

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-002.828-022.39-078

Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Титова Т.Н., Мухамадиева Р.Р.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450077, г. Уфа, РФ

Проведен анализ многолетней заболеваемости зооантропонозными трихофитиями и сравнительное лабораторное исследование (микроскопия, микологический метод, полимеразная цепная реакция – ПЦР) клинического материала от 111 пациентов (7–14 лет) с клиническим диагнозом трихофитии (*T. verrucosum*), 110 пациентов (3–14 лет) с клиническим диагнозом трихофитии (*T. mentagrophytes*) и 186 пациентов с другими кожными заболеваниями (псориаз, экзема) (отрицательный контроль).

Показано, что для оценки диагностической эффективности лабораторных методов при микозах, вызванных *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*, оптимальным является обследование групп детей в возрасте 7–14 и 3–14 лет соответственно. При трихофитии (*T. verrucosum*), чувствительность ПЦР составила 98,2 (96,5–99,9)%; $p < 0,05$, специфичность – 97,5 (95,1–99,9)%; $p < 0,05$, а диагностическая эффективность метода – 97,9 (95,9–99,9)%; $p < 0,05$. При трихофитии (*T. mentagrophytes*) чувствительность ПЦР соответствовала 97,3 (94,8–99,8)%; $p < 0,05$, специфичность – 97,1 (94,6–99,6)%; $p < 0,05$, а диагностическая эффективность – 97,2 (95–99,4)%; $p < 0,05$.

Ключевые слова: *Trichophyton verrucosum*; *Trichophyton mentagrophytes*; полимеразная цепная реакция; чувствительность; специфичность; диагностическая эффективность.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (7): 58–62.

Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Titova T.N., Mukhamadiev R.R.

THE EPIDEMIOLOGICALLY VALID COMPARATIVE EVALUATION OF INFORMATIVENESS OF TECHNIQUES OF LABORATORY DIAGNOSTIC OF ZOOANTHROPONOSIC TRICHOPHYTOSIS

The Bashkir state medical university of Minzdrav of Russia, 450007 Ufa, Russia

The analysis of long standing morbidity of zooanthroposis trichophytosis was carried out. The comparative laboratory analysis (microscopy, mycologic technique, polymerase chain reaction) of clinical samples from 111 patients (aged 7-14 years) with clinical diagnosis of trichophytosis (*T. verrucosum*), 110 patients (aged 3-14 years) with clinical diagnosis of trichophytosis (*T. mentagrophytes*) and 186 patients with other dermatological diseases (psoriasis, eczema) (negative control). It is demonstrated that in evaluation of diagnostic effectiveness of laboratory methods in case of mycosis induced by *T. verrucosum* and *T. mentagrophytes* the optimal choice is the examination of groups of children aged 7-14 and 3-14 years correspondingly. Under trichophytosis (*T. verrucosum*) sensitivity of polymerase chain reaction amounted to 98.2 (96.5-99.9)%; $p < 0.05$, specificity - 97.5 (95.1-99.9)%; $p < 0.05$ and diagnostic effectiveness - 97.9 (95.9-99.9)%; $p < 0.05$. Under trichophytosis (*T. mentagrophytes*) sensitivity of polymerase chain reaction corresponded to 97.3 (94.8-99.8)%; $p < 0.05$, specificity - 97.1 (94.6-99.6)%; $p < 0.05$ and diagnostic effectiveness - 97.2 (95-99.4)%; $p < 0.05$.

Keywords: *Trichophyton verrucosum*; *Trichophyton mentagrophytes*; polymerase chain reaction; specificity; diagnostic effectiveness

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (7): 58–62. (in Russ.)

Введение. Грибковые инфекции в последние годы становятся проблемой здравоохранения во многих странах мира. Этому способствовали внедрение в клиническую практику трансплантации органов и тканей, высокодозной иммуносупрессивной терапии, ряда новых инвазивных диагностических и лечебных процедур, пандемия ВИЧ-инфекции, профилактическая антибиотикотерапия бактериальных осложнений в хирургии и многое другое, что привело к увеличению количества иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития микозов. Все чаще условно-патогенные грибы становятся причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, регистрируемых в самых оснащенных клиниках. В клинической практике в настоящее время имеют значение около 100 видов патогенных и условно-патогенных грибов, не исключается медицинская значимость еще 400 видов микромицетов [1]. В связи с этим своевременная детекция и идентификация грибковых патогенов становятся обязательными для успешного лечения пациентов и снижения

рисков инфицирования населения. Указанное приобретает особое значение при зооантропонозных трихофитиях в связи с их эпидемиологическими особенностями и распространенностью [2].

Среди методов, применяемых в лабораторной микологии, наиболее широко в настоящее время используются микроскопия, микологический и иммунологический. Однако их диагностическая эффективность оценивается неоднозначно, в особенности при висцеральных формах микозов [1, 3–6]. Учитывая вышеизложенное, все перспективнее применение для диагностики дерматофитий молекулярно-биологических методов, в частности различных вариантов полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7, 8]. Вместе с тем при использовании гнездовой (nested) ПЦР для специфической детекции дерматофитов в кожных чешуйках чувствительность не превышала 50% [10]. Показана возможность специфической детекции возбудителя при дерматофитиях при помощи генетических зондов [11]. Хорошие результаты были получены при использовании амплификационных методов выявления *Trichophyton* spp. (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*), *Microsporum audouinii*, *M. canis* [4, 12]. Разработан мультиплексный вариант ПЦР в режиме реального времени, обеспечивающий обнаружение и идентификацию одновременно 11 клини-

Для корреспонденции: Мавзютов Айрат Рафикович, ufalab@mail.ru

For correspondence: Mavzyutov A.R., ufalab@mail.ru

чески значимых видов дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.) в образцах ногтей, кожи и волос в течение нескольких часов. Однако это исследование предполагает ночную экстракцию ДНК, увеличивая продолжительность исследования [13]. Пять видов дерматофитов (*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. violaceum*, *M. canis* и *E. floccosum*) одновременно можно выявить методом ПЦР-ИФА при использовании видоспецифичных дигоксигенинмеченных праймеров, комплементарных фрагменту гена топоизомеразы II, однако продолжительность исследования составила 24 ч [14].

Несмотря на представленные выше и другие положительные результаты разработки и применения молекулярно-генетических методов в лабораторной диагностике микозов, до их широкого практического применения – «дистанция огромного размера». Информативность этих исследований оценивается неоднозначно ввиду большого разнообразия лабораторных протоколов, оборудования, способов выделения ДНК, вариантов и режимов амплификации и других особенностей [15]. Унифицированным способом разрешения этой проблемы является объективная, рассчитанная статистически и основанная на соответствующих показателях диагностическая эффективность предлагаемых разработок [16]. Однако на объективность оценки диагностической эффективности лабораторных тестов в существенной мере влияют стадия и степень тяжести воспалительного процесса [17], количество видов этиологических агентов заболевания [18], но наиболее существенно эти данные могут быть искажены игнорированием эпидемиологических различий в уровне заболеваемости в группах сравнения [19, 20].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось эпидемиологическое обоснование адекватной группы сравнения и основанная на ее использовании сравнительная оценка диагностической эффективности микроскопии, микологического метода и полимеразной цепной реакции (ПЦР) при лабораторной диагностике зооантропонозной трихофитии, вызванной *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*.

Материалы и методы. Для формирования однородной эпидемиологически обоснованной группы сравнения и последующей оценки диагностической эффективности ПЦР при трихофитии был проведен анализ данных учетной формы № 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости», отражающей заболеваемость зооантропонозной трихофитией (МКБ-10-V35) среди населения Уфы за период с 1996 по 2013 г. Всего в работу при сплошной выборке была включена информация о 6864 впервые выявленных случаях зооантропонозной трихофитии у пациентов ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер № 1». Полученные данные дополнительно анализировались с учетом уровня заболеваемости на территории Республики Башкортостан (РБ) и Уфы, данные о численности населения на которой за анализируемый период были предоставлены ТОФС «Государственная статистика по Республике Башкортостан». Заболеваемость оценивалась в динамике по отдельным периодам наблюдений и по среднемноголетним данным (1996–2013). Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием пакета прикладных программ MS Excel 2010. При этом определялись средние величины и их ошибки, достоверность различий оценивалась по доверительным интервалам при уровне вероятности 95,5% и значимости $p < 0,05$ [21]. Учитывались тенденции изменения заболеваемости зооантропонозной трихофитией, которые определяли выравниванием динамического ряда по методу наименьших квадратов [22].

На основании полученных данных были установлены особенности адекватных, эпидемиологически обоснованных групп сравнения для последующей экспериментальной оценки диагностической эффективности, чувствительности и специфичности различных методов лабораторной диагностики зооантропонозной трихофитии. Информативность полимеразной цепной реакции при подозрении на трихофитию,

вызванную *T. verrucosum*, и трихофитию, вызванную *T. mentagrophytes*, устанавливалась в ходе сравнительного обследования различными методами в группах из 111 и 110 пациентов соответственно, сформированных с учетом проведенного ранее их эпидемиологического обоснования. Группу сравнения составили 186 пациентов с другими кожными заболеваниями (псориаз, экзема) (отрицательный контроль), из них 82 ребенка в возрасте 7–14 лет и 104 пациента – 3–14 лет.

Исследуемыми образцами служили частички кожи и волосы. Для световой микроскопии (x 400–600) использовали нативный материал, предварительно осветленный с помощью 20% раствора КОН или NaOH. Культуральное микологическое исследование осуществляли посредством посева клинического материала на плотную селективную среду Сабуро с левомицетином и гидролизатом кератина куриного пера. Посевы инкубировали при 22–24 °С в течение 4–8 дней с последующей макро- и микроскопией колоний [7].

Видоспецифическую ПЦР-детекцию ДНК *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes* в клиническом материале осуществляли в соответствии с разработанными нами способами [23, 24].

Для оценки информативности микроскопии, микологического метода и ПЦР рассчитывались показатели специфичности, чувствительности, диагностической эффективности, прогностической ценности положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов и отношения правдоподобия [16].

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ заболеваемости зооантропонозной трихофитией (МКБ-10 – V35) среди населения РБ и Уфы за период с 1996 по 2013 г. показал, что из 6864 впервые выявленных случаев зооантропонозной трихофитии 4186 связаны с поражением детей в возрасте от 0 до 14 лет и 2678 случаев заболевания диагностированы у лиц старше 15 лет (взрослые).

Интенсивность заболеваемости трихофитией на территории РБ по среднемноголетним данным (1996–2013) составила 8,8 (7,9–9,7; $p < 0,05$) на 100 тыс. населения и была заметно выше среди сельского населения (на территории Уфы – 0,8^{0/0000} (0,3–1,3; $p < 0,05$). Наиболее часто регистрировались случаи трихофитии, вызванной *T. verrucosum* (более 70%), тогда как трихофития, связанная с *T. mentagrophytes* регистрировалась значительно реже (в РБ и Уфе – 26,1 и 24% соответственно). При этом на территории РБ интенсивность заболеваемости *T. verrucosum* (6,4 (5,7–7,1)^{0/0000}; $p < 0,05$), значимо превосходила таковую при трихофитии, вызываемой *T. mentagrophytes* (2,3 (1,9–2,7)^{0/0000}; $p < 0,05$). В Уфе уровни заболеваемости указанными микозами были заметно ниже республиканских показателей, но между собой различия незначительны (0,6 и 0,2^{0/0000} соответственно).

Динамика заболеваемости данными микозами на территории РБ характеризовалась тенденцией к снижению, более

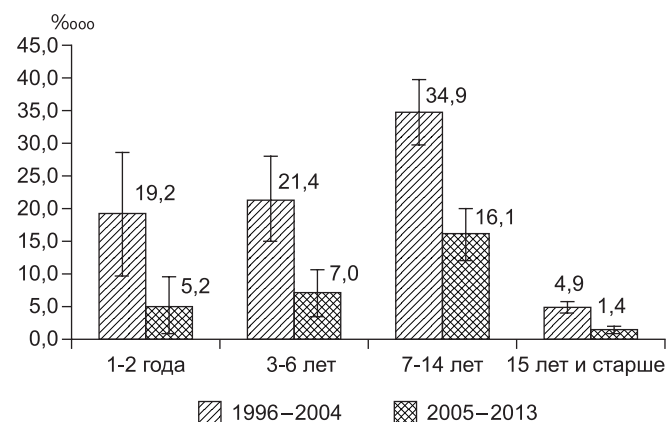


Рис. 1. Заболеваемость трихофитией (*T. verrucosum*) среди отдельных возрастных групп населения РБ в отдельные периоды наблюдения (1996–2004 и 2005–2013).

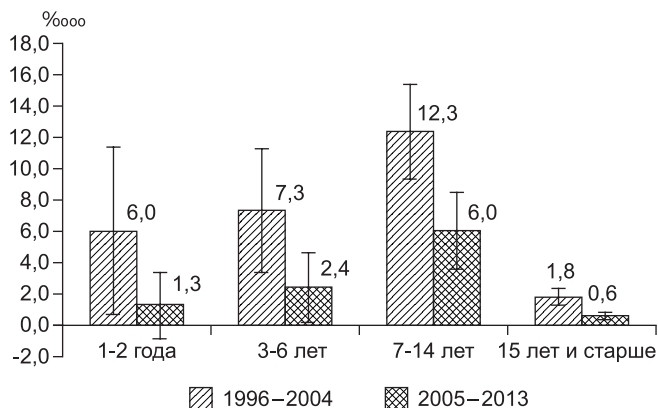


Рис. 2. Заболеваемость трихофитией (*T. mentagrophytes*) среди отдельных возрастных групп населения РБ в отдельные периоды наблюдения (1996–2004 и 2005–2013).

выраженной при трихофитии, обусловленной *T. verrucosum*. Однако при этом было выделено наличие двух периодов эпидемического процесса (1996–2004 и 2005–2013), когда уровни заболеваемости на анализируемой территории существенно различались между собой как при трихофитии, вызываемой *T. verrucosum* (10,1 (9,1–11,1)^{0/0000}; $p < 0,05$) и (3,0 (2,5–3,5)^{0/0000}; $p < 0,05$), так и при трихофитии, вызываемой *T. mentagrophytes* (3,6 (3,0–4,2)^{0/0000}; $p < 0,05$) и (1,1 (0,8–1,4)^{0/0000}; $p < 0,05$). При этом по РБ заболеваемость трихофитией, вызываемой *T. verrucosum*, в периоды 1996–2004 и 2005–2013 гг. была выше среди детей 7–14 лет (34,9 (29,9–39,9)^{0/0000}; $p < 0,05$) и 16,1 (12,2–20,0)^{0/0000}; $p < 0,05$) соответственно (рис. 1), а при трихофитии *T. mentagrophytes* максимальные и сходные показатели заболеваемости регистрировались преимущественно в возрастных группах детей 3–6 и 7–14 лет. Значения заболеваемости детей 1–2-летнего возраста оказались незначимыми и были исключены из дальнейших исследований (рис. 2). Выявленные особенности эпидемического процесса при трихофитии (*T. mentagrophytes*) послужили объективным основанием для формирования единой группы сравнения по данной инфекции, включающей детей 3–14 лет, заболеваемость в которой в периоды наблюдения (1996–2004 и 2005–2013) была существенно выше (9,8 и 4,2^{0/0000} соответственно).

Таким образом, для сравнительной оценки диагностической эффективности микроскопии, микологического метода и ПЦР при лабораторной диагностике зооантропонозных трихофитий, вызванных *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*, эпидемиологически была обоснована адекватность исполь-

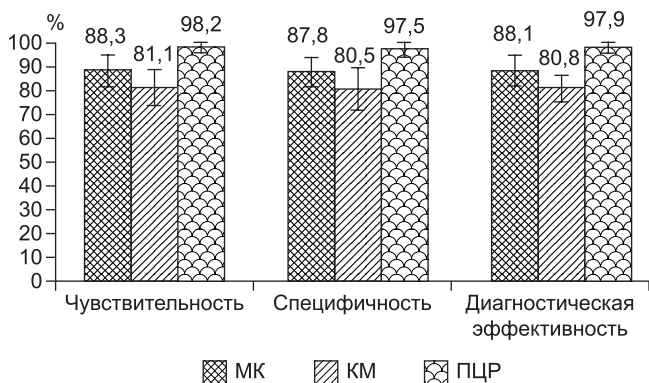


Рис. 3. Сравнительная оценка (в %) чувствительности, специфичности и диагностической эффективности МК, КМ и ПЦР при диагностике трихофитии, вызванной *T. verrucosum*, у детей (7–14 лет).

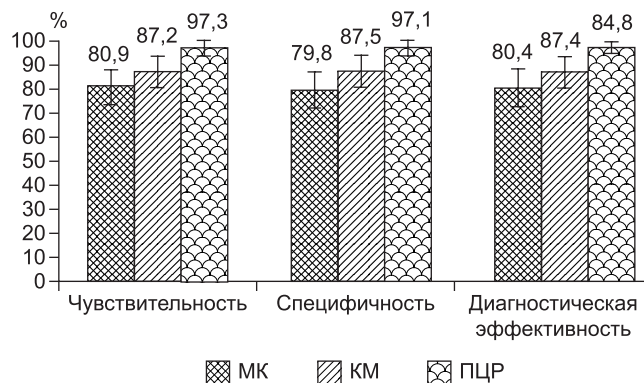


Рис. 4. Сравнительная оценка (в %) чувствительности, специфичности и диагностической эффективности МК, КМ и ПЦР при диагностике трихофитии, вызванной *T. mentagrophytes* в возрастной группе 3–14 лет.

зования соответственно двух групп сравнения. При этом информативность указанных методов в эксперименте при подозрении на трихофитию (*T. verrucosum*) устанавливалась в ходе лабораторного обследования детей в возрасте 7–14 лет (111 человек), а при клинически диагностированной трихофитии (*T. mentagrophytes*) – в процессе лабораторного обследования 110 детей (3–14 лет). Критериями информативности лабораторных методов являлись диагностическая эффективность, чувствительность и специфичность.

В результате проведенных исследований было установлено, что при трихофитии, вызванной *T. verrucosum*, чувствительность ПЦР составила 98,2 (96,5–99,9)%; $p < 0,05$, специфичность – 97,5 (95,1–99,9)%; $p < 0,05$, а диагностическая эффективность метода – 97,9 (95,9–99,9)%; $p < 0,05$ (рис. 3). При трихофитии, связанной с инфицированием *T. mentagrophytes*, чувствительность ПЦР соответствовала 97,3 (94,8–99,8)%; $p < 0,05$, специфичность – 97,1 (94,6–99,6)%; $p < 0,05$, а диагностическая эффективность – 97,2 (95–99,4)%; $p < 0,05$ (рис. 4). Причем выявленные преимущества ПЦР в обоих случаях были статистически значимыми по сравнению со световой микроскопией и культуральным методом.

Проведенный эпидемиологический анализ заболеваемости зооантропонозной трихофитией и ее интенсивности на территории РБ по среднелетним данным с последующим формированием адекватных групп позволил применить для сравнительной оценки рассматриваемых методов лабораторной диагностики трихофитий еще один важный критерий – оценку прогностической ценности теста, который характеризует его диагностическую полезность с учетом распространенности заболевания. В соответствии с этим критерием (положительная прогностическая ценность теста – ПЦ⁺) вероятность трихофитий, вызванных *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*, при положительном результате ПЦР составила 98,2 и 97,3% соответственно, а вероятность их отсут-

Таблица 1

Показатели прогностической ценности и отношения правдоподобия микроскопии, культурального метода и ПЦР при диагностике трихофитии, вызванной *T. verrucosum*, у детей (7–14 лет)

Метод	ПЦ, %		ОП, шанс	
	ПЦ ⁺	ПЦ ⁻	ОП ⁺	ОП ⁻
МК	90,7	84,7	7,2	0,1
КМ	84,9	75,8	4,2	0,2
ПЦР	98,2	97,5	39,3	0,02

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 3, 4: МК – микроскопия; КМ – культуральный метод.

Таблица 2

Показатели прогностической ценности и отношения правдоподобия микроскопии, культурального метода и ПЦР при диагностике трихофитии, вызванной *T. mentagrophytes*, у детей (3–14 лет)

Метод	ПЦ, %		ОП, шанс	
	ПЦ ⁺	ПЦ ⁻	ОП ⁺	ОП ⁻
МК	80,9	79,8	4,0	0,2
КМ	88,1	86,7	7,0	0,1
ПЦР	97,3	97,1	33,6	0,03

ствия (отрицательная прогностическая ценность теста – ПЦ) при отрицательных результатах ПЦР-детекции *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes* в клиническом материале – 97,5 и 97,1% соответственно (табл. 1, 2).

В смысловом ряду критерия прогностической ценности теста находится еще один показатель, применяемый для выражения и сравнения между собой диагностической пользы различных тестов и обозначаемый как отношение правдоподобия (ОП). Этот критерий наглядно отражает, во сколько раз возрастают шансы на точный диагноз у истинно больного при использовании лабораторного теста, чем без его применения, с учетом риска ложноположительных результатов. Как следует из данных табл. 1, 2 применение ПЦР при трихофитиях, вызванных *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*, повышало вероятность точного диагноза в 39,3 и 33,6 раза соответственно, тогда как микроскопия и культуральное исследование увеличивали шансы на точный диагноз лишь в 7,2/4,0 (*T. verrucosum*/*T. mentagrophytes*) и 4,2/7,0 (*T. verrucosum*/*T. mentagrophytes*) раза соответственно.

По рискам ложноотрицательных результатов микроскопии, культуральный метод и ПЦР при трихофитиях были сравнительно оценены при помощи критерия отношения правдоподобия для отрицательного результата (см. табл. 1, 2). Показано, что применение ПЦР при трихофитиях, вызванных *T. verrucosum* и *T. mentagrophytes*, повышало вероятность не выявить больного в 0,02 и 0,03 раза соответственно (прим. автора – фактически снижало), тогда как микроскопия и культуральное исследование увеличивали шансы на точный диагноз лишь в 0,1/0,2 (*T. verrucosum*/*T. mentagrophytes*) и 0,2/0,1 (*T. verrucosum*/*T. mentagrophytes*) раза соответственно. Полученные данные наглядно отражают тот факт, что вероятность ложноотрицательного результата при ПЦР-диагностике трихофитий ниже, чем при использовании микроскопии и/или культурального метода в 10–30 раз.

Заключение. Полученные данные, свидетельствуют о существенно более высокой диагностической эффективности, чувствительности и специфичности метода ПЦР в лабораторной диагностике зооантропонозной трихофитии по сравнению с микроскопическим и культуральным методами и обосновывают необходимость разработки и широкого внедрения молекулярно-генетических исследований в практическое здравоохранение при диагностике микозов. Необходимость новых диагностических технологий, по сути, становится базальтернативной. Объективно для перехода на методологически качественно новый уровень диагностической детекции патогенных эукариот в настоящее время имеются все условия. В частности, накоплен большой опыт по разработке и практическому применению молекулярно-генетических методов для диагностики социально значимых бактериальных и вирусных инфекционных болезней человека [7]. Чрезвычайно высоко оцениваются перспективы их использования в молекулярной эпидемиологии [25].

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.; в рамках реализации мероприятия № 1.2.1. ГК № ПЗ85 от 30.07.09.

ЛИТЕРАТУРА

- Kriengkauykiat J., Ito J.I., Dadwal S.S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clinical Epidemiology*. 2011; 3: 175–91.
- Tsoumani M., Jelastopulu E., Bartzavali C., Vamvakopoulou S., Dimitracopoulos G., Anastassiou E.D. et al. Changes of dermatophytoses in southwestern Greece: an 18-year survey. *Mycopathologia*. 2011; 172 (1): 63–7.
- Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2010; 2 (4): 5–18.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Дерматофитии: новое в диагностике терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2008; 1: 30–5.
- Benesová P., Buchta V., Cerman J., Zák P. Cryptococcosis a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital. *APMIS*. 2007; 115 (3): 177–83.
- Bicanic T., Harrison T.S. Cryptococcal meningitis. *Br. Med. Bull.* 2005; 72: 99–118.
- Меньшиков В.В., ред. *Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие*. Том 3. Клиническая микробиология. Бактериологические исследования. Микологические исследования. Паразитологические исследования. Инфекционная иммунодиагностика. Молекулярные исследования в диагностике инфекционных заболеваний. М.: Лабора; 2009.
- Valones M.A.A., Guimarães R.L., Brandão L.A.C., de Souza P.R.E., Carvalho A. de A.T., Crovela S. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2009; 40: 1–11.
- Лыкова С.Г., Липатникова С.В., Гришаева О.Н., Гришаев М.П., Петренко О.С., Александрова С.М. и др. Использование метода ПЦР-диагностики у пациентов с микотической патологией. *Успехи медицинской микологии*. М.: Национальная академия микологии; 2006; 8: 100–1.
- Yang C.Y., Lin T.L., Tzung T.Y., Cheng L.C., Wang J.T., Jee S.H. Direct identification of dermatophyte DNA from clinical specimens by a nested polymerase chain reaction assay. *Arch. Dermatol.* 2007; 143 (6): 799–800.
- Сергеев А.Ю., Богуш П.Г., Земляная Н.Ю., Щербо С.Н., Лещенко В.М., Жарикова Н.Е. и др. Первый опыт прямой ПЦР-диагностики дерматофитии ногтей. *Успехи медицинской микологии*. М.: Национальная академия микологии; 2004; 3: 19–21.
- Brillowska-Dabrowska A., Swierkowska A., Lindhardt Saunte D.M., Arendrup M.C. Diagnostic PCR tests for *Microsporum audouinii*, *M. canis* and *Trichophyton* infections. *Med. Mycol.* 2010; 48 (3): 486–90.
- Bergmans A.M., van der Ent M., Klaassen A., Böhm N., Andriess G.L., Wintermans R.G. Evaluation of a single-tube real-time PCR for detection and identification of 11 dermatophyte species in clinical material. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (6): 704–10.
- Beifuss B., Bezold G., Gottlöber P., Borelli C., Wagener J., Schaller M. et al. Direct detection of five common dermatophyte species in clinical sample using a rapid and sensitive 24-h PCR-ELISA technique open to protocol transfer. *Mycoses*. 2011; 54 (2): 137–45.
- Soeta N., Terashima M., Gotoh M., Mori S., Nishiyama K., Ishioka K. et al. An improved rapid quantitative detection and identification method for a wide range of fungi. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58: 1037–44.
- Трухачева Н. В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013.
- Мавзютов А.Р., Мустафина Г.Р., Никоноров Ю.М., Хисматуллина З.Р. Сравнительная оценка информативности методов лабораторной диагностики трихомониаза у мужчин. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010, 5: 51–4.
- Мавзютов А.Р., Мирсяпова И.А., Хасанова Г.Ф., Баймиев А.Х. Сравнительная оценка информативности методов этиологической диагностики внебольничной пневмонии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 12: 35–8.
- Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Титова Т.Н., Кайданек Т.В., Шайхиева Г.М., Сенькина Е.В. и др. Оптимизация лабораторной

- составляющей диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за микроспорией. *Медицина в Кузбассе*. 2013; 12 (2): 53–8.
20. Кайданек Т.В., Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Фархутдинова А.М., Сенькина Е.В., Шайхиева Г.М. Совершенствование эпидемиологического надзора за аскаридозом на основе особенностей его проявления в муниципальных образованиях Республики Башкортостан. *Медицина в Кузбассе*. 2013; 12 (2): 63–9.
 21. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие*. СПб.; 2006.
 22. Шляхтенко Л.И., ред. *Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней: Учебно-методическое пособие для врачей*. СПб.; 1994.
 23. Мавзютов А.Р., Ефимов Г.Е., Никоноров Ю.М., Кулуев Б.Р., Титова Т.Н., Попова Д.Р. и др. Способ специфической детекции *Trichophyton verrucosum* в клиническом материале при различных клинических формах заболевания. *Заявка на изобретение* № 2014124793 от 17.06.2014.
 24. Мавзютов А.Р., Ефимов Г.Е., Никоноров Ю.М., Кулуев Б.Р., Титова Т.Н., Попова Д.Р. и др. Способ специфической детекции *Trichophyton mentagrophytes* в клиническом материале при различных клинических формах заболевания. *Заявка на изобретение* № 2014124735 от 17.06.2014.
 25. Жебрун А.Б. От молекулярной к геномной и метагеномной эпидемиологии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 3: 91–100.
-
- REFERENCES
1. Kriengkauykiat J., Ito J.I., Dadwal S.S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clinical Epidemiology*. 2011; 3: 175–91.
 2. Tsoumani M., Jelastopulu E., Bartzavali C., Vamvakopoulou S., Dimitracopoulos G., Anastassiou E.D. et al. Changes of dermatophytoses in southwestern Greece: an 18-year survey. *Mycopathologia*. 2011; 172 (1): 63–7.
 3. Vasil'eva N.V., Klimko N.N., Cinzerling V.A. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: current recommendations. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2010; 2 (4): 5–18. (in Russian)
 4. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Tinea: new in diagnosis, therapy and prevention of the most common fungal infections of man. *Consilium Medicum. Dermatologia*. 2008; 1: 30–5. (in Russian)
 5. Benesová P., Buchta V., Cerman J., Zák P. Cryptococcosis a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital. *APMIS*. 2007; 115 (3): 177–83.
 6. Bicanic T., Harrison T.S. Cryptococcal meningitis. *Br. Med. Bull.* 2005; 72: 99–118.
 7. Men'shikov V.V., red. *Methods clinical and laboratory investigation: a reference guide. Volume 3. Clinical Microbiology. Bacteriological studies. Mycological research. Parasitological studies. Infectious immunodiagnosics. Molecular studies in the diagnosis of infectious diseases. [Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy: Spravochnoe posobie. Tom 3. Klinicheskaya mikrobiologiya. Bakteriologicheskie issledovaniya. Mikologicheskie issledovaniya. Parazitologicheskie issledovaniya. Infektsionnaya immunodiagnostika. Molekulyarnye issledovaniya v diagnostike infektsionnykh zabolevaniy]*. Moscow: Labora; 2009. (in Russian)
 8. Valones M.A.A., Guimarães R.L., Brandão L.A.C., de Souza P.R.E., Carvalho A. de A.T., Crovela S. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2009; 40: 1–11.
 9. Lykova S.G., Lipatnikova S.V., Grishaeva O.N., Grishaev M.P., Petrenko O.S., Aleksandrova S.M. i dr. Using the method of PCR diagnostics in patients with mycotic diseases. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. Moscow: Natsional'naya akademiya mikologii; 2006; 8: 100–1. (in Russian)
 10. Yang C.Y., Lin T.L., Tzung T.Y., Cheng L.C., Wang J.T., Jee S.H. Direct identification of dermatophyte DNA from clinical specimens by a nested polymerase chain reaction assay. *Arch. Dermatol.* 2007; 143 (6): 799–800.
 11. Sergeev A.Yu., Bogush P.G., Zemlyanaya N.Yu., Shcherbo S.N., Leshchenko V.M., Zharikova N.E. et al. The first experience of direct PCR diagnosis of tinea of the nails. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*. Moscow: Национальная академия микологии; 2004; 3: 19–21. (in Russian)
 12. Brillowska-Dabrowska A., Swierkowska A., LindhardtSaunte D.M., Arendrup M.C. Diagnostic PCR tests for *Microsporum audouinii*, *M. canis* and *Trichophyton* infections. *Med. Mycol.* 2010; 48 (3): 486–90.
 13. Bergmans A.M., van der Ent M., Klaassen A., Böhm N., Andriess G.I., Wintermans R.G. Evaluation of a single-tube real-time PCR for detection and identification of 11 dermatophyte species in clinical material. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (6): 704–10.
 14. Beifuss B., Bezold G., Gottlöber P., Borelli C., Wagener J., Schaller M. et al. Direct detection of five common dermatophyte species in clinical sample using a rapid and sensitive 24-h PCR-ELISA technique open to protocol transfer. *Mycoses*. 2011; 54 (2): 137–45.
 15. Soeta N., Terashima M., Gotoh M., Mori S., Nishiyama K., Ishioka K. et al. An improved rapid quantitative detection and identification method for a wide range of fungi. *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58: 1037–44.
 16. Trukhacheva N.V. *Mathematical statistics in biomedical research with the use of Statistica. [Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
 17. Mavzyutov A.R., Mustafina G.R., Nikonorov Yu.M., Khismatullina Z.R. Comparative evaluation of informative methods of laboratory diagnosis of trichomoniasis in men. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010; 5: 51–4. (in Russian)
 18. Mavzyutov A.R., Mirsayapova I.A., Khasanova G.F., Baymiev A.H. Comparative evaluation of informative methods etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 12: 35–8. (in Russian)
 19. Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Titova T.N., Kaydanek T.V., Shaykhieva G.M., Sen'kina E.V. et al. Optimization of the laboratory component of the diagnostic subsystem for the epidemiological surveillance of microsporia. *Meditsina v Kuzbasse*. 2013; 12 (2): 53–8. (in Russian)
 20. Kaydanek T.V., Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Farkhutdinova A.M., Sen'kina E.V., Shaykhieva G.M. The improvement of epidemiological surveillance for ascariasis on the basis of its particular manifestations in the municipalities of the Republic of Bashkortostan. *Meditsina v Kuzbasse*. 2013; 12 (2): 63–9. (in Russian)
 21. Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. [Prikladnaya meditsinskaya statistika: Uchebnoe posobie]*. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
 22. Shlyakhtenko L.I., red. *Fundamentals of epidemiology and epidemiological diagnosis of infectious diseases: a textbook for physicians. [Osnovy epidemiologii i epidemiologicheskaya diagnostika infektsionnykh bolezney: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej]*. St. Petersburg; 1994. (in Russian)
 23. Mavzyutov A.R., Efimov G.E., Nikonorov Yu.M., Kuluev B.R., Titova T.N., Popova D.R. et al. Method for the specific detection of *Trichophyton verrucosum* in clinical material in different clinical forms of the disease. *Zayavka na izobretenie № 2014124793*, 2014. (in Russian)
 24. Mavzyutov A.R., Efimov G.E., Nikonorov Yu.M., Kuluev B.R., Titova T.N., Popova D.R. et al. Method for the specific detection of *Trichophyton mentagrophytes* in clinical material in different clinical forms of the disease. *Zayavka na izobretenie № 2014124735*, 2014. (in Russian)
 25. Zhebrun A.B. From molecular to genomic and metagenomic epidemiology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; 3: 91–100. (in Russian).