

УДК 616.992.282

КАНДИДОЗ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР)

**В.С. Лесовой, А.В. Липницкий,
О.М. Очкурова**

Волгоградский научно-исследовательский
противочумный институт, Россия

© Коллектив авторов, 2003

В обзоре литературы приведены данные о кандидоносительстве и патогенезе орального кандидоза, его диагностики и лечении. Показаны особенности механизмов развития кандидоза у иммунокомпетентных больных и ВИЧ-инфицированных лиц; у последних чаще имеет место резистентность к лечению и более широкий спектр изолируемых штаммов Candida spp.

Ключевые слова: адгезия, ВИЧ, колонизация, лечение, оральный кандидоз, противогрибковые средства

CANDIDOSIS OF ORAL CAVITY (REVIEW)

**V.S. Lesovoy, A.V. Lipnitsky,
O.M. Ochukrova**

Volgograd Antiplague Research Institute,
Russia

© Collective of authors, 2003

Data on the oral healthy Candida-carriage and the pathogenesis of oral candidosis, diagnosis and treatment of this mycosis are presented in the review. Specific features of pathogenesis of candidosis in immunocompetent and HIV-infected patients are described. Resistance to antifungal therapy and more wide spectrum of Candida spp. are in HIV-infected patients.

Key words: adhesion, antifungal remedies, Candida-colonization, candidosis, HIV-treatment

Наиболее часто возбудителями микозов, вызываемых условно-патогенными дрожжеподобными грибами, являются представители рода *Candida*, которые могут вызывать поверхностные поражения кожи и слизистых оболочек у пациентов без дефектов иммунитета. Поверхностная кандидозная инфекция наиболее часто локализуется на слизистых оболочках полости рта и женских половых органов. Истинная заболеваемость оральным кандидозом в России неизвестна, поскольку он официально не регистрируется, поэтому публикации по этой проблеме в отечественной литературе немногочисленны. За рубежом оральному кандидозу уделяется большое внимание, показателем чего являются довольно частые публикации обзорного характера [1–3]. В связи с появлением новых клинических форм этого заболевания (эритематозный кандидоз) появились предложения по его реклассификации [4].

В настоящее время выявлен ряд факторов, располагающих к возникновению орального кандидоза у взрослых, но основными являются предшествующая длительная терапия антибактериальными антибиотиками, системные и другие заболевания слизистых оболочек, сопровождающиеся их повреждением [5], а также вызванная различными причинами длительная нейтрогранулоцитопения [6]. Причиной орального кандидоза у пожилых людей (исследование проведено в гериатрической клинике) являлось плохое состояние зубов и отсутствие должного ухода за ними [7]. В аналогичном исследовании, проведенном в стоматологической клинике, показано, что колонизация полости рта, концентрация грибов в ней значительно выше при отсутствии зубов, чем при их наличии (78,3% против 36,8%). Такое же соотношение наблюдается при наличии или отсутствии диабета [8].

У новорожденных детей кандидоз ротовой полости, по данным Гупта с соавт. (Gupta, 1996) [9], встречается в 3,2%; наиболее существенными факторами риска являются рождение в асфиксии и антибиотикотерапия сразу же после рождения и другие [10].

При колонизации организма *Candida spp.*, в отличие от кандидоносительства, имеет место адгезия клеток гриба к эпителию слизистых оболочек. Изучение механизмов этого явления началось давно. В исследованиях Томшиковой и Заградник (Tomsikova, Zahradnik, 1990) [11] показано, что интенсивность адгезии коррелировала с интенсивностью образования грибами трех ферментов: коагулазы, каталазы и казеиназы, на основании чего авторы считают, что наличие этих ферментов может служить критерием патогенности *Candida*. О различиях в адгезивной способности различных штаммов *Candida*, выделенных от здоровых и больных детей, страдающих воспалительными заболеваниями органов дыхания, сообщал Климов [12].

Важными факторами агрессии, обеспечивающими адгезию возбудителя к эпителию слизистых оболочек, признают и другие ферменты гриба. Так, в мембранах и клеточной стенке *Candida* содержатся фосфолипазы, часть которых секретируется за пределы клетки. По одним данным, фосфолипазная активность присуща только *C. albicans*, по другим — она резко усилена у этого вида по сравнению с другими. Показана корреляция фосфолипазной активности культур с их адгезией к эпителию и летальностью. Такая же зависимость установлена для протеиназы и фосфолипазы [13]. Адгезивной активностью обладает кислотоустойчивая часть фосфоманнопротеинового комплекса клеточной стенки *C. albicans* [14], а также интегрин-подобный протеин этого же гриба [15].

Известно, что возбудителем кандидоза у человека наиболее часто является *C. albicans*, однако различная адгезивная способность штаммов этого вида обусловлена внутривидовыми различиями и многие изоляты слабо адгезируются на эпителиальных клетках, что, по-видимому, объясняет частоту кандидоносительства без видимых клинических проявлений. Установлено также, что адгезивная способность не зависит от серотипа (А или В), а также от чувствительности штаммов к флуконазолу [16]. Адгезия клеток гриба к эпителиальным клеткам является первым этапом инфекции, однако, при экспериментальном кандидозе, вызванном внутривенным введением, вирулентность и адгезивная способность могут не коррелировать между собой.

Одним из факторов патогенности *Candida spp.* являются протеиназы, которые обеспечивают колонизацию возбудителями тканей хозяина, а также защиту гриба от иммунологических факторов. Наиболее изученной в этом плане является аспартат-протеиназа, которая у *C. albicans* впервые была обнаружена в 1965 году [17]. Установлено, что этот фермент неоднороден, имеются его изоформы. Продукция энзима регулируется, по крайней мере, 7 генами; активизация или угнетение одного или нескольких из них приводит к снижению (или, даже, к повышению) вирулентности как одного и того же, так и разных штаммов, относящихся к одному виду гриба. Однако, несмотря на доказанную роль протеиназ *Candida* в реализации патогенных свойств этих грибов, протеолитическая активность, определяемая *in vitro*, может не коррелировать с вирулентностью штаммов [18-20].

Роль адгезии в патогенезе кандидоза подробно обсуждена в работе Клотца (Klotz, 1994) [21]. Автор излагает гипотезу о роли адгезина *C. albicans* в патогенезе кандидозной инфекции, которая развивается обычно у пациентов с нарушениями Т-опосредованного иммунитета. Он предполагает, что рецепторы адгезии, специфичные к гликопротеинам человека (фибронектин, ламинин, С3а-фрагмент комплемента, коллаген и др.),

обеспечивают условно-патогенным возбудителям возможность колонизации мукоидных мембран эпителия. Однако при попадании в кровоток клетки с рецепторами к фибронектину могут опсонизироваться этим белком и подвергаться ускоренному фагоцитозу. По мнению автора, адгезины *C. albicans* можно рассматривать аналогами или, по крайней мере, гомологами рецепторов-интегринов человека. Последовательность событий при диссеминированном кандидозе (адгезия с последующей инвазией) напоминают формирование метастазов раковых опухолей. Блокирование рецепторов адгезинов избытком лиганда способно предотвратить адгезию к иммобилизованным гликопротеинам базальных мембран эпителия и таким образом остановить распространение инфекции. Развитие хронической кандидозной инфекции, по мнению некоторых авторов, может быть связано с недостаточной выработкой хозяином сывороточного гамма-интерферона. Другими рецепторами для адгезии клеток *Candida* к эпителию слизистых оболочек полости рта, возможно, являются содержащиеся в слюне богатые пролином белки [22] с молекулярной массой 17, 20, 24 и 27 кДа, а также гликофинголипид лактозилцерамид [23].

Кандидоз ротовой полости, как правило, легко распознается визуально по характерному обильному белому рыхлому налету на слизистых оболочках. Типичными симптомами для этой формы кандидоза являются: сухость во рту, жжение в местах поражения, жажда. Однако клинический диагноз кандидоза должен быть подтвержден путем микроскопического исследования налета, а также выделения чистой культуры возбудителя [24]. В некоторых случаях желательное количественное определение содержания клеток гриба в исследуемом материале в динамике. Кроме количественных показателей содержания гриба, отдельные авторы считают колонизацией ситуацию, при которой возбудитель обнаруживают в двух или более местах организма [25]. Авторы подчеркивают, что лечение кандидоза должно быть индивидуальным для каждого больного с учетом иммунного статуса пациента, наличия других заболеваний, с учетом локализации и остроты процесса и возможности наличия хронической стадии заболевания [26]. Хотя чувствительность к лекарственным препаратам *in vitro* и *in vivo* иногда могут не совпадать, тем не менее, во многих исследованиях показана полезность этого приема для выбора лекарства при лечении орального кандидоза [27].

Одним из первых лекарственных препаратов, использовавшихся для лечения орального кандидоза, был нистатин, полезность которого в настоящее время подвергается сомнению. Однако Бломгрэн с соавт. (Blomgren, 1998) [28], показали, что, несмотря на некоторые различия в эффективности полиена — нистатина и антимикотика из группы триазолов — флуконазола для лечения орального кандидоза,

эти различия оказались статистически недостоверными. Эффективным оказался нистатин, используемый в виде суспензии или пастилок, хотя эффективность первой формы значительно ниже, чем второй [29].

В настоящее время для лечения всех клинических форм кандидоза наиболее широко используют флуконазол (дифлюкан) в различных формах [30]. Однако в последние годы в связи с широким его применением в профилактических целях, накопились многочисленные данные о выделении от больных резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans*. Кроме того, некоторые виды рода *Candida* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*) или часть штаммов названных видов также резистентны к нему, а эта резистентность может быть генетически обусловленной [31].

В редких случаях при лечении орального кандидоза препараты азолового ряда по различным причинам не могут быть использованы или даже приходится их отменять. В таких случаях могут быть использованы неспецифические методы лечения: примочки на ночь с гипохлоритом натрия, микроволновое облучение, полоскания, содержащие хлоргексидин (дентозан, корсодилплак броксодин), а также некоторые применяемые местно антимикробные препараты (цетилпиридиний хлорид, хлоргексидин глюконат, гексетидин, сандвинарин-хлорид), причем наиболее эффективным оказалось первое из названных средств [32,33].

При изучении механизма действия антимикотиков (нистатина, амфотерицина В, 5-фтороцитозина, кетоконазола и флуконазола) в субпороговых концентрациях при лечении кандидоза ротовой полости оказалось, что при кратковременном воздействии этих препаратов угнетается образование ростковых трубок у *Candida*, уменьшается адгезия клеток к эпителию слизистых оболочек и, таким образом, снижается инвазивный потенциал патогена и возрастает элиминация грибов из ротовой полости. Снижение адгезии обусловлено уменьшением гидрофобности клеточной стенки грибов, а также тем, что длительное лечение кандидоза антимикотиками приводит к исчезновению с поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек белка с молекулярной массой 35 кДа, который является рецептором адгезина грибов *Candida* [34-36].

У лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита, грибковые инфекции, вызванные *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp. встречаются значительно чаще, чем у неинфицированных. В связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных лиц обычно имеется клеточно-функциональный «дисбаланс» иммунной системы, у них могут быть и заболевания, вызываемые аспергиллами, пенициллами, мукорами и другими грибами [37]. Кандидоз ротовой полости у этой категории больных, в зависимости от стадии заболевания, регистрируется значительно чаще: от 21, 9% до 74%. У больных СПИД'ом детей, на-

ходящихся в 3-ей стадии заболевания, кандидоз ротовой полости, а также системные грибковые заболевания, регистрировали чаще. По данным отечественных исследователей, они обнаружены у 89% пациентов [38,39]. Наличие орального кандидоза у ВИЧ-позитивных лиц, а также его сочетание с туберкулезом [40] является индикатором перехода ВИЧ-инфицированности в клиническую стадию заболевания СПИД'ом.

Механизмы возникновения орального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД'ом аналогичны таковым у иммунокомпетентных пациентов. Так, по данным Ву и Самаранайки (Wu, Samaranyake, 1996) [41], которые исследовали способность к продукции протеиназ штаммами *C. albicans* ротовой полости, выделенными от больных, 50% из которых были инфицированы ВИЧ, а 50% — нет, оказалось, что все штаммы, выделенные от инфицированных ВИЧ, продуцировали протеиназы, тогда как у неинфицированных эта цифра составляла лишь 56%. При инкубации выделенных штаммов с нистатином, амфотерицином В, клотримазолом в дозах 1/4 и 1/16 минимальной ингибирующей концентрации (МИК) наблюдали снижение уровня продукции протеиназ, причем сильнее это снижение выражено у штаммов, выделенных от больных, не инфицированных ВИЧ. Исследованиями последних лет [42-44] установлено, что, препараты, используемые для лечения ВИЧ-инфекции, оказывают лечебный эффект и при оральном кандидозе.

Известно, что наиболее частым возбудителем орального кандидоза является *C. albicans*, но у 10-15% больных выделяются штаммы, не принадлежащие к этому виду [45-46]. Их выделяли, главным образом, от больных с низким уровнем CD4 лимфоцитов и больных, ранее интенсивно леченных азоловыми препаратами. Часто инфекция была вызвана разными штаммами (*C. albicans* в сочетании с другими), что затрудняло оценку *in vitro* чувствительности к лекарственным препаратам, тем более, что 90% штаммов не *C. albicans* были нечувствительны к флуконазолу [47-49]. Большинство этих штаммов составляли *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, причем у детей доля видов, не относящихся к *C. albicans*, доходила до 50%, тогда как у взрослых, в среднем, до 87 % [50,51].

В связи с довольно частым появлением штаммов *Candida*, устойчивых к наиболее широко используемым лекарственным препаратам, возникает необходимость выбора последних. По мнению Тумбареллы с соавт. (Tumbarella, et al., 1996) [52], перед началом лечения нужно тщательно анализировать чувствительность *in vitro* выделенных штаммов. В особенности это касается *C. albicans* — вида, у которого нередко стали отмечать резистентность к лекарственным препаратам [53]. В целях прогноза эффективности лечения кандидоза необходимо определение чувствительности патогена к одной,

заранее известной, концентрации антимикотика (метод Оддса) [54-55]. Так, применение этого метода у ВИЧ-инфицированных лиц с оральным кандидозом при испытании на чувствительность к кетоконазолу помогло в 75% случаев предсказать неэффективность данного препарата.

Наиболее часто используемыми препаратами для лечения орального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД'ом людей являются флуконазол, кетоконазол и итраконазол.

В связи с появлением флуконазол-резистентных штаммов *Candida* sp. у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД'ом людей возникает проблема их эффективного лечения другими препаратами, одним из которых чаще всего является итраконазол. Однако показано, что при лечении флуконазол-резистентного кандидоза длительно и большими дозами итраконазола у пациентов могут возникнуть штаммы, резистентные к обоим азолам; при этом только 30% флуконазол-резистентных штаммов оказались нечувствительными к итраконазолу. По другим наблюдениям, среди штаммов, резистент-

ных к флуконазолу, не было культур, устойчивых к итраконазолу [56]. При лечении ВИЧ-инфицированных больных оральным кандидозом эффективнее оказались водные препараты итраконазола, чем капсульные [57], причем добавление циклодекстрана улучшает клинический эффект лечения итраконазолом. К настоящему времени для лечения флуконазол-резистентных форм кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД'ом пациентов предложен препарат из группы триазолов — вориконазол, успешно прошедший все этапы клинических испытаний [58].

Таким образом, кандидоз ротовой полости является довольно распространенным заболеванием, а у лиц с дефектами иммунитета его частота значительно возрастает. Несмотря на общие патогенетические механизмы его возникновения у иммунокомпетентных и иммунодефицитных лиц, у последних клинические проявления разнообразнее: шире спектр выделяемых видов *Candida* spp., труднее диагностика и лечение этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scully C., el-Kabir M., Samaranayake L.P. *Candida* and oral candidosis: a review//Crit. Rev Oral. Biol. Med.-1994.-Vol.5, №2. -P.125-157.
2. Mochev M.A., Thomas J., Serois D. Oral candidosis//Int. J. Dermatol.-1995.-Vol.34, №11. -P.759-765.
3. Samaranayake L.P., Nair R.G. Oral *Candida* infections- a review//Indian J. Dent. Res.-1995.-Vol.6, №3.-P.69-82.
4. Axell T., Samaranayake L.P., Reichart P.A., Olsen J. A proposal for reclassification of oral candidosis[editorial]//Oral. Surg., Oral. Med., Oral Pathol., Oral. Radiol. Endod.-1997.-Vol.84, №2.-P.111-112.
5. Xu Y., Hu B. Multifactor analysis of predisposing factors of oral candidosis in adults//Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih.-1998.-Vol.31, №1.-P.40-41.
6. Ruhnke M. Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (экспресс-диагностика, терапия, профилактика)//Проблемы медицинской микологии.-2000.-Т.2, №1.-С.4-16.
7. Budtz-Jistrom E., Moion P., Banon-Clement J.M., Baehni P. Oral candidosis in long-term hospital care: comparison of edentulous and dentate subjects // Oral. Dis.-1996. -Vol. 2, №4.- P.285-290.
8. Abu-Elteen K.H., Abu-Elteen R.M. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers //New Microbiol.-1998.-Vol.21, №1.-P.41-48.
9. Gupta P., Fandi M.M., Rawat S., Sharma P. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns//Indian Pediatr.-1996.-Vol.33, №4. -P.299-303.
10. Винокурова С.М., Виноградова М.Ю., Пронина Б.В., Игнатьева С.М. Некоторые клиничко-эпидемиологические особенности кандидоза у новорожденных недоношенных детей// Проблемы медицинской микологии.-2000.-Т.2, №2.-С.21-26.
11. Tomsikova A., Zahradnik F. Virulenz-Faktoren bei *Candida albicans*// Hautnah. Dermatologie. -1990. -Vol.6, №5. -S.27-34.
12. Климов Л.А. Адгезивные свойства грибов рода кандида, выделенных от детей дома ребенка, страдающих воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Ряз. мед. ин-т. -Рязань, 1991.-10с. -Деп. в ВИНТИ 27.09.81, №3808-691.
13. Mitrovic S., Kranjcic I., Arsic V., Dramic A. In vitro proteinase and phospholipase activity and pathogenicity of *Candida* species: [Pap.] 9th. Mediterr. Congr. Chemother. Adv. Antimicrob. Chemother.-Milan,1994 //J. Chemother.-1995.-Vol.7, №4, Suppl. -P.43-45.
14. Kanhe T., Culter J. E. Evidence for adhesin activity in the acid-stable moiety of the phosphomannoprotein cell wall complex of *Candida albicans*//Infect. and Immun.-1994.-Vol.62, №5. -P.1662-1668.
15. Hoslett M. K. An integrin-like protein in *Candida albicans*: Implications for pathogenesis //Trends Microbiol.-1996.-Vol.4, №6. -P.242-246.
16. Inbert-Bernard C., Valentin A., Reynes J. et al. Adherence aux cellules epitheliales buccales de souches de *Candida albicans* isolees chez des patients VIH+: correlation, avec le serotype, la sensibilité au fluconazole et la virulence // Pathol. Biol.-1994. -Vol.42, №6.- P.567-573.

17. Hoegli L., Ollert M., Korting H.C. The role of *Candida albicans* secreted aspartic proteinase in the development of candidoses // J. Mol. Med.-1996.-Vol.74, №3. -P.135-142.
18. Schaller M., Schafer W., Korting H.C., Hube B. Differential expression of secreted aspartyl proteinases in a model of human oral candidosis and in patient samples from the oral cavity // Mol. Microbiol. -1998. -Vol.29, №2. -P.605-615.
19. Schaller M., Korting H.C., Schafer W. et al. Investigations on the regulation of secreted aspartyl proteases in a model of oral candidiasis in vivo // Mycoses.-1988.-Vol.41, Suppl.2.-P.69-73.
20. Szkaradkiewicz A., Saponar E., Krzeminacuteska-Jacutekowiak E. et al. Serum interferon-gamma (IFN-gamma) in chronic oral candidosis // Med. Mycol.-1998.-Vol.36, №5.-P.269-273.
21. Klotz S.A. Plasma and extracellular matrix proteins mediate in the fate of *Candida albicans* in the human host // Med. Hypotheses.-1994.-Vol.42, №5.-P.328-334.
22. O'Sullivan J.M., Cannon R.D., Sullivan P.A., Jenkinson H.F. Identification of salivary basic proline-rich proteins as receptors for *Candida albicans* adhesion // Microbiology. -1997. -Vol.143, Pt2. -P.341-348.
23. Jimenez-Lucho V., Ginsburg V., Kriven H.C. *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* and other fungi bind specifically to the glycosphingolipid lactosylceramide (Galbb1-4Gtcb4(Cer), a possible adhesion receptor for yeasts // Infect. and Immun.-1990.-Vol.58, №7.-P.2085-2090.
24. Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии.-2000.-Т.2, №2.-С.6-10.
25. Richnke M., Schmidt-Westhausur A., Traudmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109496) against fluconazole-susceptibility and resistant *C.albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection // Antimicrob. Agents and Chemother.-1997.-Vol.41, №3.- C.575-577.
26. Fotos P.G., Lilly J.P. Clinical management of oral and perioral candidosis // Dermatol. Clin.-1998.-Vol.14, №2. -P.273-280.
27. Monteil R.A., Madinier I., Le Fichaux Y. In vitro antifungal resistance of oral *Candida albicans* strains in non-AIDS // Oral/ Microbiol. Immunol.-1997.-Vol.12, №2.-P.126-128.
28. Blomgren J., Berggren U., Jontell M. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis // Acta Odontol. Scand.-1998.-Vol.56, №4. -P.202-203.
29. Millns B., Martin M.V. Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidosis // Br. Dent. J. -1996.-Vol.181, №6.-P.209-211.
30. Шевяков М.А. Стандартные подходы к диагностике и лечению кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии.-2000.-Т.2, №2.-С.53.
31. Moran J.P., Sanglard D., Donnelly S.M. et al. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliniensis* // Antimicrob. Agents Chemother.-1998. -Vol.42, №7.-P.1819-1830.
32. Pizzo G., Giuliana G. Antifungal activity of chlorhexidine containing mouthrinses. An in vitro study // Minerva stomatol.-1998. -Vol.47, №12. -P.665-671.
33. Giuliana G., Pizzo G., Milici M.E., Giangreco R. In vitro activities of antimicrobial agents against *Candida* species // Oral. Surg., Oral. Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.-1999. -Vol.87, №1. -P.44-49.
34. Ellepola A.N., Samaranayake L.P. The effect of limited exposure to antifungal agents on the germ tube formation of oral *Candida albicans* // J. Oral. Pathol. Med.-1998.-Vol.27, №5.-P.213-219.
35. Ellepola A.N., Samaranayake L.P. Adhesion of oral *Candida albicans* isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents // Arch. Oral. Biol.-1998. -Vol.43, №12. -P.999-1007.
36. Ellepola A.N., Samaranayake L.P. Adhesion of oral *Candida albicans* to human buccal epithelial cells following limited exposure to antifungal agents // J. Oral. Pathol. Med.-1998.-Vol.27, №7.-P.325-332.
37. Ampel N.M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection // Emerg. Infect. Dis.-1996.-Vol.2, №2. -P.109-116.
38. Горшкова Н.В., Лесовой В.С., Козырев О.А. Кандидоз у ВИЧ-инфицированных больных // 3-й Междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии». Тез.докл. —СПб., 1995.-С.40.
39. Гяургиева О.Х., Горшкова Г.И., Богомолова Т.С., Живич М.Б. Микозы и микозоносительство у ВИЧ-инфицированных больных // 3-й Междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии». Тез. докл.-СПб., 1995.-С.41.
40. Talib S.H., Singh J. A study of interrelationship of 60 HIV positive cases with coexistent oral candidosis and tuberculosis // Indian J. Pathol. Microbiol.-1997.-Vol.40, №3.-P.377-382.
41. Wu T., Samaranayake L.P., Cao B.Y., Wang J. In vitro proteinase production by oral *Candida albicans* isolates from individuals with and without HIV infection and its attenuation by antimycotic agents // J. Med. Microbiol.-1996.-Vol.44, №4.-P.311-316.
42. Cauda R., Taczonelli E., Tumbarello M. et al. Hum. Retrovir. Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case control study // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.-1999.-Vol.21, №1.-P.20-25.
43. Hoegl L., Thoma-Gieber E., Rockeri M., Korting H.C. HIV protease inhibitors influence the prevalence of oral candidosis in HIV-infected patients: a 2-year study // Mycoses.-1998. -Vol.41, №7-8. -P.321-325.

44. Hoegl L., Thoma-Greber E., Rocken M., Korting H. C. Shift from persistent oral pseudomembranous to erythematous candidosis in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient upon combination treatment with an HIV protease inhibitor// Mycoses.-1996.-Vol.41, №5-6.-P.213-217.
45. Кубасъ В.Г., Чайка Н.А. Кандидоз.-СПб.,1994.-40с.
46. Елинов Н.П., Васильева Н.В. Место и значение медицинской микологии в ряду микробиологических, гигиенических и клинических дисциплин//Микробиология в гигиене и клинической медицине (Хлопинские чтения).-СПб., СПбМАПО,2000.-С.56-61.
47. Cartledge J.D., Midgley J., Gazzard B.G. Non-albicans oral candidosis in HIV-positive patients//J. Antimicrob. Chemother.-1999.-Vol.40, №3.-P.419-422
48. Dronda F., Alonso-Sanz M., Laguna F. et al. Mixed oropharyngeal candidiasis due to *Candida albicans* and non-albicans *Candida* strains in HIV-infected patients // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.-1996.-Vol.15, №6.-P.446-452.
49. Hoegl L., Thoma-Greber E., Rocken M., Korting H.C. Persistent oral candidosis by non-albicans *Candida* strains including *Candida glabrata* in a human immunodeficiency virus-infected patient observed over a period of 6 years//Mycoses.-1996.-Vol.41, №7-8.-P.335-338
50. Rodero R., Boutureira M., Dernkura H. et al. Yeast infections: causative agents and their antifungal resistance in hospitalised pediatric patients and HIV-positive adults//Rev. Argent. Microbiol.-1997.-Vol.25, №1.-P.7-15.
51. Coleman D., Sullivan D., Harrington B. et al. Molecular and phenotypic analysis of *Candida dubliniensis*: a recently identified species linked with oral candidosis in HIV-infected and AIDS-patients// Oral. Dis.-1997.-Vol.3.-Suppl.1.-S.96-101
52. Tumbarello M., Caldarolla G., Tacconelli F. et al. Analysis of the risk factors associated with the emergence of azole resistant oral candidosis in the course of HIV Infection//J. Antimicrob. Chemother.-1996.-Vol.38, №4.-P.691-699.
53. Hartz A.S., Cury A. E., Compertz O. F. et al. *Candida albicans* from AIDS patients, Susceptibility in vitro to antifungal agents//Rev.Microbiol.-1992.-Vol.23, №2.-P.133-135.
54. Cartledge J.D., Midgely J., Gazzard B. G. Relative growth measurement of *Candida* species in a simple concentration of fluconazole predicts the clinical response to fluconazole in HIV infected patients with oral candidosis//J. Antimicrob. Chemother.-1996.-Vol.37, №2.-P.275-283.
55. Cartledge J.D., Midgely J., Gazzard B.G. Clinical response to ketoconazole of HIV-related oral candidosis is predicted by Odds' relative growth method of susceptibility testing // J. Antimicrob. Chemother.-1997.-Vol.40, №1.-P.117-119.
56. Cartledge I.D., Midgely J., Gazzard B.G. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis//J.Clin.Pathol.-1997.-Vol.50, №6.-P.477-480.
57. Cartledge J.D., Midgely J., Gazzard B.G. Itraconazole cyclodextrin solution: the role of in vitro susceptibility testing in predicting successful treatment of HIV-related fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible oral candidosis //AIDS.-1997. -Vol.11, №2. -P.163-168
58. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты // Ж. Проблемы медицинской микологии.- 2001.- Т.3, № 2.- С.6-14.

Поступила в редакцию журнала 5.12.02

Рецензент: М.А.Шевяков

