

В.Ф. Нагорна, д. мед. н., професор, кафедра акушерства та гінекології №1, Одеський національний медичний університет; Н.В. Байло, Одеський обласний перинатальний центр

Комплексна терапія вульвовагінального кандидозу у вагітних

Проведено порівняльне дослідження застосування антимікотика, вагінального пробіотика та імунобіотика Екобіол у вагітних з кандидозним вульвовагінітом (КВВ). За показниками клінічного й мікологічного одужання, перинатальними показниками вагітних та новонароджених доведено порівняно більш високу ефективність при застосуванні разом з комплексною терапією імунобіотика Екобіол.

Мікози з потенційних «хвороб майбутнього» перетворилися на актуальну «хворобу сьогодення» [1]. За даними ВООЗ, 1/5 населення земної кулі страждає на грибові захворювання, з яких кандидоз, зумовлений умовно-патогенними грибами роду *Candida*, є найпоширенішим. КВВ складає до 75% у структурі всіх форм кандидозу [2] та вважається хворобою цивілізації. За останнє десятиріччя КВВ діагностують більш ніж удвічі частіше, він становить до 70% від усіх випадків урогенітальних інфекцій у жінок [2]. Як і для всіх інфекцій піхви, для КВВ типовим є рецидивування, зростаюча стійкість до антимікотиків, кількість яких дуже велика, торпідність перебігу.

Хронічний КВВ часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричиняє виникнення дизимунних станів, ендокринопатій, погіршення сімейних стосунків [3].

Особливо важливого значення грибок ураження піхви набуває в акушерській практиці. Значне зростання частоти КВВ та особливості його клінічного перебігу під час вагітності автори трактують як результат властивих вагітності змін гормонального та імунологічного статусу. У сучасній літературі активно обговорюються питання щодо взаємозв'язку кандидозної інфекції вагітних та інфікування новонароджених.

Неправильно вважати кандидозну інфекцію виключно інфекцією слизової оболонки піхви, бо у її розвитку існують певні, і не тільки місцеві, етапи: адгезія до поверхні слизової оболонки, колонізація, інвазія в епітелій, подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, проникнення в сполучну тканину власної пластинки, подолання тканинних клітинних механізмів захисту, проникнення в судинне русло з подальшою дисемінацією та ураження різних органів [3, 4]. Але найчастіше процес локалізується у поверхневих шарах епітелію піхви. Інвазія в середину клітин разом із цілісною монопротеїною оболонкою дозволяє грибам протистояти природним чинникам захисту макроорганізму. На такому рівні інфекція може персистувати дуже тривалий час, коли відбувається боротьба між патогенними властивостями збудника та імунними чинниками макроорганізму. Якщо існуюча рівновага порушується, виникає рецидив з клінічними проявами.

Існує ціла низка факторів, що захищають макроорганізм від кандидозної інфекції. Перш за все це мікрофлора піхви як сукупність біоценозів із певними екологічними нішами на слизовій оболонці, що забезпечують її резистентність до колонізації у взаємодії з імунною системою організму. У мікробіоценозі жінок репродуктивного віку переважають (до 95%) пероксидпродукувальні лактобацили, що забезпечують резистентність вагінального біотопу, утворюючи молочну кислоту та рН 3,8-4,5. Кисле середовище

різко пригнічує розмноження та ріст патогенних мікроорганізмів.

Слизова оболонка піхви є гормонально контрольованою системою, тому зміни гормонального стану, зокрема естрогенів, а саме – вагінотропного естріолу (Е3), або провокують виникнення чи рецидив КВВ, або підтримують тривалу персистенцію збудника.

Без сумніву, велика роль належить імунній системі, зрушення при КВВ спостерігаються в усіх ланках імунітету [9]. Особливе значення надається захисній ролі секреторного ІgА, який є продуктом функціонування найбільшої ендокринної залози в організмі людини – кишечника. У зв'язку з цим слід наголосити на особливій ролі кишечника у виникненні та персистенції КВВ. Травний тракт – єдина складна система, імунна функція якої забезпечується не лише специфічною імунокомпетентною тканиною, але і її мікробіоценозом. Так, імунокомпетентна тканина кишечника представлена як організованими структурами (пеєрові бляшки, апендикс, мезентеріальні лімфатичні вузли), так і окремими клітинами – лімфоцитами, що розташовані поза лімфоїдною тканиною. Пеєрові бляшки є головним місцем розпізнавання антигенів та активації специфічних Т-клітин. При цьому розташовані у бляшках Т-лімфоцити не мають кілерних властивостей, а В-лімфоцити неспроможні синтезувати антитіла. В-лімфоцити пеєрових бляшок у 80% є носіями ІgG і в активованому стані здатні імігрувати до *lamina propria*, де здебільшого секретується ІgА [10]. У *lamina propria* сконцентровані CD4+–клітини, В-лімфоцити та плазматичні клітини, що здатні синтезувати ІgА, ІgМ, ІgG у співвідношенні 20:3:1. Секреторний ІgА є домінуючим ізотопом антитіл у кишковому тракті. Він містить 4 або 8 антигенів зв'язувальних центрів і має мультивалентний ефект. Через лімфоїдні системи ІgА потрапляє до слизових оболонок, в тому числі до слизової оболонки піхви, де і проявляє свій захисний ефект.

Щодо Т-лімфоцитів кишкової *lamina propria*, то постійна антигенна стимуляція забезпечує їх проліферацію, дозрівання та міграцію у віддалені тканини, де вони виконують роль ефекторних клітин імунної відповіді [11, 13].

У свою чергу імунна функція нормальної мікрофлори кишечника полягає у запобіганні проникненню патогенних чинників крізь слизовий шар шляхом конкуренції за поживні речовини та місця адгезії, синтезі специфічних антитіл та підвищенні кількості ентероендокринних клітин, які продукують секреторний ІgА. Порушення динамічної рівноваги кишкового біоценозу призводить до зміни якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори, внаслідок чого суттєво знижується спроможність мікробіоценозу

кишечнику виконувати притаманні йому численні захисні функції, наслідками чого завжди будуть порушення гомеостазу організму в цілому.

У таких умовах пригнічується імунологічна реактивність макроорганізму, сапрофітні форми мікроорганізмів набувають патогенних властивостей і різко збільшується ймовірність розвитку інфекційних захворювань. Так, поєднане мікотичне ураження статевих органів і травного тракту спостерігається у 45,8% жінок із КВВ [11].

На сьогодні джерелом інфікування статевих органів кандидами вважається кишечник.

Існує велика кількість препаратів, які прямо або опосередковано діють на збудник КВВ. Крім препаратів, без сумніву, правомірними та ефективними є гігієнічні заходи, відмова від використання дуже тісної та синтетичної білизни. Але всі, особливо медикаментозні, антимікотичні засоби на фоні зниженого імунного захисту, зміненої функції кишечника, зміненої функції яєчників мають дуже нетривалу дію: від одного до трьох, рідко – шести місяців. Тому пошук нових препаратів, нових патогенетично обґрунтованих схем, які повинні бути більш схожими на лікування хворої з КВВ, а не на нетривалу санацію піхви, продовжується.

Усе зазначене робить зрозумілим логічність застосування препаратів, що регулюють біоценоз слизових оболонок піхви, кишечника, підвищуючи їхню імунну здатність, заселяючи їх лактобацилами. Саме таким продуктом є пробіотики, симбіотики, що мають мультивалентні властивості і впливають на численні функції майже всіх систем і органів [14].

Пробіотичні препарати представлені трьома групами:

- пробіотики – живі мікроорганізми, речовини мікробного походження, що стабілізують та поліпшують функції нормальної мікрофлори організму людини;
- пребіотики – препарати немікробного походження, що стимулюють ріст та розвиток нормальної мікрофлори кишечника;
- симбіотики – комбінація про- та пребіотиків.

Більшість дослідників вважають, що механізмами дії пробіотичних препаратів є:

- пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів шляхом конкуренції за рецептори адгезії і поживні речовини та стимулювання продукції бактеріями нормальної мікрофлори антимікробних сполук, таких як перекис водню, лізоцим, бактеріоцини;

- продукування лакто- та біфідобактеріями факторів, які стимулюють ріст ендогенної нормальної мікрофлори;
- зниження рН кишкового вмісту;
- імуномодулювальна дія, пов'язана з посиленням фагоцитарної активності

макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів зі стимуляцією Т-клітинного імунітету, посиленням продукції ІgА та g-ІФН, В-лімфоцитів, стимуляцією гуморального імунітету до різних антигенів;

– детоксикація організму за рахунок зв'язування та руйнації токсинів, що надходять з їжею, регуляції детоксикаційної функції печінки;

– нормалізація обміну речовин – таких як холестерин, гомоцистеїн та інші.

На сьогодні пробіотики набули широкого застосування в різних галузях медицини при захворюваннях, які, на перший погляд, не пов'язані з порушенням мікрофлори слизових оболонок, а там, де захворювання спричинене пригніченням своєї захисної флори, їх інколи застосовують з добрим ефектом як терапію, альтернативну хімічним антисептикам та антибіотикам. Сумна перспектива застосування антибіотиків спонукає дослідників та клініцистів до цього пошуку.

Мета дослідження: визначити можливість застосування імунобіотика [15] Екобіол при вагітності, асоційованій з КВВ, для зменшення частоти ускладнень вагітності.

Матеріали та методи

Дослідження виконане в 2 етапи:

1-й етап – ретроспективний аналіз 150 індивідуальних карт та історій пологів пацієнок з КВВ. Група сформована шляхом випадкового вибору жінок з верифікованим діагнозом КВВ;

2-й етап – проспективний рандомізований, проведено обстеження та лікування 180 вагітних із КВВ, спричиненим *Candida* у II триместрі вагітності. Діагноз КВВ встановлювали в разі концентрації *Candida* >10³ КУО/мл та за клінічними проявами. Залежно від методик лікування усі пацієнтки були розподілені на 3 групи.

I група – 60 вагітних із КВВ та їхні діти, які отримували монотерапію антимікотиком. Супозиторій антимікотика застосовували одноразово інтравагінально (тривалість дії активного компонента в слизовій оболонці піхви – 7 діб).

II група – 60 вагітних із КВВ (та їхні діти), які отримали комплексну терапію: антимікотик, як в I групі, та пробіотик для інтравагінального застосування.

Після одноразового інтравагінального використання антимікотика з 8-го дня проводили щоденне інтравагінальне введення пробіотика по 1 капсулі на добу протягом 10 діб. Зазвичай на 3-4-ту добу відновлювались клінічні прояви КВВ, в такому разі призначали повторне використання антимікотика, застосування пробіотика припиняли.

В даному дослідженні вагінальний пробіотик використовувався як індикатор виживності КВВ.

III група – 60 вагітних із КВВ, що отримали антимікотик і пробіотик вагінально за схемою II групи та додатково Екобіол з 1-го дня (1 капсула 1 раз на добу протягом 30 днів). Екобіол – 1 капсула

Продовження на стор. 8.

Комплексна терапія вульвовагінального кандидозу у вагітних

Продовження. Початок на стор. 7.

містить 2,5 млрд живих бактерій *Lactobacillus plantarum LP01* і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve BR03*, фруктоолігосахариди.

Бактерії, що входять до складу імунобіотика Екобіол, продукують бактеріоцини спрямованої дії, які активні відносно кандид та іншої умовно-патогенної флори; відновлюється власний мікробний склад, бар'єрна функція кишечника, що створює умови, за яких представники умовно-патогенної флори не можуть адгезуватися до стінки кишечника. Важливо, що *Lactobacillus plantarum LP01* та *Bifidobacterium breve BR03* стимулюють секрецію IgA та сприяють відновленню його концентрації на слизових оболонках, зокрема піхви, відновлюється функція її імунокомпетентних клітин, що запобігає розмноженню та адгезії збудників, зокрема кандид.

Контрольну групу склали 40 практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

У дослідженні застосовані загальноклінічні, мікроскопічні та культуральні стандартні методи оцінювання стану фетоплацентарного комплексу, гістологічні методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності виявив у 99 (66,3%) жінок наявність захворювання кишечника, пієлонефриту, що вперше виник під час вагітності у 92 (62%) вагітних, анемію легкого та середнього ступеня у 72 (48%) вагітних, прееклампсію легкого та середнього ступеня у 42 (28,8%). Клінічні прояви невиношування відзначені у I триместрі у 96 (64%), у II триместрі – 78 (52%), у III триместрі – у 105 (70%) вагітних, плацентарна дисфункція діагностована у 69 (46,0%) жінок.

Питома вага передчасних пологів сягала 16% (24 випадки) і була вищою за середньопопуляційний показник майже в 4 рази (4,4%). Серед ускладнень перебігу пологів аномалії пологової діяльності відзначено у 108 (72%), передчасний розрив плодних оболонок (ПРПО) – у 87 (58%), дистрес плода – у 27 (18%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 9 (6%). У пологах констатовано травми м'яких тканин у 61 (40%), затримку частин послиду – у 24 (16%), оперативне розродження – у 42 (28%) з превалюванням екстреного кесаревого розтину – у 27 (18%), де в структурі показників превалювали аномалії пологової діяльності.

У післяпологовий період діагностована субінволюція матки – у 24 (16%), інфільтрація швів на промежині – у 17 (11,3%), серед новонароджених відзначений дистрес-синдром – у 3 (2%), респіраторний дистрес-синдром, пов'язаний з недоношеністю, – у 15 (10%), постнатальна інфекція – у 3 (2%), вроджених вад розвитку не було.

Вивчення перебігу КВВ серед обстежених вагітних показало, що клінічні прояви реєструвалися у 136 (75,5%), безсимптомний перебіг – у 52,2%.

Основні клінічні прояви були типовими для КВВ. У 72,2% КВВ мав рецидивний характер.

За результатами мікроскопічного та культурального методів дослідження до лікування *Candida* виявлена у концентраціях $>10^3$ КУО/мл у всіх досліджених, у поєднанні з умовно-патогенною флорою – у 78,3-85% в різних групах, як монозбудник – у 18,3-21,7%.

На тлі використання запропонованих антимікотичних схем терапевтичний ефект (зникнення симптомів: свербіж, сирністі виділення, гіперемія та набряк слизової оболонки) наставав протягом 3-5 днів.

Під час мікробіологічного контролю на 8-му добу було встановлено відсутність *Candida* у 39 (65,0%) вагітних I групи, у 42 (70%) жінок II групи та у 44 (73,3%) жінок III групи.

Після провокувального застосування вагінального пробіотика симптоми відновились у багатьох із тих, у кого при мікроскопії *Candida* не були виявлені. На 2-3-тю добу від початку застосування пробіотика клінічні прояви КВВ спостерігалися у 42 (70%) в I групі, у 40 (66,6%) в II групі та у 16 (20,6%) вагітних III групи. Це, в свою чергу, супроводжувалося достовірним погіршенням бактеріологічних показників у групах дослідження.

Так, кількість *Candida* зростає з 10^4 - 10^6 КУО/мл до 10^7 - 10^9 КУО/мл – у 9 (15%) вагітних II групи, паралельно з тим відзначено зростання *Enterococcus* з 10^3 - 10^4 до 10^5 - 10^6 КУО/мл у 12 (20%) досліджуваних II групи. У III групі, де застосовано Екобіол, *Candida* виявлено в мінімальній кількості до 10^3 у 18 (30%) жінок, *S. haemolyticus* до 10^3 КУО/мл у 8 (13,3%) та *Enterococcus* 10^2 - 10^4 КУО/мл у 2 (3,3%) обстежених.

Після повторного застосування антимікотика *Candida* виявлено у 8 (13,3%) в I групі (10^2 - 10^4 КУО/мл) та у 2 (3,3%) в III групі (10^2 - 10^3 КУО/мл).

Контрольні дослідження проведені через 30 днів після завершення антимікотичної терапії. Повне клінічне та етіологічне одужання констатоване у 39 (65%) жінок I групи, кандидозність у кількості 10^3 - 10^4 КУО/мл констатовано у 16 (26,7%). У 5 (8,3%) жінок мали місце клінічні прояви (помірні сирністі виділення з піхви). У II клінічній групі у 100% спостерігали клінічне одужання, але елімінація збудника відбулась тільки у 44 (73,3%). У III групі на тлі 100% клінічного одужання мікологічна санація відбулась у 57 (95%) вагітних, збудник у 3 (5%) виділявся у мінімальній кількості – 10^2 КУО/мл. При цьому всі три жінки зазначили прояви ГРВІ протягом останніх 2 тижнів до обстеження.

Результати бактеріологічних досліджень матеріалу з кишечника свідчать, що зникнення наявних порушень мікрофлори відбулось тільки в III групі, де в схемі лікування застосовували Екобіол, в I та II групах залишилась значна кількість форм *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю, збільшені концентрації ($>10^5$ КУО/мл) умовно-патогенної флори (*S. haemolyticus* $>10^3$ КУО/мл; *S. aureus* $>10^3$), *Candida* виявлена у 52 (86,7%) в I групі, у 42 (70%) в II групі, в III групі *Candida* не виявлена.

Вивчення складу біотопу ротової порожнини новонароджених показало, що найбільш сприятливі кількісні характеристики мікрофлори ротової

порожнини демонстрували діти пацієнток III групи, які отримали комплексну терапію з імунобіотиком Екобіол. Так, характеристика мікрофлори ротової порожнини в I, II, III та контрольній групах була відповідно такою:

Lactobacillus $> 10^6$: 71,7% – 91,7% – 100% – 100%;

St. salivarius (10^5 - 10^8): 56,7% – 66,7% – 95% – 87,5%;

St. mitis (10^5 - 10^8): 45% – 61,7% – 90% – 92,5%;

Candida ($>10^3$): 11,7% – 5% – 0% – 0%;

Candida з середовища накопичення: 15% – 8,3% – 3,3% – 2,5%.

Серед ускладнень післяпологового періоду зареєстровано у 3 жінок пієлонефрит, інфільтрацію швів на промежині у 3 жінок I групи. Ускладнень в II та III групі не було.

У 132 (88%) послідах при морфологічному дослідженні визначено структурні зміни, притаманні плацентарній дисфункції: запальні зміни в I, II, III та контрольній групах: 27 (45%) – 17 (28,3%) – 3 (5%) – 2(3,3%). У 3 (5%) діагностований гнійно-некротичний плацентит в I групі. Зміни інволютивно-дистрофічного характеру констатовано у 14 (23,3%) – 12 (20%) – 4 (6,7%) – 2 (3,3%).

Мікроскопічні дослідження виділень з піхви у післяпологовий період (через 3-5 міс після проведеного лікування) свідчать про таке: в I групі (антимікотик ізольовано) *Candida* не виявлена у 32 (53,3%), з середовища накопичення збудник виявлений у 20 (33,3%), в концентрації 10^3 - 10^5 КУО/мл – у 8 (18,3%); в II групі (антимікотик з пробіотиком вагінально) мікологічне одужання констатовано у 49 (81,6%), з середовища накопичення – у 8 (13,3%), в концентрації 10^3 - 10^5 КУО/мл – 3 (5%). У III групі (антимікотик, вагінальний пробіотик та імунобіотик Екобіол) одужання констатовано у 56 (93,3%), з середовища накопичення *Candida* виявлено у 4 (6,7%) породілей, тобто найбільш тривалі результати отримані в клінічній групі, де в комплексній терапії застосовано Екобіол.

Вагітність ускладнилась симптомами загрози переривання після 22-го тижня у 31,7% I групи, 23,3% II групи та 6,7% III групи, в контрольній групі у 7,5%. У 11,7% жінок I групи, 6,7% II групи, 3,3% в III групі, 0% в контрольній групі діагностовано багатоводдя. ПРПО мав місце тільки в I групі у 5%.

Синдром затримки розвитку плода діагностований у 7% в I групі, 4,1% – в II і не спостерігався в III та контрольній групах. Передчасні пологи спостерігалися у 8,3% I групи та 1,7% II групи, жінки III та контрольної груп народили своєчасно. Найменший відсоток оперативного розродження був в III групі (8,3%), в контрольній – 5%, в I – 28,3%, II групі – 18,3%. Травм м'яких тканин не було.

Усі жінки народили живих дітей з масою тіла 2985 ± 79 г, в II групі – 3563 ± 43 г, в III групі – 3614 ± 47 г, в контрольній групі – 3505 ± 51 г.

Висновки

Проведене дослідження дає підстави вважати, що вагітність на фоні КВВ, де *Candida* рідше виступає як монозбудник

та частіше – у сукупності з умовно-патогенною флорою, супроводжується цілою низкою ускладнень гестації, небезпечних для вагітної та новонародженого. Існує неоднозначна думка щодо необхідності лікування КВВ під час вагітності. Проведене дослідження дає підставу стверджувати, що профілактичні курси комплексної антимікотичної терапії значно поліпшують перебіг вагітності та результат пологів. Під час вагітності стандартні схеми із застосуванням одноразового введення антимікотиків дають частковий ефект (через місяць елімінація збудника у 65%). Поліпшуються результати до 73,3% при застосуванні антимікотика та пробіотика вагінально, і досить високий результат (100% клінічного та 95% мікологічного одужання) отримано при додаванні до комплексної терапії імунобіотика Екобіол. Можна допустити, що повне етіологічне видужання під час вагітності неможливе внаслідок дуже високого вмісту естрогенів та особливих змін в імунній системі під час усього періоду гестації.

Проведена комплексна терапія та додаткове застосування імунобіотика Екобіол значно поліпшують наслідки вагітності та пологів.

Література

1. Айзатулов Р.Ф. Современные аспекты клиники и лечения урогенитальной инфекции у женщин / Р.Ф. Айзатулов // Здоровье женщины. – 2010. – № 5. – С. 132-134.
2. Вагинальный кандидоз / В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, Г.Р. Байрамова, В.В. Муравьева. – М., 1997. – 40 с.
3. Татарчук Т.Ф. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук, Е.И. Сухоребра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 12-16.
4. Желтикова Т.М. Фунгицидное действие различных системных антимикотиков на грибы рода *Candida* in vitro / Т.М. Желтикова, А.М. Глушакова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 79-81.
5. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение (Г.Р. Байрамова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 82-86.
6. Сергеев А.Ю. Иммуитет при кандидозе / А.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – С. 81-86.
7. Тютюник В.Л. Вагинальный кандидоз и беременность / В.Л. Тютюник, Н.В. Орджоникидзе // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 19. – С. 833-835.
8. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa / M.M. Harriot, E.A. Lilly, T.E. Rodriguez et al. // Microbiology. – 2010. – Vol. 156, № 12. – P. 3635-3644.
9. Савченко Т.Н. Цитокиновый статус и активность нейтрофильной эластазы у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом в ранние сроки гестации / Т.Н. Савченко, М.Х. Точиева, Л.О. Протопопова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 4-6.
10. Коновалова Т.С. Кандидозный вульвовагинит и кандидоз кишечника – спільні аспекти етіопатогенезу та кореляційний взаємозв'язок / Т.С. Коновалова, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 4. – С. 83-94.
11. Блудова Н.Г. Лактобактерии, пробиотики и иммунная система кишечника / Н.Г. Блудова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 115-120.
12. Recommendations for probiotic use / Floch M.H., Madsen K.K., Jenkins D.J. et al. // Y. Clin Gastroenterol. – 2006. – № 40. – P. 275-278.
13. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М., 2006. – 416 с.
14. Шевяков М.А. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты / М.А. Шевяков, Е.Б. Авалуева, Н.В. Барышникова // Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты // Проблемы медикаментозной микологии. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 4-11.
15. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution (MiniReview) // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2003. – № 38. – P. 9-12.