

# ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СООБЩЕСТВА ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* В КИШЕЧНОМ БИОТОПЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ



А.А. Холодов, Ю.В. Захарова, Л.Ю. Отдушкина, Е.О. Брюхачева, Т.В. Пьянзова

Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Грибы являются оппортунистическими микроорганизмами, колонизирующими все биотопы организма человека, в том числе кишечный. При возникновении неблагоприятных факторов (ВИЧ-инфекция, другие иммунодефициты, антибактериальная терапия) данные микроорганизмы начинают активное размножение, что приводит к необходимости назначения антимикотиков. Частое их применение в клинической практике индуцирует развитие лекарственной резистентности грибов к противогрибковым препаратам, что может влиять на эффективность лечения микозов. Цель исследования — оценить структуру и спектр лекарственной устойчивости грибов рода *Candida* в кишечном биотопе пациентов с туберкулезом органов дыхания и выявить факторы риска развития тотальной лекарственной устойчивости грибов к антимикотическим лекарственным средствам. **Материалы и методы.** В исследование включен 21 пациент с туберкулезом органов дыхания. В ходе исследования оценена структура видового разнообразия выделенных из фекалий грибов рода *Candida*, а также определен спектр их лекарственной резистентности к антимикотическим препаратам. Пациенты ( $n = 21$ ) разделены на 2 группы: с тотальной резистентностью к антимикотикам ( $n = 10$ ) и без нее ( $n = 11$ ), после чего определены основные факторы риска ее развития. **Результаты.** Представители грибов рода *Candida* были выделены у всех включенных в исследование пациентов, при этом чистые культуры характеризовались высоким уровнем резистентности к антимикотикам. Устойчивость к трем препаратам отмечалась у 1 культуры (4,8%), к четырем — у 10 культур (47,6%), ко всем определяемым препаратам — также у 10 культур (47,6%). При статистической обработке получены данные о влиянии на формирование тотальной резистентности к антимикотикам сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, наличия клинически значимого диспептического синдрома, антимикотической терапии в анамнезе, ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом, установленным по снижению уровня  $CD4^+$  лимфоцитов в крови. **Выводы.** Выделенные от больных туберкулезом грибы рода *Candida* характеризовались высоким уровнем резистентности к антимикотикам. Тотальная резистентность при этом наблюдалась у 47,6% пациентов. Помимо того, основными грибами, колонизирующими кишечник больных туберкулезом являлись грибы вида *Candida albicans*. К факторам риска развития тотальной резистентности грибов к антимикотикам относились хронические энтероколиты, диспептический синдром, количество  $CD4^+$  лимфоцитов менее 350 кл./мкл, антимикотическая терапия в анамнезе.

**Ключевые слова:** туберкулез, микробиоценоз кишечника, микозы, ВИЧ-инфекция, коинфекция ТБ/ВИЧ, лекарственная резистентность, грибы рода *Candida*.

## Адрес для переписки:

Холодов Артем Андреевич  
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А,  
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский  
университет.  
Тел.: 8 (3842) 54-56-51.  
E-mail: artyomkass96@gmail.com

## Contacts:

Artyom A. Kholodov  
650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilov str., 22A,  
Kemerovo State Medical University.  
Phone: +7 (3842) 54-56-51.  
E-mail: artyomkass96@gmail.com

## Для цитирования:

Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Брюхачева Е.О.,  
Пьянзова Т.В. Особенности структуры сообщества грибов рода *Candida*  
в кишечном биотопе больных туберкулезом // Инфекция и иммунитет.  
2022. Т. 12, № 6. С. 1169–1174. doi: 10.15789/2220-7619-FOT-1974

## Citation:

Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Bryukhacheva E.O.,  
Pyanzova T.V. Features of the *Candida* genus community pattern  
in the intestinal biotope of patients with tuberculosis // Russian Journal  
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 6,  
pp. 1169–1174. doi: 10.15789/2220-7619-FOT-1974

## FEATURES OF THE *CANDIDA* GENUS COMMUNITY PATTERN IN THE INTESTINAL BIOTOPE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Bryukhacheva E.O., Pyanzova T.V.

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** Fungi are opportunistic microorganisms that colonize all biotopes of the human body, including intestinal. In case of emerging adverse environmental factors (HIV infection, other immunodeficiencies, antibiotic therapy), these microbial representatives begin active reproduction, which might require prescribing antimycotics. Frequent use of the latter in clinical practice induces the development of drug resistance to antifungal drugs, which may impact on effectiveness of both the treatment of fungal infections and other diseases. The purpose of the study was to assess the pattern and spectrum of drug resistance of *Candida* genus in the intestinal biotope of patients with respiratory tuberculosis and identify risk factors for developing total fungal drug resistance to antimycotic drugs. *Material and methods.* There were enrolled 21 patients with respiratory tuberculosis. Pattern of the fungal species diversity for the *Candida* genus isolated from faeces was evaluated, and the spectrum of relevant drug resistance to antimycotic drugs was determined. Patients (n = 21) were divided into 2 groups: with (n = 10) and without (n = 11) total resistance to antimycotics, after which the main risk factors for its development were identified. *Results.* Members of the *Candida* genus were isolated from all patients examined, wherein pure cell cultures were characterized by high level of antimycotics resistance. Resistance to three drugs was noted in 1 culture (4.8%), to four — in 10 cultures (47.6%), also found in 10 cultures to the entire drug panel (47.6%). During statistical processing, the data were obtained on affecting formation of total resistance to antimycotics of concomitant pathology of the gastrointestinal tract, the presence of a clinically significant dyspeptic syndrome, a history of antimycotic therapy, HIV infection with severe immunodeficiency, and some decrease in the peripheral blood CD4<sup>+</sup> lymphocyte count. *Conclusion.* Fungi of the *Candida* genus isolated from tuberculosis patients were characterized by high level of resistance to antimycotics. Total resistance was observed in 47.6% of patients. In addition, the major fungi colonizing the intestines of tuberculosis patients were found to be *Candida albicans* species. The risk factors for the development of total antifungal resistance included: chronic enterocolitis, dyspeptic syndrome, peripheral blood CD4<sup>+</sup> lymphocyte count lower than 350 cells/ $\mu$ l, and history of antimycotic therapy.

**Key words:** tuberculosis, intestinal microbiocenosis, mycoses, HIV infection, TB/HIV co-infection, drug resistance, *Candida* spp.

## Введение

Грибы присутствуют в различных биотопах организма человека. Количественное увеличение их представительства в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обуславливает клинические проявления, например диспептический синдром [11]. Количество грибов, являющихся оппортунистическими микроорганизмами, не должно превышать диагностических титров, в том числе и в кишечном биотопе [10]. Однако возможность их активного размножения определяется рядом факторов. Во-первых, развитие микозов сопровождается заболеваниями, приводящие к иммунодефициту, что наиболее актуально для ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 8, 9, 15]. Одним из индикаторов размножения грибов является развитие микоза полости рта, при котором на фоне антимикотической терапии активно используют местные антисептики [3]. Во-вторых, ввиду использования во фтизиатрической практике большого количества противотуберкулезных препаратов (ПТП), нарушается равновесие между облигатной и условно-патогенной микрофлорой ЖКТ, что ведет к увеличению количества факультативных ее представителей, в том числе грибов [5, 13]. В основе эффективного лечения кандидозов в клинической практике активно используются антимикотические препараты [4]. С каждым их назначением

повышается и риск формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) грибов к ним [7, 12, 14]. В литературе недостаточно данных об особенностях ЛУ грибов к антимикотикам во фтизиатрической практике. Этот вопрос особенно актуален в условиях роста распространенности коинфекции ТБ/ВИЧ и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза [2, 6], что создает необходимость проведения исследований в данной области.

Целью настоящего исследования явилась оценка структуры и спектра лекарственной устойчивости грибов рода *Candida* в кишечном биотопе пациентов с туберкулезом и установление факторов риска развития тотальной ЛУ грибов к антимикотикам.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И.Ф. Копыловой в 2021 г. В исследование был включен 21 пациент с туберкулезом органов дыхания и МЛУ возбудителя, получающий противотуберкулезную терапию в условиях круглосуточного стационара. Критериями включения служили: наличие туберкулеза органов дыхания с МЛУ возбудителя, лечение по IV режиму химиотерапии с приемом на момент исследования не менее 30-ти доз ПТП.

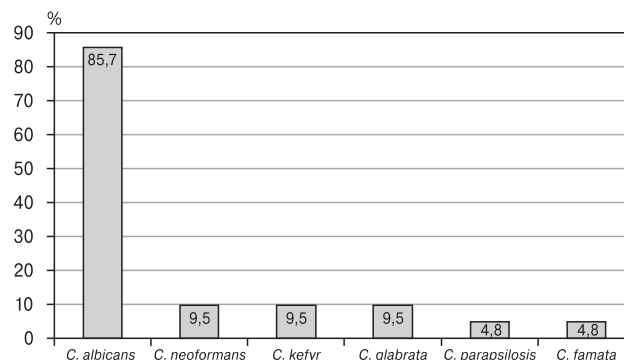
Критериями исключения являлись: выраженный иммунодефицит у ВИЧ-инфицированных (количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 кл./мкл). В качестве источников информации использовали медицинские карты стационарного больного (форма 003/у), данные микробиологического исследования кала пациентов. В процессе исследования оценена структура микозов в кишечном биотопе пациентов и спектр ЛУ грибов рода *Candida*. В дальнейшем пациенты разделены на 2 группы: в I группу (n = 10) вошли пациенты с тотальной ЛУ грибов к антимикотикам, во II группу (n = 11) — пациенты без нее.

В исследовании использовали количественный бактериологический метод. Материал забирали в стерильный контейнер и транспортировали в лабораторию в течение 2 ч после сбора. Затем готовили разведения материала от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-9</sup> и определяли его рН, после чего производили посев на селективные питательные среды. Для выделения грибов использовали среду Сабуро. Выделенные культуры идентифицировали по особенностям биохимических, а также комплекса морфологических, культуральных и тинкториальных свойств. Результаты выражали в lg КОЕ/г с пересчетом на грамм материала. Спектр ЛУ оценивали при помощи стандартного диско-диффузионного метода.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн.% [95%ДИ]). Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного интервала (Ме [25; 75]). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна–Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении p менее 0,05. Учитывая объем представленной выборки использовали поправку Йейтса.

## Результаты

В ходе микробиологического исследования грибы рода *Candida* выявлены у всех (100%) пациентов, включенных в исследование. В структуре выделенных представителей преобладала *C. albicans*, реже наблюдали *C. neoformans*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, единичными случаями представлены *C. parapsilosis* и *C. famata*. Необходимо отметить, что в 9 случаях (42,9%) от одного пациента получено 2 и более вида грибов, а среднее количество представителей *Candida* spp. находилось в пределах 4 [3; 4,75] lg КОЕ/г. Структура микозов представлена на рис. 1.



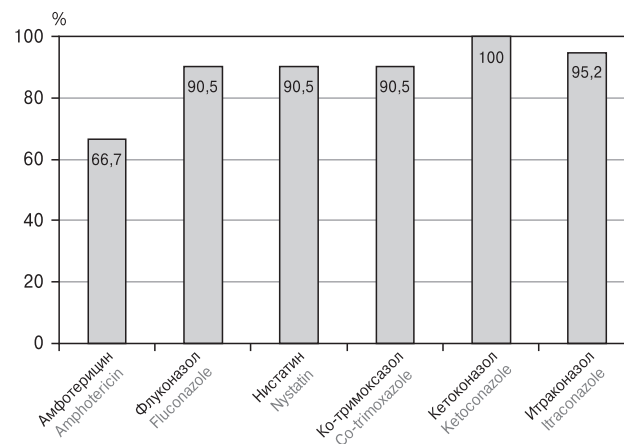
**Рисунок 1. Характеристика структуры выделенных грибов рода *Candida* в кишечном биотопе исследуемых пациентов**

Figure 1. Characteristics of the pattern of isolated *Candida* genus in the intestinal biotope of the patients studied

Выделенные грибы характеризовались высокой резистентностью к антимикотическим препаратам *in vitro*. Устойчивость к трем антимикотикам отмечалась у 1 культуры (4,8%), к четырем — у 10 культур (47,6%), ко всем определяемым препаратам — также у 10 культур (47,6%). Чаще всего выявляли резистентность культур к кетоконазолу и итраконазолу, реже — к ко-тримоксазолу, нистатину, флуконазолу и амфотерицину. Данные по частоте выявления ЛУ представлены на рис. 2.

Важно отметить, что при данной картине лекарственной резистентности грибов рода *Candida* у 8 пациентов (38,1%) был замечен клинический эффект при лечении микоза полости рта.

Наибольшую практическую значимость имеет тотальная резистентность грибов к антимикотикам у пациентов, частота встречаемости которой в данном исследовании достигала



**Рисунок 2. Частота выявления ЛУ грибов рода *Candida* к различным противогрибковым препаратам**

Figure 2. The frequency of detected varying antifungal DR for the *Candida* genus

47,6%. В этой связи являлось необходимым выявить факторы риска ее развития у больных туберкулезом в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

В I группе наблюдали 7 мужчин (70%) и 3 женщин (30%), во II группе — 8 (72,7%) и 3 (27,3%) человек соответственно ( $p = 0,81$ ). Средний возраст пациентов I группы составил 45 [34; 50] лет, во II группе — 47 [40; 54] лет ( $p = 0,56$ ). По структуре клинических форм туберкулеза статистически значимых различий не получено, в процессе их изучения выявлено преобладание диссеминированной (в I группе 40%, во II группе — 36,4%) и инфильтративной (в I группе 50%, во II — 45,5%) клинической формы. Также статистически значимых различий не обнаружено при оценке приема ПТП, входящих в схемы лечения. В среднем пациен-

ты I группы на момент исследования приняли 34 [25; 48] доз ПТП, пациенты II группы — 40 [30; 61,25] доз ( $p = 0,25$ ). При детальной характеристике сопутствующей патологии, связанной с ЖКТ, найдены статистически значимые различия в отношении хронических энтероколитов, которые представлены у 20% пациентов I группы и ни у одного пациента II группы ( $\chi^2 = 2,1$ ;  $p = 0,01$ ), однако влияние остальных нозологий на формирование ЛУ к антимикотикам не подтвердилось (табл. 1).

В I группе наблюдали 6 пациентов (60%) с синдромом зависимости от психоактивных веществ, во II группе их было 4 (36,4%) ( $p = 0,27$ ). Синдромом зависимости от алкоголя страдали 4 человека (40%) I группы и 4 человека (36,4%) II группы ( $p = 0,90$ ). Низкий социальный статус отмечен у 8 человек (80%) I и у 3 че-

**Таблица 1. Влияние сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта на формирование тотальной ЛУ грибов к антимикотикам**

Table 1. An impact of the gastrointestinal tract concomitant pathology on formation of total antifungal DR

Хронические заболевания ЖКТ Chronic diseases of the gastrointestinal tract	Пациенты с тотальной ЛУ к антимикотикам Patients with total DR to antimycotics		Пациенты без тотальной ЛУ к антимикотикам Patients without total DR to antimycotics		Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Энтероколит Enterocolitis	2	20	0	0	0,01
Гастродуоденит Gastroduodenitis	3	30	4	36,4	0,12
Панкреатит Pancreatitis	1	10	1	9,1	0,56
Гепатит (в т.ч. вирусный) Hepatitis (including viral hepatitis)	5	50	5	45,5	0,86
Холецистит Cholecystitis	5	50	5	45,5	0,86

**Таблица 2. Характеристика факторов риска развития ЛУ к антимикотикам среди пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ**

Table 2. Characteristics of risk factors for developing DR to antimycotics among patients with TB/HIV co-infection

Фактор Factor	Пациенты с тотальной ЛУ к антимикотикам Patients with total LU to antimycotics		Пациенты без тотальной ЛУ к антимикотикам Patients without total LU to antimycotics		Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Наличие ВИЧ-инфекции у пациента Comorbid HIV infection	7	70	7	63,6	0,75
Количество CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов менее 350 клеток в 1 мкл CD4 <sup>+</sup> lymphocyte count lower than 350 cells/ $\mu$ l	4	40	2	18,2	0,02
Длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции более 5-ти лет Duration HIV infection more than 5 years	4	40	4	36,4	0,90
Низкая приверженность к АРТ Low adherence to ART	3	30	3	27,3	0,88

ловек (27,3%) II группы ( $\chi^2 = 5,8$ ;  $p = 0,01$ ; ОШ = 10; 95% ДИ [1,4–82,0]).

Диспептический синдром развивался у 7 человек (70%) I группы и у 2 человек (18,2%) II группы ( $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,01$ ; ОШ = 10; 95% ДИ [1,3–81,1]). Антимикотическую терапию ранее принимали 5 человек (50%) I группы и 1 человек (9,1%) II группы ( $\chi^2 = 7,2$ ;  $p = 0,008$ ; ОШ = 10; 95% ДИ [0,9–110,3]). Более одного представителя *Candida* spp. выделено от 5 человек (50%) I группы и 4 человек (36,7) II группы ( $p = 0,28$ ).

Оценка возможного влияния наличия ВИЧ-инфекции на формирование тотальной устойчивости грибов к антимикотикам не привела к статистически значимым результатам ( $p = 0,75$ ). Однако при детальном изучении клинико-anamnestических данных пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ установлена высокая частота встречаемости тотальной резистентности *Candida* spp. к антимикотикам у лиц с выраженным иммунодефицитом — 40 против 18,2% пациентов ( $\chi^2 = 1,54$ ;  $p = 0,02$ ; ОШ = 2,5; 95% ДИ [1,1–9,4]). При этом влияние на нее других факторов (приверженность к АРТ, длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции) не доказано ( $p = 0,88$  и  $p = 0,90$  соответственно). Данные представлены в табл. 2.

## Обсуждение

Таким образом, грибы рода *Candida* в кишечном биотопе выделялись у всех обследованных пациентов с туберкулезом органов дыхания, при этом у 42,9% пациентов идентифицировано более двух их культур, что объясняется высокой долей среди них больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ [3]. Важно отметить, что выделенные культуры характеризовались высокой резистентностью к антимикотическим препаратам, в том числе и тотальной у 47,6% пациентов. Несмотря на представленную частоту

резистентности, у 38,1% пациентов отмечалась клиническая эффективность противогрибковой терапии на основании осмотра полости рта. Данный феномен объясним использованием у пациентов местной антисептической терапии растворами хлоргексидина [6]. Ранее научным сообществом не оценивались факторы риска развития тотальной лекарственной резистентности грибов рода *Candida* у больных туберкулезом. В ходе данного исследования показано влияние на ее формирование таких факторов, как наличие хронического энтероколита, клинически значимого диспептического синдрома, выраженного иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, антимикотической терапии в анамнезе.

## Выводы

В структуре выделенных представителей грибковой микрофлоры в 85,7% преобладала *C. albicans*.

Грибы рода *Candida* выделялись в кишечном биотопе больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, в 100% случаев и характеризовались высоким уровнем устойчивости к антимикотическим препаратам, в том числе тотальным в 47,6% случаев.

Факторами риска развития тотальной резистентности грибов к антимикотикам явились: клинически значимый диспептический синдром (ОШ = 10), количество  $CD4^+$  лимфоцитов менее 350 кл./мкл (ОШ = 2,5), наличие коморбидной патологии ЖКТ в виде хронического энтероколита ( $p = 0,01$ ), прием антимикотической терапии в анамнезе (ОШ = 10).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

## Список литературы/References

1. Байжанов А.К., Нишонова Н.Х. Орофарингальный кандидоз у больных СПИД // Современные вопросы науки и практики. 2021. С. 125–127. [Baizhanov A.K., Nishonova N.Kh. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Sovremennye voprosy nauki i praktiki = Modern Issues of Science and Practice*, 2021, pp. 125–127. (In Russ.)]
2. Блат С.Ф., Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56, № 1. С. 66–72. [Blat S.F., Khavkin A.I. Intestinal microbiocenosis and immunity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2011, vol. 56, no. 1, pp. 66–72. (In Russ.)]
3. Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зимина В.Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 25–31. [Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Lethal outcomes in patients with HIV infection in a large TB facility in the Kemerovo Region. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 25–31. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-25-31
4. Воропаев А.Д., Екатеринбург Д.А., Несвижский Ю.В., Зверев В.В., Афанасьев С.С., Волчкова Е.В., Афанасьев М.С., Буданова Е.В., Бошняк Р.Е., Лиханская Е.И., Урбан Ю.Н., Сулейманова М.Э., Воропаева В.А., Филина Ю.С. Структура сообщества грибов рода *Candida* в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 737–744. [Voropaev A.D., Yekaterinchev D.A., Nesvizhsky Yu.V., Zverev V.V., Afanasiev S.S., Volchkova E.V., Afanasiev M.S., Budanova E.V., Boshjan R.E., Likhanskaya E.I., Urban Y.N., Suleymanova M.E., Voropaeva V.A., Filina Yu.S. The structure of the oropharyngeal genus *Candida* fungi community in HIV-infected patients. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 737–744. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-TSO-1450

5. Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 8. С. 84–92. [Klyasova G.A., Mal'chikova A.O., Tandilova K.S., Blokhina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with tumors of the blood system. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2019, vol. 91, no. 8, pp. 84–92. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385
6. Комиссарова О.Г., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю. Состояние кишечной микрофлоры при туберкулезе // Вестник ЦНИИТ. 2021. № 3 (16). С. 19–29. [Komissarova O.G., Shorokhova V.A., Abdullaev R.Yu. State of the intestinal microflora in tuberculosis. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza = CTRI Bulletin*, 2021, no. 3, pp. 19–29. (In Russ.)]
7. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Пьянзова Т.В., Байбородова Т.И. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 7. С. 25–29. [Kopylova I.F., Kobleva G.V., Pyanzova T.V., Baiborodova T.I. Lethal outcomes in patients with tuberculosis over 17 years in the Kemerovo region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 25–29. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-25-29
8. Муслимова С.З. Сравнительная эффективность применения залаина в терапии острого урогенитального кандидоза // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 3. С. 69–71. [Muslimova S.Z. Comparative efficacy of zalain in the treatment of acute urogenital candidiasis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies*, 2007, vol. 14, no. 3, pp. 69–71. (In Russ.)]
9. Попова Д.М., Вознесенский С.Л., Петрова Е.В., Соболева З.А. Особенности микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. Т. 11, № 1. С. 77–83. [Popova D.M., Voznesenskii S.L., Petrova E.V., Soboleva Z.A. Features of microbiocenosis of the gastrointestinal tract in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 77–83. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2021.11.1.77-83
10. Пузырева Л.В., Королев Л.Б., Мордык А.В., Руденко С.А., Антропова В.В., Ситникова С.В. Микоз ногтей и кожи у ВИЧ-инфицированных пациентов // Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 1. С. 85–89. [Puzyreva L.V., Korolev L.B., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Antropova V.V., Sitnikova S.V. Mycosis of nails and skin in HIV-infected patients. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 85–89. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2020-1-85-89
11. Тарасова А.Д., Шаяхметова Д.В. Кандидоз желудочно-кишечного тракта // Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 302–306. [Tarasova A.D., Shayakhmetova D.V. Candidiasis of the gastrointestinal tract. *Uspekhi meditsinskoi mikologii = Advances in Medical Mycology*, 2019, vol. 20, pp. 302–306. (In Russ.)]
12. Lee Y., Puumala E., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem. Rev.*, 2020, vol. 121, no. 6, pp. 3390–3411. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199
13. Nikolayan L.T., Beglaryan N.R., Hayrapetyan A.O. Nonspecific microflora in patients associated with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Resp. J.*, 2015, 46: PA2692. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2692
14. Srivastava V., Singla R.K., Dubey A.K. Emerging virulence, drug resistance and future anti-fungal drugs for *Candida* pathogens. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 759–778. doi: 10.2174/1568026618666180528121707
15. Zeng B.S., Zeng B.Y., Hung C.M., Chen T.Y., Wu Y.C., Tu Y.K., Lin P.Y., Su K.P., Stubbs B., Sun C.K., Cheng Y.S., Li D.J., Liang C.S., Hsu C.W., Chen Y.W., Tseng P.T., Chen C.H. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2021, vol. 19, no. 11, pp. 1469–1479. doi: 10.1080/14787210.2021.1922078

**Авторы:**

**Холодов А.А.**, клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Захарова Ю.В.**, д.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Отдушкина Л.Ю.**, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Брюхачева Е.О.**, ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

**Пьянзова Т.В.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Authors:**

**Kholodov A.A.**, Clinical Resident, Department of Phthiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

**Zakharova Yu.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

**Otdushkina L.Yu.**, Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

**Bryukhacheva E.O.**, Assistant Professor, Department of Phthiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

**Pyanzova T.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Phthiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation.