

Кандидозный стоматит у детей



Попруженко Т. В.,
д-р мед. наук,
профессор кафедры
стоматологии детского
возраста БГМУ, г. Минск
ORCID: 0000-0003-3902-
4934



Козловская Л. В.,
канд. мед. наук, доцент
кафедры стоматологии
детского возраста БГМУ,
г. Минск
ORCID 0000-0002-3294-
188X



Терехова Т. Н.,
д-р мед. наук,
профессор кафедры
стоматологии детского
возраста БГМУ, г. Минск

РЕЗЮМЕ:

Вниманию читателей предлагается современная систематизированная информация о наиболее частой грибковой патологии, проявляющейся в полости рта детей — кандидозном стоматите. Сведения о биологии грибов рода *Candida* позволяют оценить их потенциальное значение для здоровья и жизни человека; представление о факторах, обуславливающих сохранение или смещение равновесия между грибами и макроорганизмом, помогают понимать стратегии профилактики и контроля инфекции; знание особенностей признаков кандидозного поражения полости рта и губ у детей необходимы для уверенной клинической дифференциальной диагностики; осознание реальных возможностей и ограничений лабораторной помощи важно для оптимизации диагностического и лечебного процесса; выбор традиционных и новых противогрибковых лекарственных средств по критериям доказательной медицины — важное условие успеха работы стоматолога с детьми-пациентами, страдающими от патогенной активности *Candida*.

Ключевые слова: кандидоз, полость рта, дети

ABSTRACT:

The article provides an up-to-date comprehensive coverage of the most common fungal pathology that manifests itself in the oral cavity of children — oral candidiasis. Information on the biology of *Candida* enables the assessment of its potential implications for human health and life; understanding the factors responsible for maintaining or shifting the balance between fungi and a host facilitates strategies for infection prevention and control; knowledge of the signs and symptoms of candidiasis of the oral mucosa and lips in children enables secure clinical differential diagnosis; awareness of the tangible opportunities and limitations of laboratory service is important to optimize the diagnostic and treatment process; the choice of traditional and new antifungal drugs consistent with evidence-based medicine guidelines is the essential prerequisite for successful dental treatment in pediatric patients suffering from the *Candida* pathogenic activity.

Keywords: candidiasis, oral cavity, children.

1. Грибы рода *Candida* — оппортунисты в оральном биоценозе

В современном мире растет внимание к условно-патогенной грибковой микрофлоре, которая является компонентом нормального микробиома иммунокомпетентных детей, но развивает свой патогенный потенциал при дефиците иммунной защиты и становится причиной поражения различных тканей и органов — поверхностной и системной инфекции, в том числе с проявлениями в полости рта. Основные грибковые патогены человека относятся к роду *Candida*. Из 160 видов грибов рода *Candida* наибольшее медицинское значение имеют *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefir*, *C. dubliniensis*.

Грибы рода *Candida* относят к аскомицетам, размножающимся бесполым путем методом почкования.

Candida могут быть представлены в нескольких формах: а) овальные дрожжевые клетки (комменсальная, транспортная форма); б) псевдомицелий, составленный из отдельных клеток, не утративших связей после почкования (обычная форма при колонизации поверхности тканей); в) истинный мицелий (гифы) с цилиндрическими клетками (агрессивная форма при инвазивной инфекции); г) споры [4].

Обладая значительной физиологической гибкостью, *Candida*, используя человека в качестве хозяина, хорошо себя чувствуют при температуре от 22 до 36 °С (некоторые до 43 °С), предпочитают аэробные условия (но могут переключать обменные процессы на анаэробные), влажную кислую среду (предпочтительно с pH = 5,8–6,5, но выживают и при более высокой кислотности) с

высоким содержанием углеводов (предпочтительно сахарозы), белков, липидов и микроэлементов (Fe, Cu, Mn, Mg, Zn) [4].

При том, что *Candida* широко распространены в окружающей среде, условно-патогенные виды этого рода выживают только в теплокровных организмах-хозяевах. Первая встреча ребенка с *C. albicans* может произойти еще в родовых путях, затем при контакте с персоналом родовспомогательных учреждений (при использовании одноразовых перчаток это происходит редко), членами семьи и домашними животными. Вероятность контаминации высока, так как носителями *Candida* являются, по разным оценкам, от 30 до 90% детей и взрослых. Возможности колонизации и характер дальнейшего сосуществования *Candida* и ребенка определяются балансом между потенциальной агрессивностью первого и защитными возможностями второго [2].

Дрожжевые формы *Candida* довольно часто попадают в полость рта человека, но, как правило, быстро покидают ее с током проглатываемой слюны; заселение становится возможным, если скорость поступления *Candida* превышает скорость их клиренса. Если грибы задерживаются на оральных поверхностях и прикрепляются к ним, наступает этап грибковой колонизации полости рта [30]. Грибковая популяция может безвредно сосуществовать с человеком, но может и реализовать свои патогенные возможности [2]: за колонизацией последует вторжение *Candida* в клетки и межклеточные пространства тканей хозяина (инвазия в результате активной пенетрации тканей или эндцитоза) с пролиферацией в них и сопутствующими повреждениями (грибковое заболевание, инфекция) [26]. Патогенная активность *Candida* возрастает в связи с синергической активностью членов микробиома хозяина (актиномицеты и стрептококки зубной бляшки могут участвовать в коадгезии и даже способствовать гифальному росту *C. albicans*) [5], при пищевом избытии (добавление сахарозы в среду резко повышает адгезию), при смещении pH среды в кислую сторону, при повышении температуры тела (гифальный рост начинается в диапазоне 37–40 °C), а также зависит от гормонального фона (возрастает при применении кортикостероидных средств) [6]. Важным фактором патогенности грибов *Candida* является их способность формировать биопленки (в том числе на поверхности СОПР, в кариозных полостях, на протезах и т. д.), которые служат мощной базой для расселения и инвазии; грибковые клетки-персисторы в составе биопленки отличаются минимальным уровнем метаболизма и высокой выживаемостью в неблагоприятных условиях, в том числе при воздействии антимикотических средств [12].

Контроль активности *Candida* в организме человека осуществляют силы врожденного иммунитета (циркулирующие макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, способные к распознаванию, повреждению и фагоцитозу клеток *Candida*) [25] и адаптивного иммунитета (Т-киллеры, а также Т-хелперы, в т. ч. синтезирующие очень важный для организации противокандидозного иммунного ответа и иммунной памяти интерлейкин-17; антитела против адгезинов клеточной стенки гриба) [21]. В полости рта работают дополнительные механизмы мукозального противогрибкового иммунитета:

- выведение из полости рта дрожжевых клеток, связанных муцином и SIgA, при проглатывании ротовой жидкости;
- разрушение грибковой клеточной стенки продуктами слюнных желез (гистатином, лактоферрином) [13];
- противогрибковая активность эпителиоцитов (обеспечение механического барьера; организация и регуляция врожденного иммунного ответа; производство лизоцима, β -дефензина, а также пептида LL-37, повреждающих клеточную стенку гриба) [19, 20].

Бактериальная микрофлора полости рта, способствуя колонизации полости рта грибами на этапе адгезии, может сдерживать их патогенную активность: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus acidophilus* способны контролировать экспрессию генов вирулентности, препятствовать формированию гифов, тормозить рост и даже убивать разные формы *C. albicans*, а также стимулировать выработку факторов, поддерживающих целостность эпителиального слоя, и таким образом препятствовать инвазии *C. albicans* [5].

2. Клинические факторы риска развития грибковой инфекции в полости рта детей

Риск перехода *Candida* из комменсальной формы в патогенную возникает при нарушении баланса между активностью микроорганизма и сдерживающими силами хозяина [30].

Повышение активности *Candida* связывают с улучшениями условий для их проживания (со снижением pH в полости рта, подавлением конкурирующей микрофлоры в дентальной или мукозальной биопленке, повышением влажности красной каймы губ и кожи периоральной области) и другими факторами, предопределяющими возможность перехода в гифальную форму. Защита хозяина может оказаться недостаточной для контроля активности *Candida* в силу ее несовершенства (в раннем возрасте, при врожденных дефектах иммунной системы) или повреждения (при снижении активности слюнного клиренса и количества противогрибковых соединений в ротовой жидкости, нарушении целостно-

сти эпителиального барьера, при временных или устойчивых нарушениях в системах врожденного и адаптивного иммунитета в связи с заболеваниями или медикаментозным лечением заболеваний) [26].

К факторам риска грибковой инфекции относят следующие характеристики, выявляемые в ходе расспроса и стоматологического обследования пациента:

- недоношенность новорожденного;
- низкий вес новорожденного;
- ранний детский возраст;
- иммунные заболевания;
- СПИД;
- онкологические заболевания;
- сахарный диабет;
- лечение цитостатическими, кортикостероидными, ксерогенными лекарственными средствами, антибиотиками;
- потребление наркотиков;
- курение табака;
- гипосаливация;
- ротовое дыхание;
- высокое содержание углеводов в рационе;
- обильные зубные отложения;
- разрушенные зубы;
- неполное смыкание губ;
- нарушение соотношения челюстей [30].

3. Классификации кандидоза

Варианты клинических проявлений грибковой инфекции определяются локализацией грибковых патогенов и их активностью, а также, в соответствии с современной концепцией патогенеза инфекционной патологии человека, направленностью и выраженностью иммунного и воспалительного ответа хозяина [16].

Грибы рода *Candida* могут быть причиной многих заболеваний, что отражено в классификации МКБ-10 в рубрике В 37. Кандидоз (Класс А 00–99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. В35–49. Микозы), включающий заболевания полости рта, легких, кожи и ногтей, урогенитальной области, кандидоз других локализаций, а также эндокардит, менингит и септицемию.

С клинической точки зрения все кандидозные заболевания разделяют на две большие группы:

- 1) кандидоз поверхностей (кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, гениталий, дыхательных путей);
- 2) инвазивный кандидоз (инфекция глубоких тканей, кандидемия, диссеминированная инфекция).

Кандидозные заболевания в полости рта ребенка относят к поверхностным заболеваниям, однако важно помнить о высокой вероятности перехода поверхностной грибковой инфекции в опасную для жизни инвазивную инфекцию и возможности сосуществования той и другой [16, 27].

В МКБ-10 в рубрике В 37 Кандидозный стоматит перечислены острый псевдомембранозный кандидозный стоматит, острый эритематозный (атрофический) стоматит, хронический гиперпластический стоматит (кандидозная лейкоплакия; множественный тип хронического гиперпластического кандидозного стоматита), хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит (стоматит под съёмным зубным протезом, вызванный кандидозной инфекцией); кожно-слизистый кандидоз; кандидозная гранулема полости рта и ангулярный хейлит; кроме того, в классификации есть рубрика В 20.4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.

В детской практике, как правило, встречаются псевдомембранозный кандидоз и ангулярный хейлит; у детей и подростков, пользующихся пластинчатыми ортодонтическими аппаратами или протезами возможен протезный кандидозный стоматит.

4. Клиническое течение кандидоза полости рта у детей

4.1. Острый псевдомембранозный кандидозный стоматит

По современным представлениям псевдомембранозный кандидоз является результатом выраженной патогенной активности *Candida* при низком уровне резистентности хозяина; эпизоды «белого» кандидозного стоматита могут повторяться при каждом последующем нарушении комменсального баланса [9].

Ведущим клиническим признаком развития псевдомембранозного кандидоза (молочницы) является формирование на слизистой оболочке белого налета, состоящего из псевдогифов, гифов и дрожжевых клеток *Candida*, детрита поврежденной ткани, фибрина и клеток крови. В зависимости от выраженности системных и местных изменений выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания.

При легкой форме первые признаки заболевания обнаруживаются случайно, на фоне нормального общего состояния ребенка: на отдельных, слегка гиперемированных участках слизистой оболочки полости рта (чаще на щеках, губах, на спинке языка, на твердом или мягком небе) замечают «крошки», «островки» белого цвета, напоминающие свернувшееся молоко. В некоторых случаях спустя несколько дней дети раннего возраста начинают проявлять беспокойство в связи с изменениями в полости рта, хуже есть и спать; старшие дети могут жаловаться на неприятный вкус во рту, чувство жжения, болезненность во время приема раздражающей пищи. Состояние пациента обычно нормализуется в течение недели, слизистая оболочка очищается без заметных глазу следов.

Среднетяжелая форма заболевания характеризуется тем, что налет образует рыхлые белые поля на

гиперемированном фоне, занимает значительную площадь, нередко обнаруживается в нескольких топографических зонах; возможно увеличение регионарных лимфоузлов. При нормальной или субфебрильной температуре тела ребенок становится менее активным, проявляет признаки беспокойства в связи с элементами в полости рта, плохо ест. Спустя 10–15 дней налет уменьшается в объеме и исчезает, оставляя гиперемированную поверхность [7].

При тяжелом длительном течении псевдомембранозного кандидоза поверхность обширного длительно существующего налета окрашивается пищей, лекарственными средствами или кровью в желто-коричневые или серо-черные тона, прилежащая СОПР гиперемирована и отечна; развивается подчелюстной лимфаденит. Температура тела, как правило, повышается, поведение ребенка указывает на интоксикацию (вялый, ест неохотно или отказывается от приема пищи). Такие пациенты могут одновременно страдать от поверхностного кандидоза других локализаций; нередко тяжелый кандидозный стоматит сопровождается инвазивным кандидозом, в том числе сепсис [28]. Длительность эпизода заболевания определяется динамикой состояния защитных сил пациента и/или эффективностью лечения. На этапе разрешения эпизода участки пораженной СОПР восстанавливаются медленно, часто с рубцом.

Клиническая дифференциальная диагностика. Псевдомембранозный стоматит у детей диагностируется преимущественно по клиническим признакам [7], поэтому важно отличать его от других белых и язвенных изменений СОПР, более или менее вероятных в различных обстоятельствах жизни детей.

Фрикционный гиперкератоз грудного вскармливания встречается у детей первых месяцев жизни: вследствие повторяющегося механического воздействия на ткани во время сосания груди временно повышается уровень их ороговения, что проявляется помутнением неповрежденных покровных тканей на слизистой оболочке и красной кайме губ и ярко-белым цветом нитевидных сосочков языка.

Linea alba на слизистой оболочке щек — вариант фрикционального гиперкератоза у детей и подростков: обычно симметрично расположенные по линии смыкания зубов белые полосы буккального эпителия с целой поверхностью, ороговевшего вследствие повторяющейся низкоинтенсивной функциональной механической нагрузки.

Прикусывание щеки и губ как поверхностная повторяющаяся механическая ауто травма — седативная парафункция, нередко встречающаяся у беспокойных детей и подростков; в тяжелых случаях такие действия расцениваются как проявление обсессивно-компульсивного расстройства. На участках губ, щек, языка, доступных прикусыванию, белые

зоны формируются участками явно поврежденного («лохматого», белесого, мутного) эпителия. Расспрос об особенностях поведения ребенка и наблюдение за ним во время беседы с родителями помогают дифференциальной диагностике.

Аутоанестезиофагия СОПР — еще один вариант травматического повреждения СОПР, характерный для детского возраста: поверхностное повторяющееся (исследовательское) прикусывание СОПР в период аппликационной (в том числе домашней) и/или инъекционной анестезии. Поврежденный участок СОПР обычно покрыт обильным фибринозным экссудатом, выражен отек прилежащей области. В диагностике важно учитывать особенности локализации зоны поражения и анамнеза применения анестезирующих средств.

Географический язык (десквамативный глоссит) — изменения эпителия спинки языка при нарушениях в нижележащих отделах желудочно-кишечного тракта; ассоциации с псевдомембранозным стоматитом вызывают ярко-белые узоры, состоящие из хорошо различимых ороговевших нитевидных сосочков и нередко увеличенными грибовидными сосочками на красных полях.

Герпетический стоматит. При тяжелом течении герпетического стоматита зоны некроза СОПР могут иметь вид не эрозий и афт, но полей некроза и язв, покрытых белым налетом. В отличие от тяжелого псевдомембранозного стоматита герпетический имеет яркое начало с повышением температуры тела, протекает с тяжелой интоксикацией и острой болью при приеме пищи [11].

Лейкоплакия у детей встречается очень редко. Поверхность «белого» эпителия в очагах лейкоплакии обычно гладкая, блестящая, что позволяет визуально отличить плотную ткань от рыхлого налета при кандидозе.

Плоский лишай в полости рта у детей встречается редко; при типичной форме белая зона СОПР сохраняет визуальные признаки эпителия, отличные от признаков налета; дифференциальной диагностике помогает формирование сетки Уикхема [7].

Химиотерапевтический и лучевой оральный мукозит — ятрогенное воспаление СОПР, сопровождающее введение высоких доз цитостатических средств и/или облучение тела; высоко вероятен у детей с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями при лечении методами химиотерапии и трансплантации аллогенных гемостатических стволовых клеток (алло-ТГСК). В начале эпизодов мукозита белые элементы с гладкой поверхностью (фибриновые пленки) лежат на ярком гиперемированном фоне; сильно выражена боль при попытке открыть рот; при тяжелом течении мукозита с образованием язв прием пищи и питье не возможны [11].

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развивается в течение трех лет после алло-ТГСК. Белые изменения СОПР у детей при оральной РТПХ являются следствием гиперкератоза и проявляются лихеноидными сетками, лейкоплакией. СОПР белых участков имеет целостную гладкую поверхность; возможен дискомфорт при приеме газированных напитков, пряной пищи [11].

Плоскоклеточный рак СОПР вероятен у детей, переживших облучение головы и шеи, аллоТГСК с последующей РТПХ. Опухоль может выглядеть как лейкоплакия в сочетании с экзофитными и некротическим изменениями; для дифференциальной диагностики необходимы результаты биопсии [11].

4.2. Ангулярный хейлит

Ангулярным хейлитом или кандидозной заедой называют грибковое поражение тканей, формирующих углы рта, — красной каймы губ и прилегающей кожи, реже — слизистой части губ. В патогенезе заболевания важную роль отводят увлажнению кожистой части губ и прилегающей кожи ротовой жидкостью вследствие неполного смыкания губ из-за ротового дыхания, нарушения тонуса круговой мышца рта и/или соотношения челюстей: мацерация поверхности приводит к разрушению физического барьера, наличие влаги создает благоприятные условия для перехода *Candida* (чаще *C. glabrata*) в инфекционную форму. В месте инвазии развивается гиперемия и отек, формируется кожная складка (реже трещина) с характерным белым налетом. При ангулярном хейлите ребенок страдает от ограничений в открывании рта, болезненности при приеме пищи; общее состояние, как правило, не ухудшается.

Клиническая дифференциальная диагностика. Как правило, характерные признаки ангулярного кандидозного хейлита явно указывают на диагноз. При ярко выраженной экссудации и образовании желтых корок нужно думать о высокой активности бактериальной микрофлоры в очаге. Формирование в углу рта безболезненной папулы на плотном основании требует дополнительных методов исследования для исключения/подтверждения сифилиса.

4.3. Протезный стоматит

У детей, использующих пластиночные ортодонтические аппараты и съемные протезы для верхней челюсти, вероятно развитие протезного стоматита, для которого характерна гиперемия слизистой оболочки неба в зоне контакта с протезом, сопровождающаяся дискомфортом при питье и приеме пищи. Это заболевание рассматривают как воспалительную реакцию СОПР иммунокомпетентного хозяина при плотном контакте с продуктами жизнедеятельности биопленки *Candida* (вероятно, с преобладанием *C. glabrata*), покрывающей палатинальную поверхность протеза. Риск инфициро-

вания эпителия появляется при его хронической механической травме протезом.

Дифференциальная клиническая диагностика. Протезный стоматит следует отличить от контактной аллергической реакции ребенка на материал протеза, для чего выполнить соответствующие пробы.

Другие нозологические формы кандидозного стоматита в детском возрасте встречаются редко и в специальной литературе не описаны.

5. Лабораторная диагностика кандидозного стоматита у детей

В большинстве случаев диагноз кандидозного стоматита можно поставить на основании характерных изменений в полости рта и сведений, полученных при расспросе и клиническом обследовании пациента. Полезным критерием для уточнения диагноза является динамика клинической картины при назначении эффективных антифунгальных средств. Микроскопическое и микробиологическое исследования организуют, как правило, в связи с острой необходимостью верификации клинического диагноза и/или при неэффективности противогрибкового лечения [11].

Планируя использовать общепринятые лабораторные методы диагностики грибковой инфекции полости рта в детской практике, важно помнить о том, что

- факт роста колоний грибов *Candida* при посеве материала, взятого из полости рта, не подтверждает их причинной роли в изменениях СОПР;
- технология забора материала для стандартного количественного культурологического анализа *Candida* для детей недоступна;
- шансы найти гифальные, инвазивные формы *Candida* при микроскопии мазка высоки только при изучении материала, взятого из глубины очага [7].

5.1. Микроскопическое исследование материала

Материал исследования, забранный натошак из зоны поражения шпателем, распределяют по предметному стеклу и высушивают на воздухе. В нативном препарате, обработанном 10% NaOH или 10% KOH для растворения эпителиоцитов, в световом или фазово-контрастном микроскопе (ок 10х; об х8, затем х40) ведут поиск почкующихся клеток и гифов. Мазки могут быть окрашены различными методами, в том числе с применением монораскрасителя (метиленового синего, генцианового фиолетового, фуксинном Пфейфера), по Граму (*Candida* приобретают темно-фиолетовый цвет), по Цилю–Нильсену (синий с розово-желтоватыми включениями) или по Романовскому–Гимзе (клетки *Candida* выглядят розово-желтыми с фиолетовыми включениями); после окрашивания изотиоцианатом флуоресцеина клетки грибов дают яркое золотисто-зеленое свечение.

5.2. Выделение *Candida* из материала пациента и оценка вирулентности культурологическими методами

Для микробиологического исследования материал из очага забирают вскоре после пробуждения до туалета полости рта и до приема пищи или спустя 3–4 часа после еды в технике мазка-соскоба стерильным ватным тампоном; материал должен быть передан в лабораторию в течение трех часов. В лаборатории выполняют смыв с тампона и засевают материал на среду Сабуро с добавлением антибиотиков. После инкубирования из материала, содержащего *Candida*, вырастают круглые беловато-кремовые, блестящие, гладкие, с ровными краями, напоминающие капли майонеза колонии. На этом этапе возможна полуколичественная оценка концентрации *Candida* в очаге — после подсчета КОЕ, выросших из 1 мл смыва: эмпирической границей, разделяющей носительство *Candida* и кандидоз, считают уровень 10 000 КОЕ/мл. Для выявления способности выращенных клеток к формированию гифов и псевдогифов их пересевают в жидкую питательную среду, спустя 3–5 дней выполняют микроскопию надавленных капель.

5.3. Идентификация видов *Candida*

Знание о том, какой вид *Candida* является причиной заболевания ребенка, может быть полезно для выбора противогрибковых лекарственных средств при резистентности к стандартной терапии. Идентификацию *C. albicans* выполняют, опираясь на характерный набор вариантов клеточных форм и характер почкования в жидкой культуре. При помощи раннего теста на филаментацию можно отделить от остальных видов *C. albicans* и *C. dubliniensis*: за короткое время (2–4 ч) культивирования в сыворотке или яичном белке при 37 °С дрожжевые клетки этих видов успевают приступить к почкованию. Используя видовые различия в ферментативной активности и ассимиляции питательных веществ, образцы материала выращивают на различных по биохимическому составу субстратах или на среде с эффектами дифференцированного хромогенного гидролиза, позволяющими различить *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. glabrata* даже в смешанных культурах [7].

Наиболее точные результаты идентификации видов *Candida* получают методами иммунологического и генетического прямого исследования материала, полученного от пациента. Достоинствами этих методов являются относительно низкая требовательность к количеству и качеству материала (пригодны малые образцы, в том числе полученные в период противогрибкового лечения), точность и скорость получения ответа, однако высокая стоимость делает большинство этих методов доступными, как правило, только для крупных больниц и исследовательских центров

[27]. Перспективы идентификации видов *Candida* связывают с развитием метода мультиплексной полимеразной цепной реакции [11].

6. Лечение детей с кандидозным стоматитом

Лечение кандидоза полости рта, как и любого другого инфекционного заболевания, должно быть этиотропным, патогенетическим и симптоматическим.

Задачи лечения:

- снижение патогенной активности грибов;
- устранение или минимизация управляемых факторов риска кандидозной инфекции;
- профилактика рецидивов.

План лечения ребенка с кандидозным стоматитом должен быть согласован с педиатром [18].

6.1. Противогрибковые лекарственные средства

Этиотропное лечение — наиболее важная составляющая комплексного лечения пациентов с кандидозом полости рта. Поскольку полость рта ребенка с кандидозным стоматитом может быть не единственной областью тела с патогенной активностью грибов, антимикотические средства назначают не только в «местных» лекарственных формах, предназначенных для аппликаций на слизистую оболочку полости рта или на кожу приротовой области, но и в формах, обеспечивающих системный противогрибковый контроль [15].

В современных руководствах по лечению детей с кандидозным стоматитом в качестве базовых рекомендованы антимикотические средства из групп полиеновых антибиотиков, азолов и, реже, эхинокандинов; применение препаратов йода, борной кислоты, красителей относят к традиционным мерам с недоказанной эффективностью [29].

Полиеновые антибиотики связывают эргостерол стенки грибковой клетки, чем вызывают ее повреждение и лизис. В зависимости от концентрации полиеновые антибиотики могут оказывать фунгистатический и фунгицидный (в препаратах для наружного применения) эффект в отношении большинства видов *Candida*, однако за долгие годы широкого применения этих лекарств многие штаммы приобрели к ним высокую резистентность. Полиеновые антибиотики не всасываются в кровь с поверхности СОПР и из желудочно-кишечного тракта, поэтому при оральном приеме не оказывают системного воздействия; при внутривенном введении высокоэффективны, в современных липид-ассоциированные формы умеренно токсичны. Нистатин используется в форме суспензии для обработки СОПР, таблеток, мазей для кожи. Амфотерицин Б доступен в форме мази для кожи и препаратов для внутривенного введения. Натамицин применяют в виде суспензии, капель, крема и таблеток [10].

Производные азола — имидазолы и триазолы — блокируют ферменты грибковой клетки, превра-

щающие ланостерол в мембранный эргостерол, поэтому при системном назначении производят фунгистатический эффект; при наружном применении высококонцентрированных средств возможен фунгицидный эффект. Все азолы эффективны против *C. albicans*; чувствительность других видов к соединениям этой группы варьирует.

Производные имидазола I и II поколения применяются в основном для местной обработки тканей, в том числе СОПР Клотримазол для применения в полости рта выпускается в форме раствора для аппликаций и пастилок для рассасывания; в кровоток практически не проникает. Миконазол проявляет заметную токсичность и поэтому разрешен к применению для лечения детей не младше 12 лет — в форме геля (рекомендуют задержать во рту до проглатывания), а также внутривенно. Кетоконазол — имидазол III поколения с высокой доказанной противогрибковой активностью, но с кумулятивным антитестостероновым эффектом; применяют в лечении детей старше трех лет; выпускается в таблетках.

Производные триазола отличаются от имидазолов тем, что медленнее метаболизируются и меньше влияют на синтез стеролов у человека. Флуконазол — низко-токсичный антимикотик с высокой активностью против *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefir*, *C. stellatoidea* (при этом *C. crusei* имеет природную устойчивость к флуконазолу, а большинство штаммов *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* также резистентны к препарату); высокая биодоступность (эффективность флуконазола при парентеральном введении близка к таковой при приеме таблеток), а также особенности фармакокинетики (концентрация в слюне равная таковой в крови) вывели его в первую линию средств для профилактики и подавления активности *Candida* при оральных и системных кандидозах у детей, в том числе новорожденных; доступен в форме таблеток и раствора для внутривенного введения. Вориконазол эффективен в контроле тех же видов, что и флуконазол (в том числе в контроле штаммов, устойчивых к полиеновым антибиотикам и другим азолам), но также и *C. krusei* и *C. glabrata*; рекомендован для лечения при поверхностном и глубоком кандидозе, доступен в формах для орального и парентерального назначения; разрешен для лечения детей старше двух лет.

В последнее время разработана большая группа новых триазолов, с более высокой, чем у флуконазола, противогрибковой активностью (позаконазол,

равуконазол), однако рекомендаций по их применению у детей младше 13 лет нет [8].

Эхинокандины — полусинтетические антибиотики, фунгистатический и фунгицидный эффекты которых связаны с подавлением синтеза глюкана (глюкан — компонент стенки грибковой клетки, отсутствующий у животных). Эхинокандины обладают высокой клинической эффективностью против большинства видов *Candida* (включая *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefir*, *C. krusei*), в том числе в составе кандидозной биопленки, и очень низкой токсичностью. Эхинокандины используются преимущественно для лечения детей с системной кандидозной инфекцией, у которых выявлена резистентность к другим антимикотическим средствам. Капсафунгин, микофунгин и анидалофунгин требуют внутривенного введения, так как не могут всасываться в кровь при приеме внутрь [23].

Традиционно для местного лечения детей с молочницей используют антисептики, обладающие широким спектром противомикробного действия, в том числе и в отношении грибов: хлоргексидин (0,05–0,1–0,2% раствор для полосканий и аппликаций, пастилки и таблетки для рассасывания); мирамистин (0,01% раствор); препараты йода (йодиол, повидон-йод); водные растворы анилиновых красителей (бриллиантовый зеленый, генциановый фиолетовый, метиленовый синий, фулорцин), однако грибы демонстрируют быструю адаптивность к таким средствам; современные протоколы профилактики и лечения кандидозного стоматита, основанные на принципах доказательной медицины, обработку СОПР полости рта детей антисептическими средствами не предусматривают.

6.2. Тактика применения антимикотических лекарственных средств для лечения детей с кандидозным стоматитом

Выбор средств этиотропной терапии ребенка с кандидозным заболеванием в полости рта строится на понимании оппортунистической природы *Candida* и, соответственно, риска перехода поверхностной инфекции при неблагоприятных, не всегда очевидных обстоятельствах в глубокую, при которой прогноз для жизни ребенка ухудшается с каждым днем отсрочки начала системной терапии. С другой стороны, риск формирования вторичной резистентности *Candida* к противогрибковым средствам [1] удерживает от их тотального применения и вынуждает врача к поиску достаточного миниму-

¹ Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в организациях здравоохранения Республики Беларусь (2012) содержит рубрику «Кандидоз кожи и слизистых», в которой в случае орофарингеального кандидоза предписано назначение флуконазола внутрь в дозе 5–6 мг/кг/сут (подросткам 150 мг) однократно в сутки в течение 1–3 дней (до исчезновения клинических проявлений). Ниже приведены терапевтические рекомендации для разных клинических ситуаций, основанные на результатах современных исследований кандидозной патологии и включенные в руководящие документы медицинских ассоциаций разных стран. В соответствии с Законом о здравоохранении Республики Беларусь лечение пациента следует организовывать в соответствии с действующими национальными клиническими протоколами; иное возможно в случаях, предусмотренных Законом.

ма фармакотерапии ребенка в каждой конкретной ситуации¹.

6.2.1. Тактика этиотропного лечения детей с острым псевдомембранозным стоматитом.

Лечение детей из общей популяции. Детей в возрасте старше одного месяца с признаками легкого кандидоза рекомендуют начинать лечить назначением антимикотических средств с преимущественно местным действием — суспензии нистатина, раствора натамицина [24]; для лечения детей старше трех лет возможно применение нистатина в форме пастилок, а также раствора клотримазола; подросткам старше 16 лет могут быть назначены буккальные таблетки миконазола [18].

При отсутствии положительной динамики в течение одной — двух недель при легкой, как и при среднетяжелой форме кандидозного стоматита рекомендуют назначить пероральные антимикотические средства системного действия (детям в возрасте старше 14 дней рекомендуют флюконазол в оральной суспензии или в таблетках, в относительно высокой дозе 12 мг/кг в сутки или по 9 мг/кг дважды в день, но не более 350 мг, в течение 14 дней; подросткам — 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг/сут в течение 14 дней), параллельно организуя необходимые диагностические мероприятия [18].

При тяжелом течении кандидозного стоматита рекомендовано начинать лечение с назначения флюконазола внутрь в дозах, приведенных выше. Поскольку тяжелая форма нередко протекает на фоне общесоматической патологии и зачастую в условиях иммунодефицита, лечение проводят в госпитальных условиях, дополняя этиотропную терапию патогенетической. При неэффективности флюконазола в течение одной-двух недель (и уверенности в диагнозе) следует признать резистентность штаммов *Candida* ребенка к флюконазолу и назначить вориконазол или оральный липидный амфотерицин на период до четырех недель; в самых тяжелых рефрактерных случаях ротоглоточного кандидозного поражения прибегают к внутривенному введению эхинокандинов или дезоксихолата амфотерицина [17, 18].

Лечение недоношенных новорожденных. Поскольку недоношенные новорожденные с массой тела <1500 г при наличии псевдомембранозного стоматита имеют высокий риск кандидемии, которая в 20–50% случаев заканчивается летальным исходом [3], в большинстве стран принята профилактическая стратегия, предполагающая превентивное назначение таким детям флюконазола (суточная доза 3 мг/кг, внутривенно дважды в неделю в течение шести недель). При появлении признаков псевдомембранозного стоматита рекомендуют повысить дозу флюконазола (до 12 мг/кг ежедневно), либо

назначить ребенку липидные формы амфотерицина на срок не менее 14 дней [22].

Лечение детей в период противоопухолевого лечения, трансплантации органов и тканей. В результате применения противоопухолевых лекарственных средств с их цитостатическими и иммунодепрессивными эффектами, облучения области головы и шеи, назначения антибиотиков широкого спектра действия происходят негативные изменения в системе врожденного и адаптивного противогрибкового иммунитета детей-пациентов, что обуславливает высокий риск патогенизации *Candida* в полости рта и генерализации инфекции, в том числе через дефекты СОПР в эпизодах ятрогенного мукозита. В настоящее время принята упреждающая стратегия: детям, получающим высокодозную химиотерапию, а также реципиентам алло-трансплантатов стволовых клеток назначают флюконазол (или микафунгин, капсофунгин) за сутки до предполагаемого наступления нейтропении и на весь период времени (недели, месяцы) до полного ее разрешения; для реципиентов аллогенных стволовых клеток супрессивная противогрибковая терапия флюконазолом (100 мг/сут трижды в неделю) продолжают в течение полугодия после трансплантации. Если на фоне профилактики появляются признаки псевдомембранозного стоматита, рекомендовано назначение высоких доз флюконазола или вориконазола; при рефрактерном течении инфекции назначают эхинокандины или липидные формы амфотерицина [17].

Лечение детей с рецидивами кандидозного стоматита. При рецидивах орального кандидоза требуется лечение с использованием системных антимикотических средств по схемам, соответствующим тяжести состояния пациента. Поскольку эрадикация *Candida* в настоящее время не представляется возможной, важно сосредоточить усилия на контроле факторов риска, в том числе связанных с иммунодефицитом. При частых рецидивах кандидозной инфекции в полости рта ребенку может быть назначена хроническая антимикотическая супрессивная терапия (флюконазол по 100 мг/сут трижды в неделю) [10].

6.2.2. Тактика этиотропного лечения детей с протезным стоматитом

Для лечения детей с протезным стоматитом рекомендована местная антимикотическая терапия (аппликации раствора или геля нистатина, раствора клотримазола на СОПР) в сочетании с дезинфекцией протеза/аппарата. Ежедневная антисептическая обработка протеза/аппарата 0,05% раствором хлоргексидина или 2–5% раствором гидрокарбоната натрия [29], а также дополнительное противомикробное воздействие на СОПР (в том числе методом фотодинамической терапии с применением метиленового синего, толуидина голубого или порфирина) представляются

важными компонентами лечения с учетом того, что *C. glabrata*, ассоциируемая с протезным стоматитом, отличается выраженной склонностью к формированию разноплановой вторичной резистентности к противогрибковым средствам [10].

6.2.3. Тактика этиотропного лечения детей с ангулярным хейлитом

В соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения стоматологических больных Республики Беларусь (2011 г.) детям с ангулярным хейлитом следует назначать аппликации полиеновых антибиотиков (нистатина, леворина, натамицина) или имидазолов (кетокконазола, миконазола) в форме мазей и кремов для наружного применения на кожу приротовой области в очаге поражения. Учитывая вероятное патогенетическое участие бактерий [9], лечение дополняют назначением мази метронидазола.

6.3. Контроль факторов риска прогрессирования и рецидивов кандидозной инфекции с проявлениями в полости рта у детей

Организуя лечение ребенка с кандидозным стоматитом с опорой на противогрибковые лекарственные средства, следует стремиться и к установлению контроля над известными управляемыми факторами риска: наладить гигиенический уход за зубами и/или съемным аппаратом, санировать полость рта, создать условия для полного смыкания губ, мотивировать к ликвидации вредных привычек, предложить меры помощи при гипосаливации и т. п. Стоматолог должен консультировать семью пациента-ребенка в отношении рационального питания: для поддержания баланса нормальной микрофлоры полости рта важно исключить избыток сахаросодержащих продуктов; для сдерживания активности *Candida* может быть полезным регулярное потребление кисломолочных продуктов, обогащенных пробиотиками (например, бифидобактериями) [15]. Контроль дефицита иммунитета ребенка как наиболее существенного фактора риска патогенизации грибов *Candida* возможен только при участии специалистов в педиатрии — детских иммунологов, гематологов, эндокринологов, ревматологов и т. д., сотрудничество с которыми важно наладить при ведении пациента с тяжелыми и/или повторяющимися эпизодами (рецидивами) кандидозного стоматита [11].

Профилактика кандидоза у новорожденных должна начинаться в антенатальном периоде жизни ребенка с выявления и лечения урогенитального кандидоза беременной женщины [3]. Важно соблюдать строгий санитарно-гигиенический режим в родильных домах, не допуская контаминации новорожденного грибковой микрофлорой рук персонала. Правильное вскармливание ребенка, гигиенический уход за полостью

рта, поддержание здоровья его зубов и своевременная санация полости рта помогает снизить риск патогенизации грибов в оральной среде [14].

Рациональное применение антибиотиков для лечения детей в эпизодах респираторных заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта, назначение пробиотиков — одно из важных условий сохранения баланса микрофлоры полости рта [15, 18].

Дети, страдающие заболеваниями, создающими условия для кандидозной инфекции (сахарный диабет, СПИД и т. д.), реже страдают от грибкового стоматита, если точно следуют протоколам специальной терапии [11].

При планировании лечения ребенка с заболеванием, требующим назначения цитостатических средств, кортикостероидов и т. п. иммуносупрессивных средств (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, лейкоз и т. д.), следует помнить о риске кандидозной инфекции и целесообразности превентивного системного назначения антимикотических средств на период иммуносупрессии [17].

Профилактика протезного стоматита сводится к соблюдению правил применения протеза/аппарата и ухода за ним.

Для предупреждения ангулярного хейлита важно заботиться о нормальном формировании прикуса ребенка и правильном смыкании губ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку кандидозный стоматит возглавляет рейтинг распространенности «белых» поражений СОПР детей, стоматолог должен хорошо ориентироваться в природе этого заболевания, возможностях его профилактики, диагностики и контроля. Опорой для глубокого понимания проблемы может служить современная парадигма, представляющая кандидозную инфекцию как нарушение нормальных симбиотических отношений между человеком и *Candida* при недостатке защитных возможностей хозяина и высокой активности грибов. Клиническая картина кандидозного стоматита в детском возрасте может заметно отличаться от таковой у взрослых; для дифференциальной клинической диагностики важно помнить о ряде особенных изменений СОПР, характерных для детей и подростков, а также о «белых» и «язвенных» изменениях СОПР при иммуносупрессии. Во избежание диагностических ошибок необходимо знать возможности и ограничения лабораторной диагностики орального кандидоза, правильно выполнять забор материала для исследования и грамотно трактовать полученные результаты. Тяжелое/рецидивирующее течение псевдомембранозного стоматита требует от стоматолога настороженности в отношении нарушений соматического здоровья ребенка и, как минимум, организации сотрудничества с педиатром. Выбор

противогрибковых средств и способа их применения для лечения ребенка должен определяться актуальной тяжестью кандидозного стоматита, уровнем риска развития инвазивной грибковой инфекции и принципами доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Иванова Л. В., Баранцевич Е. П., Шляхто Е. В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор)//Проблемы медицинской микологии. — 2011. — № 1. — С. 14–17.
2. Ivanova L. V., Barancevich E. P., Shlyakhto E. V. Reizistentnost' gribov-patogenov k antimikotikam (obzor). [Antimycotic resistance of fungal pathogens (review)]. Problemy medicinskoj mikologii//Problems in medical mycology. — 2011. — no 1. — pp. 14–17.
3. Сидоренко С. В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 4. — С. 301–315.
4. Sidorenko S. V. Infekcionnyj process kak «dialog» mezhdum hozyainom i parazitom. [The infectious process as a “dialogue” between the host and the parasite]/Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya//Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2001. — no 4. — pp. 301–315.
5. Al-Rusan R. M., Darwazah A. M., Lataifeh I. M. The relationship of Candida colonization of the oral and vaginal mucosae of mothers and oral mucosae of their newborns at birth//Oral. Surgery, Ora.l Medicine, Oral. Pathology, Oral. Radiology. — 2017. — vol. 123. — pp. 459–463. doi: 10.1016/j.oooo.2017.01.003.
6. Berman J. Candida albicans//Current Biology. — 2012. — vol. 22. — pp. 620–623. doi: 10.1016/j.cub.2012.05.043.
7. Bertolini M., Dongari-Bagtzoglou A. The Relationship of Candida albicans with the Oral Bacterial Microbiome in Health and Disease//Advances in Experimental Medicine and Biology. — 2019. — no 1197. — pp. 69–78. doi: 10.1007/978-3-030-28524-1-6.
8. Chevalier M., Ranque S., Prêcheur I. Oral fungal-bacterial bio-film models in vitro: a review//Medical Mycology. — 2018. — vol. 56. — pp. 653–667. doi.org/10.1093/mmy/myx111.
9. Coronado-Castellote L., Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis//Journal of Clinical and Experimental Dentistry. — 2013. — vol. 5. — pp. 279–286. doi: 10.4317/jced.51242.
10. Fang J., Huang B., Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis//The Journal of Prosthetic Dentistry. — 2020. — Mar 10: S0022-3913(20)30. DOI: 10.2147/idr.s175588076-7.
11. Farah C. S., Lynch N., McCullough M. J. Oral fungal infections: an update for the general practitioner//Australian Dental Journal. — 2010. — vol. 55, Suppl. 1. — pp. 48–54. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01198.x.
12. Garcia-Cuesta C., Sarrion-Pérez M.-G., Bagán J. V. Current treatment of oral candidiasis: A literature review//Journal of Clinical and Experimental Dentistry. — 2014. — vol. 6. — pp. 576–582. doi: 10.4317/jced.51798.
13. Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation Therapy//Pediatric Dentistry Journal. — vol. 38. — pp. 334–342.
14. Gulati M., Ennis C. L., Rodriguez D. L., Nobile C. J. J. Visualization of Biofilm Formation in Candida albicans Using an Automated Microfluidic Device//Journal of Visualized Experiments. — 2017. — no 130, 56743. doi: 10.3791/56743.
15. Khurshid Z., Najeib S., Mali M. et al. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry//Saudi Pharmaceutical Journal. — 2017. — vol. 25. — pp. 25–31. doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.027.
16. Lopes D. F., Fernandes R. T., Medeiros Y. L., Apolonio A. C. M. Disinfection of Pacifier Focusing on Candida albicans. Clinical pediatrics, 2019, vol. 58, pp. 1540–1543. doi: 10.1177/000922819875541.
17. Matsubara V. H., Bandara H. M. H. N., Mayer Marcia P. A., Samaranyake L. P. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. Clinical Infectious Diseases, 2016, vol. 62, pp. 1143–53. doi: 10.1093/cid/ciw038.
18. Nobile C. J., Johnson A. D. Candida albicans biofilms and human disease. The Annual Review of Microbiology. 2015, vol. 69, pp. 71–92. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
19. Olczak-Kowalczyk D., Pawlowska J., Garczewska B., Smirska E., Grenda R., Syczevska M., Kowalczyk W. Oral candidiasis in immunosuppressed children and young adults after liver or kidney transplantation. Pediatric Dentistry Journal, 2010, vol. 32, pp. 189–94.
20. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., Clancy C. J., Marr K. A., Ostrosky-Zeichner L., Reboli A. C., Schuster M. G., Vazquez J. A., Walsh T. J., Zaoutis T. E., Sobel J. D. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2016, vol. 62, pp. 1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.
21. Repentigny L., Goupil M., Jolicoeur P. Oropharyngeal Candidiasis in HIV Infection: Analysis of Impaired Mucosal Immune Response to Candida albicans in Mice Expressing the HIV-1 Transgene. Pathogens, 2015, vol. 4, pp. 406–421.
22. Richardson J. P., Moyes D. L., Ho J., Naglik J. R. Candida innate immunity at the mucosa. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2019, vol. 89, pp. 58–70. doi: 10.3390/jof3040060
23. Richardson J. P., Moyes D. L. Adaptive immune responses to Candida albicans infection. Virulence, 2015, vol. 6, pp. 327–337. doi: 10.1080/21505594.2015.1004977.
24. Rios J. F. D. S., Camargos P. A. M., Corrêa L. P., Romaneli R. M. C. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2017, vol. 21, pp. 333–338. doi: 10.1016/j.bjid.2017.01.008.
25. Robbins N., Wright G. D., Cowen L. E. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. Microbiology Spectrum, 2016, vol. 5, pp. 1–20. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016.
26. Rotherdam Commissing Group Medicine's Management. Policy for the Prescribing of Antifungals for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Neonates and Babies in General Practice. — Rotherdam, 2013, 3 p.
27. Salvatori O., Puri S., Tati S., Edgerton M. Innate immunity and saliva in Candida albicans — mediated oral diseases. Journal of Dental Research, 2016, vol. 95, pp. 365–371. doi: 10.1177/0022034515625222.
28. Sellam A., Whiteway M. Recent advances on Candida albicans biology and virulence. F 1000 Research, 2016, vol. 5, pp. 258–272.
29. Teoh F. How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients: current paradigm and future directions. Pathogens, 2016, vol. 5, pp. 336–348. doi: 10.3390/pathogens5010006.
30. Tinoco-Araujo J. E., Araiújo D. F. G., Barbosa P. G., Silva Santos, P. S., Medeiros A. M. C. Invasive candidiasis and oral manifestations in premature newborns. Einstein (Sao Paulo), 2013, vol. 1, pp. 71–75. doi: 10.1590/s1679-45082013000100013.
31. Vainionpää A., Tuom J., Kantola S., Anttonen V. Neonatal thrush of newborns: Oral candidiasis? Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 2019, vol. 5, pp. 580–582. doi: 10.1002/cre2.213.
32. Vila T., Sultan A. S., Montelongo-Jauregui D., Jabra-Rizk M. A. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. Journal of Fungi, 2020, vol. 6, pp.15–23.

Поступила 15.09.2020.