

Орофарингеальный кандидоз

Часть 2: клинические и лечебные аспекты проблемы

Белорусский государственный медицинский университет

В статье описаны клинические признаки распространенной и локализованных форм орофарингеального кандидоза. Представлены критерии верификации диагноза. Приведены схемы общего и местного лечения. Описаны рекомендации по профилактике заболевания и предотвращению рецидивов.

Ключевые слова: *Candida*, орофарингеальный кандидоз, клинические признаки, лечение, профилактика.

С клинической точки зрения следует дифференцировать острый и хронический орофарингеальный кандидоз. При остром процессе возможна общая реакция организма, проявляющаяся явлениями интоксикации (слабость, недомогание, утомляемость, подъем температуры тела и др.), хотя интенсивность ее часто невысока. Различают рецидивирующую (возникает повторно после клинического выздоровления) и персистирующую (клиника патологического процесса сохраняется длительное время с большей или меньшей степенью выраженности) формы заболевания. Орофарингеальный микоз может проявляться в виде ограниченного процесса либо распространенного (диффузного), что наиболее характерно для острого течения заболевания. Местные проявления достаточно разнообразны и определяются не столько видом гриба, вызвавшего патологический процесс, сколько антимикотической активностью конкретного индивидуума [5,12,19].

Различают следующие виды локализованного орофарингеального кандидоза: хейлит, ангулярный хейлит (заеды), гингивит, глоссит, стоматит, тонзиллит, фарингит [1,38].

При кандидозном хейлите больные жалуются на сухость, жжение губ. Красная кайма гиперемирована, умеренно отечна, исчерчена радиально расположенными бороздками. Часто визуализируются тонкие, плотно прилегающие чешуйки. Течение хейлита наиболее часто хроническое, что приводит к развитию макрохейлии. Губы (чаще нижнее) значительно утолщены, отечны, гиперемированы, сухие, с наслоением чешуек и серозных корочек, имеются множественные поперечно расположенные глубокие трещины. У больных хроническим кандидозом хейлит часто сочетается с ангулярным хейлитом, что может указывать на недостаточность клеточного звена иммунитета [35,36]. Ангулярный хейлит (кандидоз углов рта, заеды) встречается, как при физиологических иммунодефицитах (у взрослых старше 45 лет, детей), так и при иммунопатологии. В углах рта появляются эрозии малинового цвета, покрытые легко снимающимся налетом белого цвета. Границы эрозий достаточно четкие, при сомкнутых губах могут быть незаметны. Процесс чаще двусторонний, имеет хроническое течение. Характерна болезненность при открывании рта [14,25]. Из 38 обследованных нами пациентов в 4 стадии ВИЧ-инфекции (СПИД) (по классификации ВОЗ) ангулярный хейлит выявлен у 29 (76%). При бактериологическом исследовании у 21 (72%) из них выявлен кандидозный процесс.

Гингивит может возникать, как в результате грибкового процесса, так и при бактериальном инфицировании. Выделяют маргинальный гингивит (краевая гингивальная эритема), при которой слизистая оболочка, покрывающая край десны, гиперемирована, отечна, напряжена. Язвенно-некротическая форма заболевания характеризуется прогрессированием процесса с изъязвлением и некрозом десневых сосочков и маргинальной десны. При осмотре выявляется некротическая пленка (чаще серо-желтого цвета), покрывающая край десны. Возможны кровотечения, как спонтанные, так и при чистке зубов. Это состояние отмечается у пациентов с выраженной иммунной супрессией [15,23]. Язвенно-некротический гингивит выявлен нами у 74% (28 из 38) ВИЧ-инфицированных в стадии СПИД.

Грибковый тонзиллит (тонзилломикоз) достаточно редко встречается изолированно, в большинстве случаев сопутствует кандидозному стоматиту, глосситу. На миндалинах возникают беловатые, творожистого характера налеты, локализующиеся преимущественно в лакунах миндалин. Налеты легко удаляются, однако быстро возникают вновь. Воспалительные явления на слизистой оболочке незначительные. Боль при глотании чаще отсутствует [7,12,28].

Поражение слизистой оболочки полости рта (стоматит) – одна из наиболее часто встречаемых форм поверхностного кандидоза. По клинической картине выделяют следующие виды грибковых стоматитов:

- эритематозный (атрофический) характеризуется наличием гиперемированных участков слизистой оболочки без налетов с локализацией чаще на твердом нёбе, слизистой щек, языке (при этом отмечается атрофия сосочков);
- псевдомембранозный характеризуется наличием беловато-желтого, легко снимающегося налета, незначительно возвышающегося над поверхностью эпителия;
- гиперпластический – налет плотно соединен с подлежащей тканью, заметно возвышается над поверхностью слизистой оболочки, при удалении образуется эрозированная поверхность;
- эрозивно-язвенный стоматит встречается редко, характеризуется более глубоким поражением тканей, при удалении некротических масс образуется кровоточащая поверхность. Данная форма заболевания при рецидивирующем течении указывает на состояние глубокого иммунодефицита [9,13,39,40].

Кандидозный стоматит в большинстве случаев сочетается с глосситом, однако возможен и изолированный процесс. При микотическом поражении язык увеличен в размере, на нем видны многочисленные бороздки, на боковой поверхности имеются отпечатки зубов. Изменения слизистой оболочки аналогичны описанным выше при стоматите.

Для фарингомикоза характерна локализация процесса в эпителии глотки, наиболее часто выявляется в максимально доступном к обзору месте – ротоглотке [17].

Сочетание кандидозного глоссита, фарингита и стоматита (орофарингеальный кандидоз) является достаточно широко распространенным заболеванием у лиц, страдающих различными формами иммунодефицитов, прежде всего СПИДом [2,3,30]. У больных ВИЧ-инфекцией орофарингеальный кандидоз может быть источником кандидемии, что встречается достаточно редко при иных патологических процессах [24].

У иммунокомпromетированных лиц нередко очаги микотического поражения обнаруживаются не только в глотке, но и в других отделах дыхательного и

пищеварительного трактов (эзофагит, трахеит и др.), что значительно ухудшает состояние больного и свидетельствует о выраженном иммунодефиците [8,22,31].

В ряде случаев хронической кандидозной инфекции поражение может носить множественный характер и протекает длительно с частыми рецидивами. Такое патологическое состояние оценивается как хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (ХККС) и развивается на фоне врожденной или приобретенной (ВИЧ) недостаточности иммунной системы. Дефект иммунитета, заключается в отсутствии способности формировать гиперчувствительность замедленного типа на антиген *Candida*, снижении или отсутствии реакции бластной трансформации лимфоцитов больных под влиянием антигенов, подавлении функции лимфоцитов [9,10].

Клиника ХККС характеризуется поражением слизистых оболочек полости рта, пищевода, кишечника, легких, гениталий, кожи лица, волосистой части головы, туловища, конечностей, ногтей. При этом возможно вовлечение в патологический процесс желез внутренней секреции, что усугубляет тяжесть заболевания (кандидо-эндокринный синдром). Одной из наиболее тяжелых форм ХККС является хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз. Заболевание начинается в детстве, протекает тяжело, сопровождается анемией, рецидивирующими бронхитами и пневмониями, диспептическими расстройствами, поражением зубов, глаз, эндокринных органов. Клинически заболевание проявляется в виде гранулем, расположенных на коже лица, головы, туловища размером до 5 сантиметров с четкими границами. Очаги покрыты четко отграниченными плотными, реже рогоподобными корками или папилломатозными разрастаниями [10,13].

Компоненты клеток гриба *Candida spp.* несут в себе генетически чужеродную информацию для человеческого организма, вследствие чего возможно возникновение аллергической реакции немедленного типа. В развитии процесса помимо наличия очага микотической инфекции, важное значение имеют сопутствующие факторы (физические и психические перегрузки, гиповитаминоз, инсоляция, антибактериальная терапия и др.) Аллергический кандидозный дерматит наиболее часто локализуется на коже волосистой части головы, околоушной области, шеи, внутренней поверхности бедер. Клинические проявления достаточно разнообразны: экзематозные, эритемато-сквамозные, везикулезные, себорейные, папулезные высыпания. Возможно также проявление процесса в виде отека Квинке, узловой эритемы, капиллярита, васкулита с явлениями общего характера. У детей характерным являются поражения кожи в виде детской экземы, атопического дерматоза. В отличие от поллиноза клинические проявления заболевания не зависят от сезонности [9,39].

Диагностика орофарингеального кандидоза осуществляется на основании описанной ранее клинической картины. В настоящее время культуральный метод диагностики микозов утратил свое монопольное значение. Он остается незаменимым при микотических поражениях, вызываемых облигатно патогенными грибами. Стандартом диагностики является обнаружение псевдомицелия *Candida spp.* в цитологическом препарате со слизистой оболочки полости рта. Микроскопия нативного материала — наиболее простой и информативный способ диагностики микозов. Позволяет не только установить факт наличие гриба, но и отличить кандидоносительство от патологического процесса. При сапрофитии в препаратах встречаются единичные непочкующиеся клетки, а при микозе обнаруживается большое количество дрожжеподобных, почкующихся и вегетирующих форм гриба.

Забор материала из глотки для исследования целесообразно производить ушными щипцами Гартмана или ложкой Фолькмана. Применение ватного тампона в ряде случаев может быть причиной ложноотрицательного результата, так как часть патологического материала остается на тампоне. Осуществляют микроскопию неокрашенного и окрашенного по Романовскому-Гимзе нативного препарата. Производят посев патологического отделяемого, полученного при соскобе, на элективную питательную среду Сабуро с последующим пересевом культур грибов на среду Чанека для идентификации возбудителя. При выделении культуры *Candida* нередко требуется количественная оценка. Определение количества колоний образующих единиц (КОЕ) позволяет дифференцировать сапрофитию и патологический процесс. Превышение для грибов «критического числа» КОЕ равного 10³ указывает на наличие кандидоза [1,27]. Однако, у ВИЧ-инфицированных пациентов в ряде случаев мы наблюдали типичные признаки орофарингеального кандидоза при значении числа КОЕ менее 10³.

Описанные ранее гистологические изменения в тканях при кандидозе весьма информативны и позволяют определить глубину инвазии гриба. Однако, в рутинной диагностике кандидоза данный инвазивный метод не получил широкого распространения.

Иммунологическая диагностика позволяет обнаружить в крови антитела к компонентам клетки возбудителя. Однако, учитывая то обстоятельство, что *Candida* является условно-патогенным микроорганизмом, практически постоянно контактирующим с макроорганизмом, антитела выявляются не только у большинства пациентов, страдающих кандидозом, но и у здоровых лиц. К негативным моментам серологических методов относят недостаточную чувствительность и специфичность. Однако с помощью иммунодиагностики удастся проследить эффективность лечения по динамике снижения титров антител [13,27].

Лечение орофарингеального кандидоза должно быть индивидуальным для каждого пациента с учетом иммунного статуса, наличия сопутствующих заболеваний, локализации, распространенности и остроты процесса [6,26]. Чувствительность возбудителя к лекарственным препаратам *in vitro* и *in vivo* иногда не совпадает, однако, исследования показали значимость выделения культуры и определения резистентности для выбора конкретной схемы лечения [33].

Комплексный метод лечения орофарингеального кандидоза включает следующие основополагающие принципы: местное применение современных противогрибковых препаратов, общее использование противогрибковых препаратов, восстановление нормального биоценоза кишечника.

В большинстве случаев лечение кандидоза начинают с назначения местной терапии. Препараты для топического этиотропного лечения делятся на две группы: антисептики и антимикотики. Продолжительность лечения острых форм заболевания препаратами местного действия составляет в среднем две-три недели. Лечение продолжают до полного исчезновения клинических проявлений орофарингеального кандидоза, после чего обычно осуществляют еще в течение одной недели.

Антисептики с антифунгициальным действием назначают в форме полосканий и смазываний. Эти препараты достаточно широко распространены и доступны: раствор Люголя, раствор марганцево-кислого калия (1:5000), 1% раствор борной кислоты, 0,2% хлоргексидина биглюконата, 0,1% раствор гексетидина, 2-3 % натрия гидрокарбоната, 1% иодиола, 2-3% прополиса, 2% сульфата меди. Полоскания

проводят не менее трех раз в день и, кроме этого, после каждого приема пищи. К местным антисептикам достаточно быстро развивается устойчивость микроорганизмов, поэтому рекомендуется их еженедельное чередование. К недостаткам данной группы препаратов относят раздражающее действие на слизистую оболочку и относительно невысокий уровень антимикотической активности [5]. Антимикотики местного применения (полиеновые и имидазольные производные – нистатин, леворин, амфотерицин, натамицин, флуконазол, кетоконазол, клотримазол и др.) назначают в виде растворов, аэрозолей, таблеток для рассасывания и жевательных таблеток. При их назначении необходимо пояснить больному, что препарат для местного лечения должен как можно дольше находиться в полости рта. При быстром проглатывании они не оказывают должного действия на микотический патологический процесс.

При кандидозном хейлите и ангулярном хейлите ткани обрабатывают 1-2% раствором анилиновых красителей с последующим местным применением антифунгальных мазей (левориновой, нистатиновой, мазей клотримазол, микоспор и др.).

При недостаточной эффективности местного лечения назначают системное применение антифунгинальных препаратов. Одним из первых лекарственных препаратов, использованных для лечения орофарингеального кандидоза, был нистатин, эффективность системного применения которого в настоящее время подвергается сомнению. Топическое же применение препарата (в виде суспензии, пастилок, таблеток для рассасывания) зарекомендовало себя с положительной стороны [18,32].

На сегодняшний день для лечения большинства клинических форм орофарингеального кандидоза используется флуконазол в дозе 2,5-3 мг/кг/сут (100-200 мг/сут) [16]. Вместе с тем в последние годы появились данные о выделении резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans*. Кроме того, некоторые виды рода *Candida* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*) возможно имеют генетически обусловленную резистентность [4,34].

В случаях низкой эффективности стандартной терапии флуконазолом может быть использован один из альтернативных препаратов второго ряда: итраконазола, кетоконазол, амфотерицин В, вориконазол, микафунгин и др. Системное применение препаратов осуществляют достаточно длительно (от одной до трех недель), при этом в ряде случаев показаны повторные курсы терапии (обычно до трех). Антифунгинальное действие этих препаратов основано на блокаде синтеза или связывании эргостерина – основного компонента клеточных мембран грибов.

При длительном лечении флуконазол-резистентного кандидоза большими дозами итраконазола у пациентов могут возникнуть штаммы, резистентные к обоим азолам; при этом только 30% флуконазол-резистентных штаммов оказались нечувствительными к итраконазолу [21]. При лечении ВИЧ-инфицированных больных орофарингеальным кандидозом более эффективными оказались водные формы препарата, чем капсульные [20]. В настоящее время для лечения флуконазол-резистентных форм кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом пациентов предложен новый препарат из группы триазолов - вориконазол [11].

Для предотвращения рецидивов кандидоза, что наиболее актуально у ВИЧ-инфицированных пациентов, возможна длительная поддерживающая терапия флуконазолом (100 мг/день) или назначение флуконазола в дозе 200 мг еженедельно.

Второй вариант предложенной схемы предпочтительнее, так как оказывает менее выраженное нефротоксическое действие, однако назначение необходимо осуществлять с учетом конкретной клинической ситуации. [29,37]. Именно повторные курсы назначения препаратов и использование длительной терапии для ведения больных с рецидивирующим кандидозом являются главными факторами риска развития азоло-резистентных штаммов грибов.

Критерием эффективности лечения является регрессия клинических проявлений заболевания, исчезновение при цитологическом исследовании вегетирующих форм гриба, количественное снижение показателя КОЕ ниже критического числа равного 10³, снижение титра антител к *Candida* в динамике. Лечебное питание при орофарингеальном кандидозе предусматривает ограничение продуктов, содержащих избыток сахара и способствующих процессу брожения. Пища должна быть легко усвояемой, механически и химически щадящей. Рацион должен включать продукты подавляющие рост грибов. Показаны кисломолочные продукты, способствующие нормализации биоциноза кишечника. При распространенном ОК не рекомендуется промывание лакун миндалин, проведение хирургических вмешательств на лимфоидном глоточном кольце, некоторые виды физиолечения (УВЧ, СВЧ, паровые ингаляции) применение антибиотиков пенициллинового и тетрациклинового ряда [5].

Выработано ряд рекомендаций по профилактике орофарингеального кандидоза. Весьма значимым является длительность антибактериальной терапии, курс лечения должен быть достаточным для эрадикации бактериального агента, более длительное применение химиотерапии неоправдано. При респираторных вирусных инфекциях нецелесообразно профилактическое назначение антибиотиков. Назначение повторных курсов антибактериального лечения необходимо осуществлять с учетом их эффективности против выделенного возбудителя, при этом показано проведение сопутствующей антифунгинальной терапии. Необходим контроль состояния слизистой оболочки полости рта и глотки при лечении местными и системными кортикостероидами. Показано своевременное проведение лечебных мероприятий при кариесе, периодонтите, хроническом тонзиллите и других заболеваниях глотки и полости рта [13]. Пациентам, имеющим предрасположенность к кандидозу (иммунодефицит, ВИЧ-инфекция), следует после каждого приема пищи полоскать рот кипяченой водой, раствором пищевой соды, марганцево-кислого калия, кроме этого чистить зубы пастами, содержащими противомикробные агенты.

Таким образом, орофарингеальный кандидоз является достаточно распространенным заболеванием. У пациентов с дефектами иммунной системы частота ОК значительно возрастает, клинические проявления разнообразнее, спектр выделяемых видов *Candida* шире, что затрудняет диагностику и лечение. Кроме этого, все чаще выявляются штаммы устойчивые к стандартному антифунгинальному лечению (флуконазол).

Литература

Акулич, И. М. Грибковые заболевания глотки / И. И. Акулич, А. С. Лопатин // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 24–28.

Аравийский, Р. А. Клинические проявления микотических осложнений у ВИЧ-инфицированных больных / Р. А. Аравийский, А. Г. Рахманова, О. Х. Гяургиева [и др.] // В сб. трудов III междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии». СПб., 1995. С. 14.

- Аркадьева, Г. Е. Орофарингеальный кандидоз у ВИЧ-инфицированных / Г. Е. Аркадьева, А. Н. Виноградова // Успехи медицинской микологии: сб. «Материалы первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии». М., 2003. Т. 2. С. 5–6.
- Байдуйсенова, А. У. Устойчивость к противогрибковым препаратам *Candida spp.* / А. У. Байдуйсенова, Г. К. Аскарлова, А. Т. Карибаева // Проблемы медицинской микологии. 2008 Т. 10. № 2. С. 26.
- Богомилский, М. Р. Детская оториноларингология / М. Р. Богомилский, В. Р. Чистякова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 430 с.
- Гасанова, Ф. М. Естественная резистентность слизистых оболочек полости рта у больных оральным кандидозом и кандидоносителей / Ф. М. Гасанова, З. О. Караев // Проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. № 2. С. 11–13.
7. Гяургиева, О. Х. Микозы и микозоносительство у ВИЧ-инфицированных больных / О. Х. Гяургиева, Г. И. Горшкова, Т. С. Богомолова, М. Б. Живич // 3-й Междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии»: тез. докл. СПб., 1995. С. 41.
8. Кунельская, В. Я. Микозы в оториноларингологии. М.: Медицина, 1989. 320 с.
- Лебедева, Т. Н. Аутоиммунная реакция организма при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек / Т. Н. Лебедева, М. А. Шевяков, А. Г. Бобков, Р. М. Чернопятлова // Проблемы медицинской микологии. 2001. Vol. 3. № 2. Р. 19–22.
- Лебедева, Т. Н. Иммуитет при кандидозе // Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6. № 4. С. 8–16.
- Митрофанов, В. С. Системные антифунгальные препараты // Журн. Проблемы медицинской микологии. 2001. Т. 3. № 2. С. 6–14.
12. Сергеев, А. Ю. Кандидоз / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // М.: «Триада-Х», 2000. 472 с.
13. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // Руководство для врачей. М.: "Бином-пресс", 2003. 440 с.
- Соколова, Г. А. Кандидоз у больных с эндокринными заболеваниями / Г. А. Соколова, В. Б. Антонов, Ф. П. Романюк [и др.] // СПб: СПб МАПО, 1998. 46 с.
- Чепуркова, О. А. Использование антимикотических препаратов при проведении терапии хронического генерализованного пародонтита, сопровождающегося выделением *Candida spp.* / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. № 2. С. 90–91.
- Шевяков, М. А. Стандартные подходы к диагностике и лечению кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта / М. А. Шевяков // Проблемы медицинской микологии. 2000. Т. 2. № 2. С. 53.
- Шляга, И. Д. Анализ микобиоты верхних дыхательных путей у пациентов Гомельского региона / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. № 2. С. 91–92.
- Blomgren, J. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis / J. Blomgren, U. Berggren, M. Jontell // Acta Odontol. Scand. 1998. Vol. 56. № 4. P. 202–203.
- Calderone, R.A. Virulence factors of *Candida albicans* / R.A. Calderone, W.F. Fonzi // Trends Microbiol. 2001. № 9. P. 327–335.
- Cartledge, J.D. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome

patients with candidosis / J.D. Cartiedge, J. Midgely, B.G. Gazzard // *J. Clin. Pathol.* 1997. Vol. 50. № 6. P. 477–480.

Cartiedge, J.D. Itraconazole cyclodextrin solution: the role of in vitro susceptibility testing in predicting successful treatment of HIV-related fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible oral candidosis / J.D. Cartiedge, J. Midgely, B.G. Gazzard // *AIDS.* 1997. Vol. 11. № 2. P. 163–168.

Chalacombe, S.J. The effects of HIV infection on oral mucosal immunity / S.J. Chalacombe, J.R. Naglik // *Adu. Dent. Res.* 2006. Vol. 19. P. 29–35.

Chen, J.W. Association of dental health parameters with oral lesion prevalence in human immunodeficiency virus – infected Romanian children / J.W. Chen, C.M. Flaitz, B. Wullbrant, J. Sexton // *Pediatr. Dent.* 2003. Vol. 25. P. 479–484.

Colombo, A.L. Gastrointestinal translocation as a possible source of candidemia in an AIDS patients / A.L. Colombo, M.L. Branchini, D. Geiger [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo.* 1996. Vol. 3. P. 197–200.

Coogan, M.M. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus / M.M. Coogan, J. Greenspan, S.J. Chalacombe // *Bull World Health Organ.* 2005. Vol. 83. P. 700–706.

Fotos, P.G. Clinical management of oral and perioral candidosis / P.G. Fotos, J.P. Lilly // *Dermatol. Clin.* 1998. Vol. 14. №2. P. 273–280.

Hodson, T.F. Identification of oral health care needs in children and adults, management of oral diseases / T.F. Hodson, S. Niadoo, Chidzonga // *Adu. Dent. Res.* 2006. Vol. 19. P. 106–117.

Kirkpatric, C.H. Chronic mucocutaneous candidiasis / C.H. Kirkpatric // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994. № 31. P. 514–517.

Laine, L. The natural history of esophageal candidiasis after successful treatment in patients with AIDS / L. Laine // *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107. № 3. P. 744–746.

Leigh, J.E. Oral opportunistic infection in HIV-positive individuals: review and role of mucosal immunity / J.E. Leigh, K. Shetty, P.L. Fidel // *AIDS Patient Care STDS.* 2004. № 18. P. 443–456.

Lu, F.X. Oral mucosal immunity and HIV/SIV infection / F.X. Lu, R.S. Jacobson // *J. Dent. Res.* 2007. Vol. 86. P. 216–226.

Millns, B. Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidosis / B. Millns, M. Martin // *Br. Dent. J.* 1996. Vol. 181. № 6. P. 209–211.

Monteil, R.A. In vitro antifungal resistance of oral *Candida albicans* strains in non-AIDS/ R.A. Monteil, I. Madinier, Y. Fichaux // *Microbiol. Immunol.* 1997. Vol. 12. № 2. P. 126–128.

Moran, J.P. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliensis* / J.P. Moran, D. Sanglard, S.M. Donnelly [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. Vol. 42. № 7. P. 1819–1830.

Niadoo, S. Oro-facial manifestations in pediatric HIV: a comparative study of institutionalized and hospital outpatients / S. Niadoo, U. Chikte // *Oral Dis.* 2004. Vol. 10. P. 13–1.

Nokta, M. Oral manifestation associated with HIV infection / M. Nokta // *Current HIV/AIDS Reports.* 2008. № 5. P. 5–12.

Parente, F. Prevention of symptomatic recurrences of esophageal candidiasis in AIDS patient after the first episode: a prospective open study / F. Parente // *American Journal of Gastroenterology.* 1994. Vol. 89. № 3. P. 416–420.

Reznik, D.A. Oral manifestations of HIV disease / D.A. Reznik //Top HIV Med. 2004. Vol. 13. P. 143–148.

Rybojad, M. Familial chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmune polyendocrinopathy. Treatment with fluconazole: 3 cases / M. Rybojad, P. Abimelec, M. Feuilhade [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. 1999. Vol. 126. № 1. P. 54–56.

40. Talib, S. A study of interrelationship of 60 HIV positive cases with coexistent oral candidosis and tuberculosis / S. Talib, J. Singh // Indian J. Pathol. Microbiol. 1997. Vol. 40. № 3. P. 377–382.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ