

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С КАНДИДОЗОМ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Введение

В последние годы прослеживается тенденция к нарастанию частоты микотического поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов с нарушением иммунитета. Рост случаев кандидозной инфекции в значительной степени обусловлен использованием иммуносупрессивной и антибактериальной терапии, успехами в области трансплантологии, увеличением числа больных с ВИЧ-инфекцией [2–5]. Выдвинута гипотеза о том, что хронический кишечный кандидоз является, возможно, этиологическим фактором синдрома хронической усталости [33]. Грибковые инфекции, вызываемые оппортунистическими патогенами, с большим трудом поддаются лечению и в тяжелых случаях могут приводить к летальному исходу. Обнаружено, что смертность при инвазивных кандидозных инфекциях составляет 34% [19–21].

Способность грибов рода *Candida* заселять слизистые оболочки большинства здоровых людей позволяет кандидозу оставаться самым распространенным из глубоких микозов [34]. В норме, когда *Candida* является компонентом нормальной микрофлоры кишечника, ее рост и размножение подавляются микроорганизмами кишечника. При нарушении микробиоценоза отмечается размножение дрожжей с образованием у них ростовых трубок и появлением мицелиальных структур [35].

Нарастание степени дисбиоза приводит к осложненному течению и рецидивам заболевания, негативно влияет на результаты лечения. Поэтому в терапии болезней, вызванных грибковой инфекцией, наряду с этиотропным лечением необходимо уделять большое внимание нормальному и быстрому восстановлению микробного пейзажа. Арсенал средств для нормализации кишечной микрофлоры достаточно широк. В настоящее время особый интерес вызывают метабитики как результат естественной эволюции пробиотической концепции. Поэтому наше внимание привлечен комплекс Бактистатин, содержащий в своем составе активные метаболиты *B. subtilis*, сорбент и пребиотический компонент [17, 23, 31, 32].

Этиология

Масса нормальной микрофлоры кишечника составляет около 5% веса человека и насчитывает более 500 видов бактерий, грибов, простейших и вирусов. Она играет защитную роль, выполняет пищеварительную, ферментативную и детоксикационную функции, способствует синтезу аминокислот и витаминов, обеспечивает иммунную защиту, стимуляцию системы локального иммунитета. Микрофлора поддерживает колонизационную резистентность организма, нарушение которой способствует заселению патогенными и условно-патогенными бактериями, что и приводит к формированию клинически выраженного дисбиоза [10, 11, 24–27].

Грибы, являясь нормальными комменсалами ЖКТ, становятся патогенными при определенных условиях. Это касается в основном дрожжеподобных грибов *Candida spp.*, виды и даже штаммы которых различаются по факторам агрессии, способности к адгезии и инвазии. Так, наиболее частый возбудитель кандидоза пищевода и кишечника – *Candida albicans*, легче поддается противогрибковому действию антимикотиков. Однако в

последние годы большую значимость приобретают *Candida non-albicans* (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*), которые устойчивы к некоторым противогрибковым препаратам; у лиц с иммунодефицитом их пропорция составляет более 50%, при относительно нормальном иммунитете – 15% [30].

Патогенез

Бессимптомное пребывание грибов рода *Candida* в ЖКТ заканчивается, когда эти микроорганизмы под влиянием различных внутренних и внешних факторов приобретают патогенные свойства.

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в ЖКТ, своевременная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, нормальный состав микрофлоры кишечника, полноценная перистальтическая активность также являются защитными факторами, которые препятствуют проникновению грибковой и бактериальной флоры [9].

ЖКТ покрыт слизистой оболочкой, состоящей из 2-х компонентов – поверхностного «скользящего», «слизистого» слоя, по которому микроорганизмы легко продвигаются вдоль всего ЖКТ, и более глубокого плотного гликопротеинового слоя с остатками сиаловой кислоты, который формирует физиологический барьер. Адгезия и последующая инвазия грибов через этот плотный слой возможны только благодаря продукции грибами протеолитических «ферментов инвазии»: коагулазы, каталазы, козеиназы, фосфолипазы, а также фибриллярных протеиновых комплексов и эндотоксинов. В результате нарушения муцинообразования микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности получают доступ к слизистой оболочке через нарушенный эпителиальный барьер, где они активируют иммунокомпетентные клетки, нарушают иммунитет и усиливают воспалительный процесс [10, 31].

Клиническая картина кандидозного эзофагита и кандидозного энтероколита зависит от агрессивности грибов рода *Candida*. Причем «атаке» подвергается чаще всего многослойный плоский эпителий полости рта и пищевода, реже – однослойный цилиндрический эпителий кишечника. Поэтому, как правило, грибы рода *Candida* вызывают инвазивную болезнь в верхних отделах ЖКТ и колонизацию (адгезию) в отделах, расположенных ниже желудка. В то же время в кишечнике даже на стадии адгезии могут появляться клинические симптомы как проявления неинвазивного кандидоза [19]. Язвенные дефекты пищевода, желудка и кишечника поддерживают грибковую колонизацию вплоть до инвазии. Желудочно-кишечный кандидоз нередко приводит к кандидемии.

Клиника

Кроме нозологической единицы «кандидоз» в организме больного существуют так называемые вненозологические состояния, которые в значительной степени могут влиять на основное заболевание.

Хотя первичные микозы желудка, в т. ч. и кандидоз, диагностируют редко, что связано с физиологической кислотной средой желудка, где грибковые клетки погибают, тем не

менее грибы рода *Candida* spp. обнаруживают в биоптатах гастродуоденальных язв в 17–30% случаев [20].

Кандидоз кишечника часто является продолжением кандидоза верхнего отдела пищеварительного тракта, но может существовать и как изолированная форма заболевания.

Клинические проявления микозов пищеварительного тракта зависят от локализации процесса. При их диагностике и лечении необходимы как стандартный, так и индивидуальный подходы, с учетом статуса каждого конкретного больного. Одним из серьезных патологических состояний при кандидозе кишечника является дисбиоз (дисбактериоз, синдром избыточного бактериального роста), ведущий к качественным и количественным изменениям микробного пейзажа кишечника и нарушению биологической активности микрофлоры [7, 8, 23, 24].

Следует отметить, что в Международном статистическом рубрификаторе МКБ-10 отсутствуют диагнозы «дисбактериоз кишечника», «дисбиоз кишечника», «антибиотико-ассоциированная диарея», «кандидозный дисбиоз», «кандидозный энтероколит», «перианальный кандидоз». Тем не менее врач может поставить легитимно диагнозы «энтероколит», «неинфекционный гастроэнтерит», «колит неуточненный», «кандидоз других локализаций» [23].

Наше наблюдательное исследование посвящено изучению влияния комплекса Бактистатин на динамику восстановления микробиоценоза при кандидозном поражении ЖКТ. Цель наблюдательного исследования – открытое сравнительное изучение эффективности и переносимости средства Бактистатин в комплексной терапии больных грибковыми инфекциями ЖКТ: кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом. Оценить влияние Бактистатина на микробиоценоз кишечника.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние Бактистатина на динамику клинических, лабораторных и эндоскопических изменений в организме больных кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом на фоне этиотропного лечения.
2. Провести сравнительное исследование состояния микробиоты кишечника исследуемых больных до и после лечения в обеих группах и оценить влияние Бактистатина на качественный и количественный состав микрофлоры.
3. Оценить сравнительную эффективность и безопасность двух схем лечения кандидоза пищевода и кишечника: этиотропная противогрибковая терапия без Бактистатина и этиотропная противогрибковая терапия в комплексе с Бактистатином.

Материалы и методы

План исследования: открытое сравнительное исследование (рис.1). Число больных: 40 человек обоего пола в возрасте от 26 до 72 лет (медиана – 48,25 года). Рандомизация пациентов на две группы в зависимости от схемы терапии: 1-я группа (20 человек) – 10 больных кандидозным эзофагитом и 10 больных кандидозным энтероколитом; проводилось этиотропное лечение противогрибковыми препаратами (флуконазол, натамицин, анидулафунгин).

2-я группа (20 человек) – 10 больных кандидозным эзофагитом и 10 больных кандидозным энтероколитом; проводилось этиотропное лечение противогрибковыми препаратами (флуконазол, натамицин, анидулафунгин) в комплексе с Бактистатином (по 2 капсулы 2 р./сут в течение 20 дней).

Критерии включения:

1. Пациенты с доказанными кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом в возрасте от 18 лет.
2. Отсутствие антибактериальной, противомикотической и пробиотической терапии в течение предыдущих 6 мес.
3. Отсутствие других хронических заболеваний, требующих антибактериальной, противомикотической, противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения:

1. Пациенты младше 18 лет.
2. Наличие противомикотической и пробиотической терапии в течение предыдущих 6 мес.
3. Наличие других хронических заболеваний, требующих антибактериальной, противомикотической, противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Всем больным проводили селективную деконтаминацию современными эффективными противогрибковыми препаратами направленного действия, а именно: флуконазолом (26 больных), натамицином (8 больных), анидулафунгином (6 больных) [1–6]. Флуконазол – триазольный противогрибковый препарат, мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов рода *Candida*. Применяли по 100–200 мг/сут перорально или внутривенно в течение 2–3 нед.

Натамицин – полиеновый антимикотик, оказывает фунгицидное действие на грибы *Candida spp.* за счет связывания стеролов клеточных мембран грибковой клетки. Применяли по 200 мг 2 р./сут перорально в течение 1–2 нед.

Анидулафунгин – полусинтетический эхинокандин, ингибирует важный компонент клеточной стенки грибов, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida spp.* Применяли для лечения кандидозного эзофагита внутривенно капельно, в первый день 100 мг, затем по 50 мг/сут 7–14 дней. Бактистатин назначали по 2 капсулы 2 р./сут 20 дней.

Грибковое поражение пищеварительного тракта подтверждали результатами эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) и культуральных микробиологических методов, определяя вид гриба рода *Candida* (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и др.) и количество колониеобразующих единиц в 1 мл или в 1 г.

Для изучения клинических, эндоскопических и лабораторных показателей в динамике на

фоне лечения больных кандидозным эзофагитом и энтероколитом была разработана специальная анкета, включающая:

1. Физикальное обследование: общее недомогание, субфебрилитет, интоксикация, потеря веса, снижение аппетита, жжение в зеве, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, налет у корня языка, сухость во рту, дискомфорт при прохождении пищи по пищеводу, боли: в эпигастрии, в околопупочной области, по ходу толстого кишечника; флатуленция, вздутие живота (метеоризм), дискомфорт в животе, диарея, запор, неполное опорожнение кишечника, частота стула в сутки, тип стула (Бристольская шкала), зуд в области ануса, покраснение в перианальной области, аллергический синдром. Проводилась балльная оценка клинических симптомов в динамике (до лечения, через 2 нед. и через 4 нед. лечения), где: 0 баллов – жалобы отсутствуют, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – симптом выражен умеренно, 3 балла – симптом выражен значительно. Подсчет баллов производили простым суммированием.

2. Гастроскопия.

3. Колоноскопия.

4. Бактериологическое исследование кала по следующим показателям:

- Бифидобактерии (норма $10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г)

.

- Лактобактерии (норма $10^7 - 10^8$ КОЕ/г).

- *E. coli* (норма $10^7 - 10^8$ КОЕ/г).

- Энтеробактерии (норма 10^4 КОЕ/г).

- Условно-патогенная флора:

грибы *Candida spp.* (норма менее 10^4 КОЕ/мл);

плесневые грибы (норма менее 10^4 КОЕ/мл).

Кроме того, все пациенты в стационаре проходили стандартное обследование:

рентгеновское исследование грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости (по показаниям) и др.

Результаты исследования

Оценивая клиническую симптоматику изучаемых заболеваний, ранжировали баллы по степени выраженности симптомов.

Характеристика выраженности симптомов проявления кандидоза пищевода до лечения складывалась из следующих данных (в баллах): налет у корня языка – 58, сухость в полости рта – 29, жжение в зеве – 28, склонность к запорам – 26, снижение аппетита – 24, отрыжка – 23, изжога – 22, дискомфорт при прохождении пищи по пищеводу – 18, вздутие живота

(метеоризм) – 16, другие симптомы выражены в меньшей степени. Характеристика проявлений кандидозного энтероколита в баллах включала: дискомфорт в животе – 52, метеоризм – 50, боли по ходу толстого кишечника – 48, флатуленция – 47, общее недомогание – 44, снижение аппетита – 43, схваткообразные боли в околопупочной области – 42, субфебрилитет – 35, налет у корня языка – 32, покраснение в перианальной области – 28, зуд в области ануса – 27, боли в эпигастрии – 26, интоксикация – 22, сухость во рту – 23, запоры – 12, диарея – 10 и др.

Результаты сравнения балльной оценки клинической симптоматики показали, что у пациентов на фоне приема Бактистатина по сравнению с пациентами, которые принимали только стандартную терапию, статистически достоверно снизилась выраженность проявления кандидоза пищевода в 2 раза, кандидоза кишечника – в 2,6 раза. Так, до лечения общий балл выраженности симптоматики кандидозного эзофагита был 355 (100%), после лечения этот показатель снизился до 123 в контрольной группе и до 60 – у пациентов основной группы, принимающих Бактистатин (рис. 2). В отношении кандидозного энтероколита до лечения общий балл выраженности симптоматики составлял 645 (100%), после лечения – 317 в контрольной группе и 120 – в основной группе с Бактистатином (рис. 3). Таким образом, в группах, принимающих Бактистатин, снижение клинической симптоматики произошло в 83% (кандидоз пищевода) и в 82% (кандидоз кишечника) случаев по сравнению с группами, принимающими только стандартную терапию, где снижение балльной оценки клинической симптоматики произошло только в 65% и 51% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Сравнительные данные по восстановлению микробиоценоза на фоне лечения представлены в таблицах 1, 2. Как видно из представленных данных, у пациентов, получающих Бактистатин в комплексном лечении кандидоза ЖКТ, восстановление микробиоценоза толстой кишки происходило быстрее. Кроме того, после курса проведенной терапии на фоне применения Бактистатина произошла элиминация грибковой флоры. При кандидозном энтероколите до лечения грибы обнаружены у 20 больных, после лечения без Бактистатина – у 6 больных, после лечения с Бактистатином – у 1 больного. При кандидозном эзофагите до лечения грибы обнаружены у 4 больных, после лечения без Бактистатина – у 1 больного, после лечения с Бактистатином грибы не обнаружены.

Выводы исследования

1. Включение Бактистатина в комплексное лечение кандидозного эзофагита и кандидозного энтероколита в открытом сравнительном исследовании приводило к повышению эффективности лечения по сравнению с контрольной группой.
2. Применение Бактистатина в комплексном лечении кандидоза ЖКТ существенно влияло на восстановление микробиоценоза толстой кишки за счет увеличения количества бифидо- и лактобактерий и уменьшения количества энтеробактерий, неферментирующих бактерий.
3. Применение Бактистатина в комплексном лечении кандидоза ЖКТ способствовало элиминации грибковой флоры в кишечнике.

Таким образом, включение в терапию кандидозов ЖКТ комплекса Бактистатин способствует повышению эффективности лечения и быстрому восстановлению микробиоценоза кишечника.

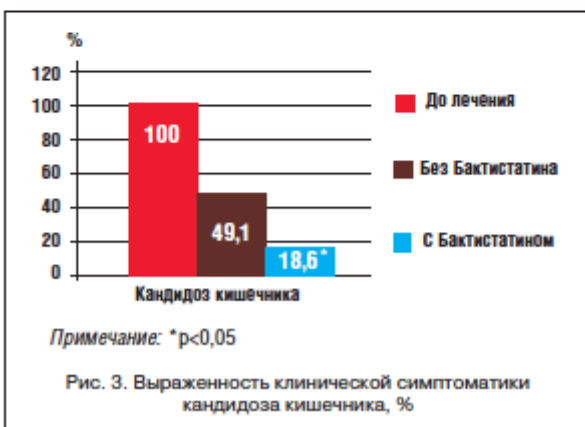
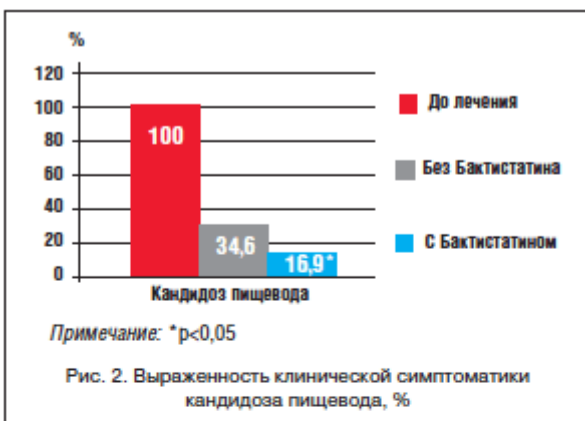
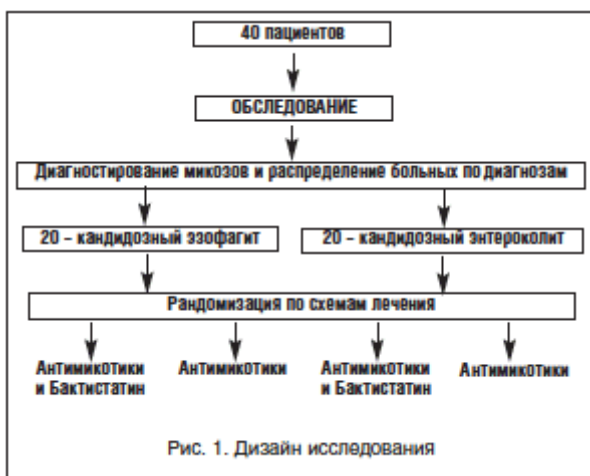


Таблица 1. Сравнительная динамика микробиоценоза толстой кишки при кандидозном энтероколите			
Показатели дисбиоза	Число больных (n=20)		
	До лечения	После лечения	
		Группа сравнения	Группа с Бактистатином
Дефицит нормальных анаэробов:			
Бифидобактерий до 10 ³ -10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁹ -10 ¹⁰ КОЕ/г)	16	6	2
Лактобактерий до 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	12	7	1
Содержание аэробов:			
Снижение числа типичных <i>E. coli</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	13	9	1
Увеличение числа лактозонегативных <i>E. coli</i> до 10 ³ КОЕ/г (норма <10 ² КОЕ/г)	9	4	0
Условно-патогенная флора:			
Стафилококки до 10 ² -10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	7	2	0
Энтеробактерии (<i>Klebsiella, Enterobacter, Proteus</i>) до 10 ² -10 ¹⁰ КОЕ/г (норма 10 ³ -10 ⁸ КОЕ/г)	12	5	0
Увеличение числа неферментирующих бактерий:			
<i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	3	1	0
Увеличение числа грибов <i>Candida spp.</i> до 10 ⁶ -10 ¹⁰ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	20	6	1
Присутствие плесневых грибов	4	1	0

Таблица 2. Сравнительная динамика микробиоценоза толстой кишки при кандидозном эзофагите			
Показатели дисбиоза	Число больных (n=20)		
	До лечения	После лечения	
		Группа сравнения	Группа с Бактистатином
Дефицит нормальных анаэробов:			
Бифидобактерий до 10 ³ -10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁹ -10 ¹⁰ КОЕ/г)	3	1	0
Лактобактерий до 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	3	0	0
Содержание аэробов:			
Снижение числа типичных <i>E. coli</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	11	10	8
Увеличение числа лактозонегативных <i>E. coli</i> до 10 ³ КОЕ/г (норма <10 ² КОЕ/г)	4	4	0
Условно-патогенная флора:			
Стафилококки до 10 ² -10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	0	0	0
Энтеробактерии (<i>Klebsiella, Enterobacter, Proteus</i>) до 10 ² -10 ¹⁰ КОЕ/г (норма 10 ³ -10 ⁸ КОЕ/г)	6	4	0
Увеличение числа неферментирующих бактерий:			
<i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	0	0	0
Увеличение числа грибов <i>Candida spp.</i> до 10 ⁶ -10 ¹⁰ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	4	1	0
Присутствие плесневых грибов	0	0	0

Литература

1. Бузова С.А. Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. 8. С. 113–116.
2. Бузова С.А. Комплексное лечение кандидоза пищеварительного тракта // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. 8. С. 2016–2017.
3. Бузова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта // Лечащий врач. 2005. № 6. С. 52–56.
4. Бузова С.А. Особенности течения и терапии грибковых инфекций у детей // Доктор РУ. 2003. С. 24–25.
5. Бузова С.А., Чернеховская Н.Е. Клиническая симптоматика и эндоскопическая семиотика актиномикоза пищевода // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2009. № 2. С. 114–115.
6. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии // Детские инфекции. 2007. № 2. С. 44–48.
7. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И. и др. Коррекция дисбиоза кишечника – фактор преодоления инсулинорезистентности // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 19 (1, Прил. 33). С. 90–91.

8. Звягинцева Т.Г., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 70–74.
9. Лазебник Л.Б. Старение пищеварительного тракта и полиморбидность. Лекция для пр. врачей. XI Рос. национальный конгресс «Человек и лекарство», 2004. С. 331–341.
10. Парахонский А.П. Взаимосвязь дисбактериоза и аллергических заболеваний // Живые и биокосные системы [Электронный ресурс]. 2013. № 4. Режим доступа: <http://jbks.ru/assets/files/content/2013/issue4/article8.pdf>. Дата доступа: 20.05.2014.
11. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // РМЖ. 2011. Т. 19. № 14. С. 1–5.
12. Успенский Ю.П. и др. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента: метод. рекомендации СПб.: Санкт-Петерб. ГМА им. И.И. Мечникова, 2010. 11 с.
13. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006. № 2. С. 151–172.
14. Ковтун А.В. и др. Использование пробиотиков в клинической практике // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 74–78.
15. Копча В.С. Пробиотики: размышления с позиции их качества, эффективности, антибиотикорезистентности и безопасности // Новости медицины и фармации. 2010. № 20 (346). С. 11–13.
16. Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients // Clin. Inf. Dis. 2006. Vol. 42. P. 35–44.
17. Минушкин О.Н. и др. Опыт применения пробиотика Бактистатин в терапии хронического панкреатита // Фармация. 2006. № 3. С. 39–43.
18. Воробейчиков Е.В. и др. Иммуностропные эффекты пробиотического комплекса Бактистатин на фоне применения антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. 2008. № 1. С. 3–9.
19. Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы мед. микологии. 2000. Т. 2. № 2. С. 6–10.
20. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза желудка // Проблемы мед. микологии. 2002. Т. 4. № 2. С. 50.
21. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. № 10. Т. 49. С. 26–29.
22. Хавкин А.И. Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма // РМЖ. 2009. Т. 17. № 4. С. 241–245.
23. Успенский Ю.П. Клинико-микробиологические, метаболические и психосоматические эффекты пробиотиков в медицине // Consilium Medicum. 2013. С. 3–4.
24. Червинец В.М., Виноградов В.Ф., Смирнова Л.Е. и др. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Методическое пособие, 2004. 40 с.
25. Чернеховская Н.Е., Бурова С.А. Актуальность эндоскопической диагностики кандидоза пищевода // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2009. № 2. С.134.
26. Ошиалова Е.А. Нарушения микробиоценоза кишечника в практике врача-дерматолога // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 8. С. 41–43.
27. Волков М.Ю. и др. Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков // Вопросы питания. 2006. № 4. С. 32–34.

28. Michail S. The role of Probiotics in allergic diseases // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* [Electronic resource]. 2009. № 5(1): 5. <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1710-1492-5-5/fulltext.html>.
29. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food / Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002. 11 p.
30. Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. *Principles and Practice of Clinical Mycology*. Ed. by C.C. Kibbler et al. 1996. P. 165–177.
31. Барабанов А.Л., Милькото Н.А. Обоснование и возможности применения пробиотиков в комплексном лечении атопического дерматита у детей // *Медицинская панорама*. 2014. № 3. С. 59–65.
32. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. Laboratory of Biology of Bifidobacteria, Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Moscow, Russia. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013. Vol. 24: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399>. P. 1–8.
33. Cater R.E. Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome // *Med. Hypotheses*. 1995. Vol. 44, № 6. P. 507–515.
34. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека // *Онкогематология*. 2012. № 3. С. 55–61.
35. Лесовский В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2004. Т. 6. № 2. С. 19–23.