

# ЧАСТОТА КОЛОНИЗАЦИИ РОТОГЛОТКИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЗОЛАМ ГРИБОВ *CANDIDA* spp., ВЫДЕЛЕННЫХ У РЕАНИМАЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19



С.А. Лисовская<sup>1,2,3</sup>, Г.Ш. Исаева<sup>1,2</sup>, И.В. Николаева<sup>2</sup>, С.Е. Гусева<sup>4</sup>, Л.Р. Гайнатуллина<sup>4</sup>,  
Н.С. Чумарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

<sup>4</sup> ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань, Россия

**Резюме.** Пациенты с COVID-19 восприимчивы к развитию кандидоза ротоглотки и инвазивного кандидоза. Инвазивные грибковые инфекции могут осложнять клиническое течение COVID-19 и связаны со значительным ростом смертности. Важным условием успешного лечения кандидоза является определение чувствительности клинических изолятов грибов к антимикотикам. Проведено микробиологическое исследование мазков из ротоглотки у 54 пациентов в возрасте от 33 до 94 лет (средний возраст — 67,4 лет) с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии на высоте клинических проявлений. Большинство пациентов (95%) имели коморбидную патологию: гипертоническая болезнь (68,5%), сахарный диабет (24%), ИБС (22,2%), хроническая сердечная недостаточность (38,9%), ожирение (23,8%), нарушение ритма сердца (20,4%), хроническая ишемия головного мозга (56,1%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (5,5%), хроническая болезнь почек (20,4%), цирроз печени (5,5%), ВИЧ-инфекция (5,5%). Сравнительный анализ микробного биоценоза слизистой ротоглотки показал отличия в частоте встречаемости условно-патогенных видов микроорганизмов, а также в количестве участников микробных ассоциаций. Поливидовые грибково-бактериальные ассоциации встречались чаще и доминировали над поливидовыми бактериальными ассоциациями. По результатам проведенного исследования установлена высокая частота колонизации ротоглотки пациентов с тяжелой формой COVID-19 штаммами грибов рода *Candida*. Подавляющее большинство штаммов грибов рода *Candida* (85,2%) оказались резистентными к антимикотикам группы азолов. Среди кандид доминировали *C. albicans* — выделена у 37 (68,5%) пациентов, *C. parapsilosis* — у 6 (11,1%), *C. tropicalis* — у 3 (5,5%), *C. krusei* — у 2 (3,7%), *C. kefyr* — у 1 (1,9%), *C. glabrata* — у 1 (1,9%) пациента. У 11 (20,4%) пациентов выделены ассоциации *C. albicans* и других видов *Candida*. Концентрация грибов в материале была этиологически значимой ( $> 10^4$ – $10^5$  КОЕ/тамп.) у 80% пациентов. Преобладающее боль-

#### Адрес для переписки:

Лисовская Светлана Анатольевна  
420015, Россия, г. Казань, ул. Большая Красная, 67,  
ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии  
Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 917 299-28-92.  
E-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

#### Contacts:

Svetlana A. Lisovskaya  
420015, Russian Federation, Kazan, Bolshaya Krasnaya str., 67,  
Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology.  
Тел.: +7 917 299-28-92.  
E-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

#### Для цитирования:

Лисовская С.А., Исаева Г.Ш., Николаева И.В., Гусева С.Е.,  
Гайнатуллина Л.Р., Чумарев Н.С. Частота колонизации ротоглотки  
и резистентность к азолам грибов *Candida* spp., выделенных  
у реанимационных пациентов с COVID-19 // Инфекция и иммунитет.  
2023. Т. 13, № 2. С. 347–354. doi: 10.15789/2220-7619-CAA-2059

#### Citation:

Lisovskaya S.A., Isaeva G.Sh., Nikolaeva I.V., Guseva S.E., Gainatullina L.R.,  
Chumarev N.S. Colonization and azole resistance of oropharyngeal *Candida*  
fungi in intensive care patients with COVID-19 // Russian Journal of Infection  
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 347–354.  
doi: 10.15789/2220-7619-CAA-2059

Работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030)  
и при поддержке гранта РФФИ (проект № 20-64-47014).

This work was carried out within the framework of the Strategic Academic Leadership Program of Kazan Federal University (Priority 2030)  
and supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project No. 20-64-47014).

шинство штаммов (более 70%) были резистентны к флуконазолу и вориконазолу, что следует учитывать при назначении терапии кандидоза у больных COVID-19. МИК для флуконазола к штаммам *C. albicans* составила для 4 изолятов > 1024 мкг/мл, для 7 изолятов 512 мкг/мл и для 15 — 128 мкг/мл. Максимальное значение МИК вориконазола в отношении *C. albicans* составило 256 мкг/мл.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, грибы, *Candida*, резистентность, антимикотики.

## COLONIZATION AND AZOLE RESISTANCE OF OROPHARYNGEAL CANDIDA FUNGI IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH COVID-19

Lisovskaya S.A.<sup>a,b,c</sup>, Isaeva G.Sh.<sup>a,b</sup>, Nikolaeva I.V.<sup>b</sup>, Guseva S.E.<sup>d</sup>, Gainatullina L.R.<sup>d</sup>, Chumarev N.S.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation

<sup>b</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>c</sup> Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>d</sup> Republican Clinical Infectious Diseases Hospital (RCIDH), Kazan, Russian Federation

**Abstract.** Patients with COVID-19 are susceptible to developing oropharyngeal candidiasis and invasive candidiasis. Invasive fungal infections can complicate the clinical course of COVID-19 and are associated with a substantially increased mortality. An important reason for the successful treatment of candidiasis is to determine the sensitivity of clinical fungal isolates to antimycotics. A microbiological study of oropharyngeal swabs was performed in 54 patients aged 33 to 94 years (mean age 67.4 years) with severe and extremely severe COVID-19, who were treated in the intensive care unit at the height of clinical manifestations. Most patients (95%) had comorbidities: hypertension (68.5%), diabetes mellitus (24%), coronary artery disease (22.2%), chronic heart failure (38.9%), obesity (23.8%), cardiac arrhythmias (20.4%), chronic cerebral ischemia (56.1%), varicose veins of the lower extremities (5.5%), chronic kidney disease (20.4%), liver cirrhosis (5.5%), HIV infection (5.5%). A comparative analysis of oropharyngeal microbial biocenosis showed differences in the frequency of occurrence of opportunistic microbial species, as well as in the number of members in microbial associations. Polyspecific fungal-bacterial associations were more common and dominated polyspecific bacterial associations. According to the results, a high frequency of oropharyngeal colonization in patients with severe COVID-19 by strains of fungi of the genus *Candida* was established. The vast majority of strains of fungi of the genus *Candida* (85.2%) were resistant to antimycotics of the azole group. A high frequency (85.2%) of oropharyngeal colonization in resuscitation patients with azole-resistant strains of fungi of the genus *Candida* was revealed. *C. albicans* dominated among *Candida*. *C. albicans* was isolated in 37 (68.5%) patients, *C. parapsilosis* — in 6 (11.1%), *C. tropicalis* — in 3 (5.5%), *C. krusei* — in 2 (3.7%), *C. kefyr* — in 1 (1.9%), *C. glabrata* — in 1 (1.9%) patient. In 11 (20.4%) patients, associations of *C. albicans* and other *Candida* species were identified. The level of fungi in the material was etiologically significant ( $> 10^4$ – $10^5$  CFU/tamp.) in 80% of patients. The vast majority of strains (more than 70%) were resistant to fluconazole and voriconazole, which should be taken into account when prescribing candidiasis therapy in patients with COVID-19. The MIC for fluconazole against *C. albicans* strains was > 1024 µg/ml for 4 isolates, 512 µg/ml for 7 isolates, and 128 µg/ml for 15 isolates. The maximum MIC values for voriconazole against *C. albicans* was 256 µg/ml.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, fungi, *Candida*, resistance, antimycotics.

## Введение

Коронавирус SARS-CoV-2 — причина текущей пандемии респираторной инфекции с частым развитием вирусной пневмонии и полиорганнонарушений. Поданным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире за время пандемии зарегистрировано более 574 млн заражений COVID-19, в том числе более 14 млн смертей. Высокая смертность от COVID-19 связана не только с обширным вирусным повреждением легких, но и присоединением вторичных бактериальных или грибковых инфекций [17]. На сегодняшний день недостаточно информации об оппортунистических грибковых инфекциях, развивающихся у пациентов с COVID-19, и связанным с ними осложнениями [8, 19, 20]. Для пациентов с COVID-19 акту-

альными являются аспергиллез, инвазивный кандидоз и мукормикоз [12]. Инвазивные грибковые инфекции могут осложнять клиническое течение COVID-19 и связаны со значительным ростом смертности, особенно у тяжелобольных пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [10]. Пациенты, госпитализированные с COVID-19, подвержены риску развития внутрибольничных инфекций, включая кандидемиию [14].

Многие факторы могут быть связаны с развитием грибковых суперинфекций, включая вирусную иммуносупрессию, повреждение эпителия дыхательных путей, использование антибиотиков, стероидов, антицитокиновых препаратов, искусственную вентиляцию легких и длительное пребывание в отделениях интенсивной терапии и реанимации [10, 19].

Доказано, что колонизация дыхательных путей грибами у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, связана с большей длительностью пребывания пациента в отделении реанимации, повышенным риском развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии, и более высокой смертностью [11, 13, 15].

В настоящее время серьезной проблемой является рост устойчивости клинических штаммов грибов к антимикотикам, что может быть причиной неэффективности проводимой эмпирической терапии микозов, особенно во внутрибольничных условиях. Согласно данным литературы, механизм формирования резистентности грибов рода *Candida* к азолам может быть связан с генетическими мутациями самого микроорганизма, а также способностью *Candida* spp. к образованию биопленок. В механизме устойчивости к антимикотическим препаратам важную роль играет мутантный ген ERG11, который считают маркером резистентности *Candida* spp. и идентифицируют на практике методами ПЦР и ПЦР-РВ [2].

Целью нашей работы было изучение состава микрофлоры и определение чувствительности к антимикотикам группы азолов (флуконазол и вориконазол) грибов рода *Candida*, выделенных из ротоглотки у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

## Материалы и методы

Объектами исследования были пациенты с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19, получавшие лечение в реанимационном отделении Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани с декабря 2020 по апрель 2021 г. У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой носа и ротоглотки. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации 2011 г.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая жалобы, анамнез заболевания, данные объективного осмотра, данные иммунологического и микробиологического исследований. Обследовано 39 пациентов в возрасте от 33 до 94 лет. Средний возраст пациентов составил — 67,4 лет. Пациентов в возрасте до 60 лет было 9 (23,1%), ≥ 60 лет — 30 человек (76,9%). Среди обследованных женщин было 24 (61,5%), мужчин — 25 (38,5%). Большинство пациентов (95%) имели коморбидную патологию: гипертоническая болезнь (68,5%), сахарный диабет (24%), ИБС (22,2%), хроническая сердечная не-

достаточность (38,9%), ожирение (23,8%), нарушение ритма сердца (20,4%), хроническая ишемия головного мозга (56,1%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (5,5%), хроническая болезнь почек (20,4%), цирроз печени (5,5%), ВИЧ-инфекция (5,5%)

По результатам проведения РКТ органов грудной клетки вирусная пневмония с объемом поражения легких КТ-1 диагностирована у (5,6%), КТ-2 — (22,3%), КТ-3 — (33,4%), КТ-4 — у пациентов (30,6%), у 14,5% пациентов диагностирована вирусно-бактериальная пневмония.

В кислородной поддержке нуждались 94,7% пациентов, из них на НИВЛ находились 83,9%, на ИВЛ — 6,8%.

Антибиотики на догоспитальном этапе принимали 23,5% пациентов. В стационаре все пациенты получали антибиотики и глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон, метипред). Большинство пациентов (61,9%) получали антицитокиновые препараты (олокизумаб, левелимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб), 11,2% пациентам проводилось переливание антиковидной плазмы. Летальный исход наступил у 63,2% пациентов. Основными причинами смерти являлись: острый респираторный дистресс синдром, острая сердечно-сосудистая недостаточность, ТЭЛА и синдром полиорганной недостаточности.

Взятие материала осуществляли до назначения антимикотиков стерильными ватными тампонами со слизистой зева. Тампон помещали в транспортную среду и в течение 2 ч доставляли в микологическую лабораторию. Микологическое исследование проводили на базе «Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (КНИИЭМ). Микроскопические грибы идентифицировали общепризнанными микроскопическими, биохимическими методами. В работе использовали селективные хромогенные среды (Bio-Rad, США) и коммерческие тест-системы, основанные на исследовании аукса-нограммы, — «Auxacolor 2» (Bio-Rad, США).

Определение чувствительности штаммов *Candida* spp. к препаратам *in vitro* выполняли по протоколу CLSI M27-A3 методом определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) с помощью метода разведения в жидкой питательной среде. В исследовании использовали сухую питательную среду RPMI 1640 с 0,2% глюкозы без бикарбоната (Sigma-Aldrich, США) [7]. Субстанции антимикотиков: флуконазол и вориконазол (Hetero Drugs Limited, Индия) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Последующее разведение антимикотиков проводили в RPMI1640 в 96-луноч-

ных U-образных планшетах в концентрациях от 1000 до 0,9 мкг/мл.

Для приготовления взвесей *Candida* spp. культуры выращивали в течение 1–2 суток при 30°C и 37°C на агаре Сабуро. Затем клеточную массу снимали с поверхности агара бактериологической петлей, суспендировали в пробирке с 0,85% стерильным раствором натрия хлорида до густоты рабочих взвесей 0,5 КД по МакФарланду. Готовые взвеси разводили в 0,85% стерильном растворе натрия хлорида с дальнейшим разведением в RPMI 1640 до концентрации  $10^3$  клеток/мл. В каждую лунку вносили 0,1 мл рабочей взвеси. Для каждой культуры ставили следующие контроли: питательной среды (среда без культуры и без препарата), культуры (питательная среда с культурой без препарата) и качества исследования с использованием тест-культуры *C. albicans* ATCC 10231. Засеянные планшеты инкубировали при 37°C в течение 48 часов. Определение МИК осуществляли визуально. За МИК принимали минимальную концентрацию исследуемых соединений, обеспечивающую полное подавление видимого роста исследуемых штаммов микроорганизмов.

Согласно критериям интерпретации метода М27-А3 МИК чувствительных к флуконазолу штаммов < 8 мкг/мл, умеренно чувствительных — 16–32 мкг/мл, устойчивых > 64 мкг/мл; МИК чувствительных к вориконазолу штаммов — < 1 мкг/мл, умеренно чувствительных — 2 мкг/мл, устойчивых — > 4 мкг/мл [7].

Полученные в процессе исследования результаты различия между показателями микроорганизмов, выделенных из ротоглотки двух возрастных групп, обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows ver. 6.0. Критерием статистической достоверности получаемых данных считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

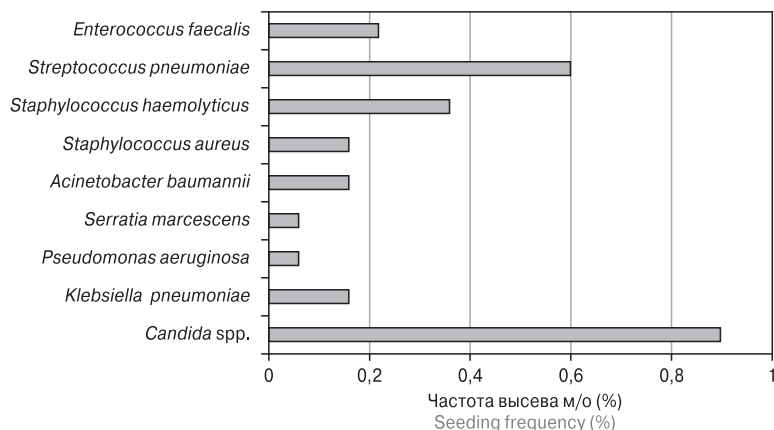
## Результаты

По результатам исследования выявлено, что микробный пейзаж ротоглотки у больных COVID-19 был представлен полимикробной флорой, состоящей из условно-патогенных бактерий и микроскопических грибов. Бактериальная микрофлора преобладала среди выделенных культур микроорганизмов у пациентов всех возрастных групп. Среди грамположительных видов доминировали *Enterococcus faecalis* (21,8%), *Streptococcus pneumoniae* (59,9%), *Staphylococcus haemolyticus* (35,9%), *Staphylococcus aureus* (15,9%), среди грамотрицательных микробов — *Acinetobacter baumannii* (15,9%), *Serratia marcescens* (5,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,9%), *Klebsiella pneumoniae* (15,9%) (рис. 1).

Грибы рода *Candida* выделены у 35 (89,7%) пациентов. Среди кандид доминировали *C. albicans*, которые обнаружены у 30 (85,7%) пациентов. *C. parapsilosis* выделена у 9 (25,7%), *C. tropicalis* — у 1 (2,8%), *C. krusei* — у 1 (2,8%), *C. kefyr* — у 1 (2,8%), *C. glabrata* — у 1 (2,8%) пациента (рис. 2) ( $p < 0,05$ ).

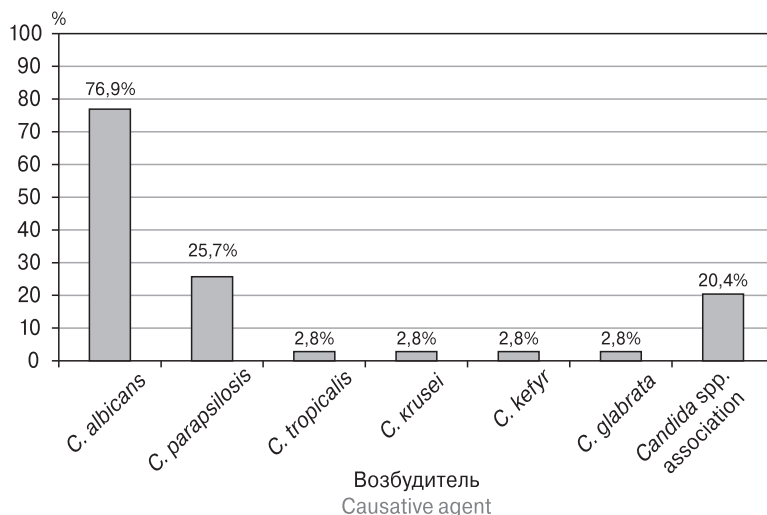
У 11 (20,4%) пациентов выделены ассоциации *C. albicans* и других видов *Candida*. Концентрация грибов в материале составила  $10^2$ – $10^5$  КОЕ/мл, однако у большинства пациентов (81%), грибы выделены из ротоглотки в этиологически значимых количествах ( $> 10^4$ – $10^5$  КОЕ/тамп.) ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ микробного биоценоза слизистой ротоглотки показал отличия в частоте встречаемости условно-патогенных видов микроорганизмов, а также в количестве участников микробных ассоциаций. Выявлены микробные ассоциации характерные для больных с тяжелой и крайне-тяжелой формой COVID-19 (рис. 3), где поливидовые грибково-бактериальные ассоциации встречались достоверно чаще и доминировали над поливи-



**Рисунок 1. Видовой состав микробного пейзажа ротоглотки у больных COVID-19**

Figure 1. Species composition of oropharyngeal microbial landscape in patients with COVID-19



**Рисунок 2. Частота выделения различных видов грибов рода *Candida* из ротоглотки у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19**

Figure 2. The frequency of oropharyngeal isolation of various types of *Candida* fungi in patients with severe and extremely severe COVID-19

довыми бактериальными ассоциациями ( $p < 0,05$ ). Причем в группе пациентов старше 60 лет ассоциации в отсутствие микроскопических грибов встречались в два раза реже (9,7%), чем в группе  $< 60$  лет (20,0%).

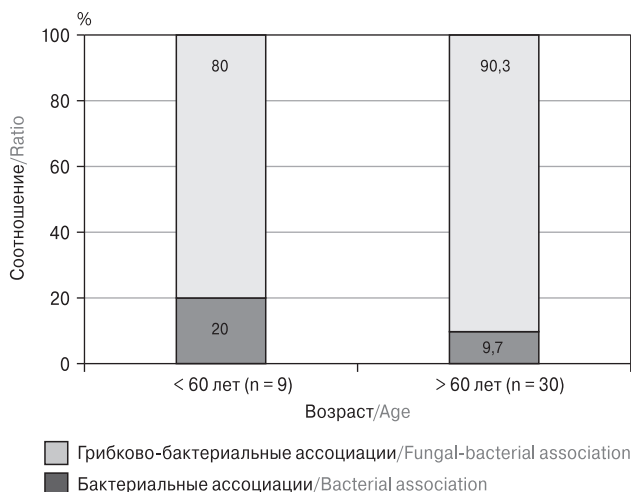
На сегодняшний день существует несколько классов антимикотиков для лечения инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Полиены, азолы, эхинокандины, аналоги нуклеозидов и аллиламины используются с различной эффективностью в зависимости от клинической формы и локализации грибковой инфекции и чувствительности клинического изолята гриба. Азоловые антимикотики (флуконазол, вориконазол) являются основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза.

По результатам оценки чувствительности клинических изолятов грибов к антимикотическим препаратам выявлено, что более 70% штаммов грибов *Candida* spp., выделенных от пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19, были резистентны к флуконазолу и вориконазолу (табл.). Выявлено, что МИК для флуконазола к штаммам *C. albicans* составила: для 3 изолятов — 1024 мкг/мл, для 7 изолятов — 512 мкг/мл и для 11 изолятов — 128 мкг/мл. Таким образом, 21 (70,0%) штамм *C. albicans* был резистентен к флуконазолу. К вориконазолу были резистентны 32 (86,6%) штамма *C. albicans*. Максимальное значение МИК вориконазола в отношении *C. albicans* составило 256 мкг/мл. Штамм *C. glabrata* ( $n = 1$ ) был чувствительным к флуконазолу и вориконазолу. Штаммы *C. kefyr* ( $n = 1$ ) и *C. krusei* ( $n = 1$ ) были устойчивы к флуконазолу и чувствительны к вориконазолу. Один штамм *C. parapsilosis* (11,1%) был чувствительным к флуконазолу

и 2 штамма *C. parapsilosis* (22,2%) — к вориконазолу. Штамм *C. tropicalis* ( $n = 1$ ) был устойчив к вориконазолу и флуконазолу.

## Обсуждение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечается рост числа микозов, что может быть связано с иммуносупрессивным действием SARS-CoV-2, широким



**Рисунок 3. Частота встречаемости бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций, выделенных от пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 в разных возрастных группах**

Figure 3. Age-related frequency of occurrence of bacterial and bacterial-fungal associations isolated from patients with severe and extremely severe COVID-19

**Таблица. Определение МИК флуконазола и вориконазола в отношении штаммов *Candida* spp.**Table. Determination of MIC of fluconazole and voriconazole in relation to *Candida* spp. strains

Вид <i>Candida</i> <i>Candida</i> species	Антимикотик Antimycotic	Количество штаммов <i>Candida</i> чувствительных к антимикотикам при различных показателях МИК The number of <i>Candida</i> strains sensitive to antimycotics at different MICs										
		МИК (мкг/мл)/MIC (µg/ml)										
		1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024
<i>C. albicans</i> (n = 30)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	4	-	5	-	11	-	7	3
	Вориконазол Voriconazole	-	5	1	6	-	-	8	-	10	-	-
<i>C. parapsilosis</i> (n = 9)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	-	-	1	3	4	1	-	-
	Вориконазол Voriconazole	-	2	-	3	-	4	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Вориконазол Voriconazole	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>C. krusei</i> (n = 1)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Вориконазол Voriconazole	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i> (n = 1)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	Вориконазол Voriconazole	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (n = 1)	Флуконазол Fluconazole	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Вориконазол Voriconazole	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

применением антибиотиков, глюкокортикостероидов (ГКС) и антицитокиновых препаратов у пациентов с тяжелой формой инфекции [9, 18]. Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, также способствует прикреплению грибов *Candida* к базальной мембране, вызывая в дальнейшем развитие кандидоза слизистых оболочек. Факторы патогенности самого гриба играют ведущую роль в патогенезе кандидоза, поскольку способны противостоять иммунным защитным механизмам хозяина и действию противомикробных препаратов [6]. Преобладающее большинство пациентов с тяжелой формой COVID-19 составляют пожилые люди, имеющие коморбидную патологию (ожирение, сахарный диабет и др.), что также повышает риск развития микозов. Неблагоприятной тенденцией в настоящее время является рост устойчивости грибов к антимикотическим препаратам, что является серьезной клинической проблемой [17]. Исследователи акцентируют внимание на росте числа случаев летальных исходов от кандидозов в связи с поздним началом адекватной противогрибковой терапии [16]. Известно, что колонизация слизистых грибами рода *Candida* является независимым фактором

риска развития инвазивного кандидоза у пациентов ОРВИ [3, 4, 5].

В нашем исследовании мы изучили состав микрофлоры ротоглотки у 39 пациентов ОРВИ с тяжелой формой COVID-19, среди которых преобладали пожилые люди (75,9%) с коморбидной патологией (метаболическими заболеваниями, болезнями сердечно-сосудистой системы, почек и печени), получавшие антибиотики, ГКС. Большинство пациентов (61,9%) получили антицитокиновые препараты, вызывающие иммуносупрессию.

По результатам исследования выделены различные условно-патогенные бактерии (*E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и др.), которые доминировали в микробиоценозе ротоглотки и представляли угрозу в плане развития бактериальных суперинфекций. Подавляющее большинство 89,7% пациентов ОРВИ были колонизированы микроскопическими дрожжевыми грибами рода *Candida*. *C. albicans* занимали лидирующее место среди других видов грибов и обнаруживались не только в монокультуре, но и в ассоциации с другими видами *Candida* spp. *Candida non-albicans* были представлены следую-

шими видами: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*. Исследование показало, что в большинстве случаев грибы высевались в этиологически значимых количествах, что повышает риск развития поверхностного и инвазивного кандидоза у данных пациентов.

В ходе исследования нами было проведено определение чувствительности штаммов *Candida* spp. к препаратам азолового ряда (флуконазол и вориконазол), которые широко применяются в клинике для эмпирического лечения кандидоза. Ранее отечественными учеными проводились масштабные исследования по изучению чувствительности к антимикотикам клинических штаммов *Candida* spp. у пациентов с инвазивным кандидозом, и выявлено, что 78,3% штаммов кандид были чувствительны к флуконазолу и 86,9% — к вориконазолу [2]. Исследование, проведенное Ароновой Н.В. и др.

(2021) в период пандемии COVID-19, выявило высокую частоту устойчивости *C. albicans*, выделенных у пациентов с коронавирусной инфекцией, к флуконазолу (80%) [1]. В нашем исследовании к флуконазолу были резистентны 70,0% штаммов *C. albicans* и 84,6% штаммов *Candida non-albicans*; к вориконазолу — 80,0% штаммов *C. albicans* и 69,2% штаммов *Candida non-albicans*.

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлена высокая частота колонизации ротоглотки пациентов с тяжелой формой COVID-19 штаммами грибов рода *Candida*, устойчивыми к азолам, в связи с чем необходимо тестировать чувствительность выделенных штаммов грибов к антимикотикам. Эмпирическая терапия кандидоза, развившегося у пациентов с COVID-19, препаратами из группы азолов с высокой степенью вероятности будет неэффективной.

## Список литературы/References

1. Аронова Н.В., Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Полеева М.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Носков А.К. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 7–8. С. 38–44. [Aronova N.V., Pavlovich N.V., Tsybmalistova M.V., Poleeva M.V., Anisimova A.S., Vodopyanov S.O., Noskov A.K. Species diversity and resistance markers of candida yeasts in COVID positive and COVID negative patients with community-acquired pneumonia. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021, vol. 66, no. 7–8, pp. 38–44. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-38-44]
2. Беженар М.Б., Плахова К.И. Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т. 38, № 1. С. 15–23. [Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Antifungal drug resistance *Candida* spp. mechanisms in recurrent genital candidiasis. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2020, vol. 38, no. 1, pp. 15–23. (In Russ.) doi: 10.17116/molgen2020380115]
3. Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Быков А.О., Мамонтова О.А., Проценко Д.Н. Критерии назначения системной антимикотической терапии в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) // Тазовая хирургия и онкология. 2019. Т. 9, № 4. С. 11–20. [Belotserkovskiy B.Z., Gelfand E.B., Bykov A.O., Mamontova O.A., Protsenko D.N. Criteria for the administration of systemic antimicrobial therapy in surgical intensive care units (literature review). *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. 11–20. (In Russ.) doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-11-20]
4. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мултых И.Г., Розанова С.М., Крайнова Л.Е., Дмитриева Н.В., Козлов Р.С. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10, № 4. С. 345–354. [Veselov A.V., Klimko N.N., Krechikova O.I., Klyasova G.A., Agapova E.D., Mulykh I.G., Rozanova S.M., Krainova L.E., Dmitrieva N.V., Kozlov R.S. In vitro activity of fluconazole and voriconazole against more than 10000 yeast strains: results of a 5-years prospective ARTEMIS disk study in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, vol. 10, no. 4, pp. 345–354. (In Russ.)]
5. Веселов А.В. Прогностические правила для оценки риска инвазивного кандидоза у пациентов ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 4. С. 296–302. [Veselov A.V. Prognostic rules for invasive candidiasis risk assessment in ICU patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 296–302. (In Russ.)]
6. Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток // Медицинский Совет. 2021. № 13. С. 177–184. [Nazarova N.M., Gusakov K.I., Pavlovich S.V., Dovletkhanova E.R. Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2021, no. 13, pp. 177–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-13-177-184]
7. Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Шагдильева Е.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 15, № 1. С. 60–63. [Raus E.R., Vybornova I.V., Shagdileeva E.V., Vasilyeva N.V., Bogomolova T.S., Khostelidi S.N., Klimko N.N. Susceptibility testing of invasive candidosis pathogens to Fluconazole and Voriconazole by international standards. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 60–63. (In Russ.)]

8. Akpan A., Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad. Med. J.*, 2002, vol. 78, no. 922, pp. 455–459. doi: 10.1136/pmj.78.922.455
9. Bertolini M., Ranjan A., Thompson A., Diaz P.I., Sobue T., Maas K., Dongari-Bagtzoglou A. Candida albicans induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog.*, 2019, vol. 15, no. 4: e1007717. doi: 10.1371/journal.ppat.1007717
10. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., Gervasoni C., Antinori S. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J. Fungi*, 2021, vol. 7, no. 11: 921. doi: 10.3390/jof7110921
11. Delisle M.S., Williamson D.R., Albert M., Perreault M.M., Jiang X., Day A.G., Heyland D.K. Impact of Candida species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can. Respir. J.*, 2011, vol. 18, no. 3, pp. 131–136. doi: 10.1155/2011/827692
12. Gangneux J.P., Bougnoux M.E., Dannaoui E., Cornet M., Zahar J.R. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J. Mycol. Med.*, 2020, vol. 30, no. 2: e100971. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100971
13. Jeronimo L.S., Esteves Lima R.P., Suzuki T.Y.U., Discacciati J.A.C., Bhering C.L.B. Oral candidiasis and COVID-19 in users of removable dentures: is special oral care needed? *Gerontology*, 2022, vol. 68, no. 1, pp. 80–85. doi: 10.1159/000515214
14. Nucci M., Barreiros G., Guimarães L.F., Deriquehem V.A., Castiñeiras A.C., Nouér S.A. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the Covid-19 pandemic. *Mycoses*, 2021, vol. 64, no. 2, pp. 152–156. doi: 10.1111/myc.13225
15. Pendleton K.M., Dickson R.P., Newton D.W., Hoffman T.C., Yanik G.A., Huffnagle G.B. Respiratory tract colonization by Candida species portends worse outcomes in immunocompromised patients. *Clin. Pulm. Med.*, 2018, vol. 25, no. 6, pp. 197–201. doi: 10.1097/CPM.0000000000000279
16. Pote S.T., Sonawane M.S., Rahi P., Shah S.R., Shouche Y.S., Patole M.S., Thakar M.R., Sharma R. Distribution of pathogenic yeasts in different clinical samples: their identification, antifungal susceptibility pattern, and cell invasion. *Infect. Drug. Resist.*, 2020, no. 13, pp. 1133–1145. doi: 10.2147/IDR.S238002
17. Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., Muccini C., Monti G., De Luca G., Landoni G., Dagna L., Clementi M., Rovere Querini P., Ciceri F., Tresoldi M., Lazzarin A., Zangrillo A., Scarpellini P., Castagna A.; COVID-BioB study group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 451–457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021
18. Romo J.A., Kumamoto C.A. On commensalism of Candida. *J. Fungi (Basel)*, 2020, vol. 6, no. 16. doi: 10.3390/jof6010016
19. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghaddamsiahkali S., Izadi A., Kord M., Dehghan Manshadi S.A., Seifi A., Ghiasvand F., Khajavirad N., Ebrahimi S., Koohfar A., Boekhout T., Khodavaissy S. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, 2020, vol. 63, no. 8, pp. 771–778. doi: 10.1111/myc.13137
20. Wang B., Zhang L., Wang Y., Dai T., Qin Z., Zhou F., Zhang L. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target Ther.*, 2022, vol. 7, no. 143. doi: 10.1038/s41392-022-00986-0

**Авторы:**

**Лисовская С.А.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микологии ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Казань, Россия; доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных терпеноидов ФГАУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;  
**Исаева Г.Ш.**, д.м.н., профессор, зам. директора по инновационному развитию ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Казань, Россия; зав. кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;  
**Николаева И.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;  
**Гусева С.Е.**, врач-инфекционист ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань, Россия;  
**Гайнатуллина Л.Р.**, врач-инфекционист, зав. отделением ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань, Россия;  
**Чумарев Н.С.**, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия.

**Authors:**

**Lisovskaya S.A.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Mycology, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation; Associate Professor, Department of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; Leading Researcher, Biologically Active Terpenoids Laboratory, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation;  
**Isaeva G.Sh.**, DSc (Medicine), Professor, Deputy Director for Innovation Development, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation; Head of the Department of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;  
**Nikolaeva I.V.**, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;  
**Guseva S.E.**, Infectious Diseases Physician, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russian Federation;  
**Gainatullina L.R.**, Infectious Diseases Physician, Head of the Department, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russian Federation;  
**Chumarev N.S.**, Assistant Professor, Department of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation.