DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.006>
УДК 616.15-006-06-053.2:616.5-002.72]:616-008.846.1

Черновецкий М.А., Кондаурова С.Л., Лапцевич А.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Этиологический профиль грибковой микрофлоры в моче детей с онкогематологическими заболеваниями с описанием клинического случая сопутствующего инвазивного микоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Черновецкий М.А. – анализ и обобщение данных лабораторных исследований, библиография, методология микробиологических исследований, макет статьи; Кондаурова С.Л. – создание и ведение базы данных случаев фунгурии у пациентов, дизайн статьи, редакция статьи; Лапцевич А.В. – описание клинического случая.

Подана: 28.10.2021

Принята: 17.12.2021

Контакты: Tchernovetski@mail.ru

Резюме

Цель. Выявление этиологической структуры фунгурий у детей с онкогематологической патологией, описание клинического случая сопутствующего инвазивного микоза.

Материалы и методы. В исследование были включены результаты выявления в моче пациентов различных видов микромицет в количестве, равном либо превышающем 1000 колоний образующих единиц (КОЕ) микрофлоры в 1 мл биологического материала. Образцы биоматериала были получены от пациентов Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии на протяжении периода времени с января 2002 по август 2021 г.

Результаты. Обнаружено 107 первичных случаев выделения микромицет в клинически значимом количестве ≥ 1000 КОЕ/мл в моче. При этом спектр выделенных из мочи грибковых микроорганизмов включал в себя 12 представителей дрожжевой и дрожжеподобной микрофлоры (80,0%) и 3 представителя плесневой микрофлоры (20,0%). Основными видами грибов были *Candida glabrata* (25,23%), *Candida albicans* (23,37%) и *Candida quilliermondii* (14,95%). Из вышеуказанных 107 случаев обнаружения грибов в моче лишь 21 эпизод (19,63%) был расценен в качестве фунгурии с преобладанием дрожжевой микрофлоры (85,71%). Единственным представителем обнаруженной при фунгурии плесневой микрофлоры была *Fusarium* spp. (14,29%).

Заключение. В этиологической структуре выделенных из мочи микромицет при состоянии фунгурии преобладают представители дрожжевой и дрожжеподобной микрофлоры. Наряду с часто обнаруживаемой при кандидурии *Candida glabrata* выявлен достаточно высокий удельный вес *Candida quilliermondii* при снижении этиологической значимости *Candida albicans*. Описанный случай инвазивного микоза (на фоне ранее имевшего место эпизода фунгурии, обусловленного одновременным обнаружением *Candida haemulonii* и *Fusarium* spp.), подчеркивает актуальность

исследования мочи при микробиологическом обследовании лиц с онкогематологической патологией с целью своевременной диагностики сопутствующего грибкового заболевания и назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: фунгурия, кандидурия, дети, онкогематологические заболевания

Tchernovetski M., Kandaurova S., Laptsevich A.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Etiologic Profile of Fungal Pathogens among Children with Oncohematologic Diseases and Description of Concomitant Invasive Mycosis Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tchernovetski M. – analysis and generalization of laboratory research data, bibliography, microbiological research methodology, article layout; Kandaurova S. – creation and maintenance of a database of cases of funguria in patients, article design, editorial board; Laptsevich A. – description of a clinical case.

Submitted: 28.10.2021

Accepted: 17.12.2021

Contacts: Tchernovetski@mail.ru

Abstract

Purpose. To identify the etiological structure of funguria in children with hematologic oncology, to describe a clinical case of concomitant invasive mycosis.

Methods. The study included the results of detecting various types of micromycetes in urine in an amount equal to or exceeding 1000 colonies of microflora forming units (CFU) in 1 ml of biological material. Samples of biomaterials were obtained from patients of the Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology over a period of time from January 2002 to August 2021.

Results. We found 107 primary cases excretion of micromycetes in a clinically significant amount (≥ 1000 CFU/ml) in urine. The spectrum of fungal microorganisms isolated from urine included 12 representatives of yeast and yeast-like microflora (80.0%) and 3 representatives of mold microflora (20.0%). The main types of fungi were *Candida glabrata* (25.23%), *Candida albicans* (23.37%) and *Candida quilliermondii* (14.95%). Of the above 107 cases of detection of fungi in urine, only 21 episodes (19.63%) were regarded as funguria with a predominance of yeast microflora (85.71%). The only representative of the mold microflora found in funguria was *Fusarium* spp. (14.29%).

Conclusion. In the etiological structure of micromycetes isolated from urine in the state of funguria, representatives of yeast and yeast-like microflora predominate. Along with *Candida glabrata*, which is often found in candiduria, a rather high proportion of *Candida quilliermondii* was revealed against the background of a decrease in the etiological significance of *Candida albicans*. The described case of invasive mycosis (against background of a previous episode of funguria, caused by the simultaneous detection of

Candida haemulonii and *Fusarium* spp.), emphasizes the relevance of urine examination during microbiological examination of persons with hematologic oncological pathology in order to timely diagnose concomitant fungal diseases and prescribe adequate therapy.

Keywords: funguria, candiduria, children, oncohematologic diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Обнаружение различных видов микромицет (преимущественно дрожжевой этиологии) в моче представляет собой определенную диагностическую и терапевтическую проблему [1–3]. При этом в качестве наличия состояния фунгурии (кандидурии при обнаружении дрожжевой микрофлоры) рассматривается наличие в моче грибковой микрофлоры к количеству, равном или превышающем 1000 КОЕ/мл, при проведении двух и более последовательных исследований [4, 5]. Согласно данным отдельных масштабных исследований частота кандидурии колеблется в диапазоне от долей процента в соматических отделениях до 22,89% в отделениях интенсивной терапии [6]. В последние годы отмечается снижение этиологической роли ранее абсолютно превалирующей *Candida albicans* и возрастание частоты выявления других более агрессивных и устойчивых к противогрибковым средствам видов *Candida* spp. (*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*) [7–12]. В свою очередь, кандидурия (при исключении контаминации во время забора и транспортировки образцов мочи) может быть как проявлением колонизации мочевыводящих путей, так и признаком их локального инфицирования на уровне нижних и верхних отделов (чаще всего при проведении урологических инструментальных вмешательств) либо вторичного поражения на фоне диссеминированного инвазивного микоза [13]. Факторами, предрасполагающими к развитию фунгурии, могут быть длительная и интенсивная антибиотикотерапия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, нефролитиаз, дисфункция мочевого пузыря, почечная недостаточность, анатомические аномалии и катетеризация мочевыводящих путей [14, 15]. Несмотря на более частые случаи обнаружения в моче грибковой микрофлоры, обусловленные гематогенным путем ее распространения при наличии микромицет в крови, не исключен вариант диссеминации возбудителя микозов в различные органы и ткани организма при первичной локализации в мочевыделительной системе [16].

Особую настороженность в последние годы вызывают случаи обнаружения в различных видах биологического материала (включая мочу) микромицет вида *Candida auris* и *Candida haemulonii*, трудно отличимых друг от друга и обладающих множественной лекарственной устойчивостью к противогрибковым лекарственным средствам [17–20].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление этиологической структуры выделенных из мочи микромицет у детей с онкогематологической патологией и описание клинического случая сопутствующего инвазивного микоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из поступивших для проведения микробиологических исследований образцов мочи отбиралась аликвота биоматериала в объеме 10 мкл, которая вносилась в чашку Петри со средой Сабуро (Saburaud Dextrose Agar) с последующим широким штриховым рассевом по поверхности питательной среды и последующей инкубацией в термостате при температуре $+30 \pm 2$ °C на протяжении до 5 суток с ежедневным визуальным контролем наличия роста грибковой микрофлоры. Идентификация выросших штаммов дрожжевых микромицет проводилась при помощи хромогенных сред HiCrome Candida Agar и Chromatic Candida (при температуре $+35 \pm 2$ °C), а также путем тестирования грибковых культур с помощью диагностических панелей Fongiscreen 4H, API Candida Kit, API 20C Aux, API ID 32C, Vitek 2 YST. Для типирования выросшей плесневой микрофлоры применялась световая микроскопия с использованием красителя Lactophenol Cotton Blue. В отдельных клинически значимых и диагностически сложных случаях применялась масс-спектрометрия на анализаторе Vitek MS с использованием реагентов Vitek MS FA, Vitek CHCA и Vitek MS Moulds Kit.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты микробиологических посевов мочи за период с января 2002 г. по август 2021 г. с целью выделения бактериальной и грибковой микрофлоры. В общем количестве было выявлено 107 первичных случаев (без учета повторного выделения в динамике одной и той же микрофлоры у одного и того же пациента). Наименование и количество выделенных различных видов дрожжевых и мицелиальных микромицет указаны в табл. 1.

Таблица 1

Выявление грибковой микрофлоры в моче детей с онкогематологической патологией за период с января 2002 г. по август 2021 г.

Table 1

Detection of fungal microflora at urea of children with oncohemotologic pathology during period since January 2002 till August 2021 years

№ п/п	Наименование микроорганизма	Кол-во	Процент
1	Candida albicans	22	20,56
2	Candida glabrata	27	25,23
3	Candida guilliermondii	16	14,95
4	Candida krusei	8	7,47
5	Candida parapsilosis	6	5,61
6	Candida famata	1	0,94
7	Candida tropicalis	1	0,94
8	Candida lusitanae	1	0,94
9	Candida haemulonii	1	0,94
10	Candida spp.	9	8,41
11	Trichosporon spp.	2	1,86
12	Saccharomyces cerevisiae	1	0,94
13	Fusarium spp.	9	8,41
14	Penicillium spp.	2	1,86
15	Mucor spp.	1	0,94
16	Итого	107	100,0

Из общего количества случаев выявления в моче грибковых микроорганизмов лишь 21 эпизод был расценен в качестве состояния фунгурии, этиологические агенты которого приведены в табл. 2.

Результаты исследования показывают, что состояние фунгурии составляет лишь 20% от всех первично выявленных случаев обнаружения в моче грибковой микрофлоры в клинически значимых количествах (≥ 1000 КОЕ/мл). При этом в подавляющем большинстве случаев в моче обнаруживаются дрожжевые микроорганизмы. В части обнаружения плесневых микромицет основная этиологическая роль принадлежит *Fusarium spp.*

Приводим собственный клинический случай сопутствующего инвазивного микоза у пациента со злокачественным гематологическим заболеванием.

Пациент Ч., 14 лет, вес – 71 кг, рост – 181 см. Злокачественное гематологическое заболевание впервые диагностировано в октябре 2014 г. в возрасте 14 лет, когда у ребенка появились боли в животе, по поводу которых обратились к педиатру, были назначены общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ). В ОАК выявлены бластные клетки. Ребенок был направлен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, где был проведен первичный диагностический комплекс и установлен диагноз острого миелобластного лейкоза, М5 по FAB-классификации, FLT-3-ITD положительный, высокая группа риска, ЦНС статус I. С 21.10.2014 г. пациент получал лечение по протоколу «ОМЛ-ММ-2008»: с учетом высокой группы риска – 4 блока интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Первые 3 блока полихимиотерапии перенес удовлетворительно, на фоне лечения развились следующие осложнения: фебрильная нейтропения, по поводу которой пациент эмпирически получал цефтазидим и амикацин в возрастных дозировках; токсическая энцефалопатия, токсический гепатит как побочное действие на фоне проводимой ПХТ. Ремиссия достигнута 04.12.2014 г. Согласно протоколу принято решение о проведении 4 блоков интенсивной ПХТ с последующей ТГСК. С учетом высокой группы риска по развитию инвазивных грибковых инфекций с профилактической целью на период цитопении (абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл) пациент получал ингаляции с липосомальным амфотерицином В и флуконазол.

Таблица 2
Этиологические агенты фунгурии у детей с онкогематологической патологией за период с января 2002 г. по август 2021 г.

Table 2
Etiologic agents of funguria among children with oncohematologic diseases during period since January 2002 till August 2021 years

№ п/п	Наименование микроорганизма	Кол-во	Процент
1	<i>Candida albicans</i>	3	14,29
2	<i>Candida glabrata</i>	8	38,09
3	<i>Candida guilliermondii</i>	5	23,81
4	<i>Candida haemulonii</i>	1	4,76
5	<i>Trichosporon spp.</i>	1	4,76
6	<i>Fusarium spp.</i>	3	14,29
7	Итого	21	100,0

С целью профилактики пневмоцистной пневмонии – триметоприм/сульфаметоксозол. Блок проведен с 06.02.2015 г. по 16.02.2015 г., перенесен удовлетворительно. На +20 сутки от начала блока у пациента на фоне цитопенического синдрома появилась фебрильная лихорадка. Выполнено исследование крови на стерильность (посев крови из просвета центрального венозного катетера). С целью эмпирической антибиотикотерапии фебрильной нейтропении к лечению добавлены цефтазидим и амикацин. С учетом появления на слизистой губ герпетических высыпаний к лечению также добавлен ацикловир. Спустя сутки из флаконов с гемокультурой был получен рост грамположительной флоры. До идентификации возбудителя эмпирически назначен тейкопланин. Цефтазидим и амикацин отменены. Посев крови выявил *St. hominis*, чувствительный к тейкопланину, потому коррекции терапии (с учетом полученных данных) не проводилось. При этом состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, сохранялась фебрильная лихорадка до 4 раз в сутки, в динамике отмечался рост С-реактивного белка (СРБ). Также пациента начали беспокоить боли в поясничной области и внизу живота. Эмпирически была усилена антибактериальная терапия: к лечению добавлен меропенем, после чего пациент перестал лихорадить. Далее 4-дневный афебрильный период сменился возобновлением лихорадки на +27 сутки после блока полихимиотерапии. Лихорадка сопровождалась ознобом, в тот же день у пациента появился тремор рук, дезориентация в пространстве, времени, спутанное сознание, эпизод судорог. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. С учетом тяжести состояния, продолжающейся лихорадки, длительного периода глубокой цитопении (более 30 дней), высева из кала *Pseudomonas aeruginosa* с сохраненной чувствительностью только к колистину антибактериальная терапия была эскалирована (к лечению добавлен колистин). Проведенная компьютерная томография грудной клетки и головного мозга выявила гипостатические изменения в легких и небольшое количество жидкости в плевральных полостях и не обнаружила признаков кровоизлияния в головной мозг. Вирусологическое исследование ликвора и плазмы крови выявило инфицирование вирусом герпеса человека 6-го типа, по поводу чего начата терапия ганцикловиром и внутривенным иммуноглобулином. Учитывая тяжесть состояния пациента, возобновление лихорадки после афебрильного периода на фоне продолжающейся антибактериальной терапии, длительный период глубокой цитопении (более 30 дней), рост в динамике показателя СРБ, было решено начать эмпирическую противогрибковую терапию липосомальным амфотерицином В внутривенно. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось, и на +32 сутки после проведенного блока он был переведен в общесоматическое отделение. Периодически пациент предъявлял жалобы на болезненность внизу живота, визуально моча была мутного цвета, в ОАМ выявлялось повышение белка до 0,49 г/л, микрогематурия, лейкоцитурия. По этому поводу пациенту был выполнен посев мочи на стерильность, в котором микроорганизмов обнаружено не было. На +33 сутки после блока (21.03.2015 г.) при скрининговом определении галактоманна в сыворотке крови получен положительный результат (индекс оптической плотности – 0,8 ($N < 0,5$)). С учетом этих данных липосомальный амфотерицин В был сменен на вориконазол. После выхода из цитопении состояние пациента стабилизировалось, он перестал лихорадить. Проведена деэскалация антибактериальной терапии.

23.03.2015 г. в скрининговом посеве мочи на наличие мультирезистентной флоры и грибов (в отсутствие клинических признаков инфекции мочевыводящих путей) был выявлен рост дрожжевых грибов *Candida haemulonii* в количестве 10^6 колоний/мл и плесневых грибов *Fusarium* spp. в количестве 10^6 колоний/мл. В ОАМ наблюдалось помутнение, повышение белка до 0,25 г/л, эритроцитурия 10–11 в поле зрения. Пациенту был выставлен диагноз инвазивного микоза мочевыводящих путей. С учетом литературных данных о сниженной чувствительности к итраконазолу и вориконазолу грибов рода *Fusarium* было принято решение до определения антимикотикорезистентности грибковых штаммов сменить вориконазол на позаконазол. В повторном посеве от 24.03.2015 г. также были выделены *Candida haemulonii* в количестве 10^6 колоний/мл, *Fusarium* spp. в количестве 10^6 колоний/мл. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для выделенного штамма *Fusarium* spp. были определены позже и составили: к позаконазолу >32 мгк/мл, к амфотерицину В 0,75 мгк/мл, к флуконазолу >256 мгк/мл, к каспофунгину >32 мгк/мл. Чувствительность *Candida haemulonii* была сохранена только к флуцитозину и к амфотерицину В; к флуконазолу и каспофунгину выявлена устойчивость. Несмотря на данные о чувствительности, наблюдалась значительная положительная динамика клинического состояния пациента на фоне терапии позаконазолом, благодаря чему было принято решение продолжить проводимую противогрибковую терапию в прежнем объеме. Общая длительность противогрибковой терапии к тому моменту составила 2 месяца. В динамике в повторных 4 посевах мочи на стерильность количество колоний *Candida haemulonii* уменьшалось, и в 2 последующих посевах роста дрожжевых грибов выявлено не было, в то время как микромицеты *Fusarium* spp. определялись в количестве 10^3 – 10^6 колоний/мл. Далее начиная с 1.05.2015 г. до момента трансплантации ни в одном из 6 посевов мочи на стерильность роста микроорганизмов не было.

После подготовки и обследования пациента 26.06.2015 г. ему была проведена аллогенная неродственная HLA-идентичная (10/10) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В качестве противогрибковой профилактики на период нейтропении, во время и после ТГСК пациент получал флуконазол и ингаляции липосомальной формы амфотерицина В (Амбизом). С целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) начиная с 1-го дня ТГСК пациент получал циклоспорин и микофенолата мофетил.

На +2 сутки после ТГСК у пациента появилась лихорадка и была назначена эмпирическая антибактериальная терапия меропенемом. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, участилась лихорадка, появились признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), снизилось давление, что потребовало кардиотонической поддержки. Эмпирически к лечению были добавлены колистин и линезолид. 3.07.2015 г. на +7 сутки после ТГСК появились элементы сыпи на коже (до 0,5 см на руках, спине, животе, ягодицах, ногах, паховых складках), подобные септическим «отсевам» при гематогенной диссеминации возбудителей инфекционных заболеваний (см. рисунок).

Выполнена биопсия появившихся элементов сыпи. Микроскопия биоптата выявила структуры плесневых грибов. Роста микромицет на питательных средах получено не было. К лечению был добавлен липосомальный амфотерицин В внутривенно

Элементы сыпи на коже
Skin rash elements

в дозировке 3 мг/кг/сут (согласно чувствительности ранее выделенных из мочи плесневых микромицет).

В динамике состояние пациента стабилизировалось. Общая продолжительность цитопении после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 12 дней, приживление отмечалось на +13 сутки (абсолютное число нейтрофилов более 500/мкл).

В посттрансплантационном периоде развилась острая реакция РТПХ II–III степени (кожа + желудочно-кишечный тракт), по поводу чего пациент получал метилпреднизолон в дозировке 2 мг/кг/сут с постепенной отменой. На фоне приема метилпреднизолона пациент продолжал прием липосомального амфотерицина В. На +21 сутки после трансплантации пациент был переведен в общесоматическое отделение. Рецидивов грибковой инфекции на протяжении длительного периода наблюдения отмечено не было.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этиологической структуре микромицет, выделенных из мочи, преобладают представители дрожжевой и дрожжеподобной микрофлоры. При этом среди дрожжевых штаммов наблюдается уменьшение роли *Candida albicans* в возникновении кандидурии на фоне возрастания этиологической значимости так называемых

возбудителей «non-albicans», среди которых наряду с традиционно широко распространенной *Candida glabrata* превалирует также *Candida guilliermondii*, обычно крайне редко выявляемая из мочи.

Описанный случай инвазивного микоза на фоне ранее имевшего место эпизода фунгурии, обусловленного одновременным обнаружением на сегодняшний день редкого вида дрожжевых микромицет *Candida haemulonii* и представителя плесневой микрофлоры *Fusarium* spp. в четырех последовательно отобранных образцах биоматериала в концентрации от 1 000 000 до 1000 КОЕ/мл, подчеркивает актуальность исследования мочи при микробиологическом обследовании лиц с онкогематологической патологией с целью своевременной диагностики сопутствующего грибкового заболевания и назначения адекватной терапии. Также показана необходимость проведения вторичной профилактики рецидива инвазивного микоза у пациентов на фоне продолжающейся иммуносупрессии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kauffmann C.A., Fisher J.F., Sobel J.D., Neuman C.A. Candida urinary tract-infections- Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(Suppl. 6):S452–456.
2. Gajdacs M., Doczi I., Abrok M. et al. Epidemiology of candiduria an Candida urinary tract infection in patients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey. *Central European Journal of Urology*. 2019;72:209–214.
3. Dias V. Candida species in urinary tract: is it a fungal infection or not? *Future Microbiology*. 2020;15(2):81–83.
4. Kauffman C.A., Vasques J.A., Sobel J.D. et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:14–8.
5. Jakobs D., Dilworth T.J., Beyda N.D. et al. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients:a Multi-institutional Study. *American Society for Microbiology, Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018;62. doi.org/10.1128/AAC.01464-17.
6. He Z., Liu Y., Wang T. et al. Candiduria in hospital patients: Investigation with the Sysmex UF-1000i urine analyzer. *Peer Journal* 2019;7. doi.org/10.7717/peerj/6935.
7. Benzadi P., Benzadi E., Ranjbar R. Urinary tract infection and Candida albicans. *Central European Journal of Urology* 2015;68:96–101.
8. Sharma A., Dogra V., Mishra B. et al. Candida albicans versus non albicans candiduria in the ICU setting: evolution of risk factors. *Journal of Bacteriology & Mycology* 2016;3(4):297–300.
9. Jamil S., Jamil N., Saad U. et al. Frequency of Candida albicans in Patients with Funguria. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2016;26(2):113–116.
10. Pesenti de Santana M.M., Hoffmann-Santos H.D., Dias L.B. et al. Epidemiological profile of patients with caandiduria in the Central-Western regions of Brasil. *Revista Iberoamericana de Micologia* 2019;36(4):175–180.
11. Abishek V.C., Mohanram K., Preethy R. Prevalence of Candiduria and Characterization of Candida Species in Tertiary Care Center. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology* 2019; doi:1021276/sjpm.2019.4.7.18.
12. Pramodhini S., Srirangaraj S., Easow J. M. Candiduria – Study of Virulence Factors and Its Antifungal Susceptibility Pattern in Tertiary Care Hospital. *Journal of Laboratory Physicians* 2021;13(3):231–237.
13. Rafalsky V.V. Clinical Significance and Therapy of Candiduria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2001;3(1),22–27. (In Russian)
14. Sobel J.D., Fisher J.F., Kauffmann C.A., Neuman C.A. Candida urinary tract-infections- Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(Suppl.6):S433–436.
15. Radawer D., Pastukh N., Nitzan O. et al. Catteter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions and antifungal susceptibility. *American Journal of Infection Control* 2015; dx.doi.org/101016/j.ajic.2015.03.013.
16. Peman J., Ruiz-Gaitan A. Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. *Hospital practice* 2018;46(5):243–245.
17. Grenfell R.C., R. da Silva Junior A.R., Del Negro G.M.B. et al. Identification of Candida haemulonii Complex species: Use of ClinProTools to Overcome Limitation of Bruker Biotyper, VITEK MS IVD, and VITEK MS RUO Databases. *Frontiers in Microbiology* 2016; doi: 10.3389/fmicb.2016.00940.
18. Ben-Ami R., Berman J., Novikov A. et al. Multidrug-Resistant Candida haemulonii and C.auris, Tel Aviv, Israel. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23(2):195–203.
19. Coles M., Cox K., Chao A. Candida haemulonii: An emerging opportunistic pathogen in the United States? *IDCases* 2020; doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00900.
20. Du H., Bing J., Hu Tianren et al. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance and virulence. *PLOS Pathogens* 2020 doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921.