

Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова, А.Г. Довнар

ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ.

Часть I

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Кандидоз слизистой оболочки рта – это заболевание, вызываемое условно-патогенными грибами рода Candida. За последнее десятилетие в мире заметно возросло количество пациентов, страдающих данным заболеванием. Для кандидозного процесса наиболее характерно поражение слизистых оболочек, выстланных многослойным плоским эпителием, к которым относится и слизистая рта.

По данным литературы оральный кандидоз составляет около 20% от числа других поражений слизистой рта.

Целью исследования является анализ данных литературы по этиологии, патогенезу, диагностике, клиническим проявлениям и подходам к лечению орального кандидоза.

Ключевые слова: оральный кандидоз, слизистая оболочка рта, Candida spp.

L.A. Kazeko, L.L. Aliksandrava, H.G. Dounar

ORAL FUNGAL INFECTION

Oral candidiasis is a disease caused by yeast-like fungi of the Candida genus. Over the last decade the number of patients suffering from this disease has significantly increased worldwide. Among most common characteristics of the Candida infection is the destruction of mucous membranes, lined by stratified squamous epithelium, which include oral mucosa. According to the literature data, oral candidiasis composes about 20% of other lesions of the mouth. The aim of the study is to analyze the literature on the etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, and approaches to the treatment of oral candidiasis.

Key words: oral candidiasis, oral fungal infection, oral mucosa, Candida spp.

Кандидоз слизистой оболочки рта (СОР) – это заболевание, вызываемое грибами-сапрофитами ротовой полости, которые при снижении защитных сил организма, барьерной функции СОР и при развитии дисбиоза становятся патогенными [5]. По мнению зарубежных авторов, оральный кандидоз (ОК) – это распространенный оппортунистический микоз (грибковая инфекция) слизистой оболочки рта, который вызывается грибами рода Candida [29]. Синонимами ОК являются кандидоз слизистой оболочки рта, орофарингеальный кандидоз, кандидозный стоматит, молочница.

Актуальность проблемы кандидоза, в том числе и орального кандидоза, обусловлена тем, что за последнее десятилетие в мире заметно возросло количество пациентов, страдающих как острыми, так и хроническими, рецидивирующими формами заболевания [14,22]. Несмотря на то, что для кандидоза наиболее характерно поражение слизистых оболочек, выстланных многослойным плоским эпителием, к которым относится и слизистая оболочка рта [22], кандидозный процесс может локализоваться в нескольких органах и тканях, вызывая различные проявления от бессимптомного носительства до кандидозного сепсиса [8]. Так, по данным Национального комитета по контролю над внутрибольничными инфекциями в США, грибы рода Candida занимали четвертое место среди патогенов, наиболее часто выделяемых из крови пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [8, 32]. Оральный кандидоз является маркером ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояний, так распространенность ОК среди ВИЧ-инфицированных составляет от 9 до 31%, а у онкологических пациентов – около 20% [40].

По данным литературы оральный кандидоз составляет около 20% от числа других поражений слизистой рта [1,4,21]. В Республике Беларусь имеются единичные публикации по проблеме орального кандидоза.

Этиология. Упоминание о кандидозных поражениях ротовой полости впервые встречается в 377 г. до н.э. у

Гиппократом, а Лагенбек в 1839 г. продемонстрировал, что дрожжеподобные грибки способны вызывать поражение слизистой [6]. Франк (1830) и Гиршфельд (1859) клинически подробно описали кандидоз слизистой рта (молочницу), дали характеристику гриба в патологическом материале, отметили наличие псевдомицелия, указали размеры клеток гриба.

Род Candida и вид albicans были описаны ученым-ботаником С. Беркут в 1923 г. Это несовершенные грибы дейтеромицеты, которые составляют самостоятельный род, насчитывающий около 160 видов, однако на сегодняшний день из них только 20 видов считаются патогенными для организма человека [34].

Дрожжеподобные грибы представляют собой сборную группу условно-патогенных микроскопических грибов (размеры 1,5–2,0 до 10–12 мкм), не имеющих типичного мицелия. Возбудители кандидоза обладают удивительными характеристиками, включая их способность к существованию в виде единичных клеток, псевдогиф и гифальных форм. Они широко представлены в нормальной микрофлоре человека (выделяются со слизистой рта у 25% здоровых лиц, из желудка – у 20%, из желчи – 50%, из кишечника – до 85%, в крови – в норме отсутствуют) [6,11].

В большинстве случаев ОК вызывается грибами *C. albicans*, доля которых в этиологии заболевания составляет от 50% до 90% [2,21]. В последнее время значительный рост кандидоза обусловлен и другими видами грибов этого рода – *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.glabrata* и др. (*non-albicans Candida spp.*) [12,35]. Кроме того, используя более совершенные методы диагностики, возможно обнаружение и редких возбудителей грибковой патологии СОР, таких как *Saccharomyces cerevisiae* [38], *Geotrichum spp.* [12], *Rhodotorula spp.* [36] у пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. Следует отметить, что, по мнению некоторых авторов, с течением времени перечень «новых» возбудителей микозов будет увеличиваться, поскольку в 1980 г. было известно 10 видов четырех родов клинически значимых дрожжей, а в 1998 г.

Таблица 1. Местные и общие факторы риска развития орального кандидоза

Местные факторы	Общие факторы
Множество экологических ниш (неудовлетворительная гигиена, кариес и его осложнения, болезни пародонта)	Иммунодефицитные состояния (врожденные, приобретенные)
Благоприятные факторы ротовой полости (постоянная температура, pH, пищевой фактор)	Соматическая патология
Нарушение неспецифического местного иммунитета	Гормональный дисбаланс
Понижение барьерной функции эпителия слизистой рта	Антибиотико-, гормоно- и лучевая терапия
Дисбиоз ротовой полости	Нарушения питания и обмена (вит. гр. «В» и другие)
Гипосаливация, снижение защитных свойств слюны, др.	Гипергликемия

– уже 36 видов девяти родов [29]. Также, вследствие высокой адаптационной способности грибов, увеличилось и число их резистентных штаммов. По нашим данным, наиболее часто идентифицируемым микроорганизмом при микробиологической верификации диагноза орального кандидоза является *C. albicans* (73,02%), *non-albicans spp.* определяются в 25,29%, другие дрожжеподобные грибы – в 1,69% случаев [2]. Следовательно, отсутствие *C. albicans* в результатах посевов не исключает наличие другой грибковой инфекции.

Различные виды грибов отличаются своими морфологическими, биохимическими, физиологическими свойствами, разной изначальной природной чувствительностью к антимикотическим препаратам, а также симптоматологией заболеваний, что также затрудняет диагностику и лечение.

По данным ряда авторов, [16,39] факторами риска развития орального кандидоза являются местные и общие причины (Таблица 1). Прежде всего, отсутствие должного ухода за ротовой полостью. Использование ортопедических конструкций, отсутствие должного ухода за ротовой полостью наличие заболеваний слизистой и патологии тканей пародонта наряду с другими местными причинами являются немаловажными предрасполагающими к возникновению грибковой инфекции факторами. Что касается общих факторов, то заболеваемость кандидозом возрастает с увеличением спектра соматических заболеваний, создающих благоприятный фон для его развития (болезни кровеносных органов, эндокринные дисфункции, злокачественные новообразования, радиационные поражения, ВИЧ-инфекция и др.) [32,36]. Из анализа литературы [9,13,29,39,] следует, что основным фактором развития кандидоза является вызванная различными причинами длительная иммуносупрессия, соматическая патология, а также нерациональное применение антибактериальных и гормональных препаратов.

В **патогенезе** кандидоза играют роль факторы патогенности гриба и факторы защиты организма хозяина.

Начальным этапом патогенеза является адгезия дрожжеподобных грибов к эпителиоцитам слизистой. Установлено, что адгезия зависит от интенсивности метаболизма, синтеза белка и реактивности структурного компонента клеток хозяина (цитоскелета) [37]. Прикрепление

к клетке хозяина осуществляется посредством гидрофобных, вандерваальсовых и электростатических взаимодействий, а также специфических участков поверхности клеток возбудителя (адгезинов гриба).

После начального этапа взаимодействия между дрожжеподобными клетками и эпителиоцитами хозяина начинают подключаться факторы, обеспечивающие пенетрацию (проникновение) и инвазию (распространение) возбудителя в ткани. Такими факторами являются морфологические изменения от дрожжеподобных форм к гифам и продукция гидролитических ферментов. Способность грибов образовывать гифы позволяет им быть более устойчивыми к фагоцитозу по сравнению с отдельными дрожжевыми клетками, а также внедряться в эпителиальные слои [16,19].

Поражение клеток хозяина происходит за счет продукции большого количества ферментов грибов. Особое значение при этом имеют секреторные аспартил-протеазы (SAP) грибов, которые кодируются более чем 10 различными генами грибов и имеют соответствующие названия SAP1-10. Протеазы *C. albicans* обладают кератолитической активностью, облегчающей пенетрацию в эпителиальные клетки слизистой, они также повреждают иммуноглобулины хозяина и другие белки защиты и способствуют накоплению азота, необходимого дрожжам в процессе колонизации [30,31]. К другой группе гидролитических ферментов, продуцируемых грибами рода *Candida*, относятся липазы и эстеразы, которые обладают способностью к гидролизу эфирных связей в составе глицеридов, оказывая цитотоксическое действие на клетки хозяина [37]. Кроме вышеприведенных факторов, продукция гемолизина считается важным атрибутом в способности кандид поглощать железо, что имеет прямую связь с концентрацией глюкозы и является предрасполагающим фактором кандидоза у пациентов с плохо контролируемым диабетом, с высоким уровнем глюкозы в крови и слюне [28].

Таким образом, посредством особенностей клеточного строения грибов, способности к образованию гиф и наличия множества факторов патогенности, облегчается адгезия и проникновение грибов в эпителиоциты [19].

Защита макроорганизма от кандидной инфекции основывается на естественных факторах врожденного иммунитета (которые присутствуют постоянно и не зависят от инфекции и возбудителя) и специфических факторах иммунитета, направленных на элиминацию патогена и вырабатывающихся в ответ на появление возбудителя (Таблица 2) [22,26].

Установлено, что при **поверхностном кандидозе** (поражения видимых слизистых оболочек, кожи) грибам противостоят иммунокомпетентные клетки: макрофаги и другие представляющие антиген клетки, периферические Т-лимфоциты, а также секретируемые гуморальные факторы (лизоцим, интерфероны и др.). При **глубоком кандидозе** (поражения внутренних органов) основным звеном защиты являются нейтрофилы, отсутствующие в эпителиальной ткани, и циркулирующие антитела [11].

По мнению большинства авторов [3,19,26,30], основной противогрибковой иммунитет является клеточный иммунитет. При этом основополагающую протективную функцию выполняют Т-лимфоциты (эфффекторы замедленной гиперчувствительности CD8+ и Т-клетки CD4+ 1 типа) [10,12]. Нейтрофилы и макрофаги играют ключевую роль в фагоцитозе кандид. Так, зрелые фагоциты узнают антигены *Candida* посредством специальных рецепторов, которые взаимодействуют со специфическими молекулами (патоген-ассоциированные молекулярные модели; PAMPs), представленными на поверхности клеток *Candida*. После уз-

Таблица 2. Компоненты иммунной системы, участвующие в защите макроорганизма от кандидозной инфекции.

Врожденный иммунитет	Специфический иммунитет	
	Клеточный	Гуморальный
Анатомические барьеры (целостность слизистой оболочки, защитная функция слюны);	Т-лимфоциты (Т-хелперы T1, T2, T17, Treg) – выработка цитокинов, регуляция иммунного ответа, цитолитическое действие	В-лимфоциты – выработка антигенспецифических антител (sIgA, IgE, IgM, IgG)
Фагоцитарный барьер (нейтрофилы и моноциты крови, тканевые макрофаги, естественные киллеры (NK-клетки) – компоненты клеточного иммунного ответа);		
Физиологические барьеры (температура, pH, антиинфекционные растворимые белки или гуморальные факторы — лизоцим, интерфероны, эндогенные антимикробные пептиды, компоненты системы комплемента);		
Воспалительный барьер (хемокины, эйкозаноиды, ограничение воспалительных реакций в очаге поражения).		

навания эти клетки выделяют цитокины и хемокины для дальнейшей модуляции иммунного ответа. Дендритные клетки (ДК) являются антиген-представляющими клетками, которые обеспечивают роль дозора слизистой. После фагоцитирования ДК мигрируют в лимфоузлы, где антигены будут обработаны и представлены на поверхность ДК для юных CD4+ Т-клеток. Взаимодействие между ДК и Т-клетками вызывает дифференцировку последних в зрелые Т-клетки-эффекторы. Полагают, что тип образованных Т-клеток опосредуется ДК, вследствие чего могут образовываться Т-хелперы 1 (Th1), Т-хелперы 2 (Th2), Т-хелперы 17 (Th17), и регуляторные Т-клетки (Tregs) [30]. Ранее было принято считать, что продукция Th1 являлась защитной реакцией, а Th 2 были причастны к развитию инфекции и хроническому течению заболевания. В последнее время данные свидетельствуют о том, что продукция Th17 является преобладающей в защите слизистой оболочек [31]. Преобладание же Th1- или Th2-хелперного ответа зависит от массы инфицирующих клеток, длительности течения инфекции и ее тяжести.

Обладая высокой способностью к адгезии, кандиды прилипают к эпителию слизистых оболочек, а затем врастают в их стенку, образуя пленку, распространяющуюся по поверхности слизистой. Это приводит к переводу иммунного ответа с Th1 на менее повреждающий — антителообразующий - Th2-хелперный путь, что вызывает предрасположенность к синтезу IgE (атопию). Таким образом, при кандидозе возможно иммунологическое повреждение до начала клинических проявлений заболевания и возникновение аллергических реакций немедленного типа [25,28].

Патогенез кандидоза в настоящее время до конца не изучен в силу сложных молекулярных механизмов взаимодействия грибов между собой, с другими микроорганизмами ротовой полости и с организмом хозяина. Кроме того, необходимо учитывать, что микроорганизмы, обитающие в полости рта, находятся в сложных экологических отношениях друг с другом. Так, в организме человека 70-80% бактериальных инфекций, особенно это касается хронических, персистирующих, сопровождается образованием биопленок [7], которые представляют собой уникальные образования, состоящие из живых клеток (около 15% по объему), погруженных в виде микроколоний в экзополимер - полисахаридный и гликопротеиновый матрикс (85%), который образуется самими дрожжевыми клетками [18].

Грибковые биопленки не только более резистентны к антимикробным агентам, чем отдельные планктонные клетки, но и способны противостоять иммунным защитным механизмам хозяина [24]. Так, например, по мнению [27], *S. albicans* в составе биопленки может быть в 20 раз более

резистентной к амфотерицину В и более чем в 100 раз – к флюконазолу по сравнению с планктонными вариантами. Известно, что грибы рода *Candida*, в особенности *S. albicans*, являются главными грибковыми агентами, образующими биопленки на медицинских приборах (мочевые и кровяные катетеры), искусственных протезах (в том числе стоматологических), а также на поверхности эпителиальных клеток восприимчивого организма [27]. Считается, что *S. albicans* производит количественно большую и структурно более сложную биопленку, чем другие *Candida* [18]. Таким образом, биопленку можно рассматривать как защищенную нишу для бактерий и грибов, где они в безопасности от антибиотиков и иммунитета хозяина могут создать источник рецидивирующей инфекции.

Особого внимания заслуживает тот факт, что под влиянием разнообразных факторов, как общих, так и местных, состав микрофлоры полости рта может меняться и приводить к развитию дисбиоза (дисбактериоза), при котором происходит уменьшение количества оральных стрептококков, оказывающих антагонистическое действие на многих представителей непостоянной группы микробиоценоза ротовой полости, в том числе и грибов. В результате этого, грибы, лишаясь конкурентов, получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации [11,20]. Дисбактериоз в настоящее время рассматривают как клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определённого биотопа, транслокацией различных её представителей в несвойственные биотопы, а также сопровождающийся метаболическими и иммунными нарушениями [24]. При дисбиозе в ротовой полости имеются следующие изменения: нарушается колонизационная резистентность слизистой оболочки, изменяется бактериальный антагонизм нормальной микрофлоры, обнаруживается выраженный сдвиг местных защитных факторов. В результате чего, дисбиоз может приводить к развитию инфекционно-воспалительных поражений тканей полости рта, а также поддерживать или усугублять течение уже развившихся патологических состояний, в том числе и кандидоза [6,17].

Таким образом, возникновение грибковой инфекции в организме человека зависит от множества сложных взаимодействий в системах грибок-организм, грибок - другой микроорганизм в определенных условиях среды.

Классификация. Большинство существующих на сегодняшний день классификаций учитывают течение, форму, локализацию кандидоза. На основании международной классификации болезней (МКБ-10-С, 1997) кандидоз относится к инфекционным и паразитарным заболеваниям (A00-B99), блоку «микозы (B35-B49)»,

Обзоры и лекции

и представлен следующими нозологическими формами, проявляющимися на слизистой рта [15,23]:

- В37. Кандидоз
- В37.0 кандидозный стоматит
- 00.Острый псевдомембранозный кандидозный стоматит
- 01. острый эритематозный кандидозный стоматит
- 02. хронический гиперпластический кандидозный стоматит
- 03. хронический эритематозный кандидозный стоматит
- 04. кожно-слизистый кандидоз
- 06. ангулярный хейлит и др.

В предложенной в Республике Беларусь в 1985 г. (Г.П. Соснин, Г.И. Бойко) классификации авторы выделили острый (катаральный, псевдомембранозный, эрозивно-язвенный) и хронический кандидоз (катаральный, гиперпластический, атрофический). В отличие от других классификаций при остром течении выделена эрозивно-язвенная форма заболевания и определена степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая).

На наш взгляд особого внимания заслуживает классификация японского ученого L.P. Samaranyake (1991), модифицированная Т. Axell (1997), в которой поражения СОР при кандидозе были разделены на две основные группы: Группа I – первичный оральный кандидоз (без поражения других слизистых и/или кожи), Группа II – вторичный кандидоз, при котором поражается СОР и другие слизистые и/или кожа [33].

I. Первичный оральный кандидоз «Первичная триада»:

- Псевдомембранозный (как правило, острый)
- Эритематозный (острый, хронический)
- Гиперпластический (как правило, хронический):
 - узелковый
 - налетоподобный

Candida- ассоциированные поражения

- Протезный стоматит
- Ангулярный хейлит
- Срединный ромбовидный глоссит
- Линейная десневая эритема

II. Вторичный оральный кандидоз

- проявления в полости рта системного кожно-слизистого кандидоза (например при аплазии тимуса или синдроме кандидозной эндокринопатии, синдроме Ди Джорджи, хроническом гранулематозе).

В вышеприведенной классификации классическая триада в виде псевдомембранозной, эритематозной, гиперпластической форм встречается как при остром, так и при хроническом течении кандидоза. Особая роль отводится ассоциированным и системным поражениям с проявлением в ротовой полости.

Диагностика.

Для идентификации дрожжеподобных грибов в мире существуют различные методы: микроскопическое исследование патологического материала, культуральный метод, биохимический (физиологический) метод идентификации на основе ферментации углеводов, молекулярные методы (ПЦР-диагностика), серологические исследования (РСК, РП, РА), определение чувствительности к антимикотическим препаратам, биологические исследования (на животных).

Забор материала для микроскопического исследования и получения культур грибов включает соскоб со слизистой, мазок-отпечаток, мазок-перепечаток, забор слюны, смывы из полости рта, биопсию. Например, при видимых поражениях слизистой используются соскобы и мазки непосредственно с патологического очага [9]. В случа-

ях, когда нет четкого элемента поражения, или когда оно локализовано в труднодоступном участке ротовой полости, возможно использование непрямых методов забора материала – забор слюны или получение смывов со слизистой рта. После забора материала он высевается на первичную среду, например агар Сабуро. Инкубация среды для роста колоний грибов осуществляется обычно при температуре 37°C в течение 24-48 часов в аэробных условиях. На агаре Сабуро кандиды образуют кремообразные колонии, беловато-желтого цвета, имеющие гладкую поверхность [13].

При микроскопии обнаружение большого количества почкующихся клеток с псевдомицелием в нативном или окрашенном препарате свидетельствует о наличии заболевания. Единичные почкующиеся клетки, найденные в мазке со слизистых оболочек, не имеют диагностического значения, так как выявляются у здоровых лиц и кандидоносителей [9,11]. По мнению Луницыной и др.авторов, однократное выделение гриба кандиды со слизистой оболочки в количестве, не превышающем 300 колоний в 1 мл слюны, рассматривается как кандидоносительство [13]. Однако, следует отметить, что при некоторых формах кандидоза (хронический гиперпластический, атрофический кандидоз), несмотря на выделение небольшого количества колоний грибов, они могут являться этиологическим агентом заболевания. В таких случаях, может проводиться гистологическое исследование биопсийного материала. При этом специальный краситель позволяет выявить бластоспоры, гифы и псевдогифы гриба, проникшие глубоко в ткани слизистой, а также определить другие гистопатологические характеристики [29]. Таким образом, при наличии клинических проявлений заболевания и получении в результатах лабораторных исследований КОЕ грибов меньше 500-1000, следует проводить несколько методов исследования в динамике.

В настоящее время биохимическая идентификация грибов на основе ферментации различных субстратов (углеводов) дрожжами получила широкое распространение. Для этого существует большое количество тест-систем, автоматических анализаторов, которые с высокой точностью определяют вид микроорганизма на основании изменения цвета, мутности колоний и других физических и химических показателей [8].

В клинической практике серологические методы редко применяются для диагностики орального кандидоза, однако они могут являться прогностически значимыми у пациентов с трудно поддающимся лечению заболеванием. Так, рост титров IgG к *C. albicans* может свидетельствовать об инвазивном кандидозе, в то время как выявление IgA и IgM – об остром процессе. Наличие антител класса G (преципитинов) в большинстве случаев указывает на кандидоносительство [28]. Поскольку у пациентов с нарушениями иммунитета часто выявляются разные уровни антител, то следует определять кандидозный антиген (иммуносорбентный анализ с ферментной меткой, радиоиммунный анализ и пр.) [31]. Серологическими методами также можно подтвердить микотическую природу аллергических заболеваний, для чего используют внутрикожные пробы на грибковые аллергены [13].

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы являются наиболее точными, но и самыми дорогостоящими. Они позволяют анализировать фрагменты ДНК грибов, находить и изолировать отдельные гены и их сегменты и устанавливать в них последовательность нуклеотидов. Для генетической идентификации дрожжей применяются полимеразная цепная реакция (ПЦР), гель-электрофорез, ДНК-ДНК-гибридизация и др. [37].

Определение чувствительности выделенного патогена

к антимикотическим препаратам *in vitro* является важным этапом диагностики грибковой инфекции. Для этого используются диффузионные (диски с антибиотиками, экспресс - тесты) методы и методы разведения (в жидкой питательной среде, в агаре) [8]. Существуют два подхода к интерпретации результатов определения чувствительности - микробиологический и клинический. Микробиологическая интерпретация основана на анализе распределения значений концентраций антибиотика, подавляющих жизнеспособность бактерий. Клиническая интерпретация основана на оценке эффективности антибактериальной терапии.

Таким образом, диагностика кандидоза без применения лабораторных исследований ведет к неадекватному диагнозу и терапии и должна включать несколько современных методов исследования. Учитывая то обстоятельство, что различные схемы учета результатов исследований не всегда позволяют проанализировать их достоверность, необходимо сотрудничество лаборанта-микробиолога и клинициста на этапе обследования пациента и определения диагноза.

Литература

1. Адасенко, А.А. Стоматологический статус у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта // «Актуальные проблемы современной медицины 2010»: Материалы 64-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне. Минск: БГМУ, 2010. - 432-3 с.
2. Александрова, Л.Л., Довнар А.Г. Результаты микробиологического исследования с целью верификации диагноза оральнй кандидоз // «Реабилитация в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии»: Сборник трудов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения 2012»; Под ред. И.О. Походенько-Чудаковой. - Минск: БГМУ, 2012. - с. 383-386.
3. Белянин, В.Л. Механизмы клеточной защиты организма при кандидозе / В.Л. Белянин // Архив патологии. - 2000. - №6. - С. 10-14.
4. Борисенко, Л.Г. Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп // Белор. мед. журнал. - 2005. - №1. - с. 33-35.
5. Данилевский, Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой полости рта: Атлас. М.: Стоматология, 2001. - 271с.
6. Зеленова, Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология: Учебное пособие. Нижний Новгород: НГМА, 2004. - 158с.
7. Караев, З.О., Мамедова Л.Р. Влияние лекарственных препаратов на образование биопленок *Candida Albicans* // Проблемы медицинской микологии. - 2010. - т.12. - №3. - с. 10-12.
8. Клишко, Н.Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза // Инфек. и антимикроб. тер. - 2002. - Т.4. - №1. - с. 30-37.
9. Латышева, С.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С.В. Латышева // Современная стоматология. - 2007. - №1. - с.57-61.
10. Лебедева, Т.Н. Иммуитет при кандидозе // Проблемы медицинской микологии. - 2004. - т.6, №4 - с.8-16.
11. Левончук, Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта / Е.А. Левончук // Современная стоматология. - 2006. - №3. - с. 27-31.
12. Лесовой, В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Кандидоз ротовой полости (обзор) // Пробл. мед. микол. - 2003. - т. 5. - №1. - с.21-26.
13. Луницына, Ю.В., Токмакова С.И. Кандидоз слизистой оболочки полости рта - актуальная проблема стоматологии XXI века // Проблемы стоматологии. - 2012. - №2. - с.30-33.
14. Масюкова, С.А., Ильина И.В., Устинов М.В. Глубокий кандидоз - актуальность и перспективы проблемы // Русский медицинский журнал. - 2004. - N 4. - с.189-195.
15. Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10. Женева, 1997. ВОЗ. МКБ 10.
16. Межевкина, Г.С., Дармограй В.Н., Морозова С.И., Савельева Н.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2012 г. - №3 - с. 152-157.
17. Мкртчян, З.Г., Шариманян Л.А., Арутюнян А.А. Дисбактериоз полости рта // Вестник стом. и чел-лиц.хирургии. - 2012. - т.9. - вып.2-3. - с.31-36.
18. Николаев, Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка - «город микробов» или аналог многоклеточного организма? // Микробиология. - 2007. - т. 76. - № 2. - с. 149-163.
19. Голубка, О.В., Савинова Е.М., Лошко Г.А., Журавлева И.В. Факторы патогенности грибов рода *Candida* // Клинич. и эксперим. патология. - 2011. - Vol.10, №4 (38). - с.109-112.
20. Савичук, Н.О., Савичук А.В. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции // Современная стоматология, 2002. - №4. - с.9-12.
21. Сахарук, Н.А., Козловская В.В. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение. Витебск, 2010. - 191 с.
22. Сергеев, А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, 2001. М.: Триада-Х. - 472 с.
23. Третьякович, А.Г. Терапевтическая стоматология: учеб. пособие: в 2 ч. / А.Г. Третьякович [и др.]; под редакцией А.Г. Третьякович, Л.Г. Борисенко. 2-е изд. Минск: БГМУ, 2006. Ч.1. - 296 с.
24. Хазанова, В.В. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В.В.Хазанова, И.М.Рабинович, Е.А.Земская, О.Ф.Рабинович, Н.А.Дмитриева // Стоматология. - 1996. - Т. 75, № 2. - С. 26-28.
25. Шабашова, Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор) // Проблемы медицинской микологии. - 2010. - т.12, №4. - с.3-9.
26. Elahi, S., G. Pang, R. Clancy, R. B. Ashman. Cellular and cytokine correlates of mucosal protection in murine model of oral candidiasis // Infect. Immun. - 68. - P5771-5777.
27. Gonzales, F. P., Maisch T. Photodynamic inactivation for controlling *Candida albicans* infections // Fungal biology. - 2012. - Vol. 116. - p. 1-10.
28. Fidel, P.L. Jr. Immunity to *Candida* // Oral Diseases. - 2002. - Suppl.2. - P. 69-75.
29. James, W.D., Berger T.G. et al. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. Elsevier, 2006. - 968 pp.
30. Moyes, D. L., Naglik J. R. Mucosal Immunity and *Candida albicans* Infection // Clin Dev Immunol. - 2011: 346307.
31. Romani, L. Immunity to fungal infections // Nature Publishing Group. Nature Reviews. Immunology. - 2004. - Vol.4 - P.1-13.
32. Ruhnke, M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment // Drugs. - 2004. - Vol.64 (11) - P.1163-80.
33. Sthoebe, MAM, Samaranayake LP. Chronic Hyperplastic Candidosis (Candidal leukoplakia) // Critical Reviews in Oral Biology and Medicine. - 2003. - Vol.14 (4). - p. 253-267.
34. Topley and Wilson's. *Microbiology and Microbial Infections*. Vol. Medical Mycology. 9th ed., 1999 (Online version).
35. Tuon, FF, Costa SF. A systematic review of 128 cases from literature // Rev Iberoam Micol. - 2008. - Vol 25. - P. 135-140.
36. Tuon, FF, de Almeida GM, Costa SF. Central venous catheter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. - a systematic review // Med Mycol. - 2007. - 45. - p. 441-447.
37. Villar, C.C., Dongari-Bagtzoglou A. Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis // Expert Rev Mol Med. - 2008. - № 13; 10: e29.
38. Viscoli, C, Girmenia C, Marinus A et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group // Clin Infect Dis. - 1999. - Vol. 28(5). - p. 1071-9.
39. Xu, Y., Hu B. Multifactor analysis of predisposing factors of oral candidosis in adults // Chung Hua Kou Chiang Hsueh Hsi. - 1998. - Vol.31. - №1. - P.40-41.
40. <http://www.cdc.gov/>

Поступила 3.07.2013 г.