

# КАНДИДОЗНЫЙ ДИСБИОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА *CANDIDA* SPP.

<sup>1</sup>Авалуева Е.Б. (доцент кафедры),  
<sup>2</sup>Шевяков М.А. (профессор кафедры)\*,  
<sup>1</sup>Успенский Ю.П. (профессор),  
<sup>3</sup>Нилова Л.Ю. (старший преподаватель  
кафедры), <sup>1</sup>Жигалова Т.Н. (доцент  
кафедры), <sup>4</sup>Суворова М.А. (директор),  
<sup>1</sup>Матвеева Н.В. (аспирант кафедры)

<sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами нутрициологии и лечебного питания ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава; <sup>2</sup>кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологи ГОУ ДПО СПбМАПО; <sup>3</sup>кафедра микробиологии ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава; <sup>4</sup>ООО «НИЛ Диагностика» ГУ НИИЭМ, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2010

*Обследовали пациентов с язвенным колитом, получавших лечение глюкокортикостероидами. В результате наблюдали возрастание адгезивных свойств и избыточного размножения клеток Candida в кишках, являющихся предшественником возможного инвазивного развития кандидоза у данной категории больных. В работе установлена эффективность нерезорбируемого в кишечнике препарата натамицин (Пимафуцин®), используемого для деконтаминации Candida spp. и коррекции кандидозного дисбиоза с оценкой его влияния на не-albicans виды Candida.*

**Ключевые слова:** адгезивные свойства, воспалительные заболевания кишечника, *Candida* spp., натамицин (Пимафуцин®)

## CANDIDAL DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINE AND ADHESIVE PROPERTIES OF *CANDIDA* SPP.

<sup>1</sup>Avalueva E.B. (associate professor),  
<sup>2</sup>Shevyakov M.A. (professor of the chair),

\* Контактное лицо: Авалуева Елена Борисовна  
Тел.: +7 (921)994-28-07

<sup>1</sup>Uspenskiy Y.P. (professor), <sup>3</sup>Nilova L.Yu. (senior teacher of chair), <sup>1</sup>Zhigalova T.N. (associate professor), <sup>4</sup>Suvorova M.A. (director), <sup>1</sup>Matveeva N.V. (postgraduate student)

<sup>1</sup>Chair of propedeutics of internal diseases with courses of nutritsilogy and therapeutic feeding of I.I. Mechnikov's SPbGMA Roszdrava; <sup>2</sup>Chair of clinical mycology, allergology and immunology SEI APE SPbMAPE; <sup>3</sup>Chair of microbiology of I.I. Mechnikov's SPbGMA Roszdrava; <sup>4</sup> «Lab Diagnostics» SU NIEM, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2010

*We have exanimate patients with ulcerative colitis, which have gotten glucocorticosteroid therapy. As a result, we have observed an increase of adhesive properties and the presence of excessive proliferation of Candida species, which have been predecessors of possible invasive candidosis in this category of patients. The effectiveness of the natamycin (Pimafutsin®) used against the Candida species and have studied of intestinal candidal dysbiosis and have been demonstrated in the article, and also we have valued the influence of natamycin in non-albicans Candida species.*

**Key words:** adhesive properties, inflammation disease of intestine, *Candida* spp., natamicin (Pimafutsin®)

## ВВЕДЕНИЕ

Структурная связь пристеночных микроорганизмов и кишечного эпителия осуществляется благодаря наличию специфических рецепторов на клетках слизистой оболочки, к которым адгезируются определённые виды микробов, содержащие на своей поверхности лектины, ответственные за их адгезию к эпителию.

Адгезия — способность фиксироваться на определенных, чувствительных к данному микроорганизму, клетках организма хозяина. В основе данного явления лежат сложные процессы узнавания и взаимодействия между поверхностными структурами микробной клетки и рецепторами клеток эпителия. Молекулярные механизмы микробной адгезии являются универсальными для патогенных и условно-патогенных видов, в основе этих механизмов лежит тропизм к своим клеткам — мишеням.

При отсутствии адгезии микроорганизмы обычно не размножаются, а выводятся из организма. Напротив, адгезированные микроорганизмы получают селективное преимущество в конкуренции с микробами, находящимися в просвете различных полостей. Прикрепление и последующее размножение микроорганизмов с образованием микроколоний и/или биопленки обеспечивает им более выгодные условия существования.

Показатели степени адгезии зависят от большого числа факторов со стороны микро- и макроорганизма. Важное значение имеет видовая принадлежность микроба, которая, в известной мере, характеризует адгезивные свойства, влияет на индивидуальное состояние пациента (например, увеличение степени

адгезии микроорганизма у больных с различными воспалительными заболеваниями, в условиях иммуносупрессии или нарушении микробиологического баланса биотопа).

В результате клинических исследований, посвященных изучению взаимосвязи кишечной биоты и воспалительных заболеваний кишок (ВЗК), подтверждено, что воспалительные изменения кишечной стенки могут возникать вследствие нарушения баланса и регуляции составляющих компонентов микробно-тканевого комплекса [1, 2]. При этом слизистый слой, являющийся интегральной частью функционального кишечного барьера, является одной из главных составляющих в предотвращении воспаления стенки кишечника из-за пенетрации слизистой оболочки микроорганизмами, находящимися в просвете кишечника, и продуктами их жизнедеятельности [3].

Для лечения ВЗК используют препараты, обладающие противовоспалительной и/или иммуносупрессивной активностью, например, из группы 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероидных гормонов, иммуносупрессантов, препаратов антицитокиновой терапии, рассматриваемых в качестве альтернативного лечения при резистентных к стандартному лечению и стероидозависимых формах ВЗК, антибактериальных препаратов для терапии возникающих инфекционных осложнений [4]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются основными средствами для лечения пациентов при среднетяжелом и тяжелом течении ВЗК в случае неэффективности 5-АСК.

Одним из осложнений, возникающим на фоне длительного лечения ГКС, является увеличение количества условно-патогенной микробиоты, в том числе представительства *Candida* spp. в составе кишечного биотопа. Длительное применение ГКС неизбежно способствует интенсивному размножению *Candida* spp. на всем протяжении пищеварительного тракта.

*Candida* spp. являются оппортунистическим патогеном, вызывающим поражение слизистых оболочек и развитие системных микозов. Клинически феномен роста грибов в кишечнике может представлять собой либо носительство, либо неинвазивный микотический процесс (специфический дисбиоз), либо инвазивный кандидоз, причем, иногда эти отдельные клинические формы представляют собой соответствующие этапы развития кандидозной инфекции [5].

Известно, что адгезия всегда предшествует колонизации. Способности *Candida* spp. адгезироваться на слизистых поверхностях организма хозяина прямо коррелируют с его патогенностью [5]. *Candida* spp. часто используют опосредованные механизмы адгезии, например, ко-адгезию к бактериям.

Влияние усиленной пролиферации *Candida* spp. в кишечнике на течение воспалительных заболеваний кишечника масштабно не изучали.

Мы изучили микробиоту фекалий и адгезивных свойств *Candida* spp. у пациентов с ВЗК, получающих лечение глюкокортикостероидными гормонами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 40 пациентов с ВЗК, которым назначали глюкокортикостероидные гормоны в связи с обострением заболевания. У всех пациентов тяжесть течения заболевания определяли как среднетяжелую или тяжелую. У 28 пациентов (70%) (18 — с язвенным колитом и 10 — с болезнью Крона) диагностировали кандидозный дисбиоз кишечника, который устанавливали на основании следующих критериев:

1. рост грибов *Candida* spp. свыше  $10^3$  КОЕ/г при посеве кала;
2. лабораторно подтвержденный дефицит облигатной микробиоты кишечника — бифидумбактерий и лактобацилл (КОЕ/г кала ниже  $10^8$ ).

При диагностике кандидозного дисбиоза кишечника не учитывали наличие и выраженность симптомов раздражения кишечника, расценивая их как проявления основного заболевания.

Средний возраст пациентов составил  $38,2 \pm 5,3$  лет, мужчин — 17, женщин — 11. Все пациенты по поводу обострения процесса получали терапию глюкокортикостероидными гормонами по стандартной схеме сроком не менее 20 дней. Дозу препаратов определяли индивидуально для каждого больного, согласно рекомендуемым схемам лечения ВЗК, в зависимости от степени выраженности обострения, распространения процесса и тяжести течения заболевания. Средняя продолжительность приема глюкокортикостероидов (ГКС) от начала введения первой дозы до момента включения в исследование составила  $23 \pm 3$  дня. Средняя суточная доза ГКС, принимаемая больными, в дозе, эквивалентной преднизолону, на момент начала исследования была  $35,2 \pm 5,1$  мг. Снижение дозы ГКС осуществляли согласно плану индивидуального лечения и определяли в зависимости от клинических и лабораторных данных. Первую группу исследования составили 18 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии (ГКС, 5-аминосалициловая кислота) в течение 10 дней назначали натамицин (кишечнорастворимые таблетки «Пимафуцин®») перорально по 400 мг в сутки (4 раза в день по 100 мг). Все больные были проинформированы о целях назначения данного препарата и добровольно письменно подтвердили согласие его использования. Группу сравнения составили 10 пациентов, которые получали только стандартную терапию (ГКС, 5-аминосалициловую кислоту). Различий по полу и возрасту в группах не было.

Материалом для исследования на дисбиоз кишечника и выделения *Candida* spp. служили фекалии. Посевы на плотные среды производили по методу Gold; на полужидкие среды — однорядным методом титрования [6]. Результаты оценивали в соответствии с нормативами, приведенными в Отраслевом

стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [7]. Использовали стандартные и модифицированные питательные среды (агар для бифидумбактерий, агар для лактобактерий, анаэробный агар с канамицином и желчью, среду Кларка, среду Хью-Лейфсона с глюкозой, среды Гиса, трехсахарный агар, желточно-солевой агар, азидную среду, 5% кровяной агар, полужидкий агар, агар Сабуро, цитрат-агар Симмонса, среду Эндо, среду Плоскирева, хромогенные среды). Идентификацию условно-патогенных энтеробактерий проводили согласно принятым методам.

*Candida* идентифицировали до вида с помощью хромогенной среды производства HiMedia (Индия). Степени адгезии *Candida* spp. к клеткам кишечного эпителия определяли с использованием методики А.Г. Бойцова [8]. Клетки *Candida* spp. адгезировали на эпителиальные клетки больных, у которых и были выделены данные микроорганизмы. Эпителиальные клетки забирали ректальной петлей, транспортировку и адгезию проводили в фосфатно-солевом буфере. Непосредственно перед исследованием клетки отмывали в буфере с трехкратным центрифугированием (1000 об./мин. по 5 мин.). После этого готовили контрольные мазки из центрифугата. Образец считали пригодным для дальнейшего исследования, если при микроскопии в каждом поле зрения определяли не менее 2-3 эпителиальных клеток. Для изучения адгезивной активности в центрифужную пробирку вносили 800 мкл суспензии эпителиальных клеток и 600 мкл суспензии испытуемых микроорганизмов. Содержимое пробирок перемешивали и инкубировали в течение 2 часов при температуре 37 °С с периодическим перемешиванием. После инкубации неадсорбировавшиеся клетки гриба удаляли путем двукратного отмывания центрифугированием (1000 об./мин. по 3 мин.). Из осадка готовили мазки, которые окрашивали метиленовым синим. При микроскопии подсчитывали количество прикрепившихся клеток гриба к одной эпителиальной клетке. В каждом препарате анализировали не менее пяти эпителиальных клеток. Средний индекс адгезии (СИА) выражали в виде среднеарифметического числа адгезированных микроорганизмов на одной эпителиальной клетке. Интенсивность адгезивной активности *Candida* spp. подразделяли на 3 степени: низкую — при прилипанию 1-5 клеток гриба на одну эпителиальную клетку, СИА от 1 до 5 адгезированных клеток *Candida* spp. (АКС); среднюю — при выявлении СИА от 5 до 10 АКС на одной эпителиальной клетке; высокую — при СИА > 10 АКС на 1 на одной эпителиальной клетке.

Опрос пациентов и микробиологическое исследование кала (посев кала, типирование *Candida* spp. и определение их свойств) в обеих группах повторяли на 11 день наблюдения.

Пятнадцать пациентам из группы №1, получающих антифунгальный препарат, до и после лечения была выполнена фиброгастроскопия с целью взятия биоптатов антрального отдела слизистой оболоч-

ки желудка для выявления генов адгезии и инвазии *Candida* spp. Проводили полимеразную цепную реакцию с определением генов *Candida albicans* для установления их присутствия и степени вирулентности: ген *SAP2* (secreted aspartic proteinases), ген *hwp1* (hyphal wall protein 1), ген *alp7* (agglutinin like protein 7). Исследование было выполнено на базе НИЛ «Лабораторная диагностика».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале наблюдения пациенты в обеих группах часто жаловались на раздражение кишечника (урчание и вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника), нарушения стула (периодические послабления), боли в животе; 19 из 28 пациентов отмечали явления перианального зуда. В анамнезе у 5 пациентов в прошлом имел место кандидоз пищевода, у 2-х пациентов выявляли рецидивирующий стоматит, у 7 пациентов мужского пола отмечали опрелости паховой области. На момент включения в исследования признаков кандидоза пищевода у пациентов не было.

На 11 день наблюдения в обеих группах отмечали клиническое улучшение в самочувствии, уменьшение болей в проекции кишечника и патологических примесей в кале, удержание эпизодов послабления стула, снижение дневной частоты дефекаций (Рис. 1).

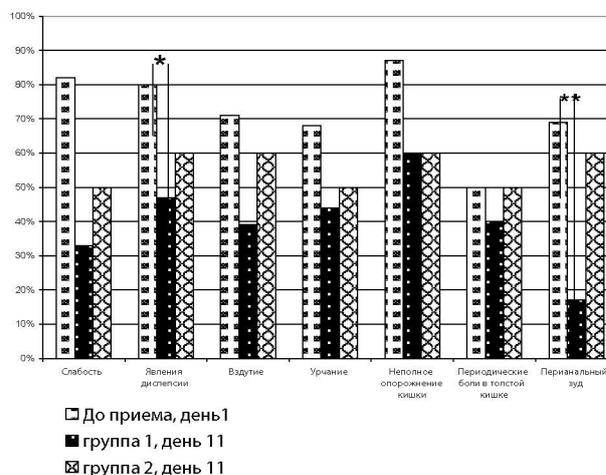


Рис.1. Частота встречаемости симптомов у пациентов с ВЗК до и после лечения (дни 1-й и 11-й), группа 1- стандартное лечение дополнено антимикотиком, n=18; группа 2 — пациенты получали только стандартное лечение, n=10.

\*- различия достоверны,  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

У 14 пациентов в группе №1, получающих дополнительно кишечнорастворимые таблетки «Пимафуцин», к 11 дню наблюдения отмечали достоверное снижение явлений раздражения кишечника ( $P < 0,05$ ). У 4 пациентов этой группы была тенденция к клиническому улучшению самочувствия. У всех пациентов, получающих антимикотик, на фоне лечения достоверно уменьшилась частота дефекаций, улучшилось качество стула (стул стал 4-5 типа по Бристольской

шкале против 5-6 типа шкалы до лечения), достоверно уменьшились ощущения неполного опорожнения кишечника, перианальный зуд и частота дефекаций ( $P < 0,01$ ). До лечения жалобы на перианальный зуд предъявляли 11 больных из группы №1, после лечения с использованием антимикотика перианальный зуд беспокоил только 3 пациентов.

В группе №2 на 11 день наблюдения достоверно снизилась частота стула и уменьшились боли в животе ( $P < 0,05$ ). Значимое снижение интенсивности симптомов раздражения кишечника выявили у 4 пациентов этой группы, у остальных 6 пациентов таких изменений интенсивности жалоб на 11 день не было. В начале наблюдения явления перианального зуда отмечали у 7 пациентов группы №2, на 11 день — у 6, а у 2 пациенток — периодически зуд промежности.

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости перианального зуда у пациентов с ВЗК. Интересен тот факт, что данный симптом считают типичным и часто встречающимся при этой патологии. Вероятно, перианальный кандидоз у пациентов с ВЗК имеет подострое течение, и является не таким редким явлением. Возможно, необходимо дальнейшее изучение этого симптома у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона.

При анализе микрограммы фекалий до начала приема натамицина («Пимафуцин») у всех пациентов с ВЗК, получающих ГКС, выявили изменения в составе микробоценоза кишечника: снижение представительства бифидобактерий, лактобацилл, появление большого количества атипичных кишечных палочек и представителей условно-патогенной микрофлоры и их сочетаний. *Candida spp.* до лечения определяли в среднем значении  $5,08 \pm 0,35$  -lgKOE/г (Рис. 2). Таким образом, данными микробиологического исследования кала мы подтвердили наличие кандидозного дисбиоза кишечника у пациентов обеих групп до лечения.

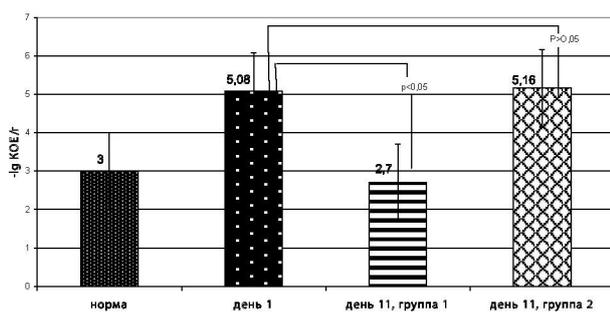


Рис. 2. Изменение количества *Candida spp.*, выявленных при микробиологическом исследовании фекалий у пациентов ВЗК, получающих терапию глюкокортикостероидами, до и после назначения натамицина. Группа №1 — стандартная терапия дополнена антимикотиком,  $n=18$ ; группа №2 — пациенты получали стандартную терапию,  $n=10$ .

На 11 день наблюдения в обеих группах пациентов изменения микрофлоры кишечника сохранялись. Отмечали снижение бифидумбактерий, лактобацилл, изменения в составе кишечных палочек, бактериоидов. По сравнению с данными, полученными до начала приема антимикотика, у пациентов из группы

№1 на 11 день наблюдения выявили тенденцию к возрастанию представителей лактобацилл и бактериоидов. В группе №2 на 11 день наблюдения усугубились изменения в составе микрофлоры: снизилось (по сравнению с началом наблюдения) количество лактобацилл, бактериоидов.

У пациентов из группы №1 на 11 день после проведенного курса лечения достоверно снижалось представительство *Candida spp.* После лечения с использованием натамицина у 13 пациентов из группы №1 *Candida spp.* не выявили, у 4-х — определяли в значениях меньше диагностических ( $2,7$  -lgKOE/г,  $p < 0,05$ ), у одного — сохранялся высокий уровень высева.

У пациентов из группы №1 после лечения уменьшилось количество выявленных представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и интенсивность их роста, среднее количественное значение представителей УПМ после лечения составило  $3,1$  -lgKOE/г ( $5,48$  -lgKOE/г до лечения,  $p < 0,05$ ), не наблюдали сочетаний представителей УПМ, уменьшилось количество *E. coli*.

У 9 пациентов из группы №2 на 11 день наблюдения количество *Candida spp.* превышало референтные значения, также отмечали увеличение представителей УПМ, у большинства лиц наблюдали сочетания представителей УПМ 2-3-х видов. В группе №2 только у 1 пациента рост грибов был ниже  $10^3$  КОЕ/г, у всех остальных — среднее количество *Candida spp.* превысило исходные значения и составило  $5,16$  -lgKOE/г (Рис 2.).

В начале наблюдения у пациентов при микробиологическом исследовании кала выявили представителей различных видов *Candida*, среди которых преобладали *C. albicans*. Комбинацию двух видов грибов обнаружили у 4-х пациентов, а также выявили сочетания *C. albicans* и других видов. В группе №1 после приема антимикотика рост микромицетов сохранялся у 5 пациентов (35%). Только у одного из пяти наблюдаемых в этой группе из имеющих рост *Candida spp.* после лечения выявили два вида грибов: *C. albicans* и *C. krusei*, в других случаях — только *C. albicans*. У пациентов из группы №2 при повторном посеве фекалий обнаружили различные виды *Candida* (табл. 1).

Таблица 1.

**Выявление избыточного роста *Candida spp.* в микрограмме фекалий у пациентов**

Характеристика результатов посева фекалий	День 1	Группа 1, N=19, День 11	Группа 2, N=10, День 11
Выявление избыточного роста грибов в кале у обследуемых	100%	0%	90%
Количество <i>Candida spp.</i> (посев кала), средние значения	$5,08 \pm 0,35$	$2,7 \pm 0,19^*$	$5,16 \pm 0,17$
Выявленные виды грибов <i>Candida spp.</i> при посеве кала	<i>C. albicans</i> - 72%, <i>C. glabrata</i> - 7%, <i>C. tropicalis</i> - 14%, <i>C. krusei</i> - 7%	<i>C. albicans</i> - 80%**, <i>C. krusei</i> - 20%**	<i>C. albicans</i> - 60%, <i>C. tropicalis</i> - 30%, <i>C. krusei</i> - 10%
Степень адгезии	Высокая	Низкая	Высокая

\*Различия статистически достоверны,  $P < 0,05$ , \*\* соотношение калькулировали по абсолютному числу пациентов с выявленным ростом грибов *Candida* после лечения,  $n=5$ .

До лечения адгезия грибов *Candida* spp. к клеткам кишечного эпителия у пациентов с ВЗК была высокой (СИА равные 12 АКС на одной эпителиальной клетке кишечника). Высокие показатели адгезии были у 68% пациентов ВЗК, средние — у 25%, низкие — у 7%.

На фоне лечения в группе №1 наблюдали уменьшение контаминации и адгезивных свойств *Candida*. После лечения больных из группы №1 адгезивная активность *Candida* spp. снизилась. У 3-х пациентов адгезия была низкой (СИА равные 3 АКС), у 2-х пациентов — высокой (СИА равные 10 АКС и равные 11 АКС). По-видимому, штаммы грибов в данном случае обладали высокопатогенными свойствами.

У больных из группы №2 к концу наблюдения сохранялась высокая степень адгезии, СИА составил 11 АКС на одной эпителиальной клетке кишечника (табл. 1).

14-ти пациентам группы №1, у которых при микробиологическом исследовании обнаружили *C. albicans*, была выполнена фиброгастроскопия и получены биоптаты антрального отдела желудка. В биопсийном материале определяли гены адгезии и инвазии *C. albicans*. При фиброгастроскопии у одной пациентки выявили кандидоз пищевода, подтвержденный впоследствии цитологическим методом (обнаружен псевдомицелий грибов *Candida*); жалоб на желудочную диспепсию пациентка при этом не предъявляла.

Гены *Candida* spp. обнаружили у всех пациентов (табл. 2), у 11 (79%) — комбинацию генов *Sap2* и *HWL1*, у 1 (7%) — наличие всех трех генов. После проведенного лечения с использованием «Пимафуцина®» презентация генов уменьшилась, наличие генов грибов выявили у 6 пациентов (43%), комбинацию генов *Sap2* и *Hwl1* — у 3 (21%). У одной пациентки сохранялась комбинация трех генов *C. albicans*. Важно, что именно у этой пациентки в микробиологическом

анализе кала до и после использования антимикотика обнаружили высокий уровень роста микромицетов двух видов.

Таблица 2.

**Выявление (%) генов *C. albicans*, кодирующих синтез факторов агрессии и инвазии, в биоптатах антрального отдела желудка у пациентов ВЗК, получающих терапию стероидами**

Гены, выявленные у <i>C. albicans</i>	ГКС+5АСК*, 1-й день, n=14	ГКС+5АСК+ антимикотик*, 11-й день, n=14
<i>SAP2</i>	86%	21%
<i>Hwp1</i>	93%	43%
<i>Alp 7</i>	7%	7%

\*ГКС — глюкокортикостероидные гормоны, 5 АСК — препараты 5-аминосалициловой кислоты, антимикотик — натамицин.

За время наблюдения у пациентов из группы №1 не отмечали нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Один пациент с язвенным колитом преждевременно прекратил прием натамицина из-за развития осложнений основного заболевания и изменения курса лечения.

В результате проведенного исследования, данных микробиологического обследования и анализа экспрессии генов грибов в биопсийном материале продемонстрирован высокий уровень контаминации клетками *Candida* spp. пищеварительного тракта у пациентов с ВЗК, получающих глюкокортикостероидные гормоны. При этом *Candida* spp. обладают высокой способностью к адгезии на слизистых оболочках. При использовании нерезорбируемого антимикотика натамицина для лечения кандидозного дисбиоза кишечника отмечали положительный эффект на элиминацию микромицетов, угнетающий эффект на пролиферацию и *Candida albicans*, и не-*albicans* видов *Candida*, уменьшение адгезивных и инвазивных свойств грибов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sartor R.B. Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel disease //Curr. Opin. Gastroenterol. — 2001.- Vol. 17. — P. 324-330.
2. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease // Gut.- 2004.- Vol.53.- P.1-4.
3. Fyderek K., Strus M., Gosiewski T., et al. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol.- 2009, Vol. 15, №42.- P. 5287-5294.
4. Златкина А.Р. Современная терапевтическая тактика воспалительных заболеваний кишечника //Consillium Medicum — 2004.- Т.6, № 2. — С.48-52.
5. Calderone R.A. and Braun P.C. Adhesion and receptor relationships of *Candida albicans* //Microb. Rev.-1999. — Vol.55.- P.1-20.
6. Иванов В.П. и др. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо. — СПб, 2002. — 31 с.
7. ОСТ 91500.11.004 — 2003. (Приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003. — №231. — 82 с.
8. Бойцов А.Г., Рицук С.В., Ильясов Ю.Ю., Гречанинова Т.А. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия //Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова — 2004. — № 4, №5. — С. 191-193.

Поступила в редакцию журнала 15.01.2010

Рецензент: Н.Н. Климко

