

*И.С. ЗАРИЦКАЯ, Л.И. ВОЛОСЕВИЧ, Е.А. ПОЛЯКОВСКАЯ*

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА «ГИВАЛЕКС» ПРИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫХ МИКОЗАХ**

*Ин-т отоларингологии им. проф. А.С. Коломийченко АМН Украины*

Последние десятилетия характеризуются неуклонным ростом заболеваемости микозами различных локализаций. По данным В.Я. Кунельской (1989, 2005) и Б.М. Старосветского (1990), частота возникновения кандидозных фарингитов и тонзиллитов за последние 10 лет значительно увеличилась и составляет 30-45% в структуре инфекционных поражений глотки и миндалин. Bassiouny и соавторы (1984) обнаружили грибковую флору на задней стенке глотки у 42% больных хроническим фарингитом. В исследовании, которое было проведено сотрудниками Института отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко Академии медицинских наук Украины в 2003 г., в различных регионах Украины выявлена этиологическая роль микромицетов у 25-50% пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями глотки. Наряду с известными общими факторами, которые способствуют развитию микозов, при грибковой патологии полости рта и глотки определенное значение имеют «местные» причины (наличие съемных зубных протезов, применение ингаляционных кортикостероидов и др.) (В.Я. Кунельская, 1989; Б.М. Старосветский, 1990; Г.Е. Аркадьева, А.Н. Виноградова, 2003; А.И. Каспина, В.А. Дрожжина, 2003; В.С. Лесовой и соавт., 2003; Bassiouny et al., 1984). В настоящее время большинством авторов признается, что грибковое поражение слизистой оболочки глотки и полости рта, как правило, оказывается сочетанным, и, следовательно, более правильным будет формулирование диагноза как «орофарингеальный микоз». Грибы рода *Candida*, которые в норме являются сапрофитами полости рта и глотки, при наличии предрасполагающих факторов про-

являют свою патогенность и имеют этиологическое значение в подавляющем большинстве случаев орофарингеальных микозов. Наиболее частый возбудитель кандидоза полости рта и глотки – *C. albicans*, однако у 10-15% больных выделяются штаммы, не принадлежащие к этому виду (М.А. Шевяков, 2000; Н.Н. Клишко и соавт., 2001; Г.Е. Аркадьева, А.Н. Виноградова, 2003; В.С. Лесовой и соавт., 2003).

Основными клиническими проявлениями острого псевдо-мембранозного орофарингеального кандидоза являются боль и ощущение жжения в полости рта и глотке, гиперемия и контактная ранимость слизистой оболочки, фибриновые налеты белого цвета. При хронических формах орофарингеального кандидоза (гиперпластической и атрофической) белые налеты могут отсутствовать. В.Я. Кунельская (2005) указывает, что одним из характерных объективных признаков грибкового тонзиллита служит наличие налетов как на миндалинах, так и на дужках, возможно распространение налетов на другие отделы ротовой части глотки. По данным того же автора, для грибкового хронического тонзиллита характерны частые обострения (от 2 до 10 раз в год). Клинический диагноз кандидоза должен быть подтвержден путем микроскопического исследования налета, а также выделения чистой культуры возбудителя. «Золотым» стандартом микологической диагностики орофарингеального кандидоза является обнаружение псевдомицелия *Candida spp.* в цитологическом препарате слизистой оболочки (М.А. Шевяков, 2006).

Важность своевременной диагностики орофарингеального кандидоза и проведения адекватного лечения обусловлена тем,

что продолжающееся локальное грибковое воспаление может привести к такой тяжелой патологии, как диссеминированный висцеральный микоз и грибковый сепсис. Кроме того, по имеющимся в настоящее время данным, грибы рода *Candida* могут способствовать формированию так называемой *Candida*-индуцированной иммунопатологии (активизации супрессорной активности Т-клеток, подавлению фагоцитоза, угнетению лимфопоэза и секреции лимфокинов), а также индуцировать аутоиммунные поражения (М.А. Шевяков, 2000, 2001, 2006; Н.Н. Клишко и соавт., 2001; Г.Е. Аркадьева, А.Н. Виноградова, 2003; В.С. Лесовой и соавт., 2003).

В качестве препаратов для местной этиотропной терапии при орофарингеальных микозах используются антисептики с противогрибковым действием и антимикотики. Противогрибковые препараты (полиеновые антибиотики и имидазолы) назначаются в форме растворов, аэрозолей, гелей, капель, обычных и жевательных таблеток. К сожалению, в Украине практически отсутствуют лекарственные формы антимикотиков для местного применения. Антисептики с противогрибковым действием обычно используются для полосканий, орошений или смазываний. Их применение предпочтительно при хронических формах микозов, при смешанном бактериально-грибковом поражении. Системная терапия проводится при определенных показаниях (тяжелые и хронические формы, наличие факторов риска, сочетание с микозами других локализаций, неэффективность местной терапии и др.). Это, в частности, обусловлено тем, что для системных антимикотиков характерна высокая токсичность, особенно выраженная при длительном их применении. Кроме того, при использовании системных антимикотиков существует вероятность развития устойчивости к ним микромицетов.

Препарат «Гивалекс» является оральным антисептиком, который выпускается фирмой NORGINE PHARMA (Франция) и содержит гексетидин, холина салицилат и хлорбутанола хемигидрат. Согласно информации фирмы-производителя, гивалекс проявляет фунгицидную активность в отношении микромицетов родов *Trichophy-*

*ton*, *Histoplasma*, *Microsporium* и *Blastomyces*. В специальной литературе имеются сообщения о том, что гексетидину присуща антимикотическая активность, а также об эффективном применении препаратов, активным веществом которых является гексетидин, у пациентов с грибковым воспалением в полости рта (Г.Ф. Белоклицкая и соавт., 2005, 2006; А.А. Тимофеев, О.А. Ухарская, 2006; Wile et al., 1986; Giuliana et al., 1997; Jones et al., 1997) и глотки (Koray, 2006).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы было изучение спектра действия и активности препарата «Гивалекс» *in vitro* в отношении различных видов грибов, которые известны как наиболее часто имеющие этиологическое значение при орофарингеальных микозах, а также оценка клинической эффективности гивалекса в лечении пациентов с указанной патологией.

#### ***Материалы и методы***

В исследованиях *in vitro* нами были использованы тест-культуры дрожжеподобных грибов рода *Candida* (16 штаммов): *C. albicans* (2), *C. tropicalis* (10), *C. parapsilosis* (1), *C. guilliermondii* (1), *C. pseudotropicalis* (2). Тесты на чувствительность к гивалексу были также выполнены для некоторых представителей плесневых грибов, которые в отдельных случаях выделяются при микотической патологии ротовой части глотки – *Penicillium* spp. (3), *Aspergillus* spp. (2), *Cladosporium cladosporioides* (1), *Alternaria alternata* (1), и для ряда других гиомицетов.

Суспензии дрожжеподобных грибов рода *Candida* готовились плотностью в 5 ЕД оптического стандарта (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Для определения чувствительности грибковых суспензий к препарату «Гивалекс» на стерильные бумажные диски наносилось 10 мкл этого препарата (неразбавленного раствора и в разведениях 1:2 и 1:5). На среду Сабуро наносилось по 2,0 мл тест-культур суспензии грибов рода *Candida*, которые равномерно распределялись по всей поверхности среды, остаток отсасывался пипеткой. Культуры других вышеназванных микромицетов втирались тампоном в среду

Сабуро. На поверхность агара помещались диски, содержащие гивалекс в указанных концентрациях, и контрольные стерильные диски. Тест-культуры грибов рода *Candida* с дисками инкубировались в термостате при температуре 37°C в течение 48 ч.

Под нашим наблюдением находилось 58 больных в возрасте от 17 до 82 лет с грибковой патологией полости рта и ротовой части глотки (34 женщины и 24 мужчины). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов составляла от 1 года до 23 лет. У всех больных были проведены общие клинические и микологические исследования. Для достижения однородности групп мы придерживались следующих критериев включения в данное исследование:

- 1) наличие у пациента хронической формой заболевания;
- 2) выделение при микологическом исследовании грибов рода *Candida albicans*;
- 3) отсутствие на момент исследования заболеваний/состояний, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом (СПИД, злокачественные новообразования, цитостатическая терапия и др.);
- 4) больной ранее не должен был получать лечения по поводу хронического грибкового воспаления полости рта и глотки.

Хотя у всех обследуемых наблюдались более или менее выраженные признаки кандидоза как полости рта, так и глотки (т.е. орофарингеальный кандидоз), у каждого из них можно было определить *locus morbi*, который был наиболее вовлечен в процесс грибкового воспаления. Поскольку данная работа выполнялась отоларингологами, в исследование не включались лица с преимущественным поражением полости рта. В табл. 1 приведены данные о распределении наблюдавшихся больных по нозологическим формам.

Включение в основную и контрольную группу осуществлялось случайным образом с соблюдением принципов рандомизации. Согласно стандартам лечения при кандидозе пищеварительного тракта, пациенты основной и контрольной групп получали комплексную терапию, которая состояла из перорального азольного антимикотика флюконазола в дозе 100-200 мг 1 раз в сутки (М.А. Шевяков, 2001, 2006;

Rappas et al., 2004) и пробиотического препарата (М.А. Шевяков, 2001, 2006). Больным основной группы, кроме базового лечения, 4 раза в день назначался гивалекс в стандартной рекомендованной концентрации 200 мкг/мл для полоскания или орошения (1мг/мл) глотки. При хроническом тонзиллите у пациентов основной группы, кроме полоскания, выполнялось промывание лакун небных миндалин раствором гивалекса указанной концентрации (10 процедур). В контрольной группе промывание лакун и полоскание глотки производилось 0,02% раствором фурацилина. Согласно рекомендациям по орофарингеальным кандидозам, лечение больных фарингитом продолжалось 14 дней, тонзиллитом – 20 дней (В.Я. Кунельская, 2005). В случае исчезновения всех симптомов заболевания ранее указанного срока лечение продолжалось еще в течение 1 недели.

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Диагноз	Основная группа	Контрольная группа
	число больных	
Хронический фарингит	17	16
Хронический тонзиллит	13	12
Всего	30	28

Для оценки эффективности терапии пациентов в баллах использовались критерии, приведенные в табл. 2.

Для сравнительного анализа эффективности проводимой терапии нами отмечалось наличие и выраженность основных объективных и субъективных симптомов орофарингеального кандидоза. С целью количественной оценки симптомов грибкового воспаления в процессе лечения выраженность каждого вышеуказанного признака оценивалась пациентом и доктором в баллах по следующей шкале:

- 0 – отсутствие признака,
- 1 – слабая степень выраженности,
- 2 – умеренная степень выраженности,
- 3 – значительная степень выраженности.

Таблица 2

## Критерии оценки эффективности лечения больных орофарингеальным кандидозом

Оценка	Качество эффективности	Клинические проявления болезни
4 балла	Высокая	отсутствие клинических проявлений заболевания на 15-21-е сутки лечения*
3 балла	Умеренная	значительное улучшение к 15-21-м суткам лечения*
2 балла	Низкая	незначительное улучшение к 15-21-м суткам лечения*
1 балл	Отсутствие эффекта от лечения	назначенное лечение отменено в связи с отсутствием эффекта

Примечание: \* – на 15-е сутки оценивался результат лечения пациентов с хроническим фарингитом, на 21-е сутки – с хроническим тонзиллитом.

**Результаты и их обсуждение**

Изучение действия гивалекса на микромицеты с использованием дисков с различными концентрациями препарата позволило качественно оценить прямое влияние гексетидина на тест-культуры грибов. Зоны задержки роста грибов рода *Candida* при применении гивалекса в концентрации 100 мкг/мл колебались в пределах 18-25 мм (табл. 3).

мкг/мл) антимикотическая активность оказалась более выраженной (зоны задержки роста увеличивались в 1,5-2 раза). Гифомицеты по степени чувствительности к гивалексу располагались в следующем порядке: *Trichophyton* spp., *Alternaria* spp., *Sporotrichum* spp., *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp. (табл. 4).

Таблица 3

Чувствительность грибов рода *Candida* к препарату «Гивалекс» (концентрация – 100 мкг/мл)

Виды грибов рода <i>Candida</i>	Средние диаметры зон угнетения роста (мм)
<i>Candida albicans</i> (17 штаммов)	18 (16÷20)
<i>Candida tropicalis</i> (12)	22 (21÷23)
<i>Candida parapsilosis</i> (2)	25 (23÷27)
<i>Candida guilliermondii</i> (3)	21 (20÷22)
<i>Candida pseudotropicalis</i> (2)	23 (22÷24)

По степени чувствительности к препарату грибы распределялись следующим образом: *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*. При исследовании активности препарата «Гивалекс» в разведении 1:5 (рекомендуемая терапевтическая концентрация – 200

Таблица 4

Чувствительность некоторых видов плесневых грибов к препарату «Гивалекс» (концентрация – 100 мкг/мл)

Виды грибов	Средние диаметры зон угнетения роста (мм)
<i>Cladosporium cladosporioides</i> (2)	25 (24÷26)
<i>Alternaria alternata</i> (4)	25 (23÷27)
<i>Aspergillus niger</i> (5)	0
<i>Aspergillus fumigatus</i> (8)	17 (14÷20)
<i>Trichophyton</i> spp. (4)	28 (26÷30)

Таким образом, полученные нами результаты *in vitro* подтвердили, что гивалекс является препаратом широкого спектра действия и в рекомендуемой терапевтической концентрации может оказывать выраженное антимикотическое действие на грибы рода *Candida* и некоторые плесневые грибы, что стало основанием для дальней-

шего изучения его клинической эффективности в лечении больных орофарингеальными микозами.

Эффективность проведенной терапии оценивалась на основании динамики выраженности субъективных и объективных признаков грибкового воспаления в ротовой части глотки. В табл. 5 приведены данные, характеризующие некоторые из основных жалоб пациентов с хроническим грибковым фарингитом и хроническим грибковым тонзиллитом до начала лечения и после его окончания. На основании анализа показателей данной таблицы можно сделать вывод о том, что комплексная терапия с применением препарата «Гивалекс» в основной

группе была более эффективной по сравнению с контролем. Так, ощущение сухости и/или жжения в глотке присутствовало на момент начала лечения у всех больных, а к его концу таких жалоб не наблюдалось у 76,4% обследуемых основной и у 62,5% – контрольной групп. Боль в горле отсутствовала после окончания терапии у 82,4% пациентов основной и 62,5% – контрольной группы.

В табл. 6 приводятся данные о количестве пациентов, которые имели указанные объективные клинические признаки орофарингеального кандидоза, выявленные при фарингоскопии в процессе наблюдения.

Таблица 5

Динамика некоторых субъективных признаков орофарингеального кандидоза в процессе лечения

Клинические признаки		Кол-во пациентов			
		основная группа		контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
пациенты с хроническим фарингитом (основная группа – 17 чел., контрольная группа – 16 чел.)					
Сухость и/или жжение в глотке	0 баллов	0	<b>13 (76,4%)</b>	0	<b>10 (62,5%)</b>
	1 балл	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (6,2%)	2 (12,5%)
	2 балла	2 (11,8%)	1 (5,9%)	1 (6,2%)	3 (18,8%)
	3 балла	13 (76,4%)	0	14 (87,5%)	1 (6,2%)
Боль в горле	0 баллов	1 (5,9%)	<b>14 (82,4%)</b>	1 (6,2%)	<b>10 (62,5%)</b>
	1 балл	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	2 балла	2 (11,8%)	1 (5,9%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)
	3 балла	12 (70,6%)	1 (5,9%)	10 (62,5%)	2 (12,5%)
пациенты с хроническим тонзиллитом (основная группа – 13 чел., контрольная группа – 12 чел.)					
Боль в горле	0 баллов	0	<b>10 (77%)</b>	0	<b>6 (50%)</b>
	1 балл	1 (7,7%)	3 (23,1%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)
	2 балла	2 (15,4%)	0	2 (16,7%)	2 (16,7%)
	3 балла	10 (77%)	0	9 (75%)	2 (16,7%)
Наличие налетов на небных миндалинах	0 баллов	0	<b>8 (61,5%)</b>	0	<b>5 (41,7%)</b>
	1 балл	0	3 (23,1%)	0	3 (25%)
	2 балла	2 (15,4%)	2 (15,4%)	2 (16,7%)	3 (25%)
	3 балла	11 (84,6%)	0	10 (83,3%)	1 (8,3%)

Таблица 6

Динамика некоторых объективных признаков орофарингеального кандидоза  
в процессе лечения

Клинические признаки		Кол-во пациентов			
		основная группа		контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
пациенты с хроническим фарингитом (основная группа – 17 чел., контрольная группа – 16 чел.)					
Гиперемия слизистой оболочки ротовой части глотки	0 баллов	0	<b>12 (70,5%)</b>	0	<b>10 (62,5 %)</b>
	1 балл	3	2 (11,8%)	3	2 (12,5%)
	2 балла	3	2 (11,8%)	4	2 (12,5%)
	3 балла	11	1 (5,9%)	9	2 (12,5%)
Наличие налетов на слизистой оболочке ротовой части глотки	0 баллов	0	<b>13 (76,4%)</b>	0	<b>10 (62,5%)</b>
	1 балл	2	2 (11,8%)	0	2 (12,5%)
	2 балла	5	1 (5,9%)	5	3 (18,8%)
	3 балла	10	1 (5,9%)	11	1 (6,2%)
пациенты с хроническим тонзиллитом (основная группа – 13 чел., контрольная группа – 12 чел.)					
Гиперемия нёбных миндалин	0 баллов	0	<b>7 (53,8 %)</b>	0	<b>6 (50%)</b>
	1 балл	0	5 (38,5 %)	0	2 (16,7%)
	2 балла	2	1 (7,7 %)	2	3 (25%)
	3 балла	11	0	10	1 (8,3%)
Наличие налетов на нёбных миндалинах	0 баллов	0	<b>8 (61,5 %)</b>	0	<b>5 (41,6%)</b>
	1 балл	1	2 (15,4%)	1	2 (16,7%)
	2 балла	1	2 (15,4%)	2	3 (25%)
	3 балла	11	1 (7,7%)	9	2 (16,7%)

Как и при анализе субъективных признаков орофарингеального кандидоза, по динамике результатов фарингоскопии нами сделан вывод о более высокой эффективности проведенного лечения в основной группе пациентов, что можно объяснить дополнительным местным антимикотическим действием препарата «Гивалекс». Так, у больных хроническим фарингитом основной группы к моменту окончания терапии гиперемия слизистой оболочки ротовой части глотки отсутствовала у 70,5%, налеты на нёбных миндалинах не были выявлены у 76,4% обследованных.

Соответствующие показатели в контрольной группе составили по 62,5% пациентов. Состояние, которое мы расценили как клиническое излечение, к 21-му дню наблюдалось у 61,5% больных хроническим тонзиллитом основной группы и только у 41,6% – в контроле.

Согласно приведенным выше критериям оценки эффективности проведенного лечения, основываясь на результатах клинических и микологических исследований, нами были определены средние оценки эффективности в баллах по группам наблюдения (табл. 7).

## Эффективность лечения больных орофарингеальным кандидозом

Диагноз и группа		Средняя оценка эффективности в баллах
Хронический фарингит	основная группа	3,47
	контрольная группа	3,25
Хронический тонзиллит	основная группа	3,31
	контрольная группа	2,83

Как видно из представленной таблицы, средняя оценка эффективности терапии была выше в основной группе; особенно заметной является разница данного показателя у пациентов с хроническим грибковым тонзиллитом.

Следует особо отметить, что лечение было окончено ранее рекомендуемого минимального срока в связи с исчезновением объективных и субъективных симптомов заболевания у 6 больных основной группы (20%) и у 2 – из контрольной (7,1%). Таким образом, преимущества комплексной тера-

пии при орофарингеальных кандидозах с применением гивалекса состояли в более быстрой позитивной динамике объективных и субъективных симптомов указанной патологии.

### Выводы

Применение препарата «Гивалекс» в комплексной терапии больных с орофарингеальным кандидозом является целесообразным и способствует повышению эффективности и сокращению длительности их лечения.

1. Аркадьева Г.Е., Виноградова А.Н. Орофарингеальный кандидоз у ВИЧ-инфицированных // Успехи медицинской микологии: Сб. «Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии». - М., 2003. - Т.2. - С.5-6.
2. Белоклицкая Г.Ф., Центило Т.Д., Бычкова Н.Г., Решетняк О.В. Противогрибковая и иммуномодулирующая активность препарата «Гивалекс» при лечении кандидозного стоматита у женщин с хронической урогенитальной патологией грибкового происхождения // Современная стоматология. - 2006. - №2. - С. 63-65.
3. Белоклицкая Г.Ф., Центило Т.Д., Решетняк О.В. Антимикотическая активность препарата «Гивалекс» при кандидозе полости рта у женщин урогенитальной патологией грибковой этиологии // Современная стоматология. - 2005. - №4. - С. 66-69.
4. Каспина А.И., Дрожжина В.А. Основные клинические формы кандидоза слизистой оболочки рта // Проблемы медицинской микологии. - 2003. - Т.5, №2. - С. 41.
5. Клишко Н.Н., Васильева Н.В., Антонов В.Б. и др. Проект рекомендаций по лечению кандидоза // Проблемы медицинской микологии. - 2001. - Т.3, №3. - С. 12-25.
6. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.
7. Кунельская В.Я. Опыт применения микофлюкана (флуконазола) при лечении фарингомикоза // Лечащий врач. - 2005. - №1. - С. 2-3.
8. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Кандидоз ротовой полости (Обзор) // Проблемы медицинской микологии. - 2003. - Т.5, №1. - С. 21-26.
9. Старосветский Б.М. Хронический фарингит грибковой этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1990.
10. Тимофеев А.А., Ухарская О.А. Использование препарата «Гивалекс» в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у больных с опухолями и опухолеподобными образованиями челюстей // Современная стоматология. - 2006. - №1120.
11. Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии. - 2000. - Т.2. - С. 6-10.
12. Шевяков М.А. Стандартные подходы к диагностике и лечению кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии. - 2000. - Т.2, №2. - С. 53.

13. Шевяков М.А. Принципы лечения кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии. - 2001. - Т.3, №2. - С. 49.
14. Шевяков М.А. Стандарты и перспективы фармакотерапии кандидоза органов пищеварения // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - №1-2. - С. 17-20.
15. Bassiouny A., Abdel Nabi E.A., Fateen A.M, Hendawy D.S. Candida infection in the tongue and pharynx // J. Laryngol. Otol. - 1984 - Vol. 98, №: 6. - P. 609-611.
16. Giuliana G., Pizzo G., Milici M.E., Musotto G.C., Giangreco R. In vitro antifungal properties of mouthrinses containing antimicrobial agents // J. Periodontol. - 1997. - Vol. 68, №8. - P. 729-733.
17. Jones D.S., McGovern J.G., Woolfson A.D., Gorman S.P. The effects of hexetidine (Oraldene) on the adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells in vitro and ex vivo and on in vitro morphogenesis // Pharmaceutical Research. - 1997. - Vol.14, №12. - P. 1765-1771.
18. Koray M., Ak G., Kurklu E., Issever H., Tanyeri H. et al. Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis // Oral.Dis. - 2006. - Jul. - Vol. 12(4). - P. 434.
19. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., Filler S.G., Dismukes W.E., Walsh T.J., Edwards J.E. Guidelines for Treatment of Candidiasis // Clinical Infection Diseases. - 2004. - Vol. 38. - P. 161-189.
20. Wile D.B., Dinsdale J.R., Joynson D.H. Hexetidine ('Oraldene'): a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects // Curr. Med. Res. Opin. - 1986. - Vol.10. - №2. - P. 82-88.

Поступила в редакцию 13.10.06.

© И.С. Зарицкая, Л.И. Волосевич, Е.А. Поляковская, 2006