

УДК 616-002.828

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26



# Микробиологические свойства условно-патогенных сахаромикетов рода *Candida* при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах (обзор литературы)

И.П. Кольцов<sup>1</sup>, Н.В. Стрельникова<sup>1,2</sup>, Е.В. Витько<sup>1</sup>, Л.Г. Витько<sup>3</sup>, О.Е. Савлюк<sup>1</sup><sup>1</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия<sup>2</sup> Туберкулезная больница, Хабаровск, Россия<sup>3</sup> Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

Обзор литературы представлен проблемным анализом содержания современных научных публикаций о дрожжеподобных грибах рода *Candida* семейства *Saccharomycetaceae*. В 90% случаев этиологическим фактором хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов становятся резидентные обитатели микробиома полости рта, кишечника, урогенитального тракта и кожи человека, представители условно-патогенных грибов вида *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout, 1923. Статья посвящена актуальной медико-социальной проблеме эндогенных оппортунистических инфекций на примере кандидоза (кандидамикоза). В обзоре приводится концептуальный анализ изменений микробиологических свойств клинически значимых в медицинской микробиологии видов кандид с ubicвитарным распространением: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida auris*. Представлен современный взгляд на проблемы риска развития поверхностного и инвазивного кандидамикоза как оппортунистической, нециклической инфекции. Признаки однотипного патологического процесса развиваются при участии разных видов условно-патогенных грибов в монокультуре и ассоциациях на фоне иммунодефицита.

**Ключевые слова:** *Candida albicans*, *Candida auris*, кандидозы, кандидамикозы, условно-патогенные микроорганизмы, полимикробные биопленки, оппортунистические инфекции

Поступила в редакцию: 08.01.23. Получена после доработки: 15.01.23, 23.01.23. Принята к печати: 26.01.23

**Для цитирования:** Кольцов И.П., Стрельникова Н.В., Витько Е.В., Витько Л.Г., Савлюк О.Е. Микробиологические свойства условно-патогенных сахаромикетов рода *Candida* при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:19–26. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26

**Для корреспонденции:** Стрельникова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Дальневосточного государственного медицинского университета, заведующий бактериологической лабораторией Туберкулезной больницы (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35); ORCID: 0000-0002-1749-1323; тел. +7 (924) 925-89-85; e-mail: jpdom@mail.ru

## Microbiological properties of opportunistic saccharomycetes of the genus *Candida* in chronic, recurrent infectious inflammatory processes (literature review)

I.P. Koltsov<sup>1</sup>, N.V. Strelnikova<sup>1,2</sup>, E.V. Vitko<sup>1</sup>, L.G. Vitko<sup>3</sup>, O.E. Savlyuk<sup>1</sup><sup>1</sup> Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; <sup>2</sup> Tuberculosis Hospital, Khabarovsk, Russia; <sup>3</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Literature review involves a problem analysis of current scientific publications on yeast-like fungi of the genus *Candida* of the family *Saccharomycetaceae*. In 90% of cases, the etiological factor of chronic, recurrent infectious and inflammatory processes is represented by residents of oral, intestinal, urogenital and skin microbiome, opportunistic *Candida albicans* fungi. The paper considers the relevant medical and social problem of endogenous opportunistic infections on the example of candidiasis (candidamycosis). The review presents a conceptual analysis of changes in the microbiological properties of clinically significant candida species with ubiquitous distribution: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida auris*. The authors provide a current perspective on the risk of superficial and invasive candidomycosis as an opportunistic, non-cyclic infection. Signs of the same type of pathological process develop with the participation of different species of opportunistic fungi in monoculture and associations against the background of immunodeficiency.

**Keywords:** *Candida albicans*, *Candida auris*, candidiasis, candidamycosis, opportunistic microorganisms, polymicrobial biofilms, opportunistic infections

Received 8 January 2023. Revised 15, 23 January 2023. Accepted 26 January 2023

**For citation:** Koltsov I.P., Strelnikova N.V., Vitko E.V., Vitko L.G., Savlyuk O.E. Microbiological properties of opportunistic saccharomycetes of the genus *Candida* in chronic, recurrent infectious inflammatory processes (literature review). *Pacific Medical Journal*. 2023;1:19–26. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26

**For corresponding:** Natalia V. Strelnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology FESMU, Head of the Bacteriology Laboratory of Tuberculosis Hospital (35 Muravyova-Amurskogo str., Khabarovsk, 680000, Russia); ORCID: 0000-0002-1749-1323; phone: +7 (924) 925-89-85; e-mail: jpdom@mail.ru

Кандидамикоз (кандидоз) – известное инфекционно-воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек полости рта, урогенитального тракта, редко ногтей, имеет локальный характер; при особых условиях ослабления иммунитета принимает генерализованный характер, когда развиваются опасные для жизни системные инфекции кровотока и/или инвазивный кандидоз внутренних органов [1–9].

**Целью** литературного обзора является анализ проблемной ситуации в практическом здравоохранении по диагностике, лечению и профилактике кандидозов.

Анализ эпидемиологических особенностей заболевания, характера инфекционного процесса, видового состава и микробиологических свойств сахаромицетов рода *Candida* при локальных и системных кандидозах позволит улучшить диагностику и профилактику заболевания, что является актуальной задачей современной медицины.

Кандиды встречаются повсеместно во внешней среде, воздухе и почве, морской воде, на цветах, растениях и плодах, содержащих сахара, в организме человека и животных, эндосимбионты насекомых. Широко применяются в пищевой промышленности для производства этанола, ферментов, липаз, в технологии приготовления какао, сыра, молока; для утилизации отходов [1]. В Древнем Риме кандидаты (*candidatus*) в консулы надевали выбеленную меловым раствором тогу. *Candida* (лат.) использовалось как мужское и женское имя: Кандид и Кандида, с основным значением «белый», «чистый», дополнительной семантикой – «искренний, простодушный».

В 1839 году Лангенбек впервые описал *Candida* в значении *candidus* «блестяще белый»; *albicare*

«белить», «отбеливать», «светлеть» [1]. Резюмируя истинное значение, увеличение качества повторяемым признаком белизны, трактовать название вида *Candida albicans* можно как ослепительно белая, сияющая белая, белоснежная, кристально чистая. Классификация дрожжеподобных грибов рода *Candida* представлена следующим образом. Это надцарство/домен эукариоты (*Eukaryota*), царство: *Fungi*, тип: *Ascomycota*, подтип *Saccharomycotina*, класс: *Hemiascomycetes*, порядок: *Saccharomycetales*, семейство: *Saccharomycetaceae*.

Представители сахаромицетов рода *Candida* имеют убиквитарное распространение, широкий круг хозяев, легко переносят высушивание и замораживание, пластичны в генетическом и фенотипическом отношении, метаболически гибкие, образуют биопленки на любых органических и неорганических поверхностях, обеспечивая выживаемость вида как во внешней среде, так и в качестве симбионтов (мутуалистов, комменсалов, паразитов) макроорганизма [1–22]. В 90% случаев поверхностного и инвазивного кандидомикоза выявляется типовой вид *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout, 1923. Прежние наименования: *Monilia albicans*, *Oidium albicans*, *Candida clausenii*, *Candida langezoni*.

На рис. 1 показана фотография мазка для микроскопии чистой культуры кандид, окрашенного м. Грама, из мочи пациента, получающего противотуберкулезные препараты в течение 4 месяцев, выросшей на среде Канди-селект 5 (Хаймеда, Индия). На рис. 1 видны дрожжевые клетки кандид округлой формы, диаметром 3–5 мкм. Псевдогифы до 10–12 мкм суживаются на концах, истинные гифы с параллельными стенками, до 40–50 мкм. Почкование без отделения клеток, с формированием ложного мицелия с бластоспорами и бластоконидиями [1–5].

В пораженных тканях кандиды представлены дрожжевыми клетками и ростовыми трубками как псевдомицелия, так и истинного мицелия. Диморфные грибы *C. albicans* существуют в форме преимущественно диплоидных клеток, хотя среди них имеются гаплоидные и тетраплоидные формы [1, 23].

Известно более 200 видов грибов рода *Candida* [1]. Однако большинство таких видов, как *Candida antarctica*, *Candida kefyr*, *Candida mogii*, *Candida oleophila*, *Candida utilis*, *Candida rugosa*, не имеют отношения к патологии человека, за редчайшим исключением, при условии уменьшения количества лимфоцитов CD4: иммунодефицит, ВИЧ-инфекция. *Candida albicans* включена в естественную микробиоту вагины у 30% здоровых женщин [5]. У 70–80% здоровых людей кандиды присутствуют в толстом кишечнике в высоких титрах [10], грибы часто вегетируют на коже рук, в межпальцевых промежутках, локализируются в биотопах кожи промежности, ушей, носа [2].

В развитии кандидоза клиническое значение имеют некоторые виды дрожжеподобных оппортунистических грибов рода *Candida*, прежде всего доминирует вид *Candida albicans* (Robin) Berkhout, 1923. Реже встречаются виды *Candida tropicalis*, *Candida*

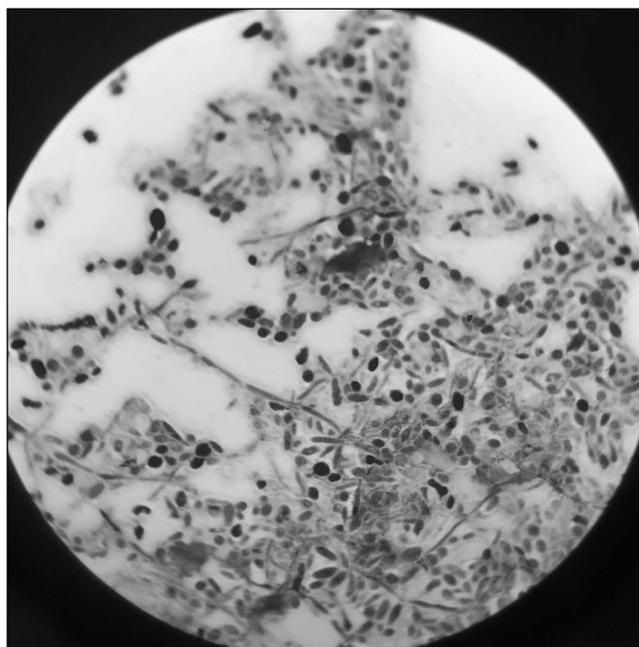


Рис. 1. Морфология эукариот *Candida albicans*, м. Грама. Микроскопия мазка из уринокультуры с иммерсией  $\times 1000$ , Zeiss Primo Star. Фото Н.В. Стрельникова.

*glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*. Последние годы в качестве возбудителя внутрибольничных инфекций выступает вид *Candida auris* с риском развития генерализованных инфекций и вероятностью летального исхода до 50% [23–46].

Грибы рода *Candida* – это условно-патогенные, индигенные представители микробиома полости рта, пищевода, толстого кишечника, генитального тракта и кожи человека. По многочисленным данным, кандиды – это безвредные комменсалы, которые приобретают инвазивность и вместе с ней патогенность в условиях, способствующих проявлению патогенного потенциала дрожжеподобных грибов [1, 2]. Антагонистами кандид в микробиоме тела человека выступают прокариоты, прежде всего лактобациллы и бифидобактерии [2, 4]. Патогенность кандид как оппортунистов имеет существенную зависимость от состояния клеточного звена иммунитета организма-хозяина [1–5; 13–21]. Нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек в результате травмы и/или операции, радиационное поражение, смещение рН в кислую сторону, снижение насыщенности тканей  $O_2$ , отягощенный коморбидный фон, заболевания красного ростка костного мозга, кроветворных органов – тимуса и селезенки, эндокринопатии, нередко ожирение и сахарный диабет, новообразования [13–21, 32–47], особенности питания с предпочтением углеводистой пищи, нерациональное и частое применение кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов, катеризация сосудов могут способствовать чрезмерному размножению *Candida spp.*, их инвазии в эпителий, дальнейшей гематогенной диссеминации, что приводит к возникновению локального или системного инфекционно-воспалительного процесса, гнойному воспалению [24–27; 32–47]. Кандидоз (*Candida albicans*) является маркерной оппортунистической инфекцией при поражении ВИЧ в стадии СПИДа. У пациентов со СПИД, после химиотерапии онкологического заболевания или трансплантации органов существует высокая вероятность развития генерализованного кандидамикоза до септицемии (кандидемии) [1–2].

Поверхностные кандидозы относятся к менее тяжело протекающим инфекциям, но при неблагоприятных условиях приобретают хронический, рецидивирующий характер с упорным (рефрактерным) течением. У четверти женщин, получивших лечение от хронического вульвовагинального кандидоза, через 2–3 месяца наблюдаются рецидивы, у 5% молочница рецидивирует [20, 22, 24, 27, 45]. Оральный хронический кандидоз, кандидоз языка, ангулярный хейлит у 6–8% пациентов имеет рецидивирующий характер [4, 10, 16, 44].

Поверхностные кандидамикозы могут осложняться и переходить в инвазивные формы, характеризующиеся тяжелым клиническим течением, с риском высокой летальности, требуют специализированной терапии [2, 24, 25]. При постановке венозных катетеров могут развиться инвазивные кандидозы как внутрибольничная

инфекция. Через катетер грибы попадают непосредственно в кровоток, разносятся с током крови, возникает риск необратимого поражения внутренних органов [2]. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз составляют 75–90% всех случаев инвазивных кандидозов, чаще развиваются в отделениях ОРИТ, гематологии, онкологии после получения распространенных ожогов 2–3-й степени [25–27].

Известен факт, что индигенные представители микробиома тела человека никогда не покидают макроорганизм, полной элиминации/эрадикации условного патогена не происходит, в период ремиссии грибы уменьшают свое представительство в органах и тканях, на поверхности слизистых оболочек, переходя в так называемую неактивную фазу. Эти существенные признаки, как практически 100% инфицирование населения кандидами, отсутствие эрадикации/элиминации патогена в течении всей жизни человека, наличие смены периодов ремиссии и рецидивов в течении хронического инфекционного процесса, эндогенный характер инфицирования (аутоинфекция); причисление кандид к условно-патогенным, то есть оппортунистическим, микроорганизмам человека, способным проявлять свой патогенный потенциал только при ослаблении функций общего и/или местного иммунитета, свидетельствуют о нециклическом характере кандидоза (кандидомикоза) как антропонозного, оппортунистического инфекционного процесса [13–14, 47].

Наиболее изученным возбудителем кандидамикоза является типовой вид *Candida albicans*. На агаре Сабуро грибы растут в виде пышных, белых или кремообразных колоний. Характерным признаком вида *Candida albicans* является образование «ростковой трубки» из бластоспоры (почки) при помещении культуры в сыворотку кролика [2, 6, 33].

*Candida tropicalis* – второй по частоте выявляемости этиологический фактор кандидамикозов. Вид *Candida tropicalis* встречается у 5% здоровых женщин на слизистой оболочке урогенитального тракта, 2–3% мужчин и женщин в толстом кишечнике [5, 10], клинически значим при инвазивных микозах. *Candida tropicalis* является транзитным видом микробиома кожи рук, обнаруживается на коже около естественных отверстий [2].

*Candida glabrata* находится на третьем месте по распространенности среди возбудителей кандидозов. Данный сахаромицет не формирует псевдомицелий. Заражение этим возбудителем играет большую роль в развитии глубоких микозов [2]. Инфицирование видами *Candida glabrata* и *Candida krusei* реализуется через эндогенный путь передачи.

Морфологической особенностью сахаромицета *Candida krusei* является наличие в цикле его размножения половой стадии – телеоморфы. Поверхностные поражения вид *Candida krusei* вызывает редко, роль в патогенезе инвазивных микозов дискутабельна, доминирует среди возбудителей вагинального кандидоза [2]. На рис. 2 представлены колонии сахаромицетов вида

*Candida krusei*, выросшие на среде № 2 ГРМ Сабуро-агар (Оболенск, Россия), из генитального тракта пациентки с кандидозным вульвовагинитом. На рис. 2 видны около 50 типичных мучнистых колоний кандид S и R формы, кремового цвета, диаметром от 2 до 7 мм, титр 4lgKOE/мл.

В настоящее время серьезным вызовом является надзор за распространением внутрибольничной инфекции, вызванной *Candida auris*, в связи с мультирезистентностью кандид [2, 23, 27–29, 36]. Сахаромицет не образует гифов и хламидоспор, однако формирует псевдогифы [28, 35]. Пациенты, инфицированные *Candida auris*, всегда имеют отягощенный коморбидный фон, получают иммуносупрессоры, антигрибковую и антибактериальную терапию [28, 37]. *Candida auris* характеризуются выраженной устойчивостью к антифунгальным препаратам и к факторам внешней среды, сохраняется до 2 недель на поверхностях [38–40]. Грибы *Candida auris* обнаруживают на коже подмышечных впадин, паховой области, в ноздрях, прямой кишке [38, 40]. *Candida auris* – высокотрансмиссивный вид, контаминация предметов окружающей среды или колонизация пациента происходит за 4 часа, инвазивная инфекция при поступлении в ОРИТ развивается в течение 48 часов [38, 41].

Самостоятельный вид *Candida auris* был впервые изолирован в Японии в 2009 г. К 2022 году обнаружен на всех континентах, кроме Антарктиды. В коллекции штаммов *Candida spp.* имеются изоляты, выделенные до 2009 г.: гемокультура от пациента из Южной Кореи, 1996 г. [11, 41–43]. В РФ первый случай *Candida auris* кандидемии был зафиксирован в 2018 г. [9, 28].

Виды сахаромицетов *Candida* наряду с другими условно-патогенными грибами способны к организации микст-инфекций. В 2019 году впервые описан случай острого диссеминированного кандидоза у пациентки с лимфогранулематозом, ассоциацией двух видов грибов *Candida albicans* и *Candida glabrata* [26]. Грибы



Рис. 2. Рост колоний *Candida krusei*, 4lgKOE/мл, на питательном агаре Сабуро, через 72 часа, из биотопа заднего свода влагалища. Фото Н.В. Стрельникова.

рода *Candida* являются высокоадаптированными к организму человека, пролиферативная активность кандид соответствует циркадным ритмам макроорганизма с наибольшей скоростью роста в ночное время [46]. Таким образом, сахаромицет приспособился к условиям существования «по режиму» хозяина. В кислой среде гифы *Candida albicans* проявляют гемолитическую активность, лизируя стенки эритроцитов и поглощая железо гема и ферритин путем эндоцитоза. Грибам рода *Candida* присуща и детоксикационная функция – они выживают в среде с токсичными микроэлементами [28, 48]. Обладают фенотипической пластичностью – способностью одного генотипа генерировать различные фенотипы [1]. На коже вегетируют непрозрачные клетки *Candida albicans*, при системном кандидозе активны белые клетки, обладающие большей вирулентностью, серые клетки колонизируют язык и кожу [28]. Способность продуцировать клетки с различной плоидностью при смене экологических условий в различных биологических нишах позволяет грибам рода *Candida* изменять вирулентность и устойчивость к антимикотикам, выживать под воздействием иммунитета макроорганизма [1, 23].

Приоритетными факторами патогенности сахаромицетов *Candida spp.* являются: 1) способность к специфической и неспецифической адгезии; 2) образование «биопленок» на слизистых оболочках, в тканях, на поверхностях медицинского оборудования; 3) трансформация в псевдомицелий, обеспечивающая инвазию тканей; 4) микогенная сенсibilизация за счет алкогольдегидрогеназы и кислого Р2-протеина; 5) ферменты агрессии аспартил-протеиназа и фосфолипаза, повышающие проницаемость клеточных мембран и облегчающие внутриклеточное проникновение; 6) эндотоксины; 7) токсин гемолизин; 8) конкурентное подавление индигенных прокариот слизистых оболочек; 9) способность вступать в ассоциации, формируя микст-инфекции.

Адгезию к эпителиальным тканям человека, эндопротезам, внутренней поверхности катетера и др. обеспечивают гликопротеиновые фибриллы клеточной стенки с гидрофобными центрами. Специфическая адгезия к эпителиоцитам определяется адгезинами (рецепторы адгезии), которые способны к мимикрии (англ. *mimicry* – подражание, маскирование) рецепторных белков макроорганизма, при этом снижается эффективность иммунного ответа. Высокой чувствительностью к распознаванию лиганд, адгезией обладают виды *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis*. Низкий уровень адгезии – у видов *Candida glabrata* и *Candida krusei*. Степень адгезии коррелирует с патогенностью *Candida spp.* для человека и животных и связана с диморфизмом. Степень адгезии оральных штаммов *Candida spp.*, выделенных от больных в период обострения хронического заболевания, выше, чем в период ремиссии. Адгезивные свойства сахаромицетов усиливаются под действием глюкокортикоидных гормонов, антибиотиков, цитостатиков, они зависят

от срока и условий культивирования. Так, свежeweделенные изоляты грибов характеризуются увеличением адгезивной способности в 1,5–3 раза [2–7].

Известна способность грибов рода *Candida* к образованию биопленок. Национальный институт здравоохранения (NIH) оценивает, что биопленки являются причиной ~ 80% микробных инфекций людей [17, 19]. На процесс формирования биопленок и их свойства влияют физико-химические свойства (рН, осмолярность и т. д.), наличие питательных веществ, межклеточная коммуникация посредством специфических ауторегуляторов и др. [28]. Биопленки могут быть как моновидовыми, так и межвидовыми ассоциациями с другими микробами [28]. Полимикробные биопленки обеспечивают преимущества для каждого вида [15, 31].

Формирование биопленок *Candida spp.* можно разделить на четыре основных этапа: первый состоит в адгезии отдельных грибковых дрожжевых клеток к субстрату, образующему основу слоя базальных клеток дрожжей (*этап адгезии*). За этим следует фаза пролиферации клеток по всей поверхности и филаментация, когда клетки образуют удлинённые выступы, которые продолжают расти в нитевидные гифальные формы (*этап инициации*). Производство гиф является отличительным признаком начала образования биопленки у кандид с последующим накоплением внеклеточного полисахаридного матрикса по мере созревания биопленки (*этап созревания*). На последнем этапе неприлипающие (планктонные) дрожжевые клетки высвобождаются из биопленки в окружающую среду, где они могут колонизировать другие поверхности (*стадия рассеивания*). Дисперсия связанных с биопленкой эукариотических клеток имеет большое клиническое значение. Высвобождаемые клетки могут распространяться в тканях и инициировать образование новых биопленок, что связано с кандидемией и распространённым инвазивным кандидозом [17, 18].

Наличие биопленки обеспечивает структурную неоднородность, уменьшает восприимчивость к противомикробным препаратам и биоцидам, препятствует проникновению противомикробных агентов, защищает гриб от факторов иммунитета, способствует приобретению sessильными (оседлыми) формами микроорганизмов в составе биопленки, новых признаков через горизонтальный перенос генов [16, 21, 44, 45]. Противогрибковые средства, действующие на *Candida spp.*, становятся неэффективными через 72 часа, при этом развитие лекарственной устойчивости по времени совпадает с созреванием биопленки» [20, 22, 45]. Биопленка *Candida albicans* высокоструктурирована: содержит клетки дрожжевой формы, псевдогифальные клетки, клетки гифов, окруженные внеклеточным матриксом; она является наиболее распространённой грибковой биопленкой у пациентов стационара [17–18]. Установлено, что виды *Candida albicans* и *Candida auris* имеют более выраженную способность к биопленкообразованию, чем виды *Candida glabrata* и *Candida krusei* [34].

Поскольку биопленка представлена полисахаридной матрицей, *Candida spp.* нуждается в сахарах не только для роста и размножения, но и для образования биопленок, а хроническая гипергликемия является одной из причин, по которой у пациентов с сахарным диабетом различные формы кандидозов встречаются чаще, чем у людей, не имеющих нарушений углеводного обмена. [49]. Для препятствия образованию биопленок и для их разрушения, для эффективного лечения кандидоза используют не только противогрибковые средства и пробиотики, но и низкоуглеводную диету, а также такие ферменты, как люмброкиназа [20].

Взаимоотношения сахаромикетов рода *Candida* и человека являются мутуалистическими, если гриб находится в конкурентных отношениях за ресурсы с прокариотами. Колонизируя влагалище здоровых женщин, гриб ингибирует миграцию патогенов из прямой кишки в уретру. В случае ослабления клеточного иммунитета происходит смена характера симбиотических отношений от комменсализма до оппортунистического паразитизма. Так, при иммунодефиците CD4 человек выступает в роли аменсала и кандидоз может predisполагать к летальному исходу [2, 50].

#### Выводы

Таким образом, проблемная аналитическая информация открывает широкую дискуссию относительно особенностей эпидемиологии кандидоза как эндогенной аутоинфекции, имеющей нециклический характер инфекционного процесса. Грибы рода *Candida* генетически и фенотипически пластичны, высокоадаптированы к ритму макроорганизма, пролиферация клеток кандид происходит с 0 до 4 часов утра. Аспартил-протеиназа и фосфолипаза облегчают внутриклеточное проникновение, псевдомицелий дрожжей обеспечивает инвазию тканей; эндотоксины и гемолизин способствуют интоксикации и сенсибилизации. Понимание природы оппортунистического инфекционного заболевания – кандидамикоза может влиять на избранные способы лечения и профилактики. Углубленный подход к микробиологическим и молекулярно-генетическим методам диагностики кандидоза позволит провести дифференциацию между рефрактерным заболеванием и здоровым носительством. Стоит отметить увеличение адгезивной способности кандид и активности образования биопленок у штаммов *Candida albicans* в период рецидива заболевания, созревание биопленки *Candida spp.* по времени совпадает с развитием устойчивости грибов к антимикотикам. Степень адгезии сахаромикетов увеличивается под действием глюкокортикоидных гормонов, антибиотиков, цитостатиков, зависит от условий культивирования. Высокая способность штаммов *Candida albicans* и *Candida auris* быстро образовывать моновидовые и межвидовые биологические пленки увеличивает их патогенный потенциал для риска развития инвазивных кандидозов и кандидемии, микст-инфекций. Существенное влияние на развитие инвазивного

кандидоза оказывает CD4-иммунодефицит. Пациенты с хроническим рецидивирующим кандидозом должны быть обследованы для исключения нарушений углеводного обмена, заболеваний крови, онкологических и других состояний, для которых характерно снижение антифунгальной резистентности организма. В перспективе имеется потребность усовершенствования тест-систем для видовой идентификации сахаромицетов рода *Candida*, поиск эффективных антимикотических препаратов и микробиологических маркеров для персонализированной профилактики инвазивных кандидозов у пациентов ОРИТ, онкологических, гематологических, ожоговых отделений, профилактики рисков развития рецидивов и утяжеления течения хронических форм кандидоза. Перспективным направлением для профилактики рецидивов при хроническом кандидозе может стать исследование антагонистов сахаромицетов рода *Candida* из состава микробиома человека, например лактобактерий и/или бифидобактерий.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – СНВ

Сбор и обработка материала – КИП, СНВ, ВЕВ, ВЛГ, СОЕ

Написание текста – СНВ, СОЕ

Редактирование – СНВ, ВЛГ, СОЕ

#### Литература / References

1. Neil AR Gow, Bhawna Yadav. Microbe Profile: *Candida albicans*: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans. *Microbiology*. 2017;(8)163:1145–7. doi: 10.1099/mic.0.000499
2. Антонова Е.А., Косякова К.Г. Грибы рода *Candida* – возбудители инфекционных состояний. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2019;(1):457–8 [Antonova EA, Kosyakova KG. Fungi of the genus *Candida* – pathogens of infectious conditions. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them (Human Potential-2019)*. 2019;(1):457–8 (In Russ.)].
3. Николаева Е.Н. Частота встречаемости в полости рта дрожжеподобных грибов рода *Candida* при остром респираторном заболевании. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013;12(5):69–70 [Nikolaeva EN. Incidence of yeast-like fungi of the genus *Candida* in the oral cavity in acute respiratory disease. *International Research Journal*. 2013;12(5):70 (In Russ.)].
4. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Санкт-Петербург: Коста, 2010 [Yelinov NP, Vasilyeva NV, Stepanova AA, Chilina GA. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnostics. St. Petersburg: Costa, 2010 (In Russ.)].
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.Б. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада, 2001 [Sergeev AYU, Sergeev YUB. Candidiasis. Nature of infection, mechanisms of aggression and protection, laboratory diagnosis, clinic and treatment. Moscow: Triada, 2001 (In Russ.)].
6. Peters BM, Palmer GE, Nash AK, Lilly EA, Fidel JrPL, Noverr MC. Fungal morphogenetic pathways are required for the hallmark inflammatory response during *Candida albicans* vaginitis. *Infection Immunity*. 2014;82(2): 532–43. doi: 10.1128/IAI.01417-13
7. Zanni PCMD, Bonfim-Mendonça PS, Negri M, Nakamura SS, Donatti L, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Virulence factors and genetic variability of vaginal *Candida albicans* isolates from HIV-infected women in the post-highly active antiretroviral era. *Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo*. 2017;59:44. doi: 10.1590/S1678-9946201759044
8. Sabino R, Verissimo C, Pereira AA, Antunes F. *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: which challenging issues do we need to have in mind? *Microorganisms*. 2020;8(2):181. doi: 10.3390/microorganisms8020181
9. Капустина О.А., Карташова О.Л., Потехина Л.П., Уткина Т.М. Биопленкообразование *Candida sp.*, выделенных из разных биотопов тела человека. *Проблемы медицинской микологии*. 2011;13(2):81–2 [Kapustina OA, Kartashova OL, Potekhina LP, Utkina TM. Biofilm formation of *Candida sp.* isolated from different biotopes of the human body. *Problems in medical mycology*. 2011;13(2):81–2 (In Russ.)].
10. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2007; 9(4):4–11 [Shevyakov MA, Avalueva EB, Baryshnikova NV. Fungi of the genus *Candida* in the intestine: clinical aspects (review). *Problems in medical mycology*. 2007; 9(4):4–11 (In Russ.)].
11. Васильева Н.В., Круглов А.Н., Степанова А.А., Чилина Г.А., Босак И.А., Богомолова Т.С. Цитологические особенности дрожжевых клеток мультирезистентного патогена *Candida auris*. *Проблемы медицинской микологии*. 2018.20(3):3–7 [Vasilyeva NV, Kruglov AN, Stepanova AA, Chilina GA, Bosak IA, Bogomolova TS. Cytological features of yeast cells of the multi-resistant pathogen *Candida auris*. *Problems in medical mycology*. 2018;20(3):3–7 (In Russ.)].
12. Волосач О.В. Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014;(2):19–23 [Volosach OV. Treatment of candidiasis: opportunities and prospects (literature review). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2014;(2):19–23 (In Russ.)].
13. Богдельников И.В., Мужецкая Н.И., Смирнов Г.И. Современное представление об инфекционных процессах *Новости медицины и фармации*. 2014;4(488):10–3 [Bogadelnikov IV, Muzhetskaya NI, Smirnov GI. Modern understanding of infectious processes. *News of medicine and pharmacy*. 2014;4(488):10–3 (In Russ.)].
14. Богдельников И.В., Крюгер Е.А., Бобрышева А.В., Мужецкая Н.И. Возможные перспективы развития современной инфектологии. *Детские инфекции*. 2015;(14)2:69–72 [Bogadelnikov IV, Kruger EA, Bobrysheva AV, Muzhetskaya NI. Possible prospects for the development of modern infectiology. *Children infections*. 2015;(14)2:69–72 (In Russ.)].
15. Sztajer H, Szafranski SP, Tomasz J, Reck M, Nimtz M, Rohde M, Wagner-Döbler I. Cross-feeding and interkingdom communication in dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *The ISME journal*. 2014;8(11):2256–71. doi: org/10.1038/ismej.2014.73
16. Кириллова В.П., Ткач Т.М., Лямин А.В., Трунин Д.А., Серазетдинова А.Р. Пленкообразующая способность грибов рода *Candida*, выделенных со слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом. *Российский стоматологический журнал*. 2015;19(5):15–8 [Kirillova VP, Tkach TM, Lyamin AV, Trunin DA, Sirazetdinova AR. Film-forming ability of *Candida* fungi isolated from the oral mucosa of patients with chronic myeloid leukemia. *Russian Journal of Dentistry*. 2015;19(5):15–8 (In Russ.)].
17. Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, Nobile CJ. Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans*

- biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):19–31. doi: 10.1038/nrmicro.2017.107
18. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis.* 2016;74(4). doi: 10.1093/femspd/ftw018
19. Cavalheiro M, Teixeira MC. *Candida* biofilms: threats, challenges, and promising strategies. *FrontMed (Lausanne).* 2018;5:28. doi: 10.3389/fmed.2018.00028
20. Чеботарь И.В., Паршиков В.В. Исследование действия антимикотических препаратов на биопленки, сформированные грибами рода *Candida*. *Акушерство и гинекология.* 2013;(5):98–102. [Chebotar IV, Parshikov VV Study of the effect of antimycotic drugs on biofilms formed by fungi of the *Candida* genus. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(5):98–102 (In Russ.).]
21. Sahal G, Bilkay IS. Distribution of clinical isolates of *Candida spp.* and antifungal susceptibility of high biofilm-forming *Candida* isolates. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018;51(5):644–50. doi: 10.1590/0037-8682-0136-2018
22. Хашукоева А.З., Сафони́на М.С., Андреасян Г.О., Мясоутова А.И., Оверко А.В. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет.* 2020;13:138–46 [Khashukoeva AZ, Afonina MS, Andrea-syan GO, Myasoutova AI, Overko AV. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Medical Council.* 2020;(13):138–46 (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146
23. Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Current opinion in microbiology.* 2019;52:84–9. doi: org/10.1016/j.mib.2019.05.008
24. Попова Н.В., Куперт А.Ф., Киборт Р.В., Платонова Т.А., Филатова Л.С. Вагинальный кандидоз у пациенток гинекологического отделения. *Acta Biomedica Scientifica.* 2005;1(39):85–7 [Popova NV, Kupert AF, Kibort RV, Platonova TA, Filatova LS. Vaginal candidiasis in gynecological patients. *Acta Biomedica Scientifica.* 2005;1(39):85–7 (In Russ.).]
25. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care. *Unit. Infect. Dis. Clin. North Am.* 2017;31(3):475–87. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.005
26. Шагдильева Е.В., Шадривова О.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Хохлова А.В., Артемьева А.С., Клишко Н.Н. Первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями *Candida albicans* и *Candida glabrata*, у пациентки с лимфогранулематозом. *Проблемы медицинской микологии.* 2019;(2):15–21 [Shagdileeva EV, Shadrivova OV, Chudinovskikh YuA, Motalkina MS, Zyuzgin IS, Bogomolova TS, Vybornova IV, Khokhlova AV, Artemyeva AS, Klimko NN. The first case of acute disseminated candidiasis caused by two pathogens *Candida albicans* and *Candida glabrata* in a patient with lymphogranulomatosis. *Problems in medical mycology.* 2019;(2):15–21 (In Russ.).]
27. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017 [Klimko NN. Mycoses: diagnosis and treatment. A Guide for Physicians. 3rd ed. reprint. and add. Moscow: Farmtek, 2017 (In Russ.).]
28. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Трушников Д.Ю. Механизмы адаптации грибов рода *Candida* (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии.* 2022;(3):5–6 [Enoktaeva OV, Nikolenko MV, Trushnikov DYU. Adaptation mechanisms of *Candida* fungi (literature review). *Problems in medical mycology.* 2022;(3):5–6 (In Russ.).]
29. Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П. Региональные особенности распространения *Candida auris*. *Клиническая микробиология и антимикробной химиотерапии.* 2021;23(2):117–25 [Barantsevich NE, Levanova VV, Barantsevich EP. Regional features of the spread of *Candida auris*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;23(2):117–25 (In Russ.).]
30. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии.* 2020;19(1):20–5 [Ivanov AA, Kulichenko TV. *Candida auris*: problems of diagnosis and treatment. *Current Pediatrics.* 2020;19(1):20–5 (In Russ.).] doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081
31. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Гейде И.В. Образование биопленок фекальными штаммами энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2009;(4):44–6 [Valyshev AV, Valysheva IV, Geide IV. Formation of biofilms by fecal strains of Enterobacteria and yeast fungi of the *Candida* genus. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2009;(4):44–6 (In Russ.).]
32. Сергеев А.Ю. Иммунитет при кандидозе. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 1999;(1):81–6 [Sergeev AYU. Immunity in candidiasis. *Immunopathology, allergology, infectology.* 1999;(1):81–6 (In Russ.).]
33. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология, 1998 [Pokrovsky VI, Pozdeev OK. Medical Microbiology; 1998 (In Russ.).]
34. Александрова Н.А., Заславская М.И., Ипатова А.О., Махрова Т.В., Игнатова Н.И. Анализ биопленкообразования *Candida albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. krusei*. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;(3):48–50 [Alexandrova NA, Zaslavskaya MI, Ipatova AO, Makhrova TV, Ignatova NI. Analysis of biofilm formation of *Candida albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. krusei*. *Problems in medical mycology.* 2022;(3):48–50 (In Russ.).]
35. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3139–42. doi: 10.1128/JCM.00319-11
36. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar Candida medium supplemented with Pal's medium. *Revista Ibero americana de Micologia.* 2017;34(2):109–11. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.004
37. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giaratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care.* 2018;6(69). doi: 10.1186/s40560-018-0342-4
38. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D, Fisher MC. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5(35). doi: 10.1186/s13756-016-0132-5
39. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Livintseva AP. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol.* 2017;55(10):2996–3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17
40. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, Kemble SK, Pacilli M, Black SR, Landon E, Ridgway J, Palmore TN, Zelzany A, Adams EH, Quinn M, Chaturvedi S, Greenko J, Fernandez R, Southwick K, Furuya EY, Calfee DP, Hamula C, Patel G, Barrett P, Lafaro P, Berkow EL, Moulton-Meissner H, Noble-Wang J, Fagan RP, Jackson BR, Lockhart SR, Litvintseva AP, Chiller TM. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(44):1234–7. doi: 10.15585/mmwr.mm6544e1
41. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* 2009;53(1):41–4. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083
42. Морозов А.М., Морозова А.Д., Беляк М.А., Замана Ю.А., Жуков С.В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской

- помощи. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. Тула, 2022; 16(4):107–16 [Morozov AM, Morozova AD, Belyak MA, Zamana YuA, Zhukov SV. Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the problem (literature review). *Journal of New Medical Technologies*, electronic edition. Tula, 2022;16(4):107–16 (In Russ.)].
43. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Colombo AL, Calvo B, Cuomo CA, Desjardins CA, Berkow EL, Castanheira M, Magobo RE, Jabeen K, Asghar RJ, Meis JF, Jackson B, Chiller T, Litvintseva AP. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):134–40. doi: 10.1093/cid/ciw691
44. Пастухов Д.М. Особенности влияния *Candida spp.* на бактерии полости рта. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;(1):8–9 [Pastukhov DM. Features of the influence of *Candida spp.* on oral bacteria. *International Student Scientific Bulletin*. 2018;(1): 8–9 (In Russ.)].
45. Tulasidas S, Rao P, Bhat S, Manipura R. A study on biofilm production and antifungal drug resistance among *Candida* species from vulvovaginal and bloodstream infections. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2443–8.
46. Барышникова Н.В., Николенко М.В. Суточная пролиферативная активность *Candida albicans*. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;22(3):48 [Baryshnikova NV, Nikolenko MV. Daily proliferative activity of *Candida albicans*. *Problems in medical mycology*. 2020;22(3):48 (In Russ.)].
47. Богдельников И.В., Мужецкая Н.И., Крюгер Е.А. Дифференциальная диагностика циклического и нециклического инфекционных процессов. *Новости медицины и фармации*. 2012;4(402):16–9 [Bogadelnikov IV, Muzhetskaya NI, Kruger EA. Differential diagnosis of cyclic and non-cyclic infectious processes. *News of medicine and pharmacy*. 2012;4(402):16–9 (In Russ.)].
48. Crawford A, Wilson D. Essential metals at the host–pathogen interface: nutritional immunity and micronutrient assimilation by human fungal pathogens. *FEMS yeast research*. 2015;15(7). doi: org/10.1093/femsyr/fov071
49. Бурова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом. *РМЖ*. 2003;17:969 [Burova SA. Systemic and localized candidiasis in diabetic patients. *RMJ*. 2003;17:969 (In Russ.)].
50. Hall RA, Noverr MC. Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis. *Current opinion in microbiology*. 2017;40:58–64. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.020