

ВИДОВИЙ СКЛАД ТА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОФЛОРИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ ТА ХВОРИХ НА ПОЗАЛІКАРНЯНІ ОПОРТУНІСТИЧНІ ІНФЕКЦІЇ

О.В. Покас, О.І. Поліщук, Л.В. Авдєєва, Л.Г. Василенко

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб, Київ

Резюме. Визначено видовий склад та резистентність до антимікотиків мікофлори ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на позалікарняні опортуністичні інфекції. Встановлено, що серед виділених штамів найбільшу питому вагу складали *C. albicans*. Видовий спектр *Candida spp.* ВІЛ-інфікованих осіб був більш різноманітним за рахунок групи *non-albicans Candida* та мав більшу стійкість до флуконазолу і клотримазолу, ніж у хворих на позалікарняні опортуністичні інфекції. Рівень стійкості до протигрибкових препаратів зазнавав змін протягом 2002–2004 рр.: стійкість до флуконазолу зросла більш ніж у 3 рази, а до ністатину та амфотерицину В достовірно знизилась. Збільшення стійкості до клотримазолу зареєстровано лише у штамів, виділених у ВІЛ-інфікованих осіб.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані особи, хворі на позалікарняні опортуністичні інфекції, *Candida albicans*, *non-albicans Candida*, чутливість до антимікотиків.

ВИДОВОЙ СОСТАВ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКОФЛОРЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И У БОЛЬНЫХ НА ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

**Е.В. Покас, Е.И. Полищук, Л.В. Авдеева,
Л.Г. Василенко**

Резюме. Определен видовой состав и резистентность к микофлоры ВИЧ-инфицированных лиц и больных на внебольничные опортуністические инфекции. Установлено, что среди выделенных штаммов наибольший удельный вес составляли *C. albicans*. Видовой спектр *Candida spp.* у ВИЧ-инфицированных лиц был более разнообразным за счет группы *non-albicans Candida* и имел большую устойчивость к флуконазолу и клотримазолу, чем у больных внебольничной опортуністической инфекцией. Уровень устойчивости к противогрибковым препаратам изменялся на протяжении 2002–2004 гг.: устойчивость к флуконазолу увеличилась более чем в 3 раза, а к нистатину и амфотерицину В достоверно снизилась. Увеличение уровня устойчивости к клотримазолу зарегистрировано только у штаммов, выделенных у ВИЧ-инфицированных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные лица, больные внебольничными опортуністическими инфекциями, *Candida albicans*, *non-albicans Candida*, чувствительность к антимікотикам.

SPECTRUM AND ANTIBACTERIAL RESISTANCE OF PATHOGENIC FUNGI IN CASES OF COMMUNITY-AQUIRED OPPORTUNISTIC INFECTION AND IN HIV-POSITIV PATIENTS

**O.V. Pokas, O.I. Polishuk, L.V. Avdeeva,
L.G. Vasilenko**

Summary. Spectrum and antibacterial resistance of pathogenic fungi in cases of community-acquired opportunistic infection and in HIV-positiv patients are determinated. Established, that main pathogen was *C. albicans*. Species diversity of *Candida spp.* were presented by greater extent of *non-albicans Candida* in HIV-positive patients and this species had highest level of steadiness to fluconasol and klothrimasol than in patients with community-acquired oppurtunistic infection. Level of susceptibilty to antifungal medications changed during 2002–2004 years: susceptibilty to fluconasol decreased in more than thrice, but to amphotericinum B and nystatinum trustworthy increased. Decreased susceptibilty to klothrimasol indicated only in species from HIV-positive patients.

Key words: HIV-positive patients, patients with community-acquired oppurtunistic infection, *C. albicans*, *non-albicans Candida*, susceptibilty to antifungal medications.

Адреса для листування:

Покас Олена Вікторівна
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України

ВСТУП

Дріжджоподібні та плісняві гриби належать до чисельної групи опортуністичних мікроорганізмів, які входять до складу нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок людини, а також часто зустрічаються у довкіллі. Проте, протягом останніх десятиріч відмічається тенденція до

росту захворюваності на мікотичні інфекції. Цьому сприяє порушення функції імунної системи внаслідок основного захворювання, застосування цитостатиків, глюкокортикоїдів та інших препаратів, які знижують захисні функції організму людини та сприяють його колонізації грибковою мікрофлорою або розвитку локальної чи гене-

ралізованої форми захворювання. Розвиток мікозів спричинюють й інші фактори, основними з яких є антибактеріальна терапія (особливо комбінована), наявність у хворих нейтропенії та колонізація грибковою мікрофлорою слизових оболонок, шкіри [16, 17].

Слід відзначити, що антибактеріальна терапія є одним із найбільш суттєвих факторів ризику розвитку мікотичного ураження. Антибіотики, особливо широкого спектра дії, по різному впливають на розвиток мікозів залежно від вираженості їх модифікуючого впливу на нормальну мікрофлору. Так встановлено, що застосування цефалоспоринов, особливо цефтриаксону, частіше призводить до розвитку кандидозної інфекції, ніж антибіотикотерапія аміноглікозидами або карбапенемами [15, 20, 21].

Найчастіше збудником опортуністичних інфекцій грибкової етіології є дріжджоподібні гриби роду *Candida*, серед яких донедавна домінував вид *C. albicans* (у 80–86% випадків), а зараз на його долю припадає до 50%. Дедалі частіше збудниками мікозів у хворих є *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis* та *C. parapsilosis*, а частота виявлення *C. tropicalis*, особливо за наявності катетерасоційованих інфекцій, може досягати 30%. В останні роки описані випадки кандидозів, які зумовлені *C. inconspicua*, *C. catenulata*, *C. sake* та *C. lusitaniae*. Слід відмітити, що, на відміну від виду *C. albicans*, який може бути етіологічним чинником як внутрішньолікарняної так і позалікарняної гнійно-запальної інфекції, а також визнаний як представник ендогенної мікрофлори людини, види *C. krusei* та *C. lusitaniae* є збудниками лише нозокоміальної інфекції [14].

Крім того, в сучасній науковій літературі наявні повідомлення про виділення з біологічного матеріалу імунінокомпрометованих хворих *Saccharomyces boulardii*, а також *Saccharomyces cerevisiae*, які ще називають «пекарськими дріжджами» із-за їх застосування в харчовій та пекарській промисловості [12, 13]. Автори зазначають, що розвиткові інфекції передувала колонізація слизових оболонок хворих штамми *S. cerevisiae*, які були більш вірулентними ніж еталонні або промислові штамми.

Особливу небезпеку викликають мікози у ВІЛ-інфікованих осіб, які зустрічаються у 50–80% випадках [3, 4, 7]. Найбільша питома вага належить кандидозам, які у 90% випадків спричинені *C. albicans*, а також *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei* та ін. [11]. За даними Російського науково-методичного центру по профілактиці і боротьбі зі СНІДом Центрального НДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ, із 577 штамів грибів, яких виявили у ВІЛ-інфікованих осіб з первинною і рецидивуючою формою грибових захворювань, частка *C. albicans* складала 73%, *C. krusei* — 10,9%, *C. glabrata* — 5%, *C. tropicalis* — 4% [6]. В останні роки у хворих із імунінодефіцитом частіше виявляють мікози, що зумовлені групою *non-albicans Candida* [5].

Небезпека такої тенденції полягає в тому, що дріжджоподібні гриби цієї групи мають набути або природну резистентність до протигрибкових препаратів, які широко застосовують в медичній практиці [17].

Клінічною ознакою кандидозу є поверхневі ураження слизових оболонок — орофарингіт або езофарингіт. Також зустрічаються вісцеральні форми, які частіше проявляються у вигляді вульвовагініта та ураження легень. Нерідко має місце системний кандидоз, коли одночасно до процесу залучаються слизові оболонки та внутрішні органи.

Кандидоз слизових оболонок у хворих на СНІД в структурі мікотичних ускладнень складає 80–90%. В США серед зареєстрованих в 1983–1984 рр. 3170 хворих на СНІД кандидоз слизової оболонки ротової порожнини та глотки виявили у 41,9% випадків, а кандидозний езофагіт — у 9,4%. Французькі дослідники діагностували кандидозні ураження у 41% ВІЛ-позитивних пацієнтів, меншу частоту кандидозів (27%) зареєстрували у таких же осіб в Центральній Африканській Республіці [1, 2].

У ВІЛ-інфікованих осіб частота носійства дріжджоподібних грибів роду *Candida* на слизовій оболонці ротової порожнини сягає 77,8%, причому у 49,1% з них у змивах виявляли міцеліальні форми збудника без будь-яких клінічних проявів кандидозу [8].

Захворювання грибової етіології тяжко піддаються лікуванню через високу стійкість збудників до антимікотичних препаратів, яка залежить від виду збудника, а також від імунінологічної реактивності організму пацієнта. Наявні відомості, що стійкі до антимікотиків штами грибків виявляють частіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та з дисемінованим кандидозом [22].

За даними літератури, *C. krusei* та *C. glabrata* природно більш стійкі до триазолів (флуконазолу та ітраконазолу) ніж *C. albicans*, *C. tropicalis* та *C. parapsilosis*, а *C. lusitaniae* — до амфотерицину В [19].

Враховуючи, що розвитку мікозу, як правило, передуює колонізація слизових оболонок грибовою мікрофлорою, метою нашого дослідження було встановити видовий спектр грибової мікрофлори, яка колонізує різні біотопи або є етіологічним чинником захворювань у хворих на позалікарняні опортуністичні інфекції (ПОІ) та у ВІЛ-інфікованих осіб, а також визначити чутливість виділених штамів до антимікотиків.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були 292 штамів грибків, які отримали за результатами бактеріологічного дослідження біотопів (мокротиння, слиз із зіву та вміст вагіни) 258 ВІЛ-інфікованих осіб та 594 хворих на ПОІ.

Досліджуваний біологічний матеріал засівали на агар Сабуро із доповненням антибіотиків (гентаміцин — у концентрації 0,1 г/л; тетрациклін

— 0,1г/л; хлорамфенікол — 0,11 г/л) і культивували при 30 °С в продовж 2–7 діб [9]. Чисту культуру грибів засівали на чашки Петрі з картопляним і рисовим агаром та інкубували 3 доби при 37 °С. В процесі культивування відмічали тип росту, філаментацию псевдоміцелія, формування бластоспор і хламідоспор (хламідоспори є характерною ознакою виду *C. albicans*). Паралельно чисту культуру висівали на чашку Петрі з ідентифікаційним середовищем «Candida-ID» («bioMérieux», Франція), на якому через 48 год при 37 °С колонії *C. albicans* мали блакитний колір; *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* і *C. kefyr* — рожевий, а інші види — кремово-білий. Подальшу ідентифікацію здійснювали за допомогою ідентифікаційних систем API Candida та API 20 C AUX («bioMérieux», Франція) і комп'ютерної програми API LAB («bioMérieux», Франція).

Чутливість виділених штамів до протигрибкових препаратів визначали диско-дифузійним методом з використанням дисків з флуконазолом, ністатинном, клотримазолом, амфотерицином В виробництва «SANOFI Pasteur» (Франція) та Науково-дослідного центру фармакотерапії (НИЦФ, м. Санкт-Петербург, Росія). Згідно інструкцій виробників дисків, в залежності від розміру зони затримки росту досліджуваних штамів навколо дисків з антимікотиками, штамів відносили до чутливих, помірно стійких або стійких. Крім того, для визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів з метою підтвердження даних, які отримали за допомогою диско-дифузійного методу, використовували тест-системи «ATB Fungus 2» («bioMérieux», Франція). Контроль якості середовищ і дисків із фунгіцидними препаратами проводили з використанням тест-культур дріжджоподібних грибів *C. albicans* NCTC 885-653, *C. albicans* ATCC 10231,

C. parapsilosis ВКПГУ 488/10; *C. tropicalis* 300046, *C. glabrata* 300066.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті бактеріологічного дослідження біологічного матеріалу виділили 292 штамми грибків.

Із матеріалу ВІЛ-інфікованих осіб виділили в різних діагностичних титрах 199 штамів, в тому числі: із зіву — 147 (73,9%) штамів, із мокротиння — 52 (26,1%). Із зіву гриби в концентрації 10^3 КУО/мл виділили у 34,6% випадках, в 10^4 — у 36,5%, в 10^5 — у 17,4% та в 10^6 — у 11,5%; із мокротиння — у 30,6; 40,1; 17,7 та 11,6% випадках, відповідно. Таким чином, за кількісними діагностичними критеріями 71,1% випадків виділення грибків із зіву можна розглядати як колонізацію відповідним збудником, а 28,9% — як мікотичну інфекцію. Відповідно, у 29,3% випадків виділення мікофлори з мокротиння, вказує на їх етіологічне значення у захворюванні дихальних шляхів.

Із різних біотопів хворих на ПОІ (тонзиліт, фарингіт, хронічний обструктивний бронхіт, вульвовагініт) виділили в діагностичному титрі (10^5 КУО/мл та більше) 93 штамми: із зіву — 36 (38,7%) штамів, із мокротиння — 24 (25,8%), із вмісту вагіни — 33 (35,5%).

Видовий склад грибкової мікрофлори визначали у 140 ВІЛ-інфікованих осіб та у 51 хворого на ПОІ. Серед усіх штамів найбільшу питому вагу ($63,3 \pm 3,5\%$) склали дріжджоподібні гриби виду *C. albicans* (табл. 1). Слід відзначити, що частота виділення *C. albicans* у ВІЛ-інфікованих осіб та у хворих на ПОІ достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялась і становила $60,7 \pm 4,1$ і $70,6 \pm 6,4\%$, відповідно.

Серед усіх штамів групи *non-albicans Candida*, загальна частка яких складала $36,7 \pm 3,45\%$, *C. glabrata* виділили у $7,3 \pm 1,9\%$ випадків, *S. cerevisiae*,

Таблиця 1

Видовий склад мікофлори у ВІЛ-інфікованих осіб та у хворих на ПОІ

Вид	ВІЛ-інфіковані особи		Хворі на ПОІ		Усі обстежені	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Candida albicans</i>	85	60,7±4,1	36	70,6±6,4	121	63,3±3,5
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	9	6,4±2,0	2	3,9±2,7	11	5,7±1,6
<i>Candida famata</i>	6	4,3±1,7	3	5,9±3,3	9	4,7±1,5
<i>Candida guilliermondii</i>	6	4,3±1,7	5	9,8±4,2	11	5,7±1,6
<i>Candida tropicalis</i>	5	3,6±1,5	0	0	5	2,6±1,1
<i>Candida krusei</i>	8	5,7±1,9	0	0	8	4,2±1,4
<i>Candida lusitaniae</i>	1	0,7±0,7	0	0	1	0,5±0,5
<i>Candida kefyr</i>	4	2,8±1,4	1	1,9±1,9	5	2,6±1,1
<i>Candida glabrata</i>	11	7,8±2,3	3	5,9±3,3	14	7,3±1,9
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,7±0,7	1	1,9±1,9	2	1,0±0,7
<i>Candida stellatoidea</i>	2	1,4±0,9	0	0	2	1,0±0,7
<i>Candida intermedia</i>	2	1,4±0,9	0	0	2	1,0±0,7
Всього	140	100	51	100	191	100

C. krusei, *C. famata* та *C. guilliermondii* у $5,7 \pm 1,6$; $4,2 \pm 1,4$; $4,7 \pm 1,5$ та $5,7 \pm 1,6$ випадків, відповідно.

Щодо видового складу штамів групи *non-albicans*, виділених у ВІЛ-інфікованих осіб, то на відміну від хворих на ПОІ, у біологічному матеріалі цих пацієнтів також були наявними штами *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. stellatoidea* та *C. intermedia* — у $3,5 \pm 1,6$; $5,7 \pm 1,9$; $0,7 \pm 0,7$; $1,4 \pm 0,9$ та у $1,4 \pm 0,9$ %, відповідно.

Результати аналізу чутливості до антимікотиків усіх виділених штамів свідчать про їх достовірно ($p < 0,05$) більшу чутливість до ністатину та амфотерицину ніж до клотримазолу та флуконазолу: $98,3 \pm 0,8$ % штамів були чутливими до ністатину, $85,6 \pm 2,1$ % — до амфотерицину, $41,8 \pm 2,9$ % — до флуконазолу та $34,9 \pm 2,8$ % — до клотримазолу (табл. 2).

Серед групи дріжджоподібних грибів більш стійкими до антимікотиків виявилися штами *non-albicans* ніж *C. albicans*. Так, достовірно ($p < 0,05$)

Таблиця 2
Чутливість до антимікотичних препаратів грибкової мікрофлори, (M+m)% штамів (n=292)

Препарат	Рівень чутливості		
	стійкі	помірно стійкі	чутливі
Флуконазол	$58,2 \pm 2,9$	-	$41,8 \pm 2,9$
Амфотерицин В	$14,4 \pm 2,0$	-	$85,6 \pm 2,0$
Клотримазол	$33,2 \pm 2,7$	$31,8 \pm 2,7$	$34,9 \pm 2,8$
Ністатин	$1,7 \pm 0,7$	-	$98,3 \pm 0,9$

меншою в 1,5 разу була чутливість групи *non-albicans* до флуконазолу і до клотримазолу, а їх чутливість до амфотерицину В достовірно не відрізнялась і становила $80,0 \pm 4,8$ і $87,4 \pm 2,2$ %, відповідно. До ністатину 5 штамів *non-albicans* були стійкі, на відміну від штамів *C. albicans*.

Слід відзначити, що за чутливістю до амфотерицину В та ністатину штами, які виділили з біологічного матеріалу хворих на ПОІ, не відрізнялися від штамів, що виділили у ВІЛ-інфікованих осіб (рис. 1). Тоді як до флуконазолу та клотримазолу кількість чутливих штамів була достовірно ($p > 0,05$) нижчою у ВІЛ-інфікованих осіб, що, на нашу думку, можливо, пов'язано із широким використанням цих препаратів.

Це припущення підтверджується також результатами аналізу динаміки рівня чутливості досліджуваних штамів до протигрибкових препаратів протягом проведення дослідження. Як видно з даних рис. 2 та 3, у 2002 р. чутливість 38 штамів, виділених у ВІЛ-інфікованих осіб суттєво не відрізнялась ($p > 0,05$) від чутливості 26 штамів, виділених у хворих на ПОІ. Але в 2003 р. картина різко змінилася: у ВІЛ-інфікованих осіб достовірно ($p < 0,05$) збільшилась кількість штамів із стійкістю до флуконазолу (з 26,3 до 70,7%) та до амфотерицину В (у 2 рази). Що стосується штамів, виділених у хворих на ПОІ, то кількість стійких до флуконазолу штамів збільшилась майже в 3 рази

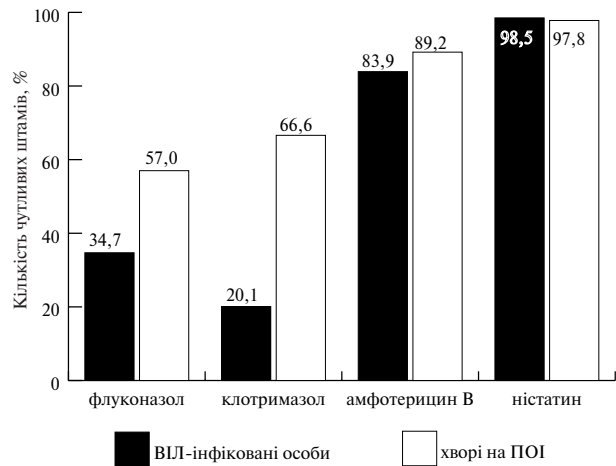


Рис. 1. Чутливість до антимікотичних препаратів грибкової мікрофлори у ВІЛ-інфікованих осіб та у хворих на ПОІ

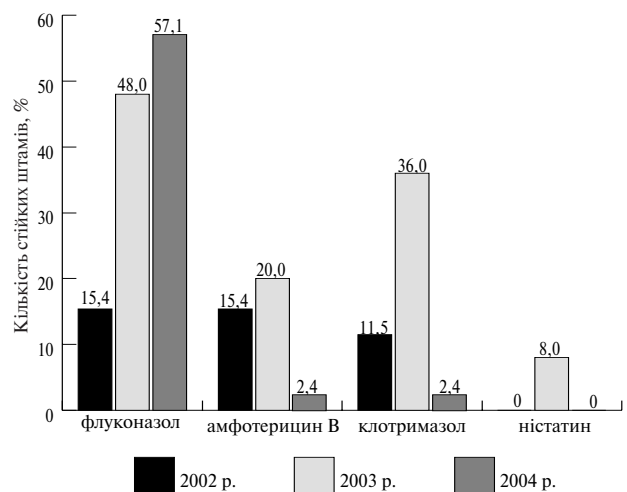


Рис. 2. Динаміка рівня стійкості до антимікотичних препаратів грибкової мікрофлори у хворих на ПОІ

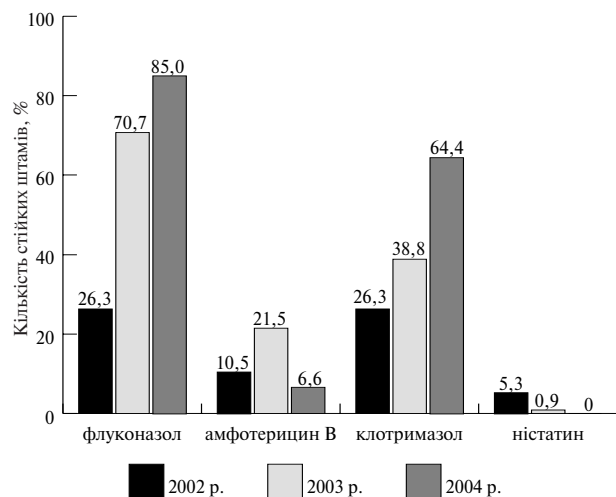


Рис. 3. Динаміка рівня стійкості до антимікотичних препаратів грибкової мікрофлори у ВІЛ-інфікованих осіб

($p < 0,05$), але була значно меншою ($p < 0,05$) в порівнянні з такою у штамів, виділених у ВІЛ-інфікованих осіб.

У 2004 р. у ВІЛ-інфікованих осіб достовірно ($p < 0,05$) збільшилась кількість штамів стійких до флуконазолу (до 85%) та до клотримазолу (до 64,4%), а до амфотерицину, навпаки, знизилася (до 6,6%). Серед штамів, виділених у хворих на

ПОІ, виявили достовірне зменшення стійкості до амфотерицину та клотримазолу та збільшення чутливості до флуконазолу та клотримазолу в порівнянні зі штамми, виділеними у ВІЛ-інфікованих осіб. До ністатину усі штамми були чутливими.

Аналіз результатів проведеного дослідження свідчить, що *C. albicans* залишається домінуючим збудником інфекцій грибкової етіології, а також домінуючим колонізуючим агентом. При цьому видовий спектр мікофлори, яку виділяли у ВІЛ-інфікованих осіб, був значно ширшим від спектру штамів, виділених у хворих на ПОІ, за рахунок видів *non-albicans Candida*. Слід відмітити, що цей спектр також має тенденцію до динамічних змін. Так, враховуючи наші попередні дані щодо видового складу грибкової мікрофлори, яку виділили у ВІЛ-інфікованих осіб [10], слід відмітити значне зменшення частки *C. stellatoidea* (з $23,1 \pm 4,1\%$ у 1996–1998 рр. до $1,4 \pm 0,9\%$ у 2002–2004 рр.), *C. tropicalis* (з $8,7 \pm 2,7$ до $3,5 \pm 1,5\%$, відповідно), *C. parapsilosis* (з $4,8 \pm 2,1$ до $0,7 \pm 0,7\%$, відповідно). Крім того, розширився спектр групи *non-albicans* за рахунок видів *S. cerevisiae*, *C. glabrata* та *C. krusei*.

Щодо рівня антибіотикорезистентності досліджуваних штамів, то найменш активними по відношенню до них виявилися флуконазол та клотримазол, тобто препарати, які в сучасний період широко використовують для лікування хворих з грибковими інфекціями різної локалізації. На нашу думку, саме широке застосування цих препаратів призвело до збільшення рівня стійкості до них дріжджоподібних грибів. Це підтверджується зареєстрованою високою антимікотичною активністю ністатину, а також динамікою зміни стійкості досліджуваних штамів протягом 3 років спостереження.

Одержані результати, вказують на необхідність постійного моніторингу виділення і типування до виду мікофлори, як у хворих з клінічними ознаками інфекції, так і у колонізованих осіб з груп ризику розвитку опортуністичних інфекцій. Крім того, необхідним компонентом лабораторної діагностики інфекцій грибкової етіології є постійне стеження за рівнем антибіотикорезистентності виділених штамів, що має стати підставою для розробки тактики емпіричної та раціональної антибіотикотерапії, а також тимчасового вилучення з медичної практики препаратів, які на сьогодні стали неактивними у відношенні до збудників інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Алекшева Л.Ж.* (2004) Інфіцированность женщин репродуктивного возраста дрожжеподобными грибами рода *Candida*. В кн.: Успехи медицинской микологии, Т. 4, Москва, Национальная академия микологии, с. 148.
2. *Батырина С.В., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И.* (2004) Имунный и гормональный статус больных хроническими формами урогенитального кандидоза. В кн.: Успехи медицинской микологии, Т. 4, Москва, Национальная академия микологии, с. 154.
3. *Власюк В.В., Хохлов С.Е., Комарова Д.В.* и др. (1992) Криптококкоз головного мозга при ВИЧ-инфекции. *Арх. патологии*, 54(1): 56–59.
4. *Кареев З.О., Гяургиева О.Х., Соболев А.В.* и др. (1994) Диагностика и лечение микотических осложнений у ВИЧ-инфицированных лиц. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2: 22–23.
5. *Лесовой В.С., Липицкий А.В., Очкурова О.М.* (2000) Микозы и СПИД: некоторые особенности их течения, лабораторной диагностики и лечения. *Проблемы медицинской микологии*, 2(3): 12–18.
6. *Макарова Н.Ю., Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровский В.В.* (2003) Особенности этиологии грибковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флуконазолу. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2: 33–35.
7. *Рахманова А.Г., Гяургиева О.Х., Горшкова Г.И.* (1995) Клиника микотических осложнений у ВИЧ-инфицированных больных. *Клинич. медицина*, 3: 44–47.
8. *Резниченко Н.А.* (2004) Современные взгляды на этиологию и патогенез кандидоза. *Укр. мед. альманах*, 7(3): 196–202.
9. *Мавров І.І., Бєлородов О.П., Тоцька Л.С.* та ін. (2000) Уніфіковані методи клініко-діагностичних та бактеріологічних досліджень у діагностиці урогенітальних кандидозів. В кн.: Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом, Факт, Харків, с. 80–84.
10. *Шапиро А.В., Сурмашева Е.В.* (1999) Диагностика СПИД-ассоциированных микозов. *Лаб. диагностика*, 1: 25–28.
11. *Юрин О.Г.* (1991) Первый опыт применения дифлюкана для лечения кандидоза у больных ВИЧ-инфекцией в СССР. В кн.: Микозы и иммунодефициты. Материалы 2-го Междунар. симпозиума, Санкт-Петербург, 1991, с. 77–79.
12. *Bodey G.P.* (1990) Fungal infection in cancer patients-an overview. *Made from Pfizer International Inc.*, 2: 43.
13. *Bodey G.P.* (1997) Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. In: J. Klastersky (Eds.) *Febrile neutropenia*, p. 63–74.
14. *Bodey G.P.* (1993) Hematogenous and major organ candidiasis. In: G.P. Bodey (Eds.) *Candidiasis: Pathogenesis, diagnosis and treatment*, New York, Raven Press., p. 279–296.
15. *Kennedy M.J., Volz P.A.* (1985) Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 23: 65–273.
16. *Martino P., Girmenia C., Vendetti M.* et al. (1989) *Candida* colonisation and systemic infection in neutropenic patients. *Cancer*, 64: 2030–2034.
17. *Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A.* (1998) National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 30: 121–129.
18. *Rello J., Diaz E.* (1999) Epidemiology and aetiology of fungal infections in the ICU. In: J. Vincent (Eds.) *The management of fungal infection in the ICU*, Liposome Co, p. 11–22.
19. *Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D.* et al. (2000) Practice Guidelines for the Treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, 30: 662–678.
20. *Samonis G., Anaissie E.J., Bodey G.P.* (1990) Effects of broad-spectrum antimicrobial agents on yeast colonization of gastrointestinal tract of mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34: 2420–2422.
21. *Samonis G., Gikas A., Anaissie E.J.* et al. (1993) Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37: 51–53.
22. *Sriskandan S.* (1999) Management of candiduria in the intensive care unit. In: D. Armstrong, J. Cohen, D. Armstrong (Eds.) *Infectious Diseases*. Harcourt Publishers, London, p. 3.14.1–3.14.2.