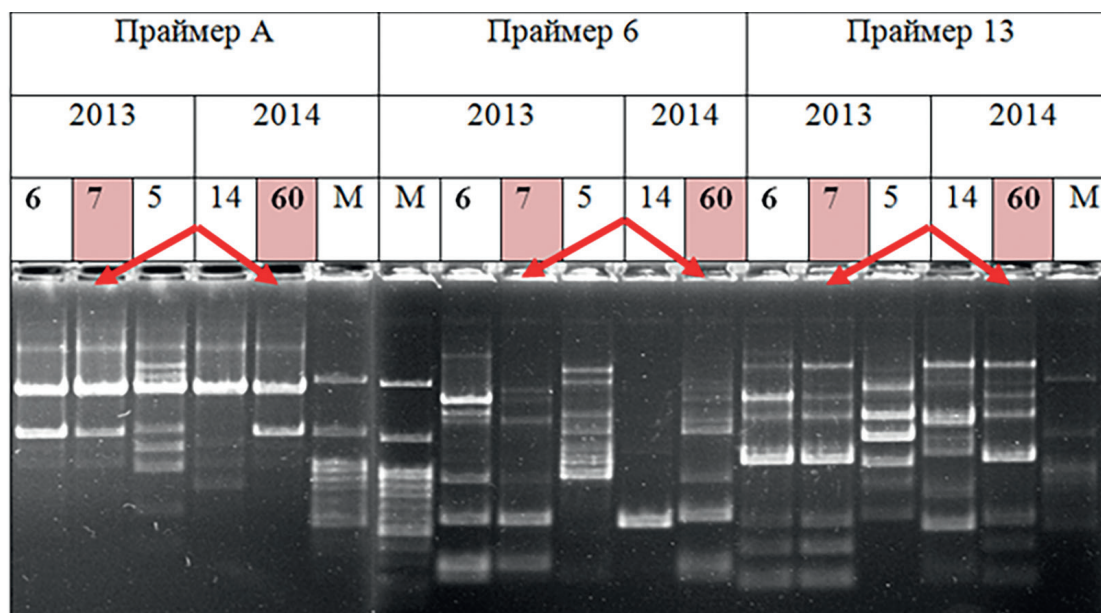


Рисунок 3.
Электрофореграммы
продуктов RAPD-ПЦР
с использованием
праймеров А, 6, 13; М –
маркеры молекулярных
масс 100 б и 1kb; №№ –
изоляты *C. albicans*,
выделенные от больных

Figure 3.
Representative gels
of random amplifi-
cation of polymor-
phic DNA-polymerase
chain reactions using
A primers, 6, 13; M is
for ladder (0.1 and 1
kb), ## - *C. albicans*
strains isolated from
HIV-infected patients

ные нами результаты согласуются с данными исследований, проведенных Ibrahim с соавт. (1995 г.), где было показано, что более высокий уровень продукции фосфолипаз наблюдался у изолятов *C. albicans*, выделенных из крови больных кандидозом (11 проб) по сравнению с комменсалами из ротовой полости здоровых добровольцев [12].

Заключение

Таким образом, на основе данных проспективного микробиологического мониторинга, проведенного с использованием молекулярно-генетических методов исследования, доказана возможность инфицирования *C. albicans* ВИЧ-положительных пациентов в специализированном стационаре контактно-бытовым путем с последующим развитием инвазивного кандидоза. *C. albicans*, выделенные от пациентов и с объектов больничной среды, имеют единый генетический профиль, что

свидетельствует о внутрибольничном инфицировании. Ведущими факторами передачи в реализации контактно-бытового пути явились дверные и прикроватные ручки, тумбочки и руки больных.

На основе проведенных исследований разработаны основы предэпидемической диагностики ИК. Установлены предвестники осложнения эпидемической ситуации по ИК в стационаре: высокий уровень колонизации *C. albicans* пациентов (до 100%) и контаминации больничной среды ($47,3 \pm 2,06\%$), увеличение колонизации не только «открытых» (ротоглотка, верхние дыхательные пути), но и «условно закрытых» (урогенитальный тракт и кишечник) локусов ВИЧ-инфицированных пациентов, рост числа пациентов с массивной колонизацией 2-х и более локусов одновременно (с $19,1 \pm 1,96\%$ до $57,1 \pm 10,8\%$), а также циркуляция штаммов *C. albicans* с высокой фосфолипазной активностью.

Литература / References:

1. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden Killers: Human Fungal Infection. *Sci Transl Med*. 2012; 4(165): 165rv13.
2. Gorbich YuL, Karpov IA. Problems in diagnosing infections caused by *Candida spp.* and modern possibilities of solution. *Clinical Infectology and Parasitology (Appendix): Scientific Materials of the 100th Anniversary of Minsk Clinical Hospital of Infectious Diseases*. Minsk, 2013. P. 11-24. Russian (Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Проблемы диагностики инфекций, вызванных *Candida spp.* и современные возможности решения // Клиническая инфектология и паразитология (приложение): научные материалы, посвященные 100-летию Минской городской клинической инфекционной больницы. Минск, 2013. С. 11-24.
3. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. Preventing invasive candida infection. Where could we do better? *J Hosp Infect*. 2015; 89(4): 302-308.
4. Perlroth J, Choif B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2007; 45(4): 321-346.
5. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(4): 1023-1052.
6. Makarova NY, Pokrovsky VV. Epidemiology of mycoses in

- HIV-infected patients. Epidemiology and Infectious Diseases. 2004; (6): 47-49. Russian (Макарова Н.Ю., Покровский В.В. Эпидемиология микозов в стационаре у ВИЧ-инфицированных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 6. С. 47-49).
7. Abaci O, Haliki-Uztan A, Ozturk B, Toksavul S, Ulusoy M, Boyacioglu H. Molecular typing of *Candida albicans* strains isolated from denture wearers by repetitive sequence-based PCR. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30(2): 141-149.
 8. Moris DV, Melhem MSC, Martins MA, Mendes RP. Oral *Candida spp.* colonization in human immunodeficiency virus-infected individuals. J Venom Anim Toxins incl. Trop Dis. 2008; 14(2): 224-257.
 9. Karpunina TI, Olina AA, Mashurov MG, Chemurzieva NV, Drabkova VA. Phospholipases of opportunistic fungi: their potential role in pathogenesis and diagnosing of mycoses. Problems of Medical Mycology. 2006; 8(4): 41-46. Russian (Карпунина Т.И., Олина А.А., Машуров М.Г., Чемурзиева Н.В., Драбкова В.А. Фосфолипазы оппортунистических грибов: их возможная роль в патогенезе и диагностике микозов // Проблемы медицинской микологии. 2006. Т.8, № 4. С. 41-46).
 10. Karpunina TI, Trukhina EV. Morphometric analysis for estimation of biological characteristics of *C. albicans* in different forms of vaginal candidosis. Journal of Novel Medical Technologies. 2005; 12(2): 16-18. Russian (Карпунина Т.И., Трухина Е.В. Морфометрический анализ в оценке биологических свойств *C.albicans* при различных формах кандидозной инфекции влагалища // Журн. Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 16-18).
 11. Charushina IP, Fel'dbljum IV, Balandina SJu, Aleksandrova GA, Smirnova LN, Markovich NI. Comparison of micromycetes *Candida albicans* contamination in patients and medical items in the hospital for hiv-infected patients with invasive candidiasis and in a welfare period. Preventive and Clinical Medicine. 2017; 62(1): 5-9. Russian (Чарушина И.П., Фельдблём И.В., Баландина С.Ю., Александрова Г.А., Смирнова Л.Н., Маркович Н.И. Сравнительная оценка обсемененности грибами *Candida albicans* пациентов и объектов больницы среды стационара для ВИЧ-инфицированных при регистрации случаев инвазивного кандидоза и в благополучный период // Профилактическая и клиническая медицина. 2017. 62 (1). С. 5-9).
 12. Schaller M, Borelli C, Kortling HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. Mycoses. 2005; 48(6): 365-377.

Сведения об авторах

Чарушина Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
Вклад в статью: сбор данных, анализ полученных результатов, написание статьи, дизайн, оформление.

Фельдблём Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
Вклад в статью: анализ полученных результатов, написание статьи.

Кузнецова Марина Валентиновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия
Вклад в статью: организация и выполнение молекулярно-генетических исследований.

Баландина Светлана Юрьевна, заведующая лабораторией «Бактерицид» кафедры природных и биологически активных соединений ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия
Вклад в статью: организация и выполнение микробиологических исследований.

Корреспонденцию адресовать:

Чарушина Ирина Петровна,
ул. Грузинская, д. 5, г. Пермь, 614990, Россия
E-mail: ir-charushina@yandex.ru

Authors

Dr. Irina P. Charushina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Prof. Irina V. Feldblum, MD, PhD, Professor, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Contribution: performed the data analysis.

Dr. Marina V. Kuznetsova, MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Contribution: performed the genotyping.

Dr. Svetlana Yu. Balandina, MD, Head of the Bactericide Laboratory, Department of Natural and Biologically Active Compounds, Perm State National Research University, Perm, Russian Federation

Contribution: performed the microbiology experiments.

Corresponding author:

Dr. Irina P. Charushina,
5, Gruzinskaya Street, Perm, 614990, Russian Federation
E-mail: ir-charushina@yandex.ru

Acknowledgements: there was no funding for this article.

Статья поступила: 10.05.18 г.

Принята к печати: 31.05.18 г.