

УДК 616.31:616.98:558.828

С.Г. Пак,

чл.-кор. РАМН, проф., д-р мед. наук, почетный зав. кафедрой инфекционных болезней медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Е.В. Волчкова,

д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Ю.В. Несвижский,

д-р мед. наук, проф., декан медико-профилактического факультета, проф. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Ю.С. Филина,

врач-инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы»

М.В. Толочко,

студентка 3-го курса лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Е.А. Богданова,

канд. мед. наук, доц. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

S.G. Pak,

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor, Head Emerita of the Department of Infectious Diseases of Medico-Preventive Faculty, I.M. Sechenov First MSMU

E.V. Volchkova,

MD, Professor, Head of the Department of infectious diseases, I.M. Sechenov First MSMU

Yu.V. Nesvizhsky,

MD, Professor, Dean of medico-preventive faculty, Professor of the chair of a microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First MSMU

Yu.S. Filina,

Infectious Disease Specialist with Moscow State Budgetary Institution of Health Care Infectious hospital № 2, Department of Health Care of the City of Moscow

M.V. Tolochko,

Student of the third course, I.M. Sechenov First MSMU

E.A. Bogdanova,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of a microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First MSMU

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ГРИБАМИ РОДА CANDIDA, У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ OPTIMIZATION OF ANTI-CANDIDA THERAPY IN HIV PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Филина Юлия Сергеевна, врач-инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Адрес: ул. 8-й Соколиной Горы, д. 15, корп. 5, ПО
Телефон: +7 (926) 919-96-35

e-mail: julia.s.f@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.04.2016 г.

Статья принята к печати: 15.08.2016 г.

CONTACT INFORMATION:

Yulia Filina, Infectious Disease Specialist with Moscow State Budgetary Institution of Health Care Infectious hospital № 2, Department of Health Care of the City of Moscow
Address: PO, 15/1, 8 str. Sokolnoi Gori, Moscow, Russia, 143400
Tel.: +7 (926) 919-96-35

e-mail: julia.s.f@mail.ru

The article received: April 15, 2016.

The article approved for publication: August 15, 2016.

Аннотация. В представленной статье на основании анализа литературных данных и собственных наблюдений авторами рассмотрена проблема эффективности терапии кандидозной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием антимикотических препаратов. Предложены пути ее оптимизации.

Abstract. The present paper summarizes the literature and the facility experience on the effectiveness of anti-Candida therapy in HIV patients and suggests the ways of its optimization.

Ключевые слова. Кандидоз, антимикотики, противогрибковая терапия.

Keywords. Candidiasis, antimycotics, antifungal therapy.

Одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов занимают кандидозы различной локализации, которые в 10–13% случаях становятся причиной гибели пациентов данной группы [1, 2]. Поэтому в настоящее время выработка стратегии эффективного лечения и профилактики кандидозов, а также контроль над численностью популяции *Candida spp.* являются актуальной проблемой.

Грибы рода кандида — аэробные одноклеточные микроорганизмы, относящиеся к группе условно-патогенных. На сегодняшний день известно более 200 видов этого гриба. По современным представлениям в нормальных условиях основным «местом обитания» *Candida spp.* в организме человека является кишечник. Так, исследование взрослых здоровых людей показало, что один из наиболее распространенных видов грибка — *C. albicans* присутствует в орофарингеальной зоне у 20–30% из них, тогда как в тонком кишечнике — у 50–54%, в толстом кишечнике — у 55–70% и в фекалиях — у 65–70% [3].

Процесс колонизации грибами *Candida spp.* биотопов организма человека регулируется целой группой факторов, которые в своей совокупности определяют резистентность макроорганизма к антимикотическим препаратам. Ведущее значение среди эндогенных факторов имеет состояние различных звеньев иммунной системы и прежде всего системы мононуклеарных фагоцитов (моноциты/макрофаги) и полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) [5].

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) основным звеном противокандидозной защиты являются интраэпителиальные лимфоциты, которые препятствуют дисперсии возбудителя через lamina propria и агрегации в пейеровых бляшках.

Кроме того, важное значение в ограничении роста популяции грибов рода кандида имеет нормальная микрофлора. Населяющие биотопы макроорганизма индигенные бактерии вырабатывают вещества с антимикробной активностью (в частности, перекиси и короткоцепочечные жирные кислоты), которые предотвращают избыточное размножение условно-патогенной флоры, в том числе кандид. Лечение антибактериальными препаратами приводит к быстрой смене количественного и качественного состава микробного сообщества кишечника. Лишаясь конкурентов и антагонистов, грибы рода кандида получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации слизистой кишечника [6].

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в ЖКТ, такие как своевременная регенерация эпителиоцитов, поддержание кислотно-ферментативного барьера, полноценная перистальтическая активность также

являются защитными факторами, препятствующими инвазии грибов и контролирующими численность популяции в пределах биотопа [7]. Кислое содержимое желудка также ограничивает инвазию гриба рода кандида [8].

В условиях нарушения естественных механизмов резистентности происходит избыточный рост *Candida spp.*, вследствие чего развивается кандидоз. Это состояние наиболее характерно для иммунокомпromетированных лиц, в частности, у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Термин «кандидоз» подразумевает патологический процесс, основу которого составляет избыточный рост *Candida spp.* первично в ЖКТ и вторично в других системах организма (на слизистой оболочке гениталий, бронхов, в паренхиматозных органах) [5, 9]. Бактерии *Candida spp.* могут вызывать поражение слизистых полости рта, стоматит, гингивит, орофарингит, эзофагит, кандидоз желудка, толстой кишки, кожи, интертриго, паронихии, хронический кандидоз кожи и слизистых, кандидозный вульвовагинит, кандидозный баланопостит, поражение глаз, а также генерализованный кандидоз с вовлечением респираторного тракта, почек, эндокарда, реже головного мозга [4].

Из более 200 видов известных дрожжеподобных грибов рода кандида 20 были описаны как возбудители данной инфекции [3], наиболее частым из которых является *C. albicans* (до 62% случаев). Среди других видов (*C. non-albicans*) доминирующими признаны *C. glabrata* (46,4%), *C. parapsilosis* (24,7%), *C. tropicalis* (13,9%), *C. krusei* (5,5%) [10]. Они многократно усиливают свой патогенный потенциал при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина и изменениях в их микроокружении.

В настоящее время разработаны рекомендации по лечению кандидоза различной локализации у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, препаратом выбора при лечении кандидозного стоматита является флуконазол, 100 мг внутрь 1 раз в сутки до достижения клинического эффекта. В качестве альтернативных препаратов предлагается нистатин, 500 000 ЕД внутрь 5 раз в сутки; кетоконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки. При лечении кандидозного эзофагита препаратом выбора также является флуконазол 400 мг в первые сутки, далее 200 мг в сутки внутрь в течение 2–3 недель. В качестве альтернативных препаратов предлагаются итраконазол, 100–200 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 недель; амфотерицин В, 0,3–0,7 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 5–7 суток; вориконазол, с учетом рекомендуемой насыщающей дозы [11]. Терапия инвазивных форм кандидоза требует назначения резорбируемых антифунгальных средств или внутривенного введения амфотерицина [10].

Как можно видеть, основу лечения кандидоза составляют препараты — производные триазола, имидазола и полиеновые антибиотики. Между тем в действующих рекомендациях [11] отсутствуют четкие указания на преимущества антимикотиков разных групп в зависимости от локализации патологического процесса.

Полиены — антимикотики природного происхождения, которые в зависимости от концентрации могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Наиболее часто используемыми препаратами полиенов являются нистатин и амфотерицин В. Нистатин не токсичен, при местном применении практически не всасывается в кровь, что ограничивает область его применения поверхностными микозами. При внутривенном введении амфотерицин В распределяется в большинстве органов и на 90% связывается с белками плазмы крови. При местном применении не всасывается в системный кровоток. Основным недостатком данного препарата является высокая нефро- и гепатотоксичность.

Триазолы — лекарственные средства как для местного, так и для системного применения. Среди них для лечения кандидозов различной локализации чаще всего используют флуконазол, итраконазол, вориконазол. Флуконазол хорошо всасывается из ЖКТ, его биодоступность — 90%. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что важно при лечении менингита, вызванного грибковой флорой, но он гепатотоксичен. Вориконазол — препарат системного действия, эффективен в отношении штаммов, рефрактерных к лечению флуконазолом, однако он нефро- и гепатотоксичен. Итраконазол применяется как местно, так и системно, способен накапливаться в органах, но плохо проникает через ГЭБ.

Из производных имидазола наиболее употребим кетоконазол, который оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Хорошо абсорбируется, особенно в ЖКТ. В крови связывается с белками и эритроцитами. При наружном и интравагинальном применении практически не всасывается. Может оказывать нефро- и гепатотоксическое действие.

Анализируя эффективность противокандидозной терапии, Шевяков М.А. и соавт. [12] показали, что флуконазол может угнетать рост *Candida spp.* в кишечнике: до 1/3 пациентов полностью санируются, а у остальных происходит снижение степени контаминации фекалий более чем в 6 раз. В то же время у 2/3 пациентов полной деконтаминации кишечника от дрожжеподобных грибов не происходит. Вероятно, это связано с тем, что около 80% активных метаболитов флуконазола выводятся из макроорганизма с мочой, а в просвете кишечника данный антифунгальный препарат мало накапливается.

Основной проблемой лечения кандидоза является растущее в последнее время число антибиотикорезистентных штаммов *Candida spp.* Большинство исследователей считает, что на сегодняшний день одной из ведущих причин упорного рецидивирующего течения кандидоза является именно селекция в макроорганизме резистентных штаммов *Candida spp.* Это обуславливает трудности подбора противогрибковой терапии [13, 14].

Устойчивость грибов к действию антимикотиков может быть как природной, так и приобретенной, которая формируется в процессе лечения микозов. К механизмам природной устойчивости относится, в первую очередь, отсутствие мишени действия противогрибкового препарата. Механизмы приобретенной устойчивости включают в себя мутации, которые впоследствии приводят к появлению новых штаммов грибов, чувствительность которых к антимикотикам заметно снижается. Данному механизму зачастую способствует длительное лечение.

К причинам антимикотикорезистентности дрожжевых грибов можно отнести формирование биопленки, образование которой происходит в несколько этапов. В условиях снижения защитных механизмов организма первоначально дрожжевые грибы прикрепляются и колонизируются на поверхности слизистой оболочки. Затем происходит их разрастание и распространение, что позволяет грибам формировать микроколонии в базальных слоях слизистых оболочек. Потом идет формирование и рост псевдогиф и обширных гиф, а также продукции белков внеклеточного матрикса, и только после этого происходит диссеминация дрожжевых клеток от биопленки и образование новых сайтов. Биопленка снижает эффективность лечения кандидоза в 100–1 000 раз в зависимости от степени ее зрелости.

Механизмы формирования антимикотикорезистентности грибов в значительной степени зависят от группы применяемых препаратов. Резистентность грибов к полиеновым антибиотикам развивается очень медленно и обусловлена рядом сложных генетических мутаций, которые в конечном итоге приводят к изменению биосинтеза компонентов мембраны. В настоящее время механизмы устойчивости грибов к полиенам изучены недостаточно, однако имеющиеся данные позволяют предполагать, что резистентность связана с уменьшением количества эргостерола в мембране и увеличением количества его аналогов у устойчивых штаммов [15].

Устойчивость *C. albicans* к имидазолам и триазолам связана с накоплением мутаций гена *ERG11*, кодирующего стерол-14-деметилазу. В результате ген цитохрома перестает связываться с азолами, но остается доступным для естественного субстрата — ланостерола. При этом перекрестная устойчивость развивается ко всем азолам.

Согласно нашим данным, полученным в ходе анализа 84 изолятов *Candida spp.*, выделенных из мазков ротоглотки и образцов фекалий, взятых у ВИЧ-инфицированных пациентов до и после 14-дневного лечения флуконазолом (200 мг в сутки), частота резистентности к данному антимикотическому препарату превышала 90% и не была связана с видовыми различиями. Помимо этого в ходе лечения, соответствующего официальным рекомендациям, у 38% выделенных штаммов минимальная подавляющая концентрация флуконазола возрастала [15].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости критически оценивать шаблонный подход к лечению кандидоза любой локализации препаратами азолового ряда. По мнению авторов, повышение эффективности лечения может быть достигнуто путем гибкого подхода. Представляется перспективным индивидуальный подбор антимикотической терапии в зависимости от локализации патологического процесса и микробиологической характеристики каждого из изолятов *Candida spp.* В случае поверхностных микозов целесообразно применение нистатина, к которому чувствительно большинство штаммов, либо назначение эхинокандинов при неэффективности стандартных схем.

Эхинокандины — это новая и высокоэффективная группа противогрибковых лекарственных средств. В настоящее время в России используют три основных препарата этой группы: каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин. К этим препаратам также развивается резистентность, однако она имеет иной механизм, отличный от известного для азолов. Он связан с мутацией гена FKS1, который отвечает за синтез большой субъединицы (1,3)- β -D-глюкансинтазы. Тематические исследования показали, что причиной возникновения устойчивости грибов к эхинокандинам является избыточная экспрессия белков-насосов, а также изменение или избыточная экспрессия генов ERG3 и ERG11 [16].

Особое значение приобретает систематический мониторинг антимикотической чувствительности *Candida spp.* Данные о чувствительности являются полезными при оценке возможных причин неэффективности терапии и безусловно важны для оперативной коррекции схемы медикаментозной терапии. Это особенно важно при планировании лечения в амбулаторных условиях, а также при длительных курсах антибиотикотерапии больных менингитом, остеомиелитом, эндокардитом [17].

Помимо этиотропной терапии целесообразно соблюдать комплексность подхода и назначать средства, направленные на устранение факторов, предрасполагающих к развитию кандидозной инфекции, проводить коррекцию сопутствующих заболеваний:

- при подозрении на кандидоз, развившийся на фоне неспецифического язвенного колита, болезни Крона, хронического воспаления стенки кишки подбирать глюкокортикостероиды с минимальным системным действием;

- лечение язвенной и гастроэзофагальной рефлюксной болезни проводить антисекреторными препаратами производными бензимидазола — ингибиторами протонной помпы, а также блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов;

- с целью предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера и двигательную активность ЖКТ, назначать современные препараты — антагонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов;

- проводить антихеликобактерную терапию омепразолом, амоксициллином, тинидазолом и другими препаратами с большой осторожностью, так как *Helicobacter pylori* часто существует в ассоциации с грибами *Candida spp.*, а последние на фоне антибиотикотерапии резко активизируются;

- проводить лечение, направленное на восстановление эубиоза, т. е. стойкого устранения дефицита нормобиоты кишечника, что является залогом успешной селективной деконтаминации кандид. В настоящее время у пациентов с кандидозом с целью восстановления нормальной микрофлоры традиционно и успешно применяются про- и пребиотики [18]. Необходимость их применения основывается на доказанном факте многократного усиления лактобациллами и бифидобактериями противокандидозного эффекта антимикотиков [19].

Учитывая особую роль бактерий-ассоциантов в развитии кандидоза, необходимо назначать препараты неантибиотического ряда, обеспечивающие эрадикацию таких бактерий. В этом плане могут стать незаменимыми специфические бактериофаги, которые оптимальным образом позволяют осуществить селективную деконтаминацию, проводимую при кандидозе с целью санирующего эффекта, а также для восстановления нормального микробиоценоза [20]. Примером служит стафилококковый бактериофаг, который, уничтожая стафилококк, опосредованно влияет на популяцию кандид. Этот факт лег в основу соответствующего патента на изобретение [21].

Представленные в данной статье рекомендации по лечению кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов носят общий характер. В каждом конкретном случае предлагаемый терапевтический комплекс должен быть адаптирован с учетом особенностей развития инфекционного процесса, вероятного спектра возбудителей и их чувствительности к антимикотикам, предполагаемой динамики развития заболевания, особенностей клинического статуса пациента и профиля лечебного учреждения.

Список литературы

1. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в России. В: Российская науч.-практ. конф. «Инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами». Москва, 9–10 окт. 2007 г.: сб. материалов. М.; 2007: 32–33.
[Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shakhgildyan V.I. Opportunistic infections in HIV patient in Russia. In: Russian scientific and practical conference «The infections caused by opportunistic microorganisms». Moscow, the 9–10 of October 2007: Collection of materials. Moscow, 2007: 32–33 (in Russian).]
2. Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностики оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы. *Терапевтический архив*. 2008; 80: 10–17.
[Shakhgildyan V.I., Vasilyeva T.E., Peregudova A.B. et al. Diagnostics and treatment of opportunistic and comorbid infections HIV patients at an infectious hospital of Moscow. *Therapeutic archive*. 2008; 80: 10–17 (in Russian).]
3. Gazzard B., Kibbler C.C. et al. (eds). Fungal infection of the gastrointestinal tract. Principles and Practice of Clinical Mycology. 1996: 165–177.
4. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Горшкова Г.И. Диагностика микозов. СПб.: СПбМАПО; 2006: 186.
[Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Gorshkova G.I. Mycoses diagnostics. St. Petersburg: SPbMAPO; 2006; 186 (in Russian).]
5. Prescott R.J., Harris M., Banerjee S.S. Fungal infections of small and large intestine. *J. clin. path.* 1992; 45: 806–811.
6. Лессовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта. *Проблемы мед. микологии*. 2004; 6 (2): 19–23.
[Lessovoy V.S., Lipnitskiy A.V., Ochкурова O.M. Mycoses of the gastrointestinal tract. *Medical problem of mycology*. 2004; 6 (2): 19–23 (in Russian).]
7. Бурова С.А., Лессовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Кандидоз ротовой полости. *Проблемы мед. микологии*. 2003; 5 (1): 21–26.
[Burova S.A., Lessovoy V.S., Lipnitskiy A.V., Ochкурова O.M. Kandidoz of a mouth. *Med. problems of mycology*. 2003; 5 (1): 21–26 (in Russian).]
8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века. *РМЖ*. 2000; 8 (17) (118): 697–703.
[Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology in the 21st century. *RMZh*. 2000; 8 (17) (118): 697–703 (in Russian).]
9. Mikulska M., del Bono V., Ratto S., Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2012; 8: 755–765.
10. Шевяков М.А. Антибиотик ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49 (10): 26–29.
[Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and candidiasis of the intestine: treatment and prophylaxis. *Antibiotics and chemotherapy*. 2004; 49 (10): 26–29 (in Russian).]
11. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимица В.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М.; 2014: 33–36.
[Mazus A.I., Kaminsky G.D., Zimin V.N. et al. National clinical guidelines on diagnostics and treatment of HIV infection at adults. Moscow; 2014; 33–36 (in Russian).]
12. Шевяков М.А., Медведева Т.В., Тимошенко Н.А. и др. Диагностика и лечение перианального кандидоза (Тезисы докладов VII Кашкинских чтений). *Проблемы медицинской микологии*. 2004; 6 (2): 131–132.
[Shevyakov M.A. Medvedev T.V., Tymoshenko N.A. et al. Diagnostics and treatment of a perianal candidiasis (Tez. reports 7th Kashkinsky readings). *Medical problems of mycology*. 2004; 6 (2): 131–132 (in Russian).]
13. Pfaller M.A., Andes D.R. Epidemiology and outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-albicans species of Candida in 2,496 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004–2008. Published online Jul 3, 2014: 1–3.
14. Толкачева Т.В., Петрова Н.А., Клясова Г.А. Частота выделения и видовой спектр дрожжевых грибов в кишечнике у больных гемобластозами. *Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии*. М.; 2003; 1: 30–32.
[Tolkacheva T.V., Petrova N.A., Klyasova G.A. Occurrence and typology of intestinal yeast fungi in hemoblastosis patients. *Materials of the first All-Russian congress on a medical mycology*. Moscow; 2003; 1: 30–32 (in Russian).]
15. Сидоренко С.В., Стрелковский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.; 2002.
[Sidorenko S.V., Strassunskas L.S., Belousov J.B., Kozlov S.N. (eds). Mechanisms of resistance of microorganisms. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Moscow; 2002 (in Russian).]
16. Филина Ю.С., Толочко М.В., Волчкова Е.В. Анализ механизмов формирования устойчивости грибов рода Candida к флуконазолу у ВИЧ-инфицированных пациентов. Тезисы на межфакультетской студенческой конференции с международным участием «Интеграция специалистов здравоохранения, клинических психологов и социальных работников: наука и практика». М.; 2015: 85.
[Filina Yu.S., Tolochko M.V., Volchkova E.V. Flukonazol resistant Candida fungi in HIV patient. An abstract at the interfaculty student's conference with the international participation «Integration of health care professionals, clinical psychologists and social workers: theory and practice». Moscow; 2015: 85 (in Russian).]
17. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики,

- терапии и профилактики у различных категорий пациентов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18 (2): 21–23.
- [Veselov A.B., Kozlov R.S. Invasive candidiasis: prevalence, diagnostics, therapy and prevention in various patient groups. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016; 18 (2): 21–23 (in Russian).]
18. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Guidelines for treatment of Candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 161–189 (in Russian).]
 19. Митрохин С.Д., Ардатская Е.В., Никушин Е.В. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней: метод. рекомендации. М.; 1997: 1–5. [Mitrokhin S.D., Ardatskaya E.V., Nikushin E.V. et al. Complex diagnostics, treatment and prevention of intestinal dysbacteriosis (disbioz) in internal illnesses clinic: methodical recommendations. Moscow; 1997: 1–5 (in Russian).]
 20. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М. и др. Поведение патогенных грибов рода *Candida* в присутствии пробиотических лектинов. *Астраханский мед. журнал*. 2011; 2: 73–76. [Lakhtin M.V., Aleshkin V.A., Lakhtin V.M. et al. Behavior of *Candida* fungi in the presence of probiotic lectins. *Astrakhan med. magazine*. 2011; 2: 73–76 (in Russian).]
 21. Баранов А.А. (ред.). Методы нормализации пищеварения у детей с дисбактериозом: пособие для врачей. М.; 2005: 38–39. [Baranov A.A. (ed.). The digestion normalization in dysbacteriotic children: a reference book for healthcare professionals. Moscow; 2005: 38–39 (in Russian).]
 22. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В. и др. Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг, в качестве препарата для лечения кандидоза. Патент на изобретение RU 2377006. Опубликовано: 27.12.2009. Бюл. № 36. [Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Rubalsky O.B. et al. The staphylococcal bacteriophage drug for candidiasis treatment. The Patent for the invention of RU 2377006. Published: 27.12.2009. Bulletin № 36 (in Russian).]