

КЛИНИКА И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

¹Авалуева Е.Б. (профессор кафедры)*,
²Шевяков М.А. (профессор кафедры),
¹Ситкин С.И. (доцент кафедры),
¹Жигалова Т.Н. (доцент кафедры),
³Нилова Л.Ю. (с.н.с.), ¹Сказываева Е.В.
(доцент кафедры), ¹Иванов С.В.
(ассистент кафедры)

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава:

¹кафедра пропедевтики внутренних болезней;
²кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, ³кафедра микробиологии, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

Обследовали 60 пациентов (10 мужчин и 50 женщин) с болезнью Крона, средний возраст – 39,13±0,15 лет. Проанализировали клинические проявления заболевания, применяя стандартный опросник, рассчитывали индекс активности заболевания (индекс Беста), проводили микробиологический анализ кала на дисбиоз. *Candida* spp. идентифицировали с помощью хромогенных сред, изучали адгезивные свойства грибов с определением среднего индекса активности. У 24 пациентов с болезнью Крона выявили избыточный рост *Candida* spp. в кале, у всех больных форма существования дрожжевых микромицетов была определена как неинвазивный кандидоз кишечника. Наблюдали достоверно более частую встречаемость симптомов кишечной диспепсии и увеличение индекса Беста у пациентов с избыточным ростом грибов в кишечнике. Установлено, что у пациентов с болезнью Крона имеет место нарушение композиции фекальной биоты с угнетением облигатной микробиоты и ростом условно-патогенных микроорганизмов и их ассоциаций.

Ключевые слова: болезнь Крона, *Candida* spp., кишечная микробиота, неинвазивный кандидоз кишечника, условно-патогенные микроорганизмы

CLINIC AND MICROBIOTA OF INTESTINE IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

¹Avaluyeva E.V. (professor of the chair),
²Shevyakov M.A. (professor of the chair),
¹Sitkin S.I. (associate professor of the chair),
¹ Zhigalova T.N. (associate professor of the chair), ³ Nilova L.Yu. (senior scientific

* Авалуева Елена Борисовна, тел. (812)543-95-38

collaborator), ¹ Skazyvayeva E.V. (associate professor of the chair), ¹ Ivanov S.V. (assistant of the chair)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: ¹Chair of Propaedeutics of Internal Diseases; ²Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, ³Chair of Microbiology, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

*Examined 60 patients (10 men and 50 women) with Crohn's disease, with an average age 39,13±0,15 years. Analyzed the clinical manifestations of the disease using a standard questionnaire, calculated the index of disease activity index (Best), conducted microbiological fecal dysbiosis. *Candida* spp. identified using a chromogenic media, studied the adhesive properties of fungi with the definition of the index average activity. In 24 patients with Crohn's disease have revealed the overgrowth of *Candida* spp. in feces. In all patients form of existence of yeast micromycetes was defined as a non-invasive candidosis of intestine. Significantly more frequent occurrence of intestinal dyspepsia symptoms and the increase of the index Besta in patients with excessive growth of fungi in the intestine have been observed. It was found that at patients with Crohn's disease was a violation of the composition of the fecal biota with the oppression of obligate microbiota and rise of conditionally pathogenic microorganisms and their associations.*

Key words: *Candida* spp., conditionally pathogenic microorganisms, Crohn's disease, intestinal microbiota, non-invasive candidosis of intestines

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) протекают тяжело и характеризуются рецидивирующим течением.

В настоящее время полагают, что при ВЗК в патогенезе заболеваний имеют значение комплексные взаимоотношения между генетическими, микробными факторами, факторами окружающей среды, которые могут способствовать постоянной активации иммунной системы слизистых оболочек, при этом интестинальная микробиота является важным этиологическим звеном патогенеза при данных патологических состояниях [1]. Ныне концепцию о микробном факторе, как одном из факторов патогенеза ВЗК, поддерживают большинство исследователей [2-4]. Полагают, что изменения в микробиоте толстой кишки ухудшают течение основного заболевания, способствуют более частым рецидивам и развитию осложнений [5-7]. К сожалению, несмотря на все усилия, прилагаемые в этом направлении, и совершенствование методов идентификации микроорганизмов в последние годы, конкретный специфический агент или группа агентов, вызывающих заболевание, не идентифицированы.

В многочисленных экспериментальных работах на лабораторных животных ученые полностью поддерживают точку зрения о том, что при ВЗК имеет место генетически детерминированная нарушенная регуляция иммунного ответа слизистой оболочки кишечника на антигены нормальной микробиоты [2]. Доказано, что воспалительные изменения слизистой

оболочки при ВЗК у животных возникают только при наличии бактериобиоты в просвете кишки [8], а изъязвление слизистой оболочки невозможно в условиях стерильного пищеварительного тракта.

В ряде работ было установлено, что у больных с ВЗК уменьшается количество адгезированных представителей *Bifidobacterium* spp. в участках с измененной слизистой оболочкой [6, 9], а у пациентов с БК уменьшается и количество представителей *Lactobacillus* spp. как в измененных, так и в неизмененных участках, при этом количество адгезированных бактерий снижается при прогрессировании процесса [10]. Количество лактобацилл и бифидобактерий уменьшается при ВЗК и в составе «просветной» микробиоты. С. Neut и соавт. [11] при исследовании состава микробиоты толстой кишки у пациентов с БК выявили увеличенное количество агрессивных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, с измененной ферментативной активностью, уменьшенное количество *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. и возрастание представителей рода *Enterococcus* [6, 9].

Влияние усиленной пролиферации *Candida* spp. в кишечнике на течение ВЗК масштабно не изучали. Опубликованы работы как подтверждающие [7], так и опровергающие [12] факт более частого выявления этих грибов у больных с ВЗК, чем у пациентов группы контроля, и более частой колонизации *Candida* spp. слизистой оболочки кишечника в активной фазе болезни и при длительном течении заболевания. А. Kalkanci и соавт. [13] установили, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, при исследовании ПЦР ДНК с праймерами PCon1, PCon2 и PspA2, в биоптатах кишечника чаще регистрировали данные гены (по сравнению с лицами в контрольной группе), но уровень специфических противокандидозных IgM и IgG антител в сыворотке крови в данных группах статистически значимо не различался. Другие авторы [14] выявили, что *Candida albicans* продуцирует маннозилтрансферазу – фермент, который катализирует реакцию синтеза олигоманнана у *Saccharomyces cerevisiae*, в зависимости от благоприятных условий роста колоний. Антитела к олигоманнозной последовательности α -1,3-маннана и терминальным дисахаридам в клетках *Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs) являются маркером болезни Крона. Маннан *S. cerevisiae*, который экспрессирует эти гаптены, используется для определения ASCA, но точный иммуноген ASCA не известен. А. Standaert-Vitse и соавт. [15] обнаружили способность *C. albicans* экспрессировать ASCA эпитопы, подобные *S. cerevisiae*, на маннопротеинах. При улучшении условий для роста дрожжевых микроорганизмов, маннан *C. albicans* способен мимикрировать под маннан *S. cerevisiae*, который играет роль в патогенезе БК. Данным фактом подтверждена гипотеза, что *C. albicans* является одним из нескольких иммуногенов ASCA и, возможно, источником иммунного ответа при БК [14, 15]. В настоящее время авторы гипотез о развитии ВЗК не исключают, что данное за-

болевание является результатом дефектного иммунного ответа на микробиоту кишечника, в том числе – на персистирующие дрожжевые микроорганизмы.

С учетом вышеизложенного, мы изучали взаимосвязи клинических проявлений и микробиологических характеристик кишечной биоты при болезни Крона, оценили частоту выявления *Candida* spp. и их адгезивных свойств при данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 60 пациентов с БК, средний возраст составил $39,13 \pm 0,15$ года, продолжительность болезни – $3,58 \pm 0,85$ года. Диагноз БК был подтвержден клиническими, инструментальными и гистологическими методами. У 14 (23,3%) пациентов процесс был локализован в тонкой кишке (терминальный илеит), у 45 (75%) – в тонкой и толстой кишках, у одного (1,7%) – только в толстой кишке. Внекишечные проявления БК отмечали у 24 (40%) больных. Наиболее часто имели место явления артрита – у 12 (20%) человек.

Были сформированы группы пациентов с БК Csp– и Csp+, в зависимости от уровня пролиферации *Candida* spp. в кишечнике, выявленных при бактериологическом исследовании фекалий. Группу Csp+ составили 24 больных (6 мужчин, 18 женщин), у которых пролиферация колоний *Candida* spp. в кале была более 3 –lg КОЕ/г фекалий. В группу Csp– вошли 36 пациентов с БК (4 мужчины, 32 женщины), у которых при микробиологическом анализе кала *Candida* spp. не выявляли или они не превышали 3 –lg КОЕ/г фекалий.

Методы исследования пациентов: стандартный опрос, оценка индекса клинической активности болезни Крона (ИКАБК), клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализы мочи и копрограммы, фиброколоноскопия, микробиологическое исследование кала на дисбиоз и выявление адгезивной способности *Candida* spp. к эпителию слизистой оболочки.

Материалом для исследования на дисбиоз и выделения *Candida* spp. были фекалии. Посевы на плотные среды проводили по методу Gold; на полужидкие среды однорядным титрационным методом [16]. Результаты оценивали в соответствии с нормативами отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [17]. *Candida* spp. до вида идентифицировали с помощью хромогенных сред HiCrome *Candida* Differential Agar Base, Modified M1456A производства «HiMedia» (Индия). Для определения адгезии *Candida* spp. к клеткам эпителия использовали методику А.Г. Бойцова [18]. Адгезию *Candida* spp. осуществляли на эпителиальные клетки больных, у которых и были выделены данные микроорганизмы. В каждом препарате анализировали не менее пяти эпителиальных клеток. Результат, называемый средним индексом адгезии

(СИА), выражали в виде среднеарифметического числа адгезированных микроорганизмов на одной эпителиальной клетке. Интенсивность адгезивной активности *Candida* spp. подразделяли на 3 степени. Низкой считали степень адгезии при прилипании 1-5 клеток гриба на одну эпителиальную клетку, СИА от 1 до 5 адгезированных клеток *Candida* (АКС); средней – при выявлении СИА от 5 до 10 АКС на одной эпителиальной клетке, высокой – при СИА > 10 АКС на одной эпителиальной клетке.

Для оценки клинических проявлений БК использовали ИАБК по Бесту (CDDAI) (1976) и производили по стандартной шкале с учетом таблиц идеального веса.

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели были адаптированы для математической обработки с применением методов статистического анализа. Использовали пакет прикладных программ StatSoft (версия Statistica 8.0) для Windows. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

У пациентов группы Csp+ количество *Candida* spp. в посеве кала составило $5,83 \pm 0,67$ –lg КОЕ/г; преобладали *C. albicans* – у 14 (58,3%) из 24 человек, у 10 (41,2%) больных выявили не-*albicans* виды *Candida*. У пациентов с БК с избыточным ростом дрожжевых грибов в кишечнике наблюдали высокие уровни адгезии клеток грибов, выделенных из кала, к клеткам буккального эпителия и клеток грибов, выделенных из кала, к клеткам кишечного эпителия (табл. 1).

Таблица 1

Результаты микробиологического исследования фекалий на *Candida* spp. у пациентов группы Csp+

Показатель		Частота выявления, фекалии (n=60)
Частота выявления <i>Candida</i> spp., абс. (%)		24 (40)
Виды <i>Candida</i> spp., абс. (%)*	<i>C. albicans</i>	14 (58,3)
	<i>C. tropicalis</i>	6 (25)
	<i>C. glabrata</i>	4 (16,7)
	<i>C. krusei</i>	0
Выявление двух видов грибов		0
Характеристика выявленных <i>Candida</i> spp. и их адгезии		
Количество <i>Candida</i> spp., –lg КОЕ/г, M±s		5,83±0,67
СИА, буккальный эпителий, АКС		12,28±0,17
СИА, кишечный эпителий, АКС		13,25±0,17

Количество выявленных в кале *Candida* spp. в группе пациентов Csp– составило $1,76 \pm 0,59$ –lg КОЕ/г (различия между группами Csp+ и Csp– по количеству обнаруженных грибов статистически значимы, $p < 0,001$).

У пациентов группы Csp+ чаще, чем в группе Csp–, отмечали появление таких симптомов, как кожный зуд ($p < 0,01$), опрелости различной локализации (паховая зона, зона под грудными и молочными железами, зона анального сфинктера) ($p < 0,05$), ложные позывы на дефекацию ($p < 0,01$), патологические примеси в кале ($p < 0,05$), неполное опорожнение кишки ($p < 0,01$) (Рис. 1). В группе Csp+ больные отмечали более частый стул ($65,7 \pm 11,2$ раза в неделю), чем в

группе Csp– ($24,3 \pm 4,7$ раза в неделю, $p < 0,001$), и более частые эпизоды послаблений стула. Пациентов в группе Csp+ чаще беспокоили вздутие живота, урчание в животе, повышенное газообразование, чем в группе Csp–, но эти различия не были статистически значимы.



■ *Candida* ≤ 10³ КОЕ/г фекалий ■ *Candida* ≥ 10³ КОЕ/г фекалий

Рис. 1. Частота симптомов кишечной диспепсии у пациентов с болезнью Крона с низким и высоким уровнем *Candida* spp. в кале

У больных группы Csp+ ИАБК был статистически значимо выше, чем в группе Csp– ($297,2 \pm 30,6$ против $215,2 \pm 28,9$ балла соответственно, $p < 0,05$), при этом у лиц с БК выявили устойчивые и, в высшей степени, достоверные прямые корреляционные связи между величиной ИАБК и количеством *Candida* spp. в кишечнике ($r = 0,627$ $p = 0,004$), что представляло значимость клинических проявлений основного заболевания при диагностике кандидоза кишечника.

У всех пациентов с БК в микробиологическом анализе кала имели место признаки нарушений состава фекальной микробиоты, проявляющиеся глубоким угнетением представительства облигатной составляющей микробиоты и значительной пролиферации представителей-комменсалов. Изменения облигатной составляющей микробиоты характеризовались снижением количества бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, кишечной палочки с нормальной физиологической активностью. У пациентов с БК обнаружили признаки дисбаланса в составе *Escherichia coli*, увеличение представительства УПМ. У пациентов группы Csp+ чаще, чем в группе Csp–, отмечали снижение количества лактобацилл (у 54,7% человек в группе Csp+ и у 16,7% – в группе Csp–, $p < 0,01$) и энтерококков (у 33,3% – в группе Csp+ и у 11,1% – в группе Csp–, $p < 0,05$) (табл. 2). Были установлены обратные корреляции между степенью адгезии клеток грибов, выделенных из кала, к клеткам кишечного или буккального эпителия и количеством *Lactobacilli* ($r = -0,7458$, $p = 0,008$) и *Bifidobacteria* ($r = -0,9518$, $p = 0,001$).

Таблица 2

Частота нарушений микробиоты толстой кишки у пациентов с БК с разным уровнем пролиферации дрожжевых грибов

Показатель	Частота, абс. (%)		χ^2	p
	группа Csp- (n=36)	группа Csp+ (n=24)		
<i>Bifidobacterium</i> spp.	36 (100)	24 (100)	–	
<i>Lactobacterium</i> spp.	6 (16,7)	13 (54,7)	9,35	<0,01
<i>Bacteroides</i> spp.	36 (100)	24 (100)	–	
<i>E. coli</i> с норм. ФА	26 (72,2)	20 (83,3)	0,993	>0,05
<i>E. coli</i> со сниж. ФА	31 (86,1)	16 (66,7)	3,2	>0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (11,1)	8 (33,3)	4,44	<0,05
Гемолитические микроорганизмы	4 (11,1)	6 (25)	2	>0,05
<i>S. aureus</i>	4 (11,1)	3 (12,5)	0,027	>0,05
<i>Candida</i> spp.	0	24 (100)	–	–
<i>S. epiderm.</i> или <i>S. saproph.</i> C101	2 (5,56)	2 (8,33)	0,179	>0,05
УПМ (без дрожжевых грибов)	24 (66,7)	15 (62,5)	0,109	>0,05

По данным микробиологического исследования фекалий, у пациентов с БК более чем в 1/3 случаев наблюдали ассоциации представителей УПМ, в том числе устойчивые ассоциации *Enterobacter* spp. и *Candida* spp., *Staphylococcus* spp. и *Candida* spp.

Представители УПМ в кале и ассоциации различных представителей УПМ у пациентов с БК группы Csp+ обнаруживали статистически значимо чаще, чем у пациентов, у которых пролиферация дрожжевых грибов была низкой ($p < 0,01$). Установлены прямые корреляции между количеством *Candida* spp. и количеством гемолитических микроорганизмов ($r = 0,9096$, $p < 0,001$), *Enterobacter agglomerans* ($r = 0,9099$, $p = 0,02$), *S. epidermalis* or *S. saprophytic* C101 ($r = 0,9980$, $p = 0,039$). При этом величина адгезии *Candida* spp. зависела от наличия тех или иных патогенов в кишечнике – у пациентов с БК выявили прямую связь адгезивных свойств дрожжевых микромицетов с количеством *S. epidermalis* или *S. saprophytic* C101 ($r = 0,9502$, $p = 0,002$), *S. aureus* ($r = 0,9952$, $p = 0,009$).

Обращало на себя внимание, то что адгезивные свойства не-*albicans* видов *Candida* не только были сходными с *C. albicans*, а возрастали в присутствии различных представителей УПМ, таких как *S. aureus*, *Enterobacter amnigenus*, *S. epidermalis* или *S. saprophytic* C101 и др., а адгезия *C. glabrata* и *C. tropicalis* увеличивалась при наличии в составе *Corinebacter* spp.

Для наиболее полного объяснения статистического показателя дисперсии целевой переменной «содержание *Candida* spp. в кишечнике», по данным множественного регрессионного анализа, для БК на кафедре пропедевтики внутренних болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова была разработана следующая модель:

$$Y = -10,03 + 1,49X_1 + 0,06X_2 + 1,33X_3 - 1,43X_4 + 5,23X_5 - 0,53X_6 + 2,57X_7 + 1,32X_8 + 1,51X_9 + 0,77X_{10},$$

где: Y – содержание грибов рода *Candida* в кишечнике, –lg КОЕ/г;

X_1 – ложные позывы на дефекацию (0 – нет, 1 – есть);

X_2 – частота стула, количество раз в неделю;

X_3 – боли в животе (0 – нет, 1 – слабые, 2 – умеренные, 3 – сильные);

X_4 – количество эритроцитов в периферической крови, абс. ($10^{12}/л$);

X_5 – количество моноцитов в периферической крови, абс. ($10^9/л$);

X_6 – уровень α_2 -глобулинов в периферической крови, г/л;

X_7 – уровень триглицеридов в периферической крови, ммоль/л;

X_8 – количество переваренных растительных волокон в кале (0 баллов, 1 балл, 2 балла, 3 балла);

X_9 – наличие лимфоидных фолликулов при гистологическом исследовании биоптатов (0 – нет, 1 – да), –lg КОЕ/г кала;

X_{10} – содержание *Enterobacter agglomerans* в кале, –lg КОЕ/г.

Использование данной статистической модели необходимо для получения доказательства причинно-следственной связи между наличием микроорганизмов и клиническими признаками заболевания.

Согласно полученным данным, при возрастании частоты ложных позывов на дефекацию, повышении интенсивности болей в животе и частоты обнаружения лимфоидных фолликулов при гистологическом исследовании биоптатов из кишечника, увеличении частоты стула в неделю, количества моноцитов и триглицеридов в крови, переваренных волокон растительной клетчатки в кале и количества *Enterobacter agglomerans*, выявленных при микробиологическом исследовании кала, содержание *Candida* spp. в кишечнике у пациентов с БК возрастало, в то время как при повышении уровня эритроцитов и уровня α_2 -глобулинов содержание дрожжевых микромицетов снижалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кандидоз кишечника – поражение его слизистой оболочки *Candida* spp., протекающее чаще как неинвазивный дисбиотический процесс и реже – как инвазивное микотическое поражение. «Конфликт» между факторами патогенности гриба и факторами антифунгальной резистентности приводит к развитию той или иной формы кандидоза. По-видимому, развитию собственно патологического воздействия грибов предшествует колонизация слизистой оболочки. По результатам анализа кандидоза кишечника, проведенного у пациентов с БК, можно сделать заключение о неравнозначности вклада *Candida* spp. в развитие, течение и исход изучаемой патологии. Не вызывает сомнения, что сложные механизмы регуляции симбиоза прокариотических и эукариотических клеток оказывают существенное влияние на процессы размножения, существования и избыточного роста клеток-симбионтов. По данным, полученным в результате исследования спектра УПМ и их ассоциаций у пациентов с БК, установили, что роль коммуникаций микроорганизмов в кишечнике может быть более весомой и патогенетически

значимой, чем предполагают. При этом действие на эукариотические клетки оказывают не только живые активные клетки симбионтов. На процессы жизни могут влиять метаболиты микроорганизмов-симбионтов, в т.ч. *Candida* spp. Из этого следует, что микробиота хозяина и, прежде всего, микробиота пищеварительного тракта, может являться первичной мишенью воздействия физических, химических, биологических агентов, поэтому необходимо ее детальное изучение.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с БК и нарушением состава микробиоты кишечника характерно увеличение пред-

ставительства условно-патогенных микроорганизмов и их консорциумов на фоне снижения облигатной составляющей микробиоты.

2. У пациентов с БК частота выявления избыточной пролиферации *Candida* spp. в кишечнике достигает 40%, при этом дрожжевые микромицеты обладают высокими агрессивными свойствами, и наиболее вероятной формой взаимодействия их с макроорганизмом является неинвазивный кандидоз кишечника.

3. При избыточной пролиферации *Candida* spp. в кишечнике у пациентов с БК имеет место усугубление клинической картины заболевания.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Endo K., Shiga H., Kinouchi Y., Shimosegawa T. Inflammatory bowel disease: IBD // Rinsho Byori. – 2009. – Vol. 57. – P. 527-532.
2. Farrell R.J. Microbial factors in inflammatory bowel disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 31, №1. – P. 41-62.
3. Perencevich M., Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – Vol. 12, №7. – P. 651-64.
4. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1-4.
5. Sokol H., Seksik P., Rigottier-Gois L., et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 106-111.
6. Seksik P., Sokol H., Lepage P., et al. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 11-18.
7. Zwolinska-Wislo M., Brozovski T., Budak A. Effect of *Candida* colonization on human ulcerative colitis and healing of inflammatory changes of the colon in experimental model of colitis ulcerosa // J. Physiol. and Pharmac. – 2009. – Vol. 60, №1. – P. 107-119.
8. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 44-54.
9. 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.
10. Guarner F., Casellas F., Borruel N. Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases // Eur. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 56, Suppl 4. – S. 34-38.
11. Neut C., Bulois P., Desreumaux P., et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 939-946.
12. Ksiadzyna D., Semianow-Wejchert J., Nawrot U., et al. Serum concentration of interleukin 10, anti-mannan *Candida* antibodies and the fungal colonization of the gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis // Adv. Med. Sci. – 2009. – Vol. 54. – P. 170-176.
13. Kalkanci A., Tuncer C., Degertekin B. Detection of *Candida albicans* by culture, serology and PCR in clinical specimens from patients with ulcerative colitis: re-evaluation of an old hypothesis with a new perspective // Folia Microbiol (Praha). – 2005. – Vol. 50. – P. 263-267.
14. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, №2. – P. 577-5940.
15. Standaert-Vitse A., Jouault T., Vandewalle P., et al. *Candida albicans* is an immunogen for anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody markers of Crohn's disease // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, №6. – P. 1764-1775.
16. Иванов В.П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо. – СПб., 2002. – 31 с.
17. ОСТ 91500. 11. 004-2003 (приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003. – № 231. – 82 с.
18. Бойцов А.Г., Ришук 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 20.11.2013

Рецензент: В.Г. Радченко

