

Несвижский Ю.В.<sup>1</sup>, Волчкова Е.В.<sup>1</sup>, Филина Ю.С.<sup>1</sup>, Богданова Е.А.<sup>1</sup>, Умбетова К.Т.<sup>1</sup>, Пак С.Г.<sup>1</sup>

### РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ГРИБАМИ РОДА CANDIDA

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

---

*В представленном обзоре литературы проанализированы основные микробиологические и экологические характеристики грибов рода Candida и реализация их патогенных свойств в условиях микробного сообщества организма человека. Рассмотрены основные подходы к лечению кандидозной инфекции. Предложена схема комплексного воздействия на возбудителя, включающая этиотропное, патогенетическое лечение, воздействие на макроорганизм и микробное сообщество в целом.*

Ключевые слова: кандида, кандидоз, кишечник, дисбиоз, лечение, микробы-ассоцианты.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (1): 27–31.*

*Nesvizhskiy Yu. V., Volchkova E. V., Filina Yu. S., Bogdanova E. A., Umbetova K. T., Pak S. G.*

THE ELABORATION OF THE COMPLEX APPROACH TO THE TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY FUNGI OF THE GENUS CANDIDA

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991*

*The purpose of this present literature review is threefold. First, it's to analyze the main microbiological and environmental characteristics of Candida as well as the implementation of their pathogenic properties in the microbial community within the human body. Second, to focus on the main approaches to the treatment of Candida infections. Finally, this literature review examines the scheme of complex effects on the pathogen including: etiotropic, pathogenetic treatment, the impact of the macro-organism and the microbial community as a whole.*

Key words: *Candida, candidiasis, intestine, dysbiosis, treatment, microbial associants*

Citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(1): 27–31. (In Russ.)*

---

В настоящее время микозы являются одной из проблем современной медицины в связи с широким и неадекватным применением антибактериальных препаратов, причем ведущее значение отводится представителям рода *Candida*.

Грибы рода *Candida* относятся к аэробным, одноклеточным, условно-патогенным микроорганизмам. На сегодняшний день известно более 200 видов представителей этого рода. Особенностью этих микроорганизмов является способность образовывать псевдомицелий – нити из удлинённых клеток, бластоспоры или клетки-почки, сидящие на перетяжках псевдомицелия, и хламидоспоры – споры с плотной двойной оболочкой. Клетка этого гриба имеет сложное строение: 5–6-слойную клеточную стенку, оформленное ядро и органеллы. Их клеточная стенка содержит фосфолипазу, которая способствует проникновению гриба в эпителиальную клетку. Так, при гистологическом исследовании биопсирован-

ных кусочков слизистой обнаружено глубокое проникновение грибов и размножение их как в поверхностных, промежуточных, так и в базальных клетках эпителиального слоя [1].

Факторы патогенности *Candida spp.* можно представить в следующем виде [2, 3]:

- способность к адгезии на органах и клетках организма хозяина с последующей трансформацией в псевдомицелий, инвазирующий ткани хозяина и вызывающий их повреждение с помощью синтеза гидролитических ферментов, таких как секретируемые аспартилпротеиназы и фосфолипазы;
- потенцирование аллергических реакций;
- фенотипическая изменчивость, которая может играть роль в процессах адаптации грибов к различным анатомическим нишам организма хозяина и приобретению резистентности к антифунгальным препаратам;
- иммуномодуляторные эффекты, снижающие эффективность антимикробной резистентности хозяина;
- токсигенность за счет синтеза гемолизина и эндотоксинов;
- подавление облигатной микрофлоры слизистых оболочек хозяина и формирование микстинфекции.

---

Для корреспонденции: **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, e-mail: antononina@rambler.ru

*Candida spp.* как типичные возбудители оппортунистической инфекции многократно усиливают свой патогенный потенциал при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина и изменениях в их микроокружении. В среде с пониженной кислотностью грибы *Candida* приобретают патогенные свойства, появляются вегетирующие формы, образуется псевдомицелий или мицелий, повреждающий слизистую оболочку. Так, у ВИЧ-инфицированных лиц, для которых характерна ахлоргидрия, попадающие с пищей грибы *Candida* могут вызывать кандидоз желудка, в то время как у людей с нормальным иммунитетом эта локализация встречается редко [4].

По современным представлениям, в нормальных условиях основным «местом обитания» *Candida spp.* в организме человека является кишечник. Так, исследование взрослых здоровых добровольцев показало, что *C. albicans* присутствует в орофарингеальной зоне у 20–30% из них, в тонком кишечнике у 50–54%, в толстом кишечнике у 55–70% и в фекалиях у 65–70% [5]. При исследовании состава микрофлоры здоровых людей нескольких стран Европы в полости рта обнаружено присутствие грибов у 10–25%, в кале – у 65–80% [6]. Также *Candida spp.* выделяется из других биотопов ротовой полости, урогенитального тракта [7].

Процесс колонизации *Candida spp.* организма человека отчасти регулируется факторами иммунитета. Главное место в этом занимают мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги) и полиморфно-ядерные лейкоциты [8]. Важным компонентом защиты от инвазии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) также является система местного иммунитета слизистой кишечника. Клеточная часть этой системы включает интраэпителиальные лимфоциты, препятствующие транслокации возбудителя через *lamina propria* и концентрации в пейеровых бляшках. В-лимфоциты кишечника участвуют в продукции секреторных IgA и IgM, которые уменьшают способность грибов к адгезии.

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в ЖКТ, своевременная регенерация эпителиоцитов, поддержание кислотно-ферментативного барьера, полноценная перистальтическая активность также являются защитными факторами, препятствующими проникновению грибковой и бактериальной флоры [9]. Роль кислого желудочного содержимого в предотвращении внедрения грибов в слизистую также неоспорима [4].

Весьма важная роль в ограничении роста популяции *Candida* принадлежит также нормальной микрофлоре. Населяющие биотопы макроорганизма индигенные микробы вырабатывают вещества с антибактериальной активностью (в частности, перекиси и короткоцепочечные жирные кислоты), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов и избыточное размножение условно-патогенной флоры, в том числе кандид. Наиболее выраженными

антагонистическими свойствами обладают бифидобактерии, лактобациллы и эшерихии [10].

Так, в зеве больных микробной экземой был зарегистрирован антагонизм между *Candida spp.* и стрептококками. Стрептококки высевались в мазках из зева почти у половины (42,3%) больных только при отсутствии *Candida spp.* и практически не высевались в их присутствии. Разнообразная флора наблюдалась также в 2,1 раза чаще при микробной экземе без *Candida spp.* (30,8% против 14,6%;  $p < 0,05$ ). Примечательно, что лечение антибактериальными препаратами приводит к быстрой смене количественного и качественного состава микробного сообщества с преобладанием некоторых видов микробов, в том числе *Candida spp.* Лишаясь конкурентов и антагонистов, грибы *Candida* получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации [11].

Анализ изменений кишечной микробиоты [12] у пациентов с язвенной болезнью, получающих хеликобактерэрадикационную терапию первой линии (два антибактериальных препарата – амоксициллин и кларитромицин в сочетании с ингибиторами протонной помпы), показал заметное ухудшение характеристик кишечного микробиоценоза, и в том числе увеличение количества *Candida spp.* и другой условно-патогенной микробиоты. Представительство *Candida spp.* возросло до 30%, т. е. у каждого третьего пациента в фекалиях определяли данный оппортунистический микроорганизм.

В микробных сообществах макроорганизма грибы рода *Candida* не только испытывают антагонистическое давление со стороны представителей нормальной микрофлоры, но зачастую образуют ассоциации с другими микроорганизмами, которые наоборот, способствуют колонизации биотопов грибковой флорой. По данным различных исследований [13], *Candida* обнаруживается совместно с *Rotavirus* – 45,5%; *Klebsiella pneumoniae* – 10%; *Staphylococcus aureus* – 10%. Исследования, проведенные у больных микробной экземой, показали, что характерной особенностью является ассоциация стафилококка и *Candida spp.* (85,4%), в то же время при наличии *Candida spp.* стафилококки в зеве выявлялись в 1,5 раза чаще (85,4% против 57,7%,  $p < 0,05$ ), чем без них, причем в обоих случаях идентифицировался *S. aureus*. Также интересен тот факт, что частота встречаемости грибов рода *Candida* в пристеночном муцине слепой кишки и в фекалиях увеличивается соответственно в 1,9 и 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) в присутствии *S. aureus* [14]. По данным ряда авторов [12], у 8 пациентов с хеликобактерной инфекцией из 12 наблюдалось увеличение представительства грибов в кишечнике в сочетании как минимум с тремя представителями условно-патогенной микробиоты.

Примечательно, что формирование ассоциативных сожителств микроорганизмов способствует не только поддержанию определенного уровня условно-патогенных бактерий, но и более высокой

экспрессии факторов вирулентности у отдельных представителей. Так, среди грибов рода *Candida*, выделенных из ассоциаций у детей основной группы, 39,3% обладали гемолитической и 71,4% – липазной активностью. У ВИЧ-негативных детей данные микромицеты проявляли гемолитическую активность в 7,8% случаев, а липазу продуцировали только 21,3% штаммов ( $p < 0,01$ ). Целый ряд опытов показал, что дрожжевые грибы рода *Candida* потенцируют рост клебсиелл. При этом штаммы *C. albicans*, выделенные в ассоциации с *S. aureus*, в 56,3% случаев также обладают более высокой адгезивностью [14].

Термин «кандидоз» подразумевает патологический процесс, основу которого составляет избыточный рост *Candida spp.* первично в ЖКТ и вторично в других областях (на слизистой оболочке гениталий, бронхов, в паренхиматозных органах) [8, 15]. *Candida spp.* могут персистировать и вызывать поражение слизистых полости рта, стоматит, гингивит, орофарингит, эзофагит, кандидоз желудка, толстой кишки, кожи, *intertrigo*, паронихии, хронический кандидоз кожи и слизистых, кандидозный вульвовагинит, кандидозный баланопостит, поражение глаз, генерализованный кандидоз с вовлечением респираторного тракта, почек, эндокарда, реже головного мозга [7]. При патологических процессах, связанных с иммуносупрессией, грибы рода *Candida* обнаруживаются в зеве у больных гемобластомами в 33% случаев [5], в биоптатах гастродуоденальных язв в 17–30% [16], у онкогематологических больных колонизация кишечника *Candida spp.* составляет 63–65% [6], причем у 0,8–4% пациентов этой группы грибы обнаруживаются в пузырной и протоковой желчи.

Из более 200 видов известных дрожжеподобных грибов *Candida* 20 были идентифицированы как возбудители данной оппортунистической инфекции [5], наиболее частым из которых является *C. albicans* (до 62% случаев). Из «nonalbicans»-видов доминирующими признаны *C. glabrata* (46,4%), *C. parapsilosis* (24,7%), *C. tropicalis* (13,9%), *C. krusei* (5,5%) [18].

На сегодняшний день основной проблемой лечения кандидоза является отсутствие единых рекомендаций. Элиминировать грибы рода *Candida* из тканей или снизить их концентрацию в биотопах организма пациента можно, применяя этиотропное и патогенетическое лечение, а также воздействие на микробное сообщество в целом (см. таблицу).

Основу этиотропного лечения составляют препараты азолового ряда. Терапия инвазивных форм кандидоза требует назначения резорбируемых антифунгальных средств или внутривенного введения амфотерицина В, однако лечение кандидозного дисбиоза кишечника не требует назначения таковых [18].

М.А. Шевяков и соавт. [12] в своей работе показали, что терапия флуконазолом может угнетать рост *Candida spp.* в кишечнике: до 1/3 пациентов полностью санятся, а у остальных происходит снижение степени контаминации фекалий более чем в 6

#### Уровни воздействия комплексной антикандидозной терапии

Терапия	Уровень воздействия			
	<i>Candida</i>	микробы-ассоцианты	нормофлора	макроорганизм
Антибиотикотерапия	+	+	+	
Бактериофаги		+		
Пробиотики	+	+	+	
Пищевой рацион	+	+	+	+
Коррекция сопутствующей патологии				+

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 выводится из макроорганизма с мочой, а в просвете кишечника данный антифунгальный препарат накапливается незначительно [19]. Однако нельзя забывать о банальной видовой или штаммовой резистентности к антимикотическим препаратам [20, 21].

Для лечения перианального кандидоза местно применяют мази и кремы, содержащие антифунгальные средства, например натамицин или другие. Однако одна только местная терапия не предотвращает рецидивов дерматита, поскольку не может осуществить селективную деконтаминацию основного резервуара кандидозной инфекции – кишечника [18].

Помимо этиотропного лечения, целесообразно соблюдать комплексность подхода и назначать средства, направленные на устранение факторов, predisposing к развитию кандидоза, в том числе проводить коррекцию сопутствующих заболеваний. В частности:

- с целью предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера и двигательную активность ЖКТ, назначая современные препараты – антагонисты серотониновых 5-НТ4-рецепторов;
- 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 H<sub>2</sub>-рецепторов;
- антихеликобактерную терапию омепразолом, амоксициллином, тинидазолом и др. проводить с большой осторожностью, так как *Helicobacter pylori* часто существует в ассоциации с грибами *Candida spp.*, а последние на фоне антибиотикотерапии резко активизируются.

Важное значение имеет коррекция пищевого ра-

циона пациента [13]. Несбалансированное питание (дефицит в рационе белков, витаминов) сопровождается снижением фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагального звена и как следствие повышением проницаемости кишечного барьера для *Candida albicans* [22, 23]. При появлении жалоб со стороны ЖКТ больному прежде всего следует назначать соответствующую диету и отказаться от вредных привычек.

Учитывая тот факт, что основным резервуаром кандид и микробов-ассоциантов является просветное содержимое кишечника, применение соответствующего пищевого рациона поможет добиться одновременной эрадикации этих микробов из пристеночной области и фекалий без применения антимикробных препаратов. Экспериментальное испытание диеты, содержащей пшеничный хлеб и растительную клетчатку (яблоки, белокочанная капуста и морковь), продемонстрировало ее высокую эффективность в отношении элиминации стафилококков и кандид [24, 25].

В то же время пациентам с кандидозом следует ограничивать употребление простых углеводов в виде сахара, сладких фруктов и ягод, кондитерских изделий, меда, винограда, кваса, пива. По показаниям допускается применение ферментных препаратов, энтеросорбентов, спазмолитиков, антибактериальных энтеросептиков.

Важнейшая функция нормальной микрофлоры – участие в кооперации с организмом хозяина по обеспечению колонизационной резистентности, под которой подразумевается совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение организма хозяина посторонними микробами. Поэтому восстановление эубиоза, т. е. стойкого устранения дефицита нормобиоты, является залогом успешной селективной деконтаминации кандид.

Так, у пациентов с кандидозом с целью восстановления нормальной микрофлоры традиционно и успешно применяются про- и пребиотики [10]. Необходимость их применения обусловлена наличием противокандидозного эффекта продуктами лактобацилл и бифидобактерий, что многократно усиливает противокандидозные эффекты антимикотиков. [26].

Учитывая важную роль микробов-ассоциантов в развитии кандидоза, необходимо назначать препараты неантибиотического ряда, обеспечивающие их эрадикацию. В этом плане могут стать незаменимыми специфические бактериофаги, которые оптимальным образом позволяют осуществить селективную деконтаминацию, проводимую при кандидозе с целью saniрующего эффекта, а также для восстановления нормального микробиоценоза [27]. Примером служит стафилококковый бактериофаг, который, уничтожая стафилококк, опосредованно влияет на популяцию кандид, что легло в основу терапевтических рекомендаций, отраженных в соответствующем патенте на изобретение [28].

## Заключение

Исходя из современных данных о биологических, патогенетических и экологических свойствах *Candida spp.*, представляется необходимость комплексного терапевтического подхода к лечению кандидоза, который включает не только этиотропное, патогенетическое медикаментозное лечение, но и воздействие на микробное сообщество в целом с учетом его особенностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зверев В.В., Бойченко М.Н., Быков А.С. и др. Основы микробиологии и иммунологии: Учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека. Проблемы медицинской микологии. 2002; 4 (4): 37.
3. Gow N.A., Brown A.J., and Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion. *Curr. Opin. Microbiol.* 2002; 5: 366–71.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века. Русский медицинский журнал. 2000; 8 [17 (118)]: 697–703.
5. Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. In: *Principles and Practice of Clinical Mycology* / Eds C.C. Kibbler et al.; 1996: 165–77.
6. Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта. *Проблемы медицинской микологии.* 2000; 2 (2): 6–10.
7. Аравийский Р.А., Горшкова Г.И. Кандидозный сепсис. Диагностика микозов.
8. Prescott R.J., Harris M., Banerjee S.S. Fungal infections of small and large intestine. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 806–11.
9. Бурова С.А., Лессовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Кандидоз ротовой полости. *Проблемы медицинской микологии.* 2003; 5 (1): 21–6.
10. Митрохин С.Д., Ардатская Е.В., Никушин Е.В. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней: Методические рекомендации. М.; 1997.
11. Лессовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта. *Проблемы медицинской микологии.* 2004; 6 (2): 19–23.
12. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б. Кандидозный дисбиоз, как особая форма дисбиоза кишечника. В кн.: *Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению* / Под ред. проф. Е.И. Каченко, проф. А.Н.Суворова. СПб.: ИнформМед; 2009: 71–86.
13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: Грантъ; 1998; т. 1–2.
14. Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В. Колонизация *Staphylococcus aureus* биотопов желудочно-кишечного тракта крыс. *Вестник РАМН.* 2009; 4: 28–30.
15. Mikulska M., del Bono V., Ratto S., Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8: 755–65.
16. Cohen R., Roth F., Delgado E. et al. Fungal flora of the normal human small and large intestine. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 638–41.
17. Spampinato C., Leonardi D. *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agent. *Bio. Med. Res. Int.* Vol. 2013. Article ID 204237, 13 pages, 2013.
18. Шевяков М.А. Антибиотикассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия.* 2004; 49 (10): 26–9.
19. Шевяков М.А., Медведева Т.В., Тимошенко Н.А. и др. Диагностика и лечение периаанального кандидоза. (Тезисы докладов 7-х Кашкинских чтений). *Проблемы медицинской микологии.* 2004; 6 (2): 131–2.
20. 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.

21. Толкачева Т.В. и др. Частота выделения и видовой спектр дрожжевых грибов в кишечнике у больных гемобластозами. В кн.: Успехи медицинской микологии. 2003; т. 1: 30–2.
22. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иваников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; 6: 33–8.
23. Redmond H.P., Shou J., Kelly C.J. et al. Protein-calorie malnutrition impairs host defense against *Candida albicans*. J. Surg. Res. 1991; 50: 552–9.
24. Богданова Е.А., Несвижский Ю.В., Королев А.А., Зверев В.В. Влияние различных пищевых рационов на состав пристеночной микрофлоры крыс. Вестник РАМН. 2008; 4: 23–6.
25. Богданова Е.А., Королев А.А., Никитенко Е.И. и др. Влияние различных уровней витамина Д и кальция в рационе на изменчивость микробиоценоза крыс. Вопросы питания. 2008; 77 (4): 70–7.
26. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М. и др. Поведение патогенных грибов рода *Candida* в присутствии пробиотических лектинов. Астраханский медицинский журнал. 2011; 2: 73–6.
27. Методы нормализации пищеварения у детей с дисбактериозом: Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН А.А. Баранова. М.; 2005: 38–9.
28. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В. и др. Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг, в качестве препарата для лечения кандидоза. Патент РФ № 2377006, 2009.

#### REFERENCES

1. Zverev V.V., Bojchenko M.N., Bykov A.S. et al. Osnovy mikrobiologii i immunologii: Uchebnik / Eds V.V. Zverev, M.N. Boychenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
2. Elinov N.P. Problemy meditsinskoj mikologii. 2002; 4 (4): 37. (in Russian)
3. Gow N.A., Brown A.J., and Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion. Curr. Opin. Microbiol. 2002; 5: 366–71.
4. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologiya XXI veka. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2000; 8 [17 (118)]: 697–703. (in Russian)
5. Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. In: Principles and Practice of Clinical Mycology / Eds C.C. Kibbler et al.; 1996: 165–77.
6. Shevyakov M.A. Problemy meditsinskoj mikologii. 2000; 2 (2): 6–10. (in Russian)
7. Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Gorshkova G.I. Practical work in medical mycology. Spb, RIA «Interpress»; 1995.
8. Prescott R.J., Harris M., Banerjee S.S. Fungal infections of small and large intestine. J. Clin. Pathol. 1992; 45: 806–11.
9. Burova S.A., Lessovo V.S., Lipnitskiy A.V., Ochкурова О.М. Problemy meditsinskoj mikologii. 2003; 5 (1): 21–6. (in Russian)
10. Mitrokhin S.D., Ardatskaya E.V., Nikushin E.V. et al. Kompleksnaya diagnostika, lechenie i profilaktika disbakterioza (disbioza) kishechnika v klinike vnutrennikh bolezney: Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 1997. (in Russian)
11. Lessovoy V.S., Lipnitskiy A.V., Ochкурова О.М. Problemy meditsinskoj mikologii. 2004; 6 (2): 19–23. (in Russian)
12. Shevyakov M.A., Avalueva E.B. In: [Disbioz kishechnika: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju] / Eds prof. E.I. Tkachenko, prof. A.N. Suvorov. St. Petersburg: SpetsLit; 2007. (in Russian)
13. Shenderov B.A. [Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie]. Moscow: Grant#; 1998; t. 1–2. (in Russian)
14. Nesvizhskiy Yu.V., Bogdanova E.A., Zverev V.V. Vestnik RAMN. 2009; 4: 28–30. (in Russian)
15. Mikulska M., del Bono V., Ratto S., Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012; 8: 755–65.
16. Cohen R., Roth F., Delgado E. et al. Fungal flora of the normal human small and large intestine. N. Engl. J. Med. 1969; 280: 638–41.
17. Spampinato C., Leonardi D. Candida Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agent. Bio. Med. Res. Int. Vol. 2013. Article ID 204237, 13 pages, 2013.
18. Shevyakov M.A. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004; 49 (10): 26–9. (in Russian)
19. Shevyakov M.A., Medvedeva T.V., Timoshenko N.A. et al. Problemy meditsinskoj mikologii. 2004; 6 (2): 131–2. (in Russian)
20. Pfäller 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.
21. Tolkacheva T.V. et al. Uspekhi meditsinskoj mikologii. 2003; 1: 30–2. (in Russian)
22. Zlatkina A.R., Isakov V.A., Ivanikov I.O. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001; 6: 33–8. (in Russian)
23. Redmond H.P., Shou J., Kelly C.J. et al. Protein-calorie malnutrition impairs host defense against *Candida albicans*. J. Surg. Res. 1991; 50: 552–9.
24. Bogdanova E.A., Nesvizhskiy Yu.V., Korolev A.A., Zverev V.V. Vestnik RAMN. 2008; 4: 23–6. (in Russian)
25. Bogdanova E.A., Korolev A.A., Nikitenko E.I. et al. Voprosy pitaniya. 2008; 77 (4): 70–7. (in Russian)
26. Lakhtin M.V., Aleshkin V.A., Lakhtin V.M. et al. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011; 2: 73–6. (in Russian)
27. [Metody normalizatsii pishchevareniya u detey s disbakteriozom: Posobie dlya vrachey] / Eds A.A. Baranov. Moscow; 2005: 38–9. (in Russian)
28. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Rubal'skiy O.V. et al. [Preparat, soderzhashchiy stafilokokkovyy bakteriofag, v kachestve preparata dlya lecheniya kandidoza. Patent RF # 2377006, 2009] (in Russian)

Поступила 10.12.14  
Received 10.12.14

#### Сведения об авторах:

**Несвижский Юрий Владимирович**, доктор мед. наук, проф., декан медико-профилактического факультета, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: nesviz@mail.ru; **Филина Юлия Сергеевна**, ординатор каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: julia.s.f@mail.ru; **Богданова Екатерина Александровна**, канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, e-mail: bogdekaterin@yandex.ru; **Умбетова Карина Туракбаевна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: karinasara@inbox.ru; **Пак Сергей Григорьевич**, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., почетный зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.