

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Н.М. Іленко, О.В. Шешукова, Т.В. Поліщук,
Н.В. Іленко-Лобач, А.В. Марченко

ОСНОВНІ ПИТАННЯ КАНДИДОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА В ДИТЯЧОМУ ТА ДОРΟΣЛОМУ ВІЦІ

Навчальний посібник

Полтава 2023

УДК 616.311:616.992.282-053(075.8)

Рекомендовано Вченою радою Полтавського державного медичного університету як навчальний посібник для фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 221 «Стоматологія», лікарів-інтернів за спеціальністю «Стоматологія», слухачів за спеціальністю «Стоматологія», «Терапевтична стоматологія», «Дитяча стоматологія» (протокол № 6 від 08.03.2023 р.)

Рецензенти:

Завідувачка кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова д.мед.н., професорка Марія Шінкарук-Диковицька

Професорка кафедри стоматології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, Тетяна Дмитришин

Завідувач кафедри дитячої хірургічної стоматології Полтавського державного медичного університету доктор медичних наук, професор Павло Ткаченко

Колектив авторів:

Наталія Іленко – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології

Ольга Шешукова – доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри дитячої стоматології

Тетяна Поліщук – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої стоматології

Наталія Іленко-Лобач – кандидат медичних наук, асистент кафедри терапевтичної стоматології

Алла Марченко – доктор медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології

Основні питання кандидозної інфекції слизової оболонки порожнини рота в дитячому та дорослому віці: навч. посібник / – Полтава, 2023. – 165с. Наклад 500 прим.

У посібнику розкриваються питання етіології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики кандидозних уражень слизової оболонки порожнини рота у дорослих та дітей. Наведені сучасні дані щодо вибору протимікотичних засобів у залежності від клінічної форми та ступеня тяжкості орального кандидозу. Посібник доповнений питаннями, тестовими завданнями, ситуаційними задачами та задачами для підготовки до тестового іспиту «Крок 2. Стоматологія» та «Крок 3. Стоматологія» для контролю знань. Стане у нагоді здобувачам вищої освіти, лікарям-інтернам та слухачам.

ЗМІСТ

	Стр.
1 Актуальність теми для лікаря-стоматолога.....	5
2 Місцевий імунітет слизової оболонки порожнини рота.....	9
3 Етіологія і патогенез орального кандидозу.....	15
4 Клінічні прояви гострого кандидозу.....	38
✓ Гострий псевдомембранозний кандидоз.....	38
✓ Гострий атрофічний кандидоз.....	40
5 Клінічна картина хронічного кандидозу.....	42
✓ Хронічний гіперпластичний кандидоз.....	42
✓ Хронічний атрофічний кандидоз.....	43
✓ Мікотичні заїди (ангулярний кандидозний хейліт).....	44
6 Ураження язика.....	47
✓ Кандидозний хронічний атрофічний глосит – пінна форма.....	47
✓ Кандидозний «волохатий» глосит.....	48
7 Кандидозний стоматит при цукровому діабеті та імунodefіциті.....	49
8 Ендемічні мікози: гістоплазмоз, кокцидіоїдоз, пеніциліоз.....	59
9 Діагностика кандидозу.....	62
10 Диференційна діагностика кандидозу.....	71
11 Комплексна терапія орального кандидозу.....	73
12 Питання для самоконтролю знань	116
13 Тестові завдання, ситуаційні завдання та задачі.....	117
14 Протигрибкові препарати.....	141
15 Рекомендована література.....	157

СКОРОЧЕННЯ

ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ГГС	– гострий герпетичний стоматит
ВІЛ/СНІД	– вірус імунодефіциту людини / синдром набутого імунодефіциту
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ВА АРВТ	– високоактивна антиретровірусна терапія
КОН	– калій гідроксид
КУО	– колонієутворюючі одиниці

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Проблема грибкових уражень нині залишається актуальною як з теоретичної, так і з практичної точки зору. Аналіз захворюваності на грибкові інфекції, який проводила ВООЗ у промислово розвинутих країнах, вказує на поширення як поверхневих, так і глибоких форм мікозів. Кожний четвертий мешканець планети страждає на мікотичні ураження.

Мікози – велика група захворювань з різноманітними клініко-морфологічними проявами. При одних мікозах відбувається екзогенне зараження, при інших – ендогенне, тобто розвивається аутоінфекція під впливом тих чи інших несприятливих факторів. При захворюваннях першої групи виявлення в тканинах організму гриба (міцелію, органів плодоносіння, спорів) дозволяє поставити діагноз. Збудники другої групи знаходяться в якості сапрофітів на слизовій оболонці здорових людей і не викликають захворювання, але під впливом несприятливих факторів виникає дисбактеріоз і гриби виявляють патогенну дію. Виділено 186 видів роду *Candida*, з них лише 10 (*C. Albicans*, *C. Pseudotropicalis*, *C. Tropicalis*, *C. Crusei*, *C. Parapsilosis*, *C. Quillermondii*, *C. Sake*, *C. Mugosa*, *C. Glabrata*, *C. Aspergillus*) можуть викликати захворювання в дюдини. Гриби цього роду відносять до умовно-патогенних мікроорганізмів, в якості сапрофітів вони широко поширені у природі, знаходяться на шкірі, слизових оболонках та в калі п'ятої частини здорових людей. Тільки в разі зниження загальної та місцевої резистентності (захисних сил організму та бар'єрної функції слизової оболонки порожнини рота) і розвитку дисбактеріозу гриби трансформуються в паразитарні форми та стають патогенними.

Увага до цієї проблеми спостерігається з боку фахівців практично усіх спеціальностей, особливо у випадках коморбідності та, зокрема, поєднання грибкової інфекції з особливо небезпечними – резистентними формами туберкульозу, ВІЛ-інфекції. За останнє десятиріччя у всіх економічно розвинених країнах помітно збільшилася кількість хворих, які страждають на

кандидоз, який, на відміну від інших опортуністичних мікозів, відноситься до ендогенних інфекцій. Головний збудник кандидозу – *C. Albicans* – виявляється в порожнині рота у 60 % дорослого населення, інші види *Candida* становлять 10-20 % орального кандидоносійства. Частота виявлення кандидозу порожнини рота у дорослих хворих сягає 42,9 %, у новонароджених – 5%, у грудних немовлят – 10 %. У популяції літніх людей цей вид інфекції зустрічається у кожного десятого.

Із загальної кількості кандидозів 95 % складають грибкові ураження шкіри, нігтів, волосся та ураження слизової оболонки порожнини рота – як ізольовані, так і в поєднанні з ураженням інших слизових організму, складають 5 %.

Епідеміологічні дослідження щодо поширеності мікозів в Україні засвідчують аналогічну світовій статистиці тенденцію. За останні роки захворюваність на мікози різко підвищилася та має тенденцію до ще більшого зростання. За останні 20 років питома вага грибів роду *Candida* на слизових оболонках саме орофарингеальної ділянки практично здорових осіб підвищилася з 5 до 55 %. Ця тенденція відзначається багатьма українськими та закордонними дослідниками.

Такому стану сприяє цілий ряд причин: широке використання у сучасній медицині імунодепресантів, цитостатиків, гормональних препаратів, антибіотиків широкого спектру дії, що стимулюють розвиток вторинних грибкових інфекцій. Поширеність кандидозу на теперішній час пояснюється ще й тим, що більшість не вважають його серйозним захворюванням. Трапляється, що люди, багато років хворіючи кандидозом, не вважають за потрібне звернутись до лікаря.

У світі відсутня точна статистика поширеності грибкових захворювань тому, що в більшості випадків інфекція, яку викликають умовно-патогенні гриби, виникає на фоні інших, частіше важчих захворювань та вважається їх ускладненням. Проте, добре відомі умови виникнення мікотичної суперінфекції, що дозволило виділити групи ризику за мікозами. Так, виділені наступні групи ризику: усі хворі, які отримували антибіотики тривалий час чи повторно,

новонароджені (24-25 % смертності від інфекційних захворювань спричинені грибами роду *Candida*), хворі гемобластозами та злоякісними пухлинами (47 %), бронхіальною астмою (50 %), туберкульозом, ендокринними захворюваннями, реципієнти органів (30 %), особи з імунодефіцитом будь-якого генезу, ВІЛ-інфіковані та хворі СНІДом, жінки з запальними процесами статевих органів (23-31 %), особи, що проживають на перших та останніх поверхах будівель, представники деяких професій (кондитери, співробітники птахофабрик та тваринокомплексів, мукомоли, сировиробники, ін.).

Актуальність вивчення кандидозу слизової оболонки порожнини рота зумовлена тим, що грибкова інфекція проникає в організм переважно через ротову порожнину. Відомо, що така локалізація складає біля 44 % всіх форм кандидозів. За даними різних авторів, частота виявлення дріжджеподібних грибів цього роду на слизовій оболонці порожнини рота коливається від 6 до 70 % у здорових осіб. Поширеність грибів роду *Candida* серед популяції досить висока, так понад 50 відсотків підлітків, клінічно здорових, є носіями грибів, які виділяються переважно з ротоглотки. Навіть п'ять відсотків новонароджених і 10 відсотків дітей на першому році життя мають кандидозносійство, а з віком число таких осіб зростає.

За даними Р.А. Аравійського, Г.І. Горшкової (1996) носійство *Candida albicans* на слизових оболонках зустрічається у 46-52%, на шкірі – у 9,5%, на слизовій вагіни – у 12 %, різко підвищуючись в останню третину вагітності – до 30-85 %. З фекаліями *Candida albicans* виділяється приблизно у 80 % обстежених.

Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини є найбільш частим і раннім симптомом синдрому набутого імунодефіциту. Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів у 34-62 % випадків були клінічні прояви кандидозу слизової оболонки порожнини рота.

Саме слизові оболонки в силу свого топографічного положення першими піддаються атаці патогенів та взаємодіють з антигенами, володіють комплексом факторів неспецифічного та специфічного імунного захисту, що забезпечує

надійний бар'єр на шляху проникнення патогенних чинників. Незважаючи на складну організацію та досконалість захисних механізмів слизової оболонки, патогени часто успішно долають всі бар'єри, проникають в внутрішнє середовище організму та викликають захворювання. Подолання імунної відповіді пов'язано також з постійною адаптацією патогена до дії захисних систем організму господаря.

Клінічні прояви грибкових уражень слизової оболонки різноманітні й залежать від віку, стану імунної системи, наявності супутніх захворювань, вживання лікарських препаратів та інших чинників.

Знання стоматологами проявів грибкових уражень, вміння надати допомогу, попередити ускладнення, провести профілактичні заходи має велике практичне значення.

МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Резистентність слизової оболонки рота забезпечується комплексом клітинних і гуморальних механізмів захисту. Як відомо, в порожнині рота мешкає близько 200 представників різних мікроорганізмів, серед яких є і патогенні. В мікробних біоптатах переважає граммікрофлора. При електронно-мікроскопічному вивченні мікробної бляшки виявлені наступні зміни її складу в різні терміни формування: в одноденних мікробних бляшках переважають коки, в триденних – коки і палички, в п'ятиденних поряд з коками і паличками з'являються рухомі форми – спірохети, утворюються мікробні комплекси. Максимальна концентрація мікроорганізмів в 1 мл слини здорової людини відповідає 10^7 для факультативних видів і 10^8 для анаеробів.

Розрізняють постійну – резидентну флору ротової ділянки і випадкову – транзиторну. До складу постійної флори входять бактерії, гриби, спірохети, найпростіші і віруси, переважають стрептококи альфа- і гамма-типів, вейлонелли і актиноміцети. Непостійна флора включає в себе мікроорганізми, що мешкають в дистальному відділі тонкого і товстого кишечника, зокрема бактерії групи кишкової палички, ентерококи, бактерії протей, клостридії та ін.

Швидкому розмноженню мікрофлори сприяють оптимальна температура порожнини рота, велика кількість вологи, органічних речовин, близька до нейтральної реакція середовища. Однак, нескінченного розмноження мікроорганізмів не відбувається у зв'язку з наявністю в ротовій порожнині різноманітних механізмів неспецифічної резистентності і специфічного імунологічного захисту.

Говорячи про неспецифічні механізми резистентності, необхідно відзначити роль слизу, який перешкоджає прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин, сприяє видаленню збудників з ротової порожнини та носоглотки за допомогою руху війок епітелію в процесі кашлю, чхання.

Кількість мікроорганізмів ротової порожнини залежить і від інтенсивності злущування епітелію слизової із адсорбованими на ньому

мікробними клітинами, змивання і проковтування мікробів зі слиною, тому зниження слиновиділення, порушення жування і ковтання сприяють збільшенню мікрофлори ротової порожнини.

Важлива роль в регуляції мікрофлори рота відводиться мікробному антагонізму: зеленяві та негемолітичні стрептококи, що превалюють в порожнині рота, є основними антагоністами випадкової мікрофлори.

Потужними факторами селекції мікроорганізмів є рН середовища, температура ротової порожнини, наявність поживних речовин.

Однак, найважливішими факторами захисту ротової порожнини від бактеріальної мікрофлори є такі бактерицидні компоненти слини, як лізоцим, лактоферин, мієлопероксидаза, опсоніни, лейкоїни, імуноглобуліни. До клітинних факторів захисту порожнини рота відносяться нейтрофіли і лімфоцити, а також моноцити. Встановлено, що в порожнину рота емігрує щохвилини до 250 000 лейкоцитів, в основному через зубоясенну борозну. При цьому до 97 %: клітин припадає на нейтрофіли, 1-2 % – на лімфоцити, 2-3 % – на моноцити. Таке ж співвідношення лейкоцитів має місце в ясенній рідині пародонтальних кишень.

Основною, але далеко не єдиною, функцією нейтрофілів і макрофагів є фагоцитоз. У первинних азурофільних гранулах нейтрофілів містяться лізосомальні гідролітичні ферменти, мієлопероксидаза, лізоцим, катіонні білки. Вторинні гранули зрілих нейтрофілів включають лактоферин, лізоцим, фосфатазу, третинні гранули містять кислі гідролази. Крім зазначених сполук на тлі антигенної стимуляції нейтрофіли можуть звільняти в навколишнє середовище повторно синтезовані біологічно активні сполуки - ендопірогени, що індукують розвиток лихоманки, а також вільні радикали з вираженою бактерицидною активністю. Нейтрофіли забезпечують в основному захист від піогенних бактерій.

Макрофаги ротової порожнини також забезпечують антибактеріальний захист, в основному за рахунок фагоцитозу, а також, подібно до макрофагів інших органів і тканин, мають здатність продукувати групу біологічно активних сполук, відомих під назвою монокіни. Група монокінів включає в себе

прозапальні цитокіни – інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, колонійстимулюючі фактори, С1, С2, С3, С4, С5 – компоненти комплементу, інтерферон, а також лізоцим, активатор плазміногену, α -2-макроглобулін, фактор лізису пухлинних клітин, пропердин, фактор активації фібробластів, простагландини Е2, тромбоксан-А2, лейкотрієни. На поверхні макрофагів і нейтрофілів є рецептори до Fc-фрагменту імуноглобулінів і до С3, за допомогою яких здійснюється прикріплення опсонізованих мікробів до поверхні фагоцита. У розвитку реакцій фагоцитозу в порожнині рота, так само, як і в інших органах і тканинах, розрізняють наступні стадії: спрямований хемотаксис фагоциту до фагоцитуючого об'єкту, потім – прикріплення і оточення об'єкта фагоцитом, опсонізація і розпізнавання, внутрішньоклітинне поглинання, кіллінг мікробів, що закінчується деструкцією або повним переварюванням об'єкта. Відповідно до цього фагоцитоз може носити завершений або незавершений характер.

Лізоцим. Характеризуючи фактори неспецифічної резистентності ротової порожнини, слід відзначити важливу роль лізоциму, який володіє бактеріолітичною і бактеріостатичною дією, особливо на грампозитивні бактерії. Лізоцим каталізує гідроліз глікозаміногліканів, розчиняє клітинну оболонку і викликає розпад всієї бактеріальної клітини. Лізоцим чинить менший вплив на грамнегативні мікроорганізми, оскільки пептидоглікани їх клітинної оболонки знаходяться під шаром ліпопротеїнів і ліпополісахаринів і недоступні гідролізуючому впливу лізоциму. Лізоцим надає також стимулюючий вплив на В- і Т-системи лімфоцитів, активує систему комплементу, має здатність зв'язувати та інактивувати гістамін, серотонін, стимулює різні стадії фагоцитозу, регенераторні процеси в тканинах. При зниженні здатності лейкоцитів людини синтезувати лізоцим різко пригнічуються більшість неспецифічних механізмів резистентності слизової оболонки ротової порожнини до патогенного впливу різних збудників. Препарати лізоциму широко застосовують в клініці в інгаляціях, внутрішньом'язово для лікування інфекційних захворювань дихальної системи,

тканин пародонту із затяжним перебігом.

Пропердин – високомолекулярний білок, що виявляється у всіх трьох фракціях сироватки крові, забезпечує бактерицидну, гемолітичну, віруснейтралізуючу дію в поєднанні з іонами магнію, третім компонентом комплементу за рахунок утворення комплексу з полісахаридними структурами інфекційного збудника.

Лейкіни – термостабільні бактерицидні фактори, що утворюються при розпаді лейкоцитів, здатні інактивувати стафілококи та інші грампозитивні мікроби. Аналогічною властивістю володіють плакіни, які звільняються при розпаді тромбоцитів.

Бета-лізини – термостабільні гуморальні фактори резистентності проти анаеробів і деяких аеробів.

Інтерферони – термостабільні низькомолекулярні білки, які продукуються лімфоцитами і моноцитами з вираженою противірусною активністю. Інтерферон бере участь в розпізнаванні антигену, підсилює функції нейтрофільних лейкоцитів, підвищує фагоцитарну активність макрофагів, активність лізоциму, модулює функції В- і Т-лімфоцитів. Таким чином, інтерферони є факторами неспецифічного противірусного захисту слизової оболонки рота, що інтенсивно утворюються макрофагами і лімфоцитами під впливом одного різновиду вірусів, вони пригнічують репродукцію різних вірусів.

Комплемент – система термолабільних ферментних білків сироватки крові, що включає 9 компонентів та 20 білків. Він забезпечує розвиток неспецифічної резистентності та специфічних імунологічних механізмів захисту. Розрізняють класичний і альтернативний шляхи активації комплементу під впливом відповідно специфічних імуноглобулінів, імунних комплексів або антигенних впливів. У ряді випадків активація комплементу виникає вдруге слідом за первинною активацією калікреїн-кінінової системи, системи фібринолізу, згортання, а також під впливом лізосомальних ферментів нейтрофілів, С-реактивного білка.

Активация системы комплемента сопровождается возникновением ряда биологических эффектов: обеспечивает активацию и хемотаксис фагоцитів, опсонизацию фагоцитующего объекта, развитие лизиса клеток, на которых фиксируются иммунные комплексы вместе с комплементом, в связи с формированием ионопроницающих трансмембранных каналов. Дефицит компонентов системы комплемента делает слизистую оболочку ротовой полости чувствительной к патогенному воздействию микрофлоры, в то же время формируется аутоиммунно- и онкогеннонебезопасная ситуация.

Компоненты комплемента, так же как иммуноглобулины, могут попадать в слюну из кровотока, вероятно через зубную борозку. Значительная часть этих факторов специфического иммунного защиты ротовой полости накапливается в зубной жидкости – в борозке и пародонтальных карманах.

Имуноглобулины – гуморальные факторы специфического противобактериального и противовирусного защиты полости рта. Наиболее важными факторами иммунного защиты ротовой полости являются иммуноглобулины А, G, M, которые в слюну проникают путем пассивной диффузии или через зубную борозку, или между эпителиальными клетками десны, в значительном количестве присутствуют в соединительной ткани десны, которая богата микросудинами, возможна также внутриклеточная локализация иммуноглобулинов. У сыворотки крови и жидкости десневых карманов соотношение концентрации иммуноглобулинов G и A такое же и составляет 8 : 1.

Секреторному иммуноглобулину А придается основное значение в иммунологической защите слизистой рта. Секреторный IgA фиксируется на эпителиальных клетках слизистой рта, ставя их рецепторами и давая им иммунологическую специфичность. Секреторный IgA устойчив к действию ферментов, поэтому он присутствует в слюне в наибольших количествах.

В образовании молекулы секреторного IgA участвуют два типа клеток: плазматические и эпителиальные. Мономеры секреторного IgA и J-цепочка синтезируются плазматическими клетками подслизистой оболочки, при этом образуется (IgA)₂J, секретуется в межклеточное пространство.

Секреторные иммуноглобулины обладают способностью агглютинировать

мікроорганізми, перешкоджати їх розмноженню, фіксації до епітелію слизової. Важлива роль в антибактеріальному захисті слизової порожнини рота відводиться антитілам, що належить до імуноглобулінів класів G і M. Відсутність зазначених імуноглобулінів при імунодефіцитних станах призводить до розвитку рецидивуючої інфекції слизової порожнини рота.

Імунітет слизової оболонки ротової порожнини можна розглядати лише як секреторний імунітет, він забезпечується взаємозалежною функцією Т-, В-лімфоцитів і макрофагів. У нормальній тканині ясен число макрофагів становить близько 2 % клітин, але в ясеневій рідині їх число досягає 18 %, це довгоживучі в тканинах клітини. Т- і В-лімфоцити містяться також в ясенній рідині, причому кількість В-клітин в 2-3 рази більше, ніж Т-лімфоцитів. Джерелом лімфоцитів ротової рідини є ясенна рідина, куди вони мігрують із крові, а також лімфоїдне глоткове кільце та сполучна тканина слизової оболонки рота, в тому числі ясен і глотки. Під впливом антигенних стимулів лімфоїдні клітини, розташовані в підслизовому шарі ясен, збираються в дискретну лімфоїдну тканину.

Таким чином, наявність послідовної взаємодії гуморальних факторів неспецифічної резистентності, моноцитарно-макрофагальної системи, В-системи лімфоцитів, яка забезпечує вироблення антигенспецифічних антитіл і нормального мікробіоцитоza, забезпечують протиінфекційний захист порожнини рота.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ОРАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

Етіологія кандидозу

Гриби роду *Candida* входять у підсімейство *mucotoruloides*. Дріжджеподібні гриби роду *Candida* відносяться до недосконалих грибів – дейтеромицетів, що складають самотійний рід, який нараховує більш ніж 180 видів.

Мікроорганізми роду *Candida*, які широко поширені в природі, більшість із них сапрофіти, як представники нормальної мікрофлори вони виявляються на слизових оболонках травного тракту, ротової порожнини у практично здорових осіб. Носійство грибів *Candida* пов'язано найчастіше з перебуванням їх на слизових оболонках, головним чином, шлунково-кишкового тракту. У порожнині рота вони знаходяться на різних ділянках слизової оболонки, в каріозних порожнинах зубів, корневих каналах і ясенних кишнях, в криптах мигдаликів у невеликій кількості і в неактивному стані.

Кандиди – постійні мешканці шкіри здорової людини. За останні 20-30 років їх визначеність на слизових оболонках порожнини рота та зіву виросла в 10 разів і виявляється 53-57 % досліджуваних. З відомих більше 180 видів грибів роду кандиди у людини захворювання можуть викликати тільки 10 видів. Кандиди є умовно-патогенними для людини, і вірогідність розвитку хвороби залежить в значній мірі від стану імунітету. У ослаблених людей може розвинути генералізований кандидоз, нерідко в сукупності з іншими інфекціями.

Лише деякі з грибів роду *Candida* мають суттєве значення для медичної мікології. За даними О.Ю. Сергеева, 84 % збудників кандидозу припадає на вид *C. Albicans*, 9 % – на *C. Parapsilosis*; по 2 % – на *C. Tropicalis* і *C. Krusei*, 1 % – на *C. Glabrata*. Тріаду лідерів, чутливих до сучасних антимікотиків, очолює *C. Albicans*, *C. Parapsilosis* і *C. Tropicalis*.

Ступінь патогенності різних штамів коливається від нешкідливих до досить вірулентних. За частотою виділення на першому місці знаходиться *C. Albicans*, який виявляється в порожнині рота у майже 60 % здорових

дорослих, частіше у жінок та курців. Хоча *Candida Albicans* визнаний найбільш частим патогеном при орофарингеальному кандидозі, non-albicans різновиди *Candida* стають все більш частою проблемою при інвазивному кандидозі. Інші види кандид складають від 10 до 20 % усіх випадків орального кандидозу. У пацієнтів похилого віку друге місце за частотою посідає *C. glabrata*. Рідше зустрічається *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis* (остання виявляється у майже 50 % грудних дітей-кандидозів). При кандидозі порожнини рота у ВІЛ-інфікованих, хворих на цукровий діабет та онкологічних хворих частіше з'являються рідкі види кандид - *C. Sake*, *C. Rugosa* та інші. Поряд з цим, значущо постають питання резистентності окремих видів поширених грибів до більшості антифунгальних агентів.

Дріжджеподібні гриби роду *Candida* – це одноклітинний мікроорганізм відносно невеликих розмірів, овальної чи округлої форми (Рис.1). Гриби утворюють псевдоміцелій (нитки з видовжених клітин), бластоспори (клітини-бруньки, що містяться на перетяжках псевдоміцелію) та хламідоспори – спори з міцною подвійною оболонкою.

Гриби роду *Candida* – аероби, добре ростуть і розмножуються в кислому середовищі (рН = 5,8-6,5) при температурі 30-37°C, мають тропізм до багат шарового плоского епітелію, що пояснюється вмістом в ньому глікогену і глікогенофілією дріжджеподібних грибів. Виявляються в повітрі, ґрунті, на предметах зовнішнього середовища і продуктах харчування (овочі, фрукти, сирки, м'ясо і т.д.). Стійкі до впливу факторів зовнішнього середовища, зберігають життєздатність у висушеному стані, а також після багаторазового заморожування і відтавання. На об'єктах навколишнього середовища (соски, пляшечки, іграшки) і продуктах харчування *Candida albicans* зберігаються до 10-15 діб, на шкірі рук персоналу, що доглядають за дітьми, і матерів – до 2 годин. При кип'ятінні гриби гинуть протягом декількох хвилин.

Головними ознаками, що відрізняють гриби роду *Candida* від дійсних дріжджів, є:

- наявність псевдоміцелію;

- відсутність аскоспор (спор у сумках всередині клітини);
- характерні біохімічні властивості – здатність ферментувати та асимілювати вуглеводи, відношення до азотистих речовин.

Активна вегетація грибів на покривних тканинах забезпечується їх властивостями та втратою тканинами макроорганізму властивості протистояти інфекції (Рис. 2). Реалізація патогенних властивостей дріжджеподібних грибів визначається факторами агресії, до яких відносяться адгезія грибкової клітини до біологічного субстрату, а також сукупність літичних ферментів, що забезпечують проникнення (інвазію) елементів збудника в живі тканини.

Клітина дріжджеподібного гриба має складну будову. При вивченні структури гриба виявлено наявність 5-6 шарової клітинної стінки цитоплазматичної мембрани, ядра, що обмежене ядерною мембраною, вакуолей, мітохондрій, ниткоподібного компоненту мікрокапсули, трабекулярних каналів клітинної стінки та інших компонентів.

Проникаючи в епітеліальну клітину, *S. Albicans* паразитує в її цитоплазмі і ядрі, використовуючи речовини епітеліальної клітини для свого розвитку, що призводить до утворення навколо гриба зони лізису. На периферії клітинної стінки *S. Albicans* виявляється електронно-щільна зона, яка вміщує велику кількість фібрилярних компонентів – мікрокапсула, що складається з мукополісахаридів. Цей шар створюється у збудника в організмі хворого і значно менше виражений у культурі. Крім того, у крові хворих знайдені бластоспори і псевдоміцелій з могутнім мікрокапсулярним покриттям, що свідчить про високу адаптаційну можливість збудника. Товщина зовнішнього покриття в 3-4 рази перевищує товщину клітинної стінки і складає близько 1200-1500 нм. Саме цей морфологічний компонент може робити клітину «невпізнанною» для фагоцитів, а у випадку фагоцитозу захистити її від внутрішньоклітинного перетравлення. Довгий час, паразитуючи всередині епітеліальних клітин і навіть розмножуючись в них, гриби роду *Candida*, які вкриті щільною капсулою, в певній мірі захищені від дії лікарських речовин, що є однією з причин неефективності лікування.

Факторами агресії у грибів роду *Candida* є деякі складові частини клітини (ендотоксини, ферменти, незв'язані ліпіди). Сенсibilізація макроорганізму проходить за рахунок глікопротеїдних комплексів. До факторів патогенності грибів відносять секрецію протеолітичних ферментів, гемолізинів та незв'язаних ліпідів, а також адгезію до клітини епітелію з наступною некротичною активністю.

Патогенність, зокрема *C. Albicans*, обумовлена здатністю розщепляти секреторний імуноглобулін А (sIgA), α -1-антитрипсин, а також наявністю фосфоліпазної, плазмокоагулазної, антилізоцимної та мукозонекротичної активності, цитотоксичності по відношенню до мононуклеарів та потенцією до тканинної адгезії. Такий «пакет» агресивних властивостей гриба вже з перших хвилин його взаємодії призводить до адгезії його до епітелію, що і визначає початок колонізації та інвазії гриба в організм.

Взаємодія *C. Albicans* з бактеріями ротової порожнини може сприяти формуванню біоплівки на поверхні СОПР, протезах та зубному нальоті. Біоплівку можна визначити як мікробний пул, який часто (але не завжди) прикріплений до твердої поверхні. Мікроорганізми біоплівки включені до екстраклітинного полісахаридного матриксу, який ними й синтезується. Багатьма дослідниками доведено, що гриби роду *Candida* успішно формують такі біоплівки, що пов'язано як з підвищеною експресією факторів вірулентності, так і зі зниженою чутливістю до антимікробних агентів. Плівки грибів роду *Candida* утворюються на багатьох медичних, у тому числі протезних, поверхнях. Кандидоз може бути результатом інфікування ззовні, але в більшості випадків це аутоінфекція.

Гриби роду *Candida* відносяться до умовно-патогенних мікробів. Носійство цих грибів у здорових людей виявляється в кишківнику – до 0,3 %, на слизових оболонках – до 30 %, на шкірі – до 20 %. Тому в патогенезі кандидозної інфекції важливу роль відіграє не скільки фактор патогенності грибів, стільки стан макроорганізму. Адже ендогенний кандидоз розвивається внаслідок переходу грибів, що є сапрофітами, в паразитичний стан та

проникнення їх в тканини організму.

Пряма залежність частоти кандидозної інфекції від стану макроорганізму – це особливість вікового імунітету. Незрілість імунної системи новонароджених – транзиторно-селективний імунітет (IgA, IgM, IgG), особливо часто спостерігається у дітей недоношених, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Дефект клітинної імунологічної системи (перш за все Т-супресорів) виявляється у похилому віці.

Друга причина, яка є результатом прямих дій на захисні функції клітинного імунітету – це імуносупресорна терапія (кортикостероїди, імунодепресанти, цитостатики). При імуносупресії відмічається ослаблення лейкоцитарної реакції в цілому, зниження фунгіцидної активності лейкоцитів.

Довготривала і не завжди раціональна антибіотикотерапія, як один з частих причин виникнення кандидозу, характеризується пригніченням нормальної мікрофлори, розвитком дисбактеріозу. Негативна дія антибіотиків на нормальну мікрофлору порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, шкіри підсилює паразитарну активність грибів роду *Candida* і збільшує можливість виникнення захворювання. Нормальна мікрофлора, в залежності від органу, в якому вона знаходиться, складається з ешерихій (біфідумбактерій), ацидофільних бактерій, диплококів, стрептококів та інших бактерій, які мають антагоністичну дію на гриби, патогенні і умовно патогенні бактерії. Зменшення кількості або повне зникнення деяких з цих нормальних представників людського організму під впливом антибіотиків порушують історично складені екологічні взаємовідносини мікро- і макроорганізму, що приводить до розвитку різних форм дисбактеріозу, при чому порушується синтез вітамінів та білків, пригнічується імунітет.

Крім того, виявлений стимулюючий вплив деяких антибіотиків на ріст та розмноження грибів роду *Candida*. Ці гриби можуть асимілювати азот, що входить до складу пеніцилінів, тетрациклінів, стрептоміцинів та антибіотиків інших груп. Крім того, антибіотики тетрациклінового ряду викликають десквамацію епітелію кишкового тракту, що забезпечує для *Candida*

можливість проникнення вглиб тканини.

Значна кількість випадків захворювання грибковим стоматитом відмічається при спільному використанні деяких антибіотиків, особливо препаратів широкого спектру дії. Ще більшою небезпечністю є застосування антибіотиків спільно з кортикостероїдними гормонами. Останні, подібно цитостатикам і променевої терапії, самі нерідко сприяють виникненню кандидозів і послаблюють імунологічні захисні механізми організму, полегшуючи цим прояв патогенних властивостей дріжджеподібних грибів. За даними літератури, систематичне застосування оральних гормональних контрацептивів призводить до стійкого кандидозоносійства.

Патогенез хронічної кандидозної інфекції пов'язаний з недостатністю Т- і В-лімфоцитів, з порушенням фагоцитарної здатності мікрофагів, комплементарних систем, а також з неповноцінністю інших факторів видового імунітету.

Деякі форми кандидозів навіть розглядаються як один з проявів імунологічної недостатності, зумовленої спадковістю (синдром Di George, лімфатична аплазія виличкової залози) або як вторинні при ряді захворювань, прийомі деяких ліків (антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків), опроміненні, а також дії інших факторів, що подавляють клітинний імунітет.

Стан зниженої імунологічної реактивності організму може бути спричинений переохолодженням, хронічними захворюваннями, розвитком злоякісних пухлин, захворюваннями крові, патологією травної системи, порушенням обміну речовин, гіповітамінозами, ВІЛ/СНІДом тощо.

Фактори, що сприяють розвитку дріжджової інфекції різноманітні і з кожним роком поповнюються. Значна роль відводиться застосуванню різних лікарських препаратів, які змінюють мікробний фільм шкіри і слизових оболонок людини, підчас викликаючи знищення антагоністів, змінюють умови життєдіяльності сапрофітів, зокрема грибів роду *Candida*, обумовлюючи перехід їх у вірулентний стан.

У розвитку кандидозу має значення фонові патологія, найчастіше нею є

цукровий діабет (9,8 %), ендокринна патологія (4,7 %), серцево-судинної системи (3,9 %), онкологічні захворювання (3,5 %), гострі та хронічні інфекційні хвороби (4,7 %), вагітність (12,3 %).

Чимале значення в патогенезі кандидозу мають захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо знижена кислотність шлункового соку, ахілія. При цьому спостерігається переважно хронічний перебіг захворювання і часто відсутні симптоми основної патології, що призводить до того, що хворий не підозрює про існування гастриту.

Згідно спостереженням М.М. Руденко (1972), кандидоз супроводжував гастрит у 25,1 % обстежених хворих. Холецистит, гепатит, виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки також часто супроводжуються явищами кандидозу (55-60%).

Гіпо- та авітамінози сприяють виникненню кандидозних уражень різних ділянок слизової оболонки порожнини рота. Дефіцит вітамінів може бути пов'язаний як з порушеннями в шлунково-кишковому тракті, так і прийомом антибіотиків.

Вплив на перебіг кандидозів можуть надавати присутні у значній кількості на слизовій оболонці стафілококи, пов'язані з деякою схожістю біологічних властивостей грибів і стафілококів. Дослідження, проведені Є.В. Ковальовим і І.Я. Марченко (1996), встановили, що кандида-інфекція комбінувалась в 30 % зі стафілококами, 35 % стрептококами, 20 % з протеем та стафілококами. Герпетичні ураження слизової оболонки порожнини рота є фоном для розвитку грибкової інфекції. За даними дослідження, при тяжкій формі ГГС висівають *C. Albicans* у 88,2 %, середньотяжкій – у 40 %, при легкій формі перебігу – у 11 % випадків (М. Маринов і співавт., 1978).

Зараз відомо, що до 90 % ВІЛ-інфікованих людей страждають від орофарингеального кандидозу. Ця умова є ключовою ознакою стадіювання ВІЛ-інфекції і була включена як маркер у класифікацію захворювання. Сприятливими факторами у розвитку інфекції є захворювання і травми слизової оболонки порожнини рота. Відзначено, що протези з пластмаси створюють

сприятливі умови для посиленого розмноження грибів *Candida*. Крім травматизації слизової оболонки вони вказують алергізуючу дію, порушують саливацію, сприяють зміні обміну речовин в тканинах, що підлягають, ускладнюють лімфопотік під протезом. Обстеження протезоносіїв показало, що навіть при відсутності явищ грибкового запалення, кількість виділених грибів вище, ніж в осіб, які не користуються протезами.

Зміни епітеліального покриву при хворобах пародонту, наявність зубних відкладень, сприяє розвитку грибів які надалі підтримують і обтяжують патологічний процес. Червоний плаский лишай, афтозний стоматит – сприятливі фактори в патогенезі *Candida*-інфекції. Каріозні зуби є резервуаром для розвитку і джерелом, що підтримує кандидозне захворювання.

Носіями грибів роду *Candida* можуть бути і здорові люди. Серед студентів – медиків кількість таких носіїв склала 5 %. Частота носійства грибів роду *Candida* збільшувалась на старших курсах і найбільш високою була у студентів V курсу (46 та 48,3 %). Серед виділених штамів переважав вид *Candida albicans* (Р.Н. Реброва, 1989).

Кандидозоносійство зустрічається у працівників кондитерської промисловості, робітників підприємств із виготовлення безалкогольних напоїв, пива, гідролізно- дріжджових продуктів тощо.

Джерелом кандидозної інфекції окрім носіїв та хворих кандидозом людей, можуть бути домашні тварини, особливо молодняк, домашня птиця.

Інфікуванню також сприяє вологий клімат, порушення цілісності шкіри (травми, мацерація), ручна обробка овочів та фруктів в консервуванні та кондитерській промисловості, порушення правил гігієни.

Встановлена залежність між кандидозною інфекцією та сезонністю. Зокрема, захворювання рідко зустрічається влітку – 13,7 %, частота поширеності збільшується восени – 20,5 % та взимку – 26,6 % і досягає піку весною – 38,4 % за даними М.В. Івернелі, Н.О. Абашидзе (2002).

Взаємодія між видами *Candida* та коменсальною мікробною флорою є критичним механізмом, що модулює оральну кандидозну колонізацію.

Комменсальна флора регулює кількість дріжджів, пригнічуючи прилипання дріжджів до ротових поверхонь, змагаючись за місця прилипання, а також за наявні поживні речовини. Ряд досліджень також показав, як *in vivo* у гнотобіотичних мишей, так і *in vitro*, що кандидозну колонізацію епітелію можна придушити стрептококами, які є переважними резидентними комменсалами поверхні слизової оболонки рота.

Протягом останніх трьох десятиліть реєструється збільшення частоти мікозів в патології дитячого віку та кандидозу, зокрема, в тому числі у новонароджених дітей. Так, клінічні прояви грибкового ураження шкіри, слизових оболонок і шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у новонароджених дітей, які захворіли в перші години або дні життя та перебувають на стаціонарному лікуванні, відзначаються у 30-33 % дітей, а серед зовні здорових новонароджених, що знаходяться в домашніх умовах, кандидоз був зареєстрований в 13-16 % випадків.

У новонароджених виділяють два шляхи інфікування грибами роду *Candida*: внутрішньоутробний і постнатальний. Внутрішньоутробний шлях інфікування передбачає розвиток вродженого кандидозу, який є результатом трансплацентарного або висхідного інфікування плода.

Відносно постнатального (особливо внутрішньолікарняного) шляху інфікування дітей велика роль належить кандидоносійству серед медичного персоналу лікувальних установ, частота якого досягає 45 %, а також можливого потрапляння грибів *C. Albicans* з предметів побуту та догляду за дітьми (соски, пляшечки, дитячі іграшки), продуктів харчування (овочі, фрукти, ягоди).

Серед новонароджених основними джерелами інфікування грибами *Candida* служать їх матері, інфікування може відбуватися під час пологів (особливо при кандидозах піхви) або догляду за дітьми (через руки). Кандидоз найчастіше виникає у дітей раннього віку, особливо у недоношених, ослаблених внаслідок внутрішньоутробної асфіксії, родової травми, рахіту, гіповітамінозу, штучного вигодовування і ін.

Гриби роду *Candida* у дітей часто передаються також через предмети

побутового призначення, іграшки, посуд, їжу. Серед продуктів харчування значно забруднені грибами сире м'ясо, молочні продукти, фрукти, кондитерські вироби.

Однією із передумов виникнення кандидозу у дітей є особливості шкірних покривів новонародженої дитини – тонша дерма та епідерміс ніж у дорослих, менша кількість клітинних шарів, рихлість розташування основних структурних компонентів шкіри і слизових оболонок. Усе це сприяє більш слабшому механічному захисту шкіри і слизових оболонок. Ще однією із передумов є недосконалість секреторної функції шкіри, що в свою чергу супроводжується недостатністю її бактерицидної активності і більш високим рівнем рН. Слизові оболонки порожнини рота у новонароджених дітей також характеризуються низькою здатністю до слиновиділення і зниженою активністю в слині лізоциму та аполактоферрина, що володіють протигрибковою активністю.

Особливості будови слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, його секреторної та захисної функцій, наявність «фізіологічного» дисбіозу кишечника сприяють більшій уразливості шлунково-кишкового тракту у новонароджених дітей по відношенню до будь-якої умовно-патогенної інфекції та грибової, зокрема.

Також певні особливості реактивності організму новонародженої дитини сприяють розвитку у нього кандидозу. Це низька опсонізуюча і фагоцитарна активність клітин крові, функціональна недостатність Т- і В-клітинної ланок імунітету, більш низький рівень білків гострої фази запалення і неспецифічних мікотичних інгібіторів, а також ряду інших медіаторів імунної відповіді (γ -інтерферон, інтерлейкіна 1 α , фактор некрозу пухлини α), що в свою чергу підвищують загрозу розвитку грибової інфекції.

Наявність у ротовій порожнині дитини слини та її бактерицидних компонентів (імуноглобулінів, лізоциму, ферментів), також наявність епітеліального покриву обмежує розвиток патологічних змін, спричинених мікрофлорою.

Однак, у дітей існує ряд чинників, що сприяють розвитку інфекційних

запальних процесів у слизовій оболонці порожнини рота. Одним із таких факторів є послаблення імунітету, що веде до порушення рівноваги специфічного і неспецифічного захисту організму. Зміни макроорганізму в бік гіпореактивності, збільшення вірулентності мікроорганізмів призводять до виникнення опортуністичних інфекцій, головним представником яких є дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Важливою передумовою виникнення у дитячому віці кандидозу слизової оболонки порожнини рота є також певний стан ротової порожнини: зволоженість, температура, аерація, а особливо зрушення рН у бік підвищення кислотності – негігієнічне утримання ротової порожнини, смоктання цукристих продуктів, переважно вуглеводний характер харчування, порушення правил користування знімними ортодонтичними конструкціями, несанована ротова порожнина, наявність каріозних порожнин, пародонтальних кишень та захворювань СОПР. Так, гострий герпетичний стоматит (ГГС) є фоном для розвитку грибкової інфекції. За даними досліджень, при тяжкій формі ГГС висіюється *S.albicans* у 86,2 %, середньотяжкій – у 40 %, при легкій формі – у 11,1 % випадків за даними М. Маринова і співавторів (1978).

Джерелом інфекції для дітей є хворі на кандидоз і його носії. Основними шляхами передачі кандидозу є орально-оральний («оральна стерилізація соски» – облизування соски батьками), контактний, повітряно-крапельний, а також через інфіковані предмети та продукти харчування.

Класифікація мікробносіїства:

- транзиторне (кілька днів) кандидоносіїство, яке не має клінічного значення, гриби висіваються одноразово;
- короткочасне (3-4 тижні) кандидоносіїство зустрічається у здорових дітей і практично здорових при наявності у них екзогенних або ендогенних факторів ризику;
- хронічне кандидоносіїство може бути багаторічним, виникає у осіб зі зниженою імунологічної реактивності, які страждають хронічними захворюваннями.

Отже, швидка колонізація порожнини рота новонароджених і грудних дітей грибами роду *Candida* зумовлена:

- високою адгезивною здатністю грибів *Candida*;
- недостатністю розвитку імунної системи дитини (низький рівень секреторного імуноглобуліну А, недостатність фунгістатичною активності лізоциму, сироваткової фунгістази крові і т.д.);
- відсутністю конкурентної мікрофлори (не стабілізований мікробний пейзаж порожнини рота дітей);
- низьким рівнем захисних властивостей слизової оболонки порожнини рота (відсутність муцину і мальтози);
- гіпосалівацією і фізіологічним ацидозом порожнини рота;
- високим вмістом у слизовій порожнині рота дітей раннього віку глікогену;
- морфо-функціональною незрілістю слизової оболонки порожнини рота новонароджених і дітей грудного віку.

Роль порушення мікробіоценозу порожнини рота

Нормальна мікрофлора дитини являє собою цілісну систему, кількісний і якісний склад якої у здорових дітей досить стабільний. Концентрація мікробної флори порожнини рота в нормі має відносну сталість і характеризується наявністю конкретних видів мікроорганізмів: стрептококи (1000000-10000000), лактобактерії (1000), стафілококи (1000), гриби роду *Candida* (100), бактерії кишкової палички відсутні. У разі дисбалансу в системі фізіологічної рівноваги між факторами резистентності і агресії можливе формування дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту, який може викликати дисбактеріоз і в порожнині рота.

До дисбактеріозу порожнини рота прийнято відносити якісні або кількісні зміни нормальної мікрофлори, що виникають в результаті впливу на організм різних факторів екзогенного характеру або будь-яких патологічних процесів в організмі, що тягнуть за собою виражені порушення з боку макроорганізму.

Зміна складу мікрофлори порожнини рота при патологічних станах умовно систематизована у 4 категорії (А.В. Цатурян та співавт., 2004):

1. дисбіотичний зсув, для якого характерні незначні перевищення кількості одного виду умовно-патогенного мікроорганізму при збереженні нормального видового складу мікрофлори порожнини рота. Цю форму зсуву можна назвати латентною або компенсованою, при ній можуть бути відсутні виражені клінічні ознаки захворювання.

2. Дисбактеріоз 1-2 ступеня (субкомпенсована форма): характеризується більш вираженими змінами складу мікрофлори; виявленням 2-3 патогенних видів на тлі деякого зниження титру лактобактерій. У хворих з 1-2 ступенем дисбактеріозу, як правило, є клінічні симптоми захворювання.

3. Дисбактеріоз 3 ступеня характеризується виявленням патогенної монокультури при різкому зниженні кількості або повній відсутності представників нормальної (фізіологічної) мікрофлори.

4. Дисбактеріоз 4 ступеня діагностується при наявності асоціацій патогенних видів бактерій з дріжджоподібними грибами.

Патогенез орального кандидозу

Характер взаємодії грибів роду *Candida* з організмом людини залежить від ряду умов: стану макроорганізму, кількості грибів, ступеня їх патогенності і тривалості кандидоносійства. Прогресія кандидозної інфекції відбувається в три етапи: адгезія – колонізація – інвазія.

1. Приклеювання (адгезія) до покривних тканин з наступною колонізацією, відбувається за рахунок волокнисто-зернистого шару стінки гриба, і є найбільш критичним моментом у виникненні мітотичного процесу. Але і на цій ранній стадії процес може контролюватися імунною системою: доведено, що IgAs гальмує адгезію *C. Albicans* до епітеліоцита. Ця стадія може розглядатись як носійство грибів, якщо вона не супроводжується тканинною реакцією.

2. Проникнення (інвазія) грибів роду *Candida* в епітелій,

супроводжується характерними тканинними реакціями, що є ознаками кандидозу. Інвазія відбувається за рахунок великої кількості протеолітичних ферментів, особливо фосфоліпази, яка пошкоджує мембрану клітини. Проникненню гриба в епітелій протидіє антиферментна система (інгібітори протеаз).

3. Внутрішньотканинне розмноження клітин гриба, що проявляється підвищеною проліферацією клітин базального шару та явищами паракератозу. На поверхні слизової оболонки порожнини рота виявляються значні нашарування десквамованих епітеліоцитів, що містять елементи грибів (мікроскопічно-псевдомембранозний наліт). Захисні реакції епітелію підвищуються нейтрофільними гранулоцитами, які з'являються в результаті хемотаксису або активації комплементу.

4. Подолання тканинних та клітинних захисних механізмів, проникнення в судини, гематогенна дисемінація з ураженням різних органів та систем. Найбільш важлива роль у сполучної тканини на проникнення гриба через епітелій та базальну мембрану пов'язана з клітинними та гуморальними механізмами. Із клітинних елементів найбільше значення мають нейтрофільні гранулоцити.

Функція знешкодження грибів роду *Candida* відводиться фунгіцидній системі нейтрофільних гранулоцитів: лізоцим, лактоферин, катіонні білки, система мієлопероксидази - перекис водню, галоген, метаболіти кисню – супероксидний аніон, гідрофільний радикал, перекис водню та синглетний кисень.

Кількісні та якісні порушення антиферментної системи клітинних та гуморальних елементів призводить до некомпетентності механізмів захисту та виникненню хвороби.

Крім того, самі гриби мають властивість діяти як імуносупресори. Під їх дією порушується розпізнавання генетично чужорідних утворень, хемотаксис та міграція імунних клітин, фагоцитоз, кооперативні зв'язки в імунній системі.

У дітей найбільш визначальна роль у розвитку кандидозу належить

порушенню загального стану організму дитини, пригніченню специфічних та неспецифічних факторів захисту. В основі патогенезу кандидозу лежать механізми клітинного і гуморального імунітету: зміна функції Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності нейтрофілів, моноцитів, розвиток сенсibiliзації і аутосенсibiliзації організму до кандидозному алергену. Істотну роль в розвитку кандидозу грають загальні і місцеві фактори, що сприяють зниженню захисту, виникненню дисбіотичних порушень в ротовій порожнині, посиленню росту і вірулентності грибів роду *Candida* внаслідок підвищення їх адгезивних та інвазивних властивостей.

Загальні фактори, що сприяють розвитку кандидозу у дітей:

- 1) недоношеність і переносеність;
- 2) патологічний перебіг пологів (аспірація навколоплідних вод);
- 3) патологія неонатального періоду;
- 4) тривала і (або) нераціональна антибіотикотерапія;
- 5) променева терапія;
- 6) оперативні втручання;
- 7) відсутність або рання скасування природного вигодовування, нераціональне вигодовування;
- 8) диспепсії, синдром мальабсорбції, гострі кишкові інфекції;
- 9) первинні і вторинні імунодефіцити (на тлі злоякісних пухлин, лімфопроліферативних захворювань, синдрому Дауна, ВІЛ-інфекції та ін.);
- 10) алергічні захворювання, захворювання крові, порушення обміну речовин.

Місцеві фактори, що сприяють розвитку кандидозу у дітей:

- 1) кандидозна інфекція у матері;
- 2) порушення правил гігієнічного догляду за дітьми (облизування соски і ложечки перед годуванням, немиті руки та ін.);
- 3) анатомо-функціональна незрілість слизової оболонки порожнини рота;
- 4) пошкодження шкіри і слизових оболонок (механічна, термічна,

хімічна травми);

- 5) множинний карієс;
- 6) використання ортодонтичних конструкцій;
- 7) надмірне вживання вуглеводів;
- 8) нераціональна гігієна порожнини рота;
- 9) запальні процеси порожнини рота.

До групи ризику по розвитку кандидозу входять:

- 1) недоношені діти;
- 2) новонароджені, які народжені від матерів з кандидозом;
- 3) діти, що часто хворіють із хронічними вогнищами в носо- і ротоглотці;
- 4) діти з опортуністичними та внутрішньоутробними вірусними і бактеріальними інфекціями, що перебігають на тлі вторинного імунодефіциту (герпетична, цитомегаловірусна та ін);

- 5) онкогематологічні хворі;
- 6) ВІЛ-інфіковані діти (ризик розвитку кандидозного сепсису);
- 7) діти з хронічними захворюваннями органів дихання і шлунково-кишкового тракту на тлі дисбактеріозу кишечника;
- 8) хворі з гіпотрофією та анемією (соматично ослаблені діти);
- 9) хворі з алергічними захворюваннями.

Варто відмітити можливі місцеві фактори ризику, що сприяють розвитку кандидоза порожнини рота у дорослих пацієнтів: інвазія грибів в асоціації з другими патогенними мікроорганізмами і їх токсинами; збільшення кандидозної колонізації на поверхні акрилових протезів; гіперчутливість слизової оболонки порожнини рота до грибів роду *Candida*, бактерій чи кислот, що продукує мікрофлора; подразнююча дія нікотину тощо.

Відомо, що кандидоз найбільш часто зустрічається у осіб, професійна діяльність яких пов'язана із переробкою фруктів та овочів (консервні заводи, плодово-овочеві склади), працюючих у вологому середовищі (співробітників басейнів, мийників харчоблоку) або робітників кондитирських фабрик, заводів із виробництва антибіотиків чи гідролізно-дріжджових підприємств.

Патогенез захворювання включає формування надмірної грибкової колонізації на тлі пригнічення місцевого та загального імунітету. Розвитку грибкової інфекції часто сприяє порушення обміну речовин внаслідок ендокринних захворювань (цукровий діабет, ожиріння, клімактеричні зміни тощо). Пригнічення механізмів неспецифічного захисту, рівень сенсibiliзації аутоантитіл корелюють з тяжкістю клінічних проявів і тривалістю захворювання. Активація кандидозної інфекції в порожнині рота частіше спостерігається на фоні різних нозологічних форм захворювань слизової оболонки порожнини рота з вираженими локальними факторами, такі пацієнти належать до 1-ї групи ризику (Табл. 1).

Таблиця 1

Фактори, що сприяють ураженню слизової оболонки порожнини рота кандидозною інфекцією

Групи ризику		
Перша група (збільшення кандидозної колонізації)		Друга група (збільшення кандидозної колонізації та її інвазія)
<i>Стоматологічні захворювання</i>	<i>Загальносоматична патологія</i>	
Захворювання слизової оболонки порожнини рота: - Складчастий язик - Ромбоподібний глосит - Географічний язик - Хейліти (ангулярний, ексфоліативний і др.) - Волосата лейкоплакія Каріозна хвороба	- Цукровий діабет (67%) - Синдром Дауна (69%) - Червоний плесканий лишай (76%) - Хвороба Шегрена та ін. - ВІЛ-інфекція та СНІД (72-82%) - Хвороби крові (лейкози та ін. 57%) - Антибіотикотерапія (20%)	- Імунодефіцитні стани організму - ВІЛ-інфекція та СНІД - Онкологічні захворювання; - Кортикостероїдна терапія - Радіація та хіміотерапія

Захворювання тканин пародонта (26%) Розлади салівації Протезний стоматит (60%)	та ін.	- Виснаження організму та ін.
---	--------	-------------------------------

Особливо агресивно розвивається грибкова інфекція при імунодефіцитних станах, зокрема у ВІЛ-інфікованих, які складають 2-гу групу ризику (табл. 1). Клінічні прояви у таких пацієнтів знаходяться в прямій залежності від збільшення кандидозної колонізації та її інвазії.

Розглянемо активацію грибів роду *Candida*, що призводить до розвитку інфекційного процесу. Доведений рецепторний взаємозв'язок між станом порожнини рота та організму в цілому, враховуючи генетичну обумовленість. Встановлено, що приріст мікроорганізмів може збільшувати кількість грибів роду *Candida* і тим самим сприяти їх інвазії в порожнині рота при зниженій імунологічній резистентності. Так, виявлені при обстеженні пацієнта відхилення значень індексів ОНІ-S, КПІ, КПВ будуть свідчити про значний приріст кількості мікроорганізмів. Ці фактори ризику можуть призвести до кандидозної колонізації.

Саме рівень стану функціональної системи порожнини рота у кожного індивідуума з урахуванням його віку, гігієнічних навиків та інших факторів характеризує екосистему в цілому. Крім того, в різних ділянках порожнини рота підтримується різна кислотність, обумовлюючи ацидогенний потенціал за рахунок залишків їжі і продуктів життєдіяльності мікроорганізмів. Кисле середовище в порожнині забезпечує існування грибів роду *Candida*, а при зростанні кількості вуглеводів в харчовому раціоні вони швидко розмножуються і руйнують захисні фактори ротової порожнини.

Мікроструктура слизової оболонки порожнини рота має морфологічні особливості за топографічними зонами, що при візуальному огляді і визначає її

клінічні критерії в нормі. Колір СОПР – одина з головних клінічних ознак, що характеризує зміни її окремих ділянок. При патологічних станах колір СОПР обумовлений впливом локальних і загальних факторів. Стан екосистеми порожнини рота характеризує також фізіологічний процес зроговіння, який виражений в ділянках, де відсутній підслизовий шар.

Причинами порушення процесу зроговіння можуть бути екзогенні (особливо мікробний фактор, шкідливі звички такі як тютюнопаління, тощо), а також ендогенні фактори (ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, тощо). Доведено, що порушення процесу зроговіння може викликати збільшення патогенного потенціалу мікроорганізмів в асоціації з приростом грибів рода *Candida*. В таких ситуаціях ураження слизової оболонки набувають в основном білуватого кольору з домінуючим кератотичним типом запалення.

За даними австралійських науковців, збільшена кількість грибів роду *Candida* виявлена в порожнині рота курців з вираженими кератотичними змінами слизової оболонки, особливо в ділянці язика. Ідентичні ураження в порожнині рота з участю кандидозної інфекції, що розвиваються під впливом місцевих факторів, характерні для багатьох нозологічних форм захворювань слизової оболонки порожнини рота (Табл. 2, 3).

Таблиця 2

Захворювання слизової оболонки порожнини рота за участю кандидозної інфекції

Фактори, що сприяють активації грибів роду <i>Candida</i>	
Місцеві	Загальні
- Порушення гігієнічного режиму догляду за порожниною рота (немотивовані пацієнти, що не використовують інтердентальні предмети гігієни, очистителі язика тощо);	- Ендокринні захворювання; - Гематологічні порушення; - Імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція тощо); - Антибіотикотерапія, прийом інших лікарських засобів;

<ul style="list-style-type: none"> - Зниження імунологічної резистентності слизової оболонки порожнини рота внаслідок орального сепсису; - Аномалії язика (складчастий язик, ін.); - Вік (раннє дитинство, похилий вік); - Неправильний гігієнічний догляд за знімними протезами: - Характер харчування, паління. 	<ul style="list-style-type: none"> - Променевий вплив, алергізація організму; - Дефіцит вітамінів групи В, С, а також недостаток фолієвої кислоти, заліза, ін..
--	---

Таблиця 3

Нозологічні форми захворювань за участю грибів роду <i>Candida</i>					
Десквамативний глосит (мігруючий глосит або географічний язик)	Ромбоподібний глосит	Волосата лейкоплакія при ВІЛ-інфекції	Ексфолюативний хейліт	Протезний стоматит	Ангулярний хейліт

КЛАСИФІКАЦІЯ КАНДИДОЗІВ

Ураження слизової оболонки порожнини рота грибкової етіології були вивчені раніше, ніж шкіри. У зв'язку з тим, що грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота довгий час більшою мірою спостерігали і вивчали лікарі-дерматологи, тому перші автори не виділяли їх окремо. Вони входили зазвичай у вигляді груп у класифікації дріжджових уражень шкіри і слизових оболонок.

Рабо (1936), детально систематизуючи ураження шкіри і слизових оболонок, поділяв їх на 2 групи: 1) локалізовані; 2) генералізовані форми.

Вперше систематизував в якійсь мірі все різноманіття уражень шкіри і слизових оболонок А.М. Арієвич (1949). У ній автор ураження слизової оболонки порожнини рота відносить до групи поверхневих дріжджових уражень слизових оболонок, виділяючи:

- 1) дріжджовий стоматит дітей (*Stomatitis infantum blastomycetica*);
- 2) дріжджовий стоматит і глосит дорослих (*Stomatitis et glossitis adultorum (chronica) blastomycetica*);
- 3) дріжджовий хейліт (*Cheilitis blastomycetica*);
- 4) дріжджова ерозія кутів рота (*Erosio angulorum oris blastomycetica*).

В 1972 році опублікована класифікація кандидозу слизової оболонки порожнини рота О.І. Марченко, М.М. Руденко. Автори виділяють кандидозний хейліт, кандидозні заїди, кандидозний глосит (ерозивний, інфільтративний, десквамативний, еритематозний, гіпертрофічний), розповсюджені ураження слизової оболонки порожнини рота у вигляді кандидозного стоматиту. За перебігом ураження можуть бути гострими та хронічними.

А.І. Рибаків (1967, 1973) вважає, що грибкові стоматити можуть проявлятися у вигляді трьох форм: молочниці, фунгозної і змішаної. Характер перебігу може бути гострим і хронічним.

Згідно класифікації ВООЗ (1997) виділяють: гострий псевдомембранозний кандидозний стоматит, гострий еритематозний

(атрофічний) кандидозний стоматит, хронічний гіперпластичний кандидозний стоматит, хронічний еритематозний (атрофічний) стоматит – стоматит під знімним протезом, шкірно-слизовий кандидоз, кандидозна гранульома порожнини рота, ангулярний кандидоз.

Таблиця 4

**Класифікація кандидозу слизової оболонки порожнини рота
(Axell et al., Samaranyake, Yaacob, 1997)**

Первинний кандидоз	Вторинний кандидоз
Гострий (псевдомембранозні й еритематозні (атрофічні) вогнища ураження шкіри і слизової оболонки рота	Ураження шкіри та слизової оболонки рота як результат системного захворювання
Хронічний(псевдомембранозний, еритематозний, гіперпластичний, вузликовий, бляшкоподібний).	
Candida-асоційований (протезний стоматит, ангулярний хейліт, ромбоподібний глосит)	
Первинний кератоз, ускладнений грибковою інфекцією (лейкоплакія, червоний плоский лишай, червоний вовчак)	

У міжнародній класифікації хвороб (МКХ-11, 2019) у класі «Мікозів» виділяють Кандидоз В.37:

- кандидозний стоматит В37.0;
- легеневий кандидоз В37.1;
- кандидоз шкіри та нігтів В37.2;
- кандидозний вульвовагініт В37.3;

- кандидоз інших ділянок урогенітальної системи В.37.4;
- кандидозний менінгіт В37.5;
- кандидозний ендокардит В37.6;
- кандидозний сепсис В37.7;
- кандидоз інших органів і систем В37.8;
- неуточнений кандидоз В37.9.

Найбільш сучасною є класифікація кандидозної інфекції порожнини рота, яка розроблена А.Ю. Сергєєвим і Ю.В. Сергєєвим (2003). У відповідності з цією класифікацією розрізняють:

- гострий кандидоз слизової оболонки порожнини рота (псевдомембранозний, атрофічний);
- хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота (псевдомембранозний, атрофічний, гіперпластичний, грануломатозний і ерозивно-виразковий).

Для гострого та хронічного кандидозу в залежності від симптомокомплексу враження виділяють легкий, середньо-тяжкий та тяжкий ступені.

Грибкові ураження ротової порожнини можуть мати різні клінічні форми, і три основні варіанти – це псевдомембранозний тип, широко відомий як молочниця, а також еритематозний та гіперпластичний варіанти. Коли два або більше з цих варіантів з'являються в унісон, використовується термін “мультифокальний кандидоз. Інші поширені ураження включають протезний стоматит, асоційований з *Candida*, ангулярний хейліт та серединний ромбоподібний глосит.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГОСТРОГО КАНДИДОЗУ

Гострий псевдомембранозний кандидоз

(пліснявка, молочниця, candidosis acuta, soor, muguet, truch)

Частіше розвивається у немовлят та дітей раннього віку, які ослаблені інфекційними захворюваннями, бронхітом, диспепсіями, а також у недоношених дітей. У новонароджених переважає псевдомембранозна форма кандидозу порожнини рота, відома як пліснявка.

Зараження дитини може відбуватися при проходженні через інфіковані пологові шляхи матері, можливе забруднення через сосок матері та предмети, що оточують дитину (посуд, іграшки), інфіковані руки медичного персоналу пологового будинку. Сприяють розвитку кандидозного стоматиту кисла реакція слини у грудних дітей і травмування у них ніжної слизової оболонки ротової порожнини.

Збудником пліснявки є *Candida albicans*. У дітей матері звертають увагу на появу на слизовій оболонці щік, губ, язика, піднебіння білих плям чи білого сироподібного нальоту, який більшою мірою накопичується в ретенційних зонах у вигляді бляшок чи плівки (Рис. 3). Якщо пліснявка викликана *Candida pseudotropicalis*, наліт має пінистий характер.

У дітей гострий псевдомембранозний кандидозний стоматит (молочниця) може мати перебіг у вигляді легкої, середньої або важкої форми. Провідним клінічним симптомом є наліт на слизовій оболонці порожнини рота у вигляді сироподібних крупинок білого або жовтого кольору. В одних випадках – це пінистий наліт, що легко знімається зі слизової оболонки, в інших – туманоподібний, щільно спаяний з епітелієм, що видаляється з зусиллям. Наліт містить нитки псевдоміцелія, клітини гриба, що брунькуються, злущений епітелій, лейкоцити.

При **легкій формі** захворювання починається частіше безсимптомно. Пізніше діти стають неспокійними, мляво ссуть груди, погано сплять. Діти

більш старшого віку скаржаться на неприємний присмак у роті, відчуття печії, біль під час прийому подразнюючої їжі. При легкій формі кандидозу наліт точкового або точково-острівкового характеру, білого кольору, що нагадує кисле молоко, розташовується на обмежених ділянках слизової оболонки порожнини рота, частіше на язиці або щоках. Гриби спочатку розмножуються на поверхні слизової оболонки, і тому наліт легко знімається. Після видалення нальоту оголюється гіперемійована слизова без порушення цілісності. Тривалість хвороби не більше 7 днів. Рецидиви виникають рідко.

Середньо-тяжка форма захворювання характеризується тим, що наліт розташовується на гіперемійованій слизовій оболонці порожнини рота у різних топографічних зонах, може вкривати значні ділянки слизової щік, язика, твердого піднебіння, губ. Гриби проникають у поверхневі, а потім і глибокі шари епітелію, що обумовлює затруднене зняття нальоту, на місці якого виявляється ерозована слизова оболонка, що іноді кровоточить. Регіонарні лімфатичні вузли можуть бути дещо збільшені і болючі. Тривалість перебігу хвороби – 10-15 днів. Спостерігаються рецидиви захворювання.

При важкій формі захворювання туманоподібний, щільний, брудно-сірого кольору наліт дифузно покриває слизову оболонку порожнини рота: язик, щоки, м'яке піднебіння, губи, мигдалики, задню стінку глотки. У кутах рота з'являється ангулярний хейліт. При зішкрябуванні вдається зняти лише невелику кількість нальоту. При цьому зберігається частина плівки білуватого кольору, міцно зпаяна зі слизовою оболонкою порожнини рота. Підлягаючі тканини інфільтровані. Виявляється лімфаденіт підщелепних лімфатичних вузлів. Порушується загальний стан, дитина відмовляється від прийому їжі, підвищується температура тіла, з'являється сухість слизової оболонки порожнини рота, слина стає в'язкою. Гриби можуть поширюватися з порожнини рота на травний тракт і дихальні шляхи. У маленьких дітей нерідкі кандидозні ураження шкіри в області геніталій, шийних і міжпальцевих складок, що важливо враховувати як джерело повторного інфікування порожнини рота. Важка форма кандидозу слизової оболонки порожнини рота

часто поєднується з ураженням нігтів, шкіри і внутрішніх органів. Перебіг захворювання тривалий, характерні часті рецидиви.

Гострий псевдомембранозний кандидоз рідко зустрічається у дорослих. В одних випадках він супроводжує тяжку соматичну патологію: цукровий діабет, захворювання крові, новоутворення, авітамінози. В інших випадках виникає на тлі активної антибіотикотерапії або на тлі ВІЛ-інфекції чи після радіаційного опромінення.

Дорослі хворі скаржаться на печію в порожнині рота, біль під час вживання їжі, особливо гострої, наявність нальоту.

Уражується частіше слизова оболонка язика, щік, піднебіння, губ і слизова оболонка порожнини рота яскраво гіперемійована, суха. На тлі гіперемії утворюється наліт, що нагадує зсіле молоко. Він дещо підвищується над рівнем запаленої слизової оболонки. Колір нальоту поступово змінюється від молочно-білого до сірого та жовтуватого. Наліт на початку захворювання легко знімається при зішкрібанні шпателем, під ним оголюється гладка гіперемійована поверхня.

За тяжкого перебігу осередки нашарування нальоту зливаються в суцільні плівчасті поверхні, що з часом потовщуються і поширюються на всі ділянки порожнини рота. При цьому ушкоджуються тверде і м'яке піднебіння, мигдалики, горло. Наліт щільний, з ознаками інфільтрації прилеглих тканин. Відшарувувати такий наліт нелегко, після зішкрібання під ним виявляють еритему і ерозії, що кровоточать. У кутках рота спостерігаються мікотичні заїди - неглибокі тріщини, ерозії, вкриті білуватим нальотом. За тяжкого перебігу кандидозу може бути виявлене ураження верхніх дихальних шляхів, сечового міхура, зовнішніх статевих органів.

Гострий атрофічний кандидоз

(Candidosis acuta atrophica)

Синонім – гострий еритематозний кандидозний стоматит. Гострий атрофічний кандидоз розвивається при підвищеній чутливості слизової

оболонки порожнини рота до грибів роду *Candida*.

Пацієнти скаржаться на болісність, печію, сухість у порожнині рота. Слизова оболонка полум'яно червоного кольору, суха. Наліт відсутній чи виявляється в глибоких борознах, важко знімається і являє собою конгломерат злуценого епітелію і великої кількості грибів роду *Candida* на стадії активного брунькування.

При локалізації на спинці язика – язик малиново-червоного кольору, блискучий, сухий, ниткоподібні сосочки атрофовані. Інколи на червоній каймі губ спостерігається дуже незначна кількість кірочок.

У дітей може розвинутися у результаті носіння ортодонтичної конструкції. Найчастіше уражається язик, але можуть страждати і інші відділи слизової оболонки. Виникає після пліснявки або самостійно. Часто розвивається на тлі або після антибіотикотерапії, може бути наслідком прийому кортикостероїдів. Спочатку з'являється десквамація епітелію, потім плівки. Вогнища ураження мають вигляд плям еритеми з гладкою, «лакованою» поверхнею. Якщо ураження локалізуються на спинці язика, то слизова стає темно-червоною, гладкою, блискучою, сосочки згладжуються, рухи язика обмежені, він легко травмується об бічні зуби, може набрякати, слизова стає чутливою до впливу хімічних, термічних, тактильних подразників. Це обумовлює скарги дітей на біль при прийомі їжі, сухість і печію язика.

Загальний стан дітей, хворих на гострий атрофічний кандидоз, не погіршується: температура тіла не змінена, немає виражених симптомів інтоксикації.

При відсутності належного лікування гострий кандидоз може перейти в хронічну форму з періодичним виникненням загострень.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ХРОНІЧНОГО КАНДИДОЗУ

Клінічна картина хронічного орального кандидозу частіше стерта. Основними симптомами є сухість слизової оболонки порожнини рота, періодично з'являється гіперемія окремих її ділянок, при ураженні язика – скарги на відчуття печії, болю, відчуття збільшення в розмірах, утруднення ковтання, наліт на слизовій оболонці порожнини рота різного ступеня вираженості. З урахуванням локалізації уражень виділяють кандидозний стоматит, глосит, хейліт, заїди.

Хронічний псевдомембранозний кандидозний стоматит (*Candidosis chronic acuta*) – рідкісна форма грибкових уражень. Зустрічається у хворих на ВІЛ-інфекцію та при інших формах імунодефіциту. Характерно тривалий персистуючий перебіг, стійкість до лікування, часте залучення в процес всіх відділів слизової оболонки порожнини рота, плівки знімаються важко, після чого оголюються ерозії, що кровоточать.

Хронічний гіперпластичний кандидоз

(Candidosis chronic hyperplastica)

Частіше розвивається в людей, що тривалий час приймають цитостатичні засоби, антибіотики, у хворих на туберкульоз, хвороби крові, СНІД.

Хворі скаржаться на сухість у порожнині рота, печію, при наявності ерозій – на болісність. Процес характеризується поступовим утворенням на спинці язика білих бляшок, що щільно спаяні з поверхнею, які розташовані на гіперемійованій слизовій оболонці.

Наліт найчастіше локалізується на спинці язика, м'якому піднебінні, біля кутів рота. Спочатку сірувато-білий колір нальоту за тривалого перебігу захворювання (більше 3 місяців) потовщується та набуває жовтуватого кольору, утворюються жовто-сірі плівки, які щільно спаяні з слизовою оболонкою і важко відшаровуються. Після зішкрібання нальоту під ним виявляють гіперемійовану ерозивну поверхню, що кровоточить (Рис. 4).

Відмічається ущільнення та болісність регіонарних лімфатичних вузлів. Перебіг хронічного гіперпластичного кандидозу супроводжується набряком слизової оболонки порожнини рота, у деяких випадках можлива гіпертрофія сосочків язика.

При генералізації процесу та ураженні слизової оболонки щік поряд з типовими ділянками нальоту утворюються ділянки ороговіння сірувато-білого кольору, пласкі, що нагадують лейкоплакію.

Хворі діти скаржаться на біль при прийомі кислої, гострої їжі, сухість у порожнині рота, спотворення смаку, іноді скарг немає. На слизовій оболонці щік, частіше язика, з'являються білі плями або бляшки різної величини. Плівки знімаються із зусиллям. Навколо бляшок іноді спостерігається гіперемія; слина в'язка, піниста.

Хронічний атрофічний кандидоз

(Candidosis chronic atrophica)

Часто діагностується у людей, що користуються знімними пластинковими протезами. Хворі скаржаться на сухість, печію, болісність при користуванні знімним протезом, наявність клейкого нальоту, найчастіше на язиці, виділення в'язкої тягучої слини.

Ділянка слизової оболонки, що відповідає межам протезного ложа, набрякла, гіперемійована, болісна. Для цього перебігу захворювання характерні також мікотична заїда, кандидозний атрофічний глосит. Спинка язика при цьому малиново-червоного кольору, суха, блискуча, сосочки атрофовані, язик набряклий, відмічаються відбитки зубів на язиці. Білувато-сірий наліт спостерігається в невеликій кількості лише в глибоких борозенках і на бічній поверхні язика. Наліт відшаровується із зусиллям.

Хронічний атрофічний кандидозний стоматит у дітей зустрічається вкрай рідко. Це патологія літніх людей, але можлива у дітей, які користуються знімними ортодонтичними конструкціями. Типові симптоми – набряк, еритема слизової оболонки порожнини рота, заїди.

Мікотичні заїди (ангулярний кандидозний хейліт)
(Cheilitis candidosa angularis)

Досить частою формою хронічного атрофічного кандидозу є кандидозна заїда – ураження ангулярної частини губ.

Кандидозна заїда у дітей може супроводжувати будь-яку з перерахованих форм кандидозу слизової оболонки порожнини рота або виникає самостійно при аномаліях прикусу, може бути спровокована шкідливими звичками смоктати палець, облизувати або прикушувати кути рота, при зловживанні жувальними гумками.

Для ангулярного хейліту характерними симптомами є наявність болісних тріщин, вкритих нальотом, що легко знімається. Заїди утворюються в обох складках кутів рота, іноді набувають хронічного рецидивуючого перебігу. Хронічні мікотичні заїди можливі у дітей дошкільного і шкільного віку, які часто хворіють на нежить (мацерація кутів рота слиною), з декомпенсованим карієсом, поганою гігієною порожнини рота, на тлі зловживання вуглеводистою їжею та солодощами.

Загальний стан дитини майже не змінюється. Суттєві неприємності викликають достатньо глибокі тріщини на тлі мацерованої та гіперемійованої шкіри з кірками жовтувато-сірого кольору. При відкриванні рота тріщини заглиблюються, виникає кровотеча.

Кандидозний хейліт може мати перебіг як у вигляді ізольованого ураження кутів рота (заїди), так і з ураженням всієї червоної облямівки губ. При кандидозному хейліті червона облямівка гіперемована, інфільтрована, суха, з наявністю безлічі дрібних тріщин і жовтувато-сірих плівок, які переходять в лусочки. Характерні скарги на болісність, сухість, печію губ. Ураження локалізуються на червоній облямівці губ, зазвичай – нижньої. Спочатку з'являється мацерація і лущення, нерідко на тлі набряку і еритеми, на місці лущення утворюються плівки, що спочатку легко знімаються, у подальшому щільно спаяні лусочки з піднятими краями, після видалення яких

виявляються ерозії. Губи надалі вражаються радіальними тріщинами, борозенками і кірками.

Серед дорослих хворіють переважно люди похилого віку із зниженою висотою прикусу (нераціональне протезування, виражене патологічне стирання твердих тканин зубів, адентія). Глибока складка у кутах рота і постійна мацерація шкіри слиною створюють сприятливі умови для розвитку кандидозних заїд (Рис. 5).

Хворі скаржаться на печію та болючість в ділянці кутів рота. Характерними ознаками кандидозної заїди є мацерація шкіри. При огляді в кутах рота сірі прозорі лусочки, ніжні кірочки чи наліт, який легко відшаровується і під ним виявляються сухі ерозії та тріщини, поряд з ураженням кутів рота, процес може перейти на червону облямівку губ – розвивається кандидозний хейліт, який характеризується гіперемією, набряком, стоншенням та сухістю червоної кайми, деяким поглибленням дрібних поперечно розміщених борозенок та утворенням і злущуванням із поверхні губ лусочок різної величини сіруватого кольору. При розтягуванні червоної облямівки губ виникає болісність.

Ступінь тяжкості захворювання визначають на підставі частоти рецидивів хронічного кандидозу порожнини рота і можливої залученості в патологічний процес інших органів і систем.

Для легкої форми характерні незначні порушення харчування, відсутність ознак диспепсії та порушень у фізіологічно-відповідному наборі маси тіла, наявність локалізованих ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом на обмежених ділянках. Рідко відмічаються ознаки кандидо-алергії, наявність клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини, відсутність даних анамнезу про використання антибактеріальних препаратів, гормональних середників.

Для середньотяжкої форми характерні порушення харчування середньої тяжкості, ознаки диспепсії й порушень у фізіологічно-відповідному наборі маси

тіла, наявність ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом, чи бляшок на обмежених ділянках, загальна площа яких не перевищує 1/3 площі СОПР, рідко - ознаки кандидо-алергії, наявність клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини, наявність даних про використання антибактеріальних препаратів, гормональних середників.

При тяжкій формі виражені порушення харчування, пов'язані з інтоксикаційною анорексією, поява виражених ознак диспепсії (нетривалого проносу з наступним закрепом, зригування, блювання) і значущих порушень у фізіологічно-відповідному наборі маси тіла, наявність ерозивних поверхонь, укритих білим чи біло-сірим нальотом на ділянках, загальна площа яких перевищує 1/3 площі СОПР. При даній формі також можлива наявність ознак кандидо-алергії, клініко-лабораторних маркерів ураження інших органів і систем, обтяженість анамнезу пре-, анте-, інтра- й постнатальних періодів розвитку дитини, наявність даних анамнезу про використання антибактеріальних препаратів або про наявність важких загальносоматичних захворювань (ВІЛ-інфекція, автоімунні ураження, кандидо-ендокринний синдром).

УРАЖЕННЯ ЯЗИКА

Кандидозний хронічний атрофічний глосит – пінна форма (*Candidosis chronic atrophica glossitis*)

Хворі скаржаться на печію і наявність клейкого нальоту на язиці. Різного роду полоскання, що застосовуються пацієнтом самостійно, не призводять до видужання. Загальний статус не погіршений, але хворі, особливо жінки, пригнічені патологією.

Частіше за все на тлі «облисіння» – десквамації спинки язика та слабкої гіперемії – виявляється незначний білуватий пінистий наліт. У цих випадках відмічається набряк язика, про що свідчать відбитки зубів на бокових поверхнях язика.

Кандидозний глосит може проявлятися в ерозивній, інфільтративній, еритематозній, десквамативній, гіперпластичній формах. Основними симптомами *ерозивної форми* є гіперемована, набрякла слизова оболонка спинки язика, вкрита пухким нальотом сірувато-білого кольору, що легко знімається із утворенням ерозій.

При *інфільтративній формі* кандидозного глоситу язик гіперемійований, набряклий, його бічні поверхні вкриті налітом у вигляді тонких плівок, що важко знімається, сосочки язика атрофовані.

При *еритематозній формі* язик набряклий, яскраво гіперемійований, вкритий пінистим, в'язким нальотом, який легко знімається.

При *десквамативній формі* на спинці язика визначаються ділянки десквамації епітелію, оточені сірувато-білим або темно-жовтим нальотом, що важко знімається. Язик стає чутливим до будь-яких подразників.

При *гіпертрофічній формі* визначається різка гіпертрофія і пігментація ниткоподібних сосочків («чорний волохатий язик»).

Кандидозний «волохатий» глосит***(Candidosis vilosa glossitis)***

Хворі скаржаться на незвичайний вигляд язика, відчуття чужорідного тіла на спинці язика, печію та сухість.

При огляді язика на його спинці з обох боків від подовжньої складки виявляється ділянка, частіше трикутної форми, що вкрита гіпертрофованими, подовженими, пігментованими ниткоподібними сосочками (Рис. 6).

У подовжніх та поперечних складках виявляється світло-коричневий, злегка бахромчастий наліт, який при зшкрябуванні важко знімається. У зішкрябі, пофарбованому за Грамом, виявляються клітини дріжджового гриба, що брунькуються.

КАНДИДОЗНИЙ СТОМАТИТ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ІМУНОДЕФІЦИТІ

Кандидозний стоматит при цукровому діабеті носить рецидивуючий характер, інтенсивність і періоди загострень якого знаходяться у прямій залежності від інтенсивності основного захворювання. Під час загострення слизова оболонка губ, щік, язика, піднебіння стає сухою, стоншеною, яскраво-червоного кольору. На початкових етапах розвитку кандидомікозу на слизовій оболонці з'являються невеликі осередки білого кольору, які в подальшому збільшуються і досягають великих розмірів, утворюючи скупчення пухкого білого нальоту. При зішкрябуванні наліт можна видалити і тоді оголюється гіперемійована слизова оболонка, що легко кровоточить. Кандидомікотичний глосит характеризується застійною гіперемією, вогнищами атрофії ниткоподібних сосочків, які чергуються із щільним сірувато-білим нальотом на поверхні та цілком не видаляється при зішкрябуванні. Кандидозний хейліт характеризується стонщенням червоної облямівки губ, інтенсивною гіперемією зони Клейна. У кутах рота, як правило, відзначається інфільтрація та тріщини, які погано загоюються тривалий час.

Кандидозний стоматит в умовах імунодефіциту викликає діагностичні та терапевтичні труднощі та часто дає початок генералізованій інфекції. Кандидостоматит діагностується у третини дітей, що проходили курс лікування з приводу гострого лімфобластного лейкозу. Клінічний перебіг кандидостоматита у цих дітей відрізняється досить важким перебігом, рецидивуючим характером, потенційним ризиком дисемінації грибкової інфекції, перебігає частіше в середньо-важкій і важкій формах. Вогнища ураження мають вигляд щільної бляшки з горбистою, «мозаїчною» поверхнею, забарвленою в кремові або коричневі тони. Навколишня слизова оболонка помірно набрякла. Після видалення бляшки оголюється пухка ерозована слизова оболонка, яка протягом доби знову вкривається «свіжою» білісуватою бляшкою.

Серед грибкових інфекцій на фоні ВІЛ-інфекцій у дорослих

діагностується кандидоз слизової оболонки порожнини рота, стравоходу, трахеї, бронхів чи легень, криптококовий менінгіт або менінгоенцефаліт, дисеміновані мікози - гістоплазмоз, кокцидоїдоз, аспергильоз.

Фактори ризику розвитку мікозів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів:

- жінки, які отримують контрацептиви;
- новонароджені;
- хворі, які тривалий час або повторно отримують антибіотики;
- пацієнти, що систематично приймають стероїди;
- пацієнти з цукровим діабетом;
- хворі, що отримують хіміо- або радіотерапію.

Важливо пам'ятати при роботі з пацієнтами на щоденному клінічному прийомі, що кандидозні ураження СОПР є найважливішою ознакою розвитку маніфестної категорії В(II) ВІЛ-інфекції за класифікацією CDC (Центру по контролю над захворюваннями, США, 1993). За класифікацією ВООЗ, що найчастіше використовується в нашій країні, кандидозні ураження різної локалізації в тому числі і порожнини рота можуть мати місце в період гострого захворювання, в стадії розвитку СНІД-асоційованого комплексу та на стадії СНІДу. В період гострого захворювання кандидоз та інші вторинні інфекційні захворювання слабо виражені, короткочасні, легко піддаються стандартним схемам терапії. В стадії СНІД-асоційованого комплексу розвиток кандидозних уражень слизової оболонки порожнини рота є однією з основних ознак. СНІД – кінцева стадія клінічних проявів ВІЛ-інфекції. В цій стадії на перший план виступає картина опортуністичних інфекцій, інвазій і пухлин, виникнення яких пов'язано з дефіцитом клітинного імунітету. Будь-які патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, в тому числі і гриби різних родів, викликають тяжкий клінічний стан. Інфекції можуть рецидивувати, замінювати одна одну і протікати разом.

У своїй класифікації ВІЛ-інфекції В.І. Покровський (2001) вказує на наявність 5 стадій цього захворювання: інкубаційну, ранньої ВІЛ-інфекції, субклінічну, вторинних захворювань та термінальну. У стадії вторинних

захворювань рецидивуючі ураження слизової оболонки порожнини рота, в тому числі і грибової етіології, можуть персистувати до смерті хворого.

Кандидозні ураженні різної локалізації, криптококоз та гістоплазмоз належать до групи А СНІД-індикаторних захворювань переліку Європейського визначення випадків СНІДу для реєстрації та епідагляду.

У класифікації захворювань порожнини рота, що визначаються у ВІЛ-інфікованих в першій групі уражень, що часто пов'язані з ВІЛ-інфекцією першим підпунктом значиться кандидоз – еритематозний, псевдомембранозний, гіперпластичний.

Кандидоз належить до числа найбільш розповсюджених опортуністичних інфекцій. У ВІЛ-інфікованих першою ознакою активації ВІЛ-інфекції та переходу її зі стадії носійства в маніфестну є кандидоз порожнини рота. З іншого боку, в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту, грибові інфекції викликані *Candida spp.* та *Cryptococcus spp.* зустрічаються значно частіше, ніж у неінфікованих. Найчастішим збудником (до 80 %) є *Candida Albicans*. Кандидоз ротової порожнини у цієї категорії хворих реєструється значно частіше: від 21,9 % до 90 %. Ризик розвитку грибкового ураження різко зростає при $CD4 < 200$ /мкл. Тож у хворих СНІДом, що перебувають на III та IV стадіях захворювання, кандидоз ротової порожнини, а також системні грибові захворювання, реєстрували частіше. За даними дослідників, вони виявлені у 89 % випадків.

Доведено, що поєднання волосатої лейкоплакії та кандидозу СОПР є патогномонічним симптомом переходу ВІЛ-інфекції в стадію СНІДу.

Пригнічення функції Т-лімфоцитів, властиве ВІЛ-інфекції – основний фон розвитку всіх форм кандидозу. Реалізація патогенних властивостей грибків визначається факторами агресії, до яких відносяться адгезія грибкової клітини до біосубстрату, сукупність літичних ферментів, які забезпечують інвазію елементів збудника в живі тканини.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів діагнозом, що найчастіше виявляється, є орофарингеальний кандидоз різних форм із відповідною клінічною каритиною.

Поширеність ураження грибами роду *Candida* коливається від 11 % до 95 % в залежності від структури дослідження і групи хворих, що вивчається. У вітчизняних публікаціях частота виявлення цієї нозології на фоні ВІЛ-інфекції становить близько 52 %. Оприлюднені результати вітчизняних досліджень щодо розповсюдженості кандидозу СОПР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на різних стадіях основного захворювання, в залежності від прийому препаратів високоактивної антиретровірусної терапії (ВА АРВТ). Кандидоз виявляється у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на будь-якій стадії захворювання, у пацієнтів, що отримують та не отримують препарати ВА АРВТ. Пацієнти, яким діагностовано I стадію ВІЛ-інфекції і які не отримують препаратів ВА АРВТ (наказ МОЗ України № 580 від 12.12.2003р.) страждають на орофарингеальний кандидоз у 62,5 % випадків. У пацієнтів з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції, що приймають препарати ВА АРВТ розповсюдженість кандидозу СОПР становила 43 % випадків. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів на III та IV стадіях основного захворювання, що відмовилися від проведення ВА АРВТ, ураження слизової оболонки порожнини рота грибами роду *Candida* зустрічалось у 66 % випадків. Чітко простежується той факт, що ВІЛ-інфіковані пацієнти, що отримують препарати ВА АРВТ менше страждають на орофарингеальний кандидоз. Тоді як дані про взаємозв'язок стадії основного захворювання з частотою виявлення грибкових уражень СОПР різняться. Одні дослідники вказують на те, що не спостерігається суттєвого збільшення кількості випадків кандидозного ураження СОПР у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в залежності від стадії основного захворювання. Інші вчені підкреслюють, що зі зниженням рівня експресії кластерів диференціації CD4 на плазмолеммі лімфоцитів та зі зростанням вірусного навантаження частота, вираженість та розповсюдженість оральних мітотичних змін у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає. Існують дані про значну кореляцію між розвитком кандидозу СОПР та швидкістю зниження кількості Т-лімфоцитів CD4.

У деяких роботах вчені вказують на поширеність кандидозу слизової оболонки порожнини рота у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 66% випадків, при

цьому переважно діагностувалися псевдомембранозна та атрофічна форма, а також їх поєднання.

Гендерних відмінностей щодо розповсюдженості кандидозу СОПР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлено не було.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від клінічної стадії захворювання та рівня експресії кластерів диференціювання CD-4 на плазмолеммі лімфоцитів найчастішим збудником кандидозу є дріжджеподібні гриби роду *Candida albicans*, що спричинюють розвиток патологічного ураження приблизно у 75-80% випадків. Цей вид гриба роду *Candida* так само часто є збудником патологічних змін на слизовій оболонці порожнини рота і у неінфікованих ВІЛ осіб. При цьому показник зустрічаємості *Candida albicans* не має гендерної різниці. *Candida tropicalis* викликає розвиток кандидозу СОПР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у близько 11-13 % випадків. *Candida crusei* та *Candida pseudotropicalis* спричинюють виникнення захворювання у 5-7 % та 3-5 % випадків відповідно. При цьому *Candida crusei* та *Candida pseudotropicalis* зустрічаються майже виключно тільки у жінок. А *Candida pseudotropicalis* має тенденцію до більш частого виявлення у неінфікованих ВІЛ пацієнтів. Важливо підкреслити, що видовий склад грибів роду *Candida* у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих ВІЛ пацієнтів не має суттєвої різниці.

Не визначається залежності у видовому складі грибів від стадії ВІЛ-інфекції. У всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів висівається з порожнини рота *Candida species*.

Звертає на себе увагу поєднання патології тканин пародонту з кандидозом. У ВІЛ-інфікованих на I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції з I ступенем важкості пародонтиту, кандидоз діагностується у 45 % обстежених. Серед ВІЛ-інфікованих, що знаходяться на більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції та отримують ВА АРВТ, незважаючи на більш тяжкий перебіг пародонтиту, клінічні прояви кандидозу зустрічаються у меншому відсотку випадків (близько 36%). ВІЛ-інфіковані, що мають III та IV стадії основного захворювання та відмовилися від прийому препаратів ВА АРВТ, ураження грибами роду *Candida*

найчастіше діагностується при I-II ступенях генералізованого пародонтиту. Тож найменша кількість одночасного проявлення патології тканин пародонту та кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота визначається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, щ отримують препарати ВА АРВТ.

Досить часто у ВІЛ-інфікованих пацієнтів має місце мікст-інфекція в порожнині рота – кандидозні ураження та герпес-вірусна інфекція.

У ВІЛ-інфікованих хворих можуть бути різноманітні клінічні форми кандидоза слизової оболонки порожнини рота, що відрізняються вираженою клінічною симптоматикою, специфічністю і обсягом уражених ділянок слизової. Нерідко при ВІЛ-інфекції діагностуються псевдомембранозна форма кандидоза, ерозивна, еритематозна, гіперпластична, що відрізняються клінічною симптоматикою і домінуючим типом запалення. За даним літератури, у 88-98 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів діагностують гіперпластичну форму кандидоза, часто її складно віддиференціювати від волосатої лейкоплакії.

За іншими даними, на фоні ВІЛ-інфекції кандидоз СОПР протікає в двох основних формах – псевдомембранозній та еритематозній. Більш того, різні форми кандидоза порожнини рота можуть мати місце одночасно у одного хворого.

Еритематозний (атрофічний) кандидоз СОПР на фоні ВІЛ-інфекції проявляється як ділянки червоного кольору, зазвичай на піднебінні та спинці язика, атрофія ниткоподібних сосочків язика. Рідше спостерігається ураження ясеневого краю. Можуть з'являтися білі плями та бляшки, але зазвичай вони непомітні і швидко зникають.

Характерні десквамація, відшарування та лущення верхнього шару епітелію, тріщини, ерозії, крапковий наліт жовтого кольору у вигляді «манної крупи».

При псевдомембранозному кандидозі СОПР у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на незмінній або гіперемійованій слизовій оболонці наявні окремі (діаметром до 3 мм) чи розлиті неправильної форми бляшкоподібні утвори, дещо підняті

над рівнем оточуючої їх слизової оболонки. Вони мають білий, жовтуватий чи сіруватий колір і подібні до вогнищ гіперкератозу. Ці утворення доволі легко знімаються і під ними виявляють еритему чи навіть ерозію слизової оболонки. Частіше за все уражується м'яке піднебіння, слизова оболонка щік, бічні поверхні язика і кути рота.

У тяжких випадках псевдомембранозного кандидозу ураження розповсюджується по всій поверхні слизової оболонки порожнини рота у вигляді значних сирних мас дріжджеподібних грибів («бавовняний рот»).

При хронічному гіперпластичному кандидозі СОПР на фоні ВІЛ-інфекції хворі скаржаться на відчуття печіння в ділянках дещо потовщеної та шорсткої слизової оболонки, болочість при ангулярному хейліті. Спостерігаються дифузні білі кератотичні бляшки на слизовій оболонці піднебіння та щік. Вони не відділяються від слизової оболонки. Також спостерігаються ангулярні хейліти. Ця форма кандидозного ураження вважається пізньою стадією розвитку.

ВІЛ-інфіковані пацієнти нерідко страждають на кандидозні ураження органів дихальної та шлунково-кишкової системи. Існують дані, що у пацієнтів зі статусом ВІЛ кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів та легень зустрічається у 23 % випадків.

Для кандидозу стравоходу притаманний частіше за все безсимптомний перебіг. Але у таких пацієнтів може виникати біль при ковтанні твердої, а при прогресуванні процесу і м'якої їжі. Інколи є скарги на болі, подібні до кардіалгій чи стенокардії. Перебіг тривалий, без лікування може ускладнитися стриктурою стравоходу.

Існують дані, що кандидозний езофагіт при ретельному дослідженні виявляється у 70 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а у 11 % з них є першим симптомом цього захворювання.

Для діагностики кандидозного ураження стравоходу використовується метод контрастної рентгенографії: виявляється порушення перистальтики, спазм та набряк слизової оболонки стравоходу, поодинокі або численні виразки

стравоходу. При ендоскопічному дослідженні виявляють дефекти слизової облонки або плоскі бляшки білого кольору.

Кандидоз трахеї у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути ізольованим або супроводжувати кандидоз гортані. Таким пацієнтам притаманний приступоподібний малопродуктивний кашель. При трахеоскопії у пацієнтів з кандидозом трахеї в типових випадках видно білий наліт на гіперерованій слизовій оболонці. Проте слід пам'ятати, про досить частий нетиповий перебіг цієї нозологічної одиниці.

Кандидоз бронхів та легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зазвичай виникає на фоні хронічного бронхіту. Клініко-рентгенологічні дані є мало інформативними, а застосування антибіотиків призводить до погіршення стану. Діагноз ґрунтується на ендоскопічних та лабораторних даних. Білий наліт на тлі гіперерованої слизової оболонки виявляється в ході ендоскопічного дослідження. Лабораторно визначається наявність у біосубстраті клітин, що брунькуються, псевдоміцелію або колонієутворюючих одиниць > 1000 в 1 мл харкотиння. Глибина ураження органу оцінюється з урахуванням даних бронхоскопії та гістологічного дослідження.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів можливий розвиток як поверхневих форм кандидозного ураження, що характеризується локалізацією патологічного процесу на шкірі та слизових оболонках, так і інвазивних (системних) форм кандидозу. Для останніх характерною є кандидемія, дисемінований кандидоз внутрішніх органів та систем. Летальність ВІЛ-інфікованих пацієнтів від фунгемії, викликаній грибками роду *Candida*, становить близько 40%. Ось чому важливим є вчасно виявити розвиток інвазивних форм кандидозу, особливо у пацієнтів зі статусом ВІЛ.

Клінічні та лабораторні ознаки інвазивного кандидозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів:

- стійка гарячка чи її рецидиви на тлі терапії антибіотиками широкого спектру дії при виключенні всіх інших можливих причин її виникнення;

- резистентність мікроорганізмів до емпіричної терапії та погіршення стану хворого на її фоні;
- клінічні ознаки кандидозного ураження дихальної системи – сухий кашель, відсутність хрипів при аускультації;
- ознаки кандидозного офтальміту – жовтувато-білі плями на очному дні;
- наявність дисемінованих шкірних вогнищ – окремі рожево-червоні папули 0,3-0,6 см в діаметрі, в яких при гістологічному и культуральному дослідженні виявлені гриби роду *Candida*;
- виділення грибів роду *Candida* у 2 та більше посівах, які взяті зі слизових оболонок, що не розташовані поруч;
- виділення культури *Candida* з крові та в інших біологічних субстратах пацієнта (кров, сеча, кал, харкотиння, аспірат з трахеї, мазок з поверхні глотки, виділення з дренажних отворів чи ран);
- при підозрі на системний кандидоз посів крові робиться двічі з інтервалом у 2 дні.

Дисемінований або системний кандидоз може мати гострий та хронічний перебіг.

Хронічний дисемінований кандидоз може бути безсимптомним при вираженій імуносупресії, що характерно для пацієнтів зі статусом ВІЛ, особливо на пізніх стадіях основного захворювання. Виділення грибів роду *Candida* хоч б в одному посіві крові є показанням для антимікотичної терапії.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів фіксуються випадки інфікування грибами, що зустрічаються досить рідко або навіть є нетиповими для наших регіонів. Це обумовлено наявністю ВІЛ-інфекції, як основного захворювання та його вплив на роботу імунної системи організму.

Криптококоз – інфекційне захворювання, збудником якого є дріжджеподібний грибок роду *Cryptococcus*. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів виділяється здебільшого *C. Neoformans var neoformans*. Вхідними воротами інфекції частіше всього є верхні дихальні шляхи. Криптококи, що проникли в легені, утворюють первинні вогнища інфекції, потім збудники розповсюджуються

гематогенним шляхом. Клінічна картина криптококозу залежить від локалізації вогнища і від стану імунної системи. Частіше інфекція має генералізований характер. Збудник майже завжди уражає легені та шкіру, дуже часто – головний мозок (до 90% випадків криптококозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо на пізніх стадіях основного захворювання – це криптококовий менінгіт), рідше – інші органи та системи (кістковий мозок, лімфатичні вузли, печінку, нирки, надниркові залози, суглоби, міокард, перикард, селезінку).

При криптококовому менінгіті у 80% хворих провідними симптомами є головний біль і гарячка; у 50% випадків – нудота і блювання. Приблизно у 30% хворих спостерігаються менінгеальні симптоми, світлобоязнь, набряк зорового нерва, параліч VI пари черепних нервів.

Симптоматика криптококозу легень характеризується лихоманкою, болем в грудній клітині, кашлем з незначним виділенням харкотиння. Інколи спостерігаються випадки тяжкого перебігу з вираженими симптомами легеневої недостатності. Рентгенологічно виявляються дифузні або вогнищеві інфільтрати в легенях, у деяких випадках – ексудативний плеврит.

Важливо пам'ятати, що підґрунтям для постановки діагнозу криптококозу залишається лабораторна діагностика. Проводиться виявлення збудника у крові, спинномозковій рідині, сечі, а також виявлення антитіл та антигену криптококу з використанням ІФА, реакції непрямою імунофлюорисценції, реакції латекс-аглютинації. При менінгеальному ураженні у 95% випадків виявляється криптококовий антиген у спинномозковій рідині.

ЕНДЕМІЧНІ МІКОЗИ: ГІСТОПЛАЗМОЗ, КОКЦИДІОЇДОЗ, ПЕНІЦИЛІОЗ

З огляду на зростаючий ритм сучасного життя та високу швидкість міграційних процесів в соціумі для збереження високого рівня лікарської компетенції, особливо при роботі з ВІЛ-інфікованими пацієнтами, слід володіти інформацією стосовно ендемічних мікозів. Це гістоплазмоз, кокцидіоїдоз, пеніциліоз.

Збудником гістоплазмозу є диморфний грибок *Histoplasma capsulatum*, що є ендемічним для країн Північної Америки та Карибського басейну. Міцелій грибка виявляється у ґрунті, особливо в зоні гніздування птахів.

Збудником кокцидіоїдозу (кокцидіомікозу) є диморфний грибок *Coccidioides immitis*, що є ендемічним для засушливих районів Центральної та Південної Америки, передається з пилом.

Пеніциліоз викликається диморфним грибом *Penicillium marneffeii*, що є ендемічним для Південно-Східної Азії.

Вказані грибки викликають дисеміновані інфекції у значної кількості ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД (20-30%) в ендемічних районах та спорадичні (завезені) випадки в інших регіонах (до яких відноситься Україна). При цьому вказані грибки варто розглядати потенційною причиною лихоманки при наявності епідеміологічних даних про відвідування вказаних регіонів.

Вказані вище збудники часто локалізуються в латентних вогнищах інфекції в легенях і активуються при імунологічній недостатності на фоні ВІЛ-інфекції.

Найчастішим проявом ендемічної грибкової інфекції є гарячка і втрата ваги, які виявляються приблизно у 75 % пацієнтів. У більшості пацієнтів з кокцидіоїдозом розвивається пневмонія, що проявляється гарячкою, втратою ваги, нічними потами, кашлем і задишкою. Респіраторні прояви виявляються у 50 % пацієнтів з іншими ендемічними мікозами. Часто зустрічаються локальна або генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, ураження шкіри

(висип у вигляді плям, вузлів, пустул, виразок) та виразки ротової порожнини. Висипи зачасту виявляються на обличчі і можуть нагадувати контагіозний моллюск. Ураження шкіри найчастіше (75 %) зустрічаються при пеніциліозі. При гістоплазмозі нерідко виявляються виразки шлунково-кишкового тракту, які ускладнюються кровотечею. Також при гістоплазмозі інколи зустрічається висип, що нагадує краплеподібний псоріаз (папулосквамозний висип). Менінгіт найчастіше (до 10 %) зустрічається при кокцидіодозі, клінічна картина не відрізняється від менінгітів іншої етіології. У 5-10 % пацієнтів з ендемічними мікозами виникає гострий септичний шок, що проявляється гіпотензією та вираженим синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання і є поганою прогностичною ознакою (Табл. 5).

Таблиця 5

Клінічні прояви ендемічних мікозів

	Гістоплазмоз	Кокцидіодоз	Пеніциліоз
Гарячка, %	95	95	99
Схуднення, %	90	60	75
Анемія, %	70	50	75
Пневмонія, %	50	90	50
Лімфаденопатія, %	20	10	40-50
Ураження шкіри, %	5-10	5	70
Гепатоспленомегалія, %	25	10-20	50
Менінгіт, %	Менше 1	10%	Дуже рідко

При системних ендемічних мікозах ураження слизової оболонки порожнини рота зачасту проявляється як виразки, бляшки чи вузли.

При встановленні діагнозу системного мікозу використовуються дані про перебування хворого в ендемічному районі, про недавню подорож за кордон чи про наявність імунодефіцитного стану. До засобів лабораторної діагностики

відносять мазки, біопсію (окраска за допомогою ШИК-рекції, за Гоморі-Грокотту, за Гімза), посіви з біологічного матеріалу. Остаточний діагноз одного з мікозів встановлюється при виділенні культури грибів з крові або інших біологічних рідин, а також за допомогою гістологічного дослідження кісткового мозку, лаважної рідини бронхів, біопсійного матеріалу з легень або виразок шкіри. Проводять також загально медичне дослідження, рентгенологічне дослідження грудної клітини, серологічне дослідження.

ДІАГНОСТИКА КАНДИДОЗУ

Верифікація діагнозу здійснюється на підставі аналізу даних епідеміологічного анамнезу, анамнезу розвитку захворювання, результатів клінічного й лабораторного обстеження.

Дані епідеміологічного анамнезу: контактування з пацієнтами з ознаками рецидиву чи хронічного носійства кандидо-інфекції (наявність у матері перед пологами кандидозного вульвовагініту з наступним виникненням гострої форми кандидозу; порушення правил гігієни догляду за дитиною (“обсмоктування” сосок особами, які доглядають за дитиною, перед введенням у рот дитині; недостатня стерилізація пляшечок, сосок і пустишок, які використовуються для годування дитини); можливі скарги на рецидиви кандидо-інфекції, диспепсії, періоди відставання в наборі маси тіла, прийом антибактеріальних препаратів, ендокринні розлади, перенесені важкі форми інфекційних уражень, ВІЛ-інфекція).

Дані анамнезу розвитку захворювання та клінічного обстеження: наявність характерної для хронічного кандидозу порожнини рота динаміки та клінічних проявів захворювання – наявність в анамнезі даних про перенесену пліснявку, скарги на періодичну сухість у роті, поява катарально-ерозивних явищ СОПР, червоної облямівки, заїдів; антибіотикотерапія, у першу чергу багаторазова; поява клінічних маркерів чи лабораторно підтверджених даних про формування ендокринопатій.

Лабораторна діагностика

Основними етапами мікологічної лабораторної діагностики є:

- забір матеріалу, його зберігання та транспортування до лабораторії;
- мікроскопія патологічного або біопсійного матеріалу;
- виділення збудника з його подальшою ідентифікацією.

Для успішної лабораторної діагностики кандидозу необхідно забезпечити правильний забір матеріалу від хворого. Матеріалом для лабораторних досліджень з метою виявлення грибів роду *Candida* є білуваті плівки і

крихтоподібний наліт на слизовій. Для мікробіологічного дослідження патологічний матеріал забирають з ділянки ураження шпателем при інтенсивному зіскрібанні з слизової оболонки. При цьому необхідно уникати її травмування.

Для культуральної діагностики мазки зі слизових оболонок виконують стерильними (бажано вологими) тампонами, доставка яких до лабораторії має бути якнайшвидшою. Біопсійний матеріал перевозиться у фізіологічному розчині або поживному середовищі.

Забір матеріалу проводять натщесерце до чищення зубів та ополіскування порожнини рота, або через 4-5 годин після вживання їжі чи споліскування. Матеріал розміщують на знежиреному предметному склі і досліджують у нативному чи пофарбованому вигляді (метод Грама, Романовського-Гімза, Циля-Нельсона).

Патологічний матеріал слід покрити 10% розчином їдкого калію (хімічна формула КОН), сумішшю спирту і гліцерину та води (2:2:4) чи розчином Люголю (кристалічний йод 1 г, йодид калію 2 г, води 150 мл).

Для прискорення та підвищення якості діагностики до матеріалу для мікологічного дослідження бажано додавати інформацію про пацієнта (важливими можуть бути дані щодо супутніх захворювань, перебування пацієнта за кордоном, його професії, контактів з тваринами, а також щодо наявності у хворого ВІЛ-інфекції).

За необхідності транспортування матеріалу до лабораторії, його поміщають у стерильні пробірки, контейнери, між предметними скельцями та ін. У направленні зазначають паспортні дані хворого, локалізацію ураження, дату взяття матеріалу, діагноз. Незважаючи на те, що багато збудників мікозів стійкі в зовнішньому середовищі, матеріал рекомендується тримати у вологій атмосфері за наявності кисню і доставляти до лабораторії протягом 2 год, особливо в разі контамінації матеріалу бактеріями.

При мікроскопічному дослідженні матеріалу гриби *Candida* виявляються у вигляді дріжжеподібних клітин та псевдоміцелію (Рис.7). Виявлення псевдоміцелію чи ланцюжків із округлих чи подовжених клітин, які

брунькуються (Рис. 8), вважається достатнім для постановки діагнозу кандидоз. Збільшення кількості дріжджеподібних грибів при повторних дослідженнях патологічного матеріалу, посилення їх розмноження та вегетації, перевага псевдоміцелію є показником активності грибів в процесі хвороби.

При малому збільшенні (1:100) виявляють скупчення дріжджеподібних грибів і псевдоміцелію. При збільшенні 1:500 можливо побачити окремі клітини дріжджеподібних грибів, їх форму та розташування. Чітко виявляються ланцюжки із видовжених клітин, що брунькуються. В порожнині рота умовно-патогенні гриби роду *Candida* є у невеликій кількості у вигляді круглих (молодих) або видовжених (зрілих) клітин. Діаметр клітини коливається від 2 до 5 мкм, діаметр клітини, що брунькується може досягнути 12-15 мкм. Розмножуються дріжджеподібні клітини шляхом брунькування.

Для встановлення остаточного діагнозу кандидозу трактують дані цитологічного дослідження нальоту. При захворюванні в препараті-зішкрябі, крім злущених клітин епітелію, лейкоцитів, залишків їжі і різних асоціацій мікроорганізмів виявляється велике скупчення дріжджеподібних клітин (більше 10). та тонких ниток псевдоміцелію, які в'ються.

При **гострому кандидозі** зустрічається значна кількість клітин гриба, що перебувають на стадії поділу, при хронічному – переважають нитки псевдоміцелію.

Розрізняють 4 форми (стадії) зрілості псевдоміцелію *Candida Albicans*.

Молодий псевдоміцелій ніжний, добре фарбується, в полі зору не більше 3 бластоспор. Псевдоміцелій – видовженні тонкі клітини, котрі щільно прилягають одна до одної, але не мають загальної оболонки. Справжніх ниток міцелію у грибів роду *Candida* не відмічається. Наявність в препаратах тільки молодого псевдоміцелію також свідчить про гостроту процесу.

Зрілий псевдоміцелій представлений 4 бластоспорами і більше, він може бути довгим, виходити за межі поля зору (гігантська форма), розташовуватися групами; можливе виявлення бластоспор, що занурилися в епітеліальні клітини. Зрілий псевдоміцелій характерний для **хронічних форм** захворювань,

особливо якщо є одночасне ураження шлунково-кишкового тракту.

Старий псевдоміцелій погано забарвлюється, він більш товстий, може мати різну довжину, але частіше короткий, утворюється в результаті розпаду довгих ниток. Виділяється в **період ремісії**.

При **сапрофітизмі** дріжджів у препаратах нерегулярно будуть знаходитися одиночні дріжджеві клітини, що зазвичай не діляться. За наявності патології виявлення дріжджевих клітин чи міцелію (чи того та іншого разом) будуть постійними у кожному препараті.

Існують і інші морфологічні структури гриба: вертицили (мутовки), що утворюються в результаті брунькування дріжджеподібних грибів в місцях з'єднання клітин, що складають псевдоміцелій. Далі при збільшенні числа бластоспор вертицили перетворюються в гломерули, тобто кулеподібні конгломерати бластоспор (Схема 1).

Поряд з мікроскопією з метою якісної діагностики грибів роду *Candida* використовується культуральна діагностика, тобто ідентифікація культур, а саме, виявлення видів грибів роду *Candida*, які мають найбільшу роль у патологічному процесі.

Просто отримати ріст грибів кандиди недостатньо. Ці гриби є на слизовій більшості людей. Культуральне дослідження тільки тоді буде результативним, коли із зішкряба виростає певна кількість колоній грибів (10000 КУО/мл).

Тому важливим моментом в лабораторній діагностиці кандидозу є кількісне визначення ступеню обсіювання тканини. Матеріал беруть для цього дослідження ватним стерильним тампоном, повертаючи його на 180° по поверхні слизової оболонки. Потім проводять посів на чашку Петрі (температура 37° протягом 48 годин) та підрахунок колоній, що вирости (кількість клітин *Candida* у змиві з одного тампона у 1 мл рідини). У здорових осіб колонії знаходяться у межах від 149 до 982 (середнє значення 454). Кількість колоній вище вказаного числа є ознакою хвороби.

Для підтвердження діагнозу використовують посів на середовищі Сабуро, культура гриба *C. Albicans* росте швидко – протягом 3 днів. Колонія білого

кольору має округлі обриси і чіткі межі, випуклу форму, блискучу та гладку поверхню. Ідентифікацію отриманих культур дріжджеподібного гриба проводять на основі морфологічних ознак бактеріальних клітин та зовнішнього вигляду колоній, які вирости. Для отримання культур використовують тверді та рідкі живильні середовища з вуглеводами – Сабуро, рідке пивне сусло (Схема 2).

Проросткова проба – це тест на утворення проросткових трубок, є основним методом ідентифікації дріжджових грибів. Колонію дріжджового гриба після інкубації вносять на предметне скло та досліджують: якщо виявляється утворення зародишевих трубок без звуження в основі трубки, то збудник ідентифікується як *C. Albicans*.

Для експрес-діагностики кандидозу проводять інкубацію грибів з епітельальними клітинами у співвідношенні 1:100 протягом 1,5-2 годин у термостаті. При адгезії 16 і більше клітин гриба на одній епітеліальній клітині діагностують кандидоз.

Біохімічна ідентифікація дріжджових грибів основана на властивостях грибів роду *Candida* до асимляції та ферментації вуглеводів. Натепер широко використовуються автоматизовані системи ідентифікації збудників за допомогою спеціальних комерційних наборів (система AP I 20C), які тестують асиміляцію вуглеводів. В наборі використовується планшетка з 25 субстратами, куди вноситься рідке середовище, що містить мікроорганізми, які досліджуємо. Про асиміляцію субстрату судять за помутнінням середовища.

Латекс - аглютинація є більш точним методом визначення кандидозних антигенів. У набір тесту латекс-аглютинації *Bschro – Latex Albicans* входить реагент, що містить частки латекса, які покриті моноклональними антитілами до компонентів клітинної стінки *C. Albicans*. Позитивним результатом вважається аглютинація червоних часток на зеленому фоні. Алергічні проби – внутрішньошкірна з полісахаридним антигеном (позитивна), або з антигеном дріжджеподібного гриба – високомолекулярні глікостероїди клітинної стінки гриба роду *Candida*.

У деяких випадках проводять серологічні дослідження:

- реакція аглютинації (діагностичний титр при кандидозах – розведення сировотки більше ніж 1 : 100);
- реакція зв'язування комплементу (полісахаридний антиген).

Імунологічна діагностика мікозів ґрунтується на виявленні антигенів збудника в крові та інших біологічних рідинах, які в нормі є стерильними. Серологічна діагностика дозволяє виявити в крові антитіла до компонентів клітини збудника. На жаль, серійні набори антитіл та антигенних діагностикумів розроблені тільки для декількох найбільш розповсюджених збудників мікозів (кандид, криптококів, аспергіл та диморфних грибів). Імунодіагностичним методам властиві певні недоліки, зокрема, недостатня чутливість та специфічність, перехресні реакції тощо.

Одним із лабораторних методів діагностики кандидозу є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). ПЛР – це метод прямого визначення збудника з діагностичною чутливістю 90% та специфічністю 98%. Важливим аспектом є можливість видового диференціювання грибів роду *Candida*, тобто виявлення non-albicans видів, що має значення для визначення тактики лікування. Тому ПЛР-тест-системи, що виявляють тільки *C. Albicans*, мають високу специфічність, але низьку чутливість, тому що пропускають non-albicans види. У той же час ПЛР-тест-системи для виявлення *Candida spp.* мають високу чутливість, але низьку специфічність, тому що виявляють види, які не мають діагностичного значення, що може призвести до отримання хибнопозитивних результатів. З огляду на це, виникає потреба у виявленні та диференціюванні діагностично значущих видів *Candida*. Використовується тільки в діагностиці глибоких форм кандидозу у зв'язку з поширеним носійством *Candida*.

Молекулярна діагностика дозволяє визначити наявність у крові та інших середовищах організму фрагментів клітин збудника або продуктів його метаболізму без використання антитіл (газо-рідинна хроматографія та полімеразна ланцюгова реакція). На жаль, в Україні на теперішній час зазначені методи діагностики мікозів використовуються досить рідко через високу

вартість приладів та реактивів для їх виконання. Частіше імуно- та молекулярна діагностика застосовується при підозрі на глибокі інвазивні мікози.

Для підвищення ефективності антимікотичного лікування проводять визначення чутливості виділених від хворого грибів до протигрибкових препаратів. Основною проблемою у визначенні чутливості до антимікотиків є відсутність єдиних стандартів критеріїв чутливості та резистентності до кожного препарату. У залежності від умов і проведення тесту (рН середовища, температури, тривалості спостереження та ін.) дані різних лабораторій можуть дуже значно різнитися. На теперішній час міжнародним стандартом тестування чутливості визнано документ M27-P (а саме його версію M27-A) з застосуванням техніки розведень препаратів в бульйоні з середовищем RPMI. За певних причин як в Україні, так і в багатьох інших країнах Східної Європи зараз застосовуються більш прості методи з використанням стандартних паперових дисків.

Ідентифікація грибів роду виду *Candida* є принципово важливою, враховуючи те, що такі штами *Candida*, як *C. Krusei* та *C. Glabrata* нечутливі до дії флуконазолу, що традиційно емпірично призначається для лікування кандидозів.

При перехресній патології на роль дріжджеподібних грибів у розвитку захворювання вказують наступні дані мікроскопічного і культурального дослідження:

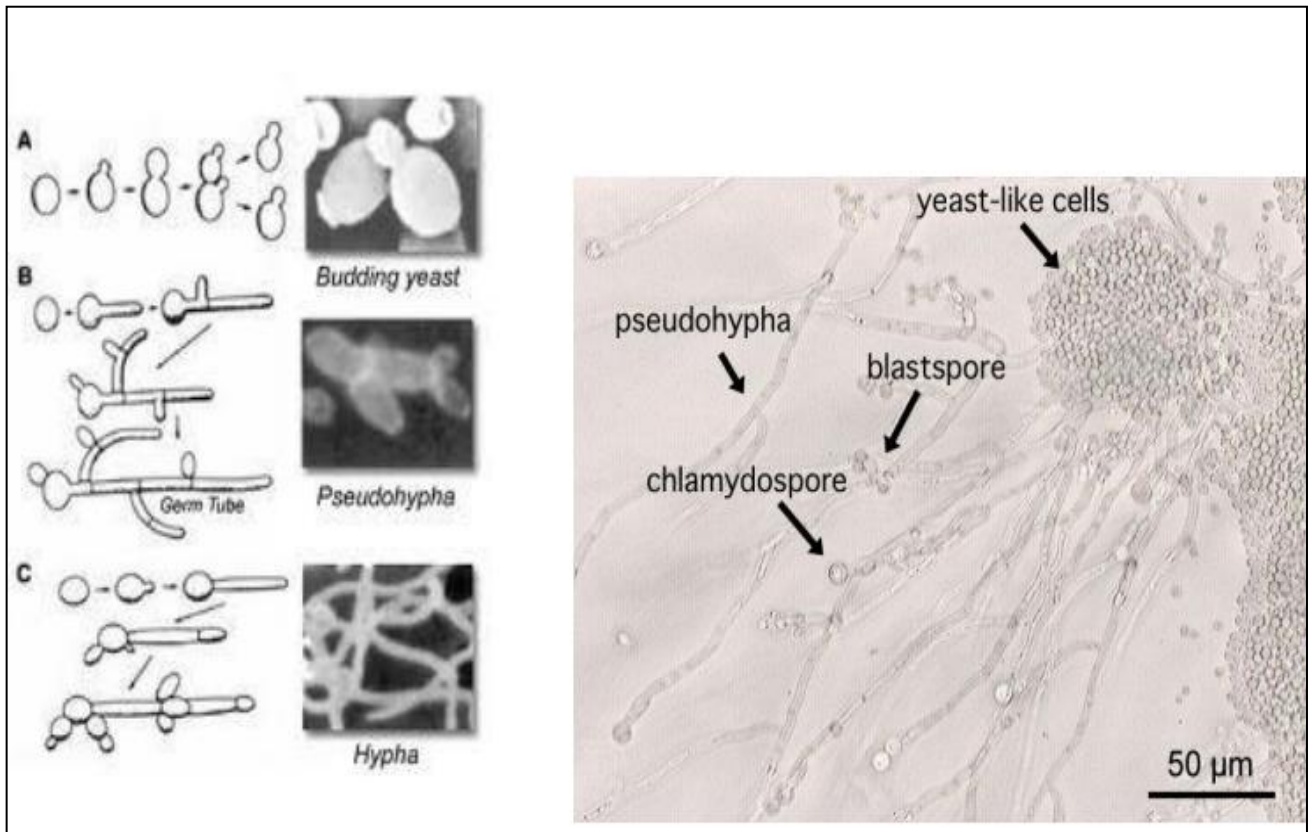
- виявлення збудника з місць, де ці гриби в нормі не містяться (кров, спинномозкова рідина, жовч);
- виявлення при мікроскопії у матеріалі, що вивчається, нитчастої форми гриба, перевага її над клітинною, є показником паразитарної активності збудника;
- одержання культури *Candida* – найбільш частого збудника кандидозів;
- активний ріст великої кількості колоній грибів роду *Candida*, збільшення їх кількості при повторних посівах.

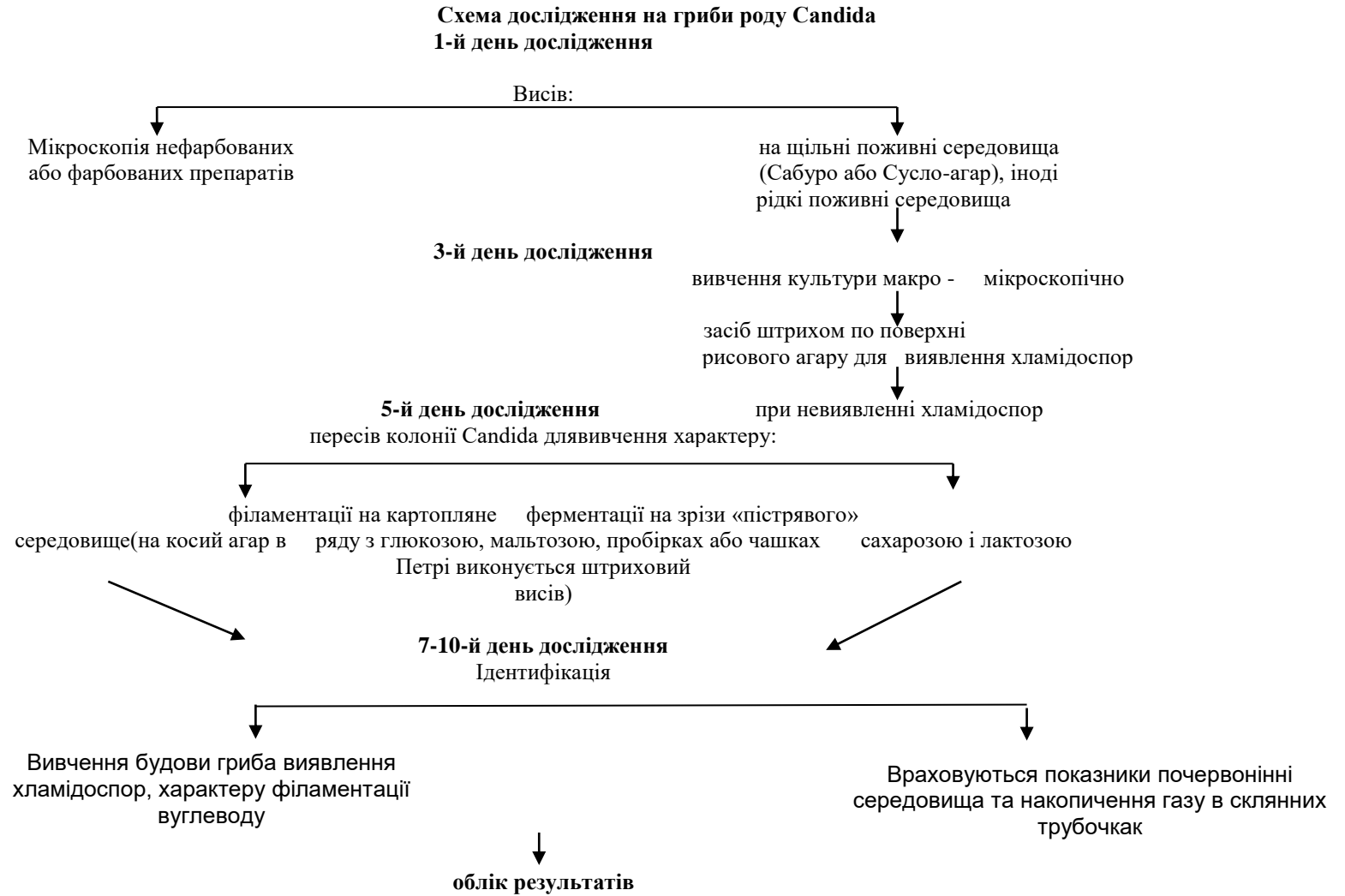
Сьогодні альтернативу цим методам може скласти ферментативний метод

визначення дисбіозу порожнини рота, запропонований професором А.П. Левицьким та співавт. у 2006 році. Його методика заснована на визначенні співвідношення відносної активності уреазы та лізоциму ротової рідини. В нормі у здорових осіб цей коефіцієнт СД повинен дорівнювати 1,0. При порушенні мікробіоценозу порожнини рота у хворих цей показник зростає паралельно збільшенню СД. А саме: показник від 1,5 до 3,0 відповідає субклінічній компенсованій формі дисбіозу порожнини рота, від 3,0 до 8,0 – клінічній субкомпенсованій формі та від 8,0 до 20,0 – клінічній декомпенсованій формі СД порожнини рота.

МОРФОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ ГРИБА

Схема 1





ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Кандидоз диференціюють від деяких форм кератозів (лейкоплакія; червоний плесканий лишай, типова форма). Для *лейкоплакії* характерною ознакою є помутніння епітелію з чіткими контурами, плями білого чи біло-сірого кольору, що не знімаються при зішкрябуванні. Поверхня осередку ураження жорстка, суха, плівка не відділяється при зішкрябуванні. Елементи ураження частіше локалізуються на слизовій оболонці щоки ближче до кута рота. У деяких випадках може переходити у ерозивну форму, що супроводжується виникненням тріщин, ерозій. Таким чином, при лейкоплакії має місце виникнення плям, а не нальоту. Для дітей це захворювання не характерне.

Для *червоного плескатоного лишая* характерною ознакою є папули біло-сірого кольору, що мають схильність до об'єднання у вигляді ажурного рисунка. Локалізація на слизовій оболонці частіше у ретромолярній ділянці, по лінії змикання зубів, рідше на язиці, піднебінні. На червоній каймі губ папули можуть зливатися, утворюючи смугу білуватого кольору. Для дітей це захворювання не характерне.

Проводять диференційну діагностику з *алергічним стоматитом* чи *алергічним хейлітом*, що виникають як відповідь на проникнення в організм алергенів, зокрема на контакт слизової оболонки порожнини рота з пластмасою, косметикою, хімічними речовинами. Усунення чинників призводить до зникнення симптомів хвороби – гіперемії, набряку, ліхенізації.

Диференціюють кандидозні ураження також з *актинічним хейлітом*, для якого характерними є набряк, гіперемія, ерозії, тріщинки, лусочки як відповідь на дію сонячної радіації.

Необхідно проводити диференційну діагностику кандидозної заїди з *стрептококовою* (перлеш) для якої характерними є наявність великих жовтуватих кірок, після зняття яких виникає ерозивна поверхня, явища ексудації, імпетигнізації. Кірки можуть виникати на губах, шкірі підборіддя.

Кандидозна заїда більш характерна для дорослих, стрептококова для дітей.

Диференціюють з *сифілітичною папулою*, для якої характерні одиничні плоскі, круглі, різко відокремлені папули з ущільненням та запальною облямівкою на шкірі, в слизовій оболонці. При наявності ерозії з їх поверхні висівають збудника сифілісу (блідю трипонему). Регіональні лімфатичні вузли збільшені, реакція Васермана позитивна.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ОРАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

Лікування кандидоз можна розподілити в залежності від даних про причини та механізм виникнення захворювання на профілактичну, емпіричну та протирецидивну терапію.

Профілактичне (превентивне) лікування, тобто лікарська профілактика глибоких мікозів, особливо кандидозу, проводиться схильним пацієнтам для запобігання дійсної або очікуваної колонізації умовно-патогенними грибами. Для вирішення цього завдання використовуються місцеві антимікотиками і пероральні препарати, що не облядають системною дією, а у іммуноскомпрометірованих осіб - системні протигрибкові препарати, в основному похідні триазолу.

Агресивна етіотропна терапія інфекції передбачає швидке втручання і створення в організмі максимально ефективною концентрації антимікотика в найкоротші терміни при важких ураженнях, що загрожують життю хворих.

Для цього використовуються препарати, що випускаються в аргентеральному формі, такі як амфотерицин, флуцитозін, флуконазол і т.п. Завдання лікування полягає в повній елімінації збудника. Використання пероральних протигрибкових засобів взагалі, а особливо препаратів з неповною абсорбцією та менш передбачуваним розподілом (кетоконазолу та ітраконазолу), на тлі важкого стану хворого та імунодефіциту (тим більше нейтропенії) не рекомендується, за винятком випадків стійкості до інших препаратів.

Імпірична терапія є різновидом агресивної терапії кандидозу. Цей вид етіотропного лікування призначають хворим з нейтропенією та лихоманкою (ознаками інфекції на тлі лікування антибактеріальними антибіотиками, враховуючи ризик грибкової інфекції). У етіотропної терапії зазвичай використовується амфотерицин, а пероральні форми азольного препаратів використовуються в лікуванні тих форм інфекції, які не загрожують життю

хворого і зазвичай протікають не на тлі критичного стану. Показаннями до призначення служать ураження шкіри і / або слизових оболонок.

Протирецидивна терапія - різновид профілактичної терапії, яка призначається після перенесеної кандидозної інфекції, з приводу якої проводилася агресивна етіотропна терапія.

Її завдання - запобігти рецидив або реколонізацію з реінфекцією на час дії, поки пацієнт входить у групу ризику. Використовуються тільки системні антимікотики. Як правило, це парентеральний амфотерицин В, а з препаратів, що призначаються всередину - флуконазол і траконазол, або кетоконазол в знижених або середніх дозах, і / або по переривчастим схемами.

З огляду на обмежену кількість системних антимікотиків, застосовуваних при різних схемах лікування і профілактики системного кандидозу, найбільш комплексним препаратом можна визнати флуконазол, який широко використовується в лікуванні поверхневого і глибокого кандидозу.

Принципи лікування кандидозу у дітей

Лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота комплексне (місцеве та загальне), включає в себе етіотропне, патогенетичне та симптоматичне. Воно вимагає індивідуального підходу в кожному конкретному випадку, тому що найчастіше розвивається на тлі дисбіотичних порушень порожнини рота та зниження імунологічного захисту організму, обумовленої різними факторами.

Основні завдання лікування:

1. Виявлення, усунення або мінімізація впливу факторів ризику виникнення та прогресування захворювання.

2. Вплив на етіологічний фактор та патогенетичні ланки захворювання:

- антимікотична терапія в період клінічних проявів, при якій враховується чутливість грибів до препаратів, схема та тривалість застосування антимікотиків;

- патогенетична терапія (десенсибілізуючі, імунокоригуючі та

загальнозміцнюючі засоби).

3. Нормалізація мікроекології ротової порожнини.

4. Профілактика рецидивів. Протирецидивна (підтримуюча) терапія та імуномодуляція.

5. Клініко-лабораторний моніторинг ефективності лікування.

Слід зазначити, що вибір тактики лікування кандидозу порожнини рота визначається рядом особливостей:

1) ураження порожнини рота доступні для огляду без застосування спеціальної техніки, тобто їх можна оцінити візуально;

2) при ураженні порожнини рота високий ризик залучення до патологічного процесу інших слизових оболонок (у першу чергу травних шляхів), червоної облямівки губ і шкіри;

3) ділянки ураження в порожнині рота доступні для локального застосування протигрибкових препаратів;

4) візуальна («на око») аплікація антимікотичних препаратів у формі мазі/гелю не гарантує повного знищення грибів роду *Candida*, а зниження концентрації препарату по периферії оброблених ділянок значно підвищує ризик формування резистентних штамів;

5) локальне й/або системне використання антимікотичних препаратів не вирішує найважливішу проблему патогенезу захворювання порушення колонізаційної резистентності.

Виявлення, усунення або мінімізація впливу *факторів ризику* виникнення та прогресування захворювання – важливе завдання як у лікуванні кандидозу, так і у попередженні рецидивів. Лікування орального кандидозу у дітей має бути узгоджене з педіатром або лікарем, які допоможуть при необхідності обстежити дитину на предмет виявлення загальносоматичної патології та мікроекологічних порушень порожнини рота та шлунково-кишкового тракту, призначити раціональне лікування або по можливості відкоригують проведене.

Необхідно усунути місцеві фактори, що сприяють розвитку кандидозу (налагодити гігієну ротової порожнини, виключити солодощі, ліквідувати

шкідливі звички, санувати порожнину рота тощо).

Етіотропне лікування – найважливіша складова комплексного лікування хворих з кандидозом ротової порожнини. Етіотропна терапія може бути місцевою (у разі ізольованого кандидозного ураження ротової порожнини) і системною (при поширенні інфекційного процесу на нижчерозташовані відділи травного тракту, шкіру, інші слизові оболонки).

Ерадикація збудника в порожнині рота – перший лікувальний захід, після якого можна переходити до корекції місцевих та загальних факторів, що спричиняють захворювання. У більшості випадків місцева етіотропна терапія проводиться з використанням антисептиків, що мають фунгіцидну та фунгістатичну дію, та антимікотиків. Антимікотики призначають у формі розчинів, аерозолів, гелів, крапель, звичайних та жувальних таблеток. Тривалість лікування гострих форм орального кандидозу місцевими антимікотиками становить 2-3 тижні, антисептиками – 3-4 тижні. Загальною рекомендацією є лікування до зникнення скарг та клінічних проявів у ротовій порожнині, а потім продовження лікування протягом ще протягом тижня. Індивідуальна схема лікування кожного пацієнта повинна враховувати чутливість мікробної флори порожнини рота до антимікотиків, тяжкість захворювання, вік та супутню патологію.

Характеристика антимікотичних засобів

Полієни. До полієнів, які є природними антимікотиками, відносяться ністатин, леворин і натаміцин, що застосовуються місцево та в середину, а також амфотерицин В, що застосовується переважно для лікування тяжких системних мікозів. Ліпосомальний афотерицин В представляє собою одну із лікарських форм цього полієну з покращеною сумісністю. Його отримують шляхом інкапсулювання амфотерицину В у ліпосоми (пухирці жиру, що утворюються при диспергуванні у воді фосфоліпідів), що забезпечує звільнення активної речовини тільки при контакті з клітиною гриба і інтактність по відношенні до нормальної тканини. Антимікотичні препарати,

які використовують для етіотропного лікування кандидозу, в залежності від хімічної будови та способу застосування поділяють на наступні групи: полієнові антибіотики, азольні сполуки, аліламінові засоби, препарати 5-флюоро-цитозину, морфолінові сполуки, несистематизовані антими́котики, препарати йоду, аутовакцини.

До полієнових антибіотиків відносяться *ністатин* (антикандин, мікостатин), амфотерицин В (фунгізон, амбіз). Полієни взаємодіють з ергостеролом грибкової клітини та викликають її ушкодження. Залежно від концентрації мають фунгіцидну або фунгістатичну дію. Ці препарати не всмоктуються після прийому внутрішньо та місцевого застосування. Стійкість чутливих грибів розвивається дуже повільно. Вони є неефективними для профілактики грибкових інфекцій, особливо при імунодефіциті.

Механізм дії. Полієни, в залежності від концентрації, діють фунгістатично, або фунгіцидно, що зумовлене зв'язуванням препарату з ергостероном грибкової мембрани, це веде до порушення її цілісності, утраті вмісту цитоплазми та загибелі клітини.

Спектр активності. Полієни мають найширший серед протигрибкових препаратів спектр активності. При системному застосуванні (амфотерицин В) чутливі *Candida*, *Aspergillus*, збудники мукомікозів, збудники ендемічних мікозів. Але при місцевому застосуванні (ністатин, леворин, натаміцин) вони діють переважно на *Candida*. Полієни активні також у відношенні трихомонад (натаміцин), лейшманій та амеб (амфотерицин В).

Фармакокінетика. Всі полієни практично не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і при місцевому застосуванні. Амфотерицин В за ефективністю еталонний полієновий антибіотик широкого спектру дії. Вводиться при тяжких формах (системних ушкодженнях) внутрішньовенно протягом 4-6 годин в дозі 0,5-1 мг/(кг/добу) на 400-500 мл 5 % розчину декстрази кожного дня чи через день, всього до 20 ін'єкцій. Розподіляється по всіх органах, тканинах та рідинах організму. Повільно екскретується нирками, 40% введеної дози виводиться нирками протягом 7 діб. Кумулюється

в тканинах. Його недолік – побічні ефекти у 80% хворих в вигляді гіпертермії, головних болів, слабкості, тошноти та нефротоксичної дії. Похідні амфотерацину для прийому перорально-амфоморинал та амфоглюкамін менш токсичні, але й менше ефективні.

Полієновий антибіотик групи макролідів *пімафуцин* (натаміцин) має фунгіцидну дію. Застосування пімафуцину у вигляді суспензії, крапель, 2%-ного крему та пероральних таблеток ефективно при інфекціях ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту. Пімафукорт – препарат з комбінованою дією, активний щодо багатьох видів грибів та бактерій. До його складу, крім натаміцину, входить також неоміцин і гідрокортизон. Для лікування кандидозів слизових оболонок застосовується макмірор (ніфурател). Випускається у вигляді пероральних пігулок, крему. Має виражену антимікотичну дію.

Азоли є найбільшою групою антимікотиків, що включають лікарські засоби для системного (кетконазол, флуконазол, ітраконазол) і місцевого (біфоназол, ізоконазол, клотримазол, міконазол, еконазол) застосування.

Механізм дії. Азоли мають переважно фунгістатичний ефект, який пов'язаний з інгібуванням цитохром Р-450-залежної 14-а-деметилази, що каталізують перетворення ліпостерола в ергостерол – основний структурний компонент грибкової мембрани. Місцеві препарати при створенні високих локальних концентрацій по відношенню до ряду грибів можуть діяти фунгіцидно.

Спектр активності. Азоли володіють широким спектром протигрибкової активності. похідні азолів флуконазол (дифлюкан) та інтраконазол (орунгал) – ефективні антимікотики системної дії, що застосовуються при самих різних формах мікозів. До ітраконазолу чутливі основні збудники кандидозу, криптококку, дерматоміцетів та інших. Не діє на аспергіли.

Імідазольний похідний кетконазол (нізорал) призначають по 200 мг 2 рази в день протягом 14 днів, він активний у відношенні дріжджеподібних грибів, у деяких хворих зрідка проявляється гепатотоксичний ефект.

Дифлюкан при високій ефективності, як правило, гарно переноситься,

тому його можливо призначати не тільки дорослим, але й дітям, також хворим з тяжкою фоною патологією. Призначається в дозі 200 мг/добу в капсулах чи розчині для внутрішньовенного введення, перша доза повинна складати 400 мг. Термін лікування від 7 днів.

Орунгал – високоефективний антимікотик широкого спектру дії – призначається по 200 мг/добу (2 капсули) на 7-14 днів, при необхідності довше. Побічні ефекти – тошнота, втрата апетиту, біль в животі, підвищення трансаміназ зустрічаються у 12% хворих та проходять після відміни препарату.

Азоли, що використовуються місцево, активні переважно до *Candida*, дерматоміцетів, грампозитивних коків, коринебактерій. Клотримазол активний до деяких анаеробів (бактероїдів) та трихомонад.

Фармакокінетика. Кетоназол, флуконазол та ітраконазол добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Для всмоктування необхідний рівень шлункової кислотності (прореагувавши з соляною кислотою перетворюються в добре розчинні гідрохлориди).

Пікові концентрації флуконазолу в крові досягаються через 1-2 години, кетоконазола та ітраконазола – через 2-4 години.

Азоли місцевого застосування створюють високі і досить стабільні концентрації в епітелії, епідермісі та власних шарах слизової оболонки і шкіри. Найбільш довго зберігаються концентрації, характерні для біфоназола, період напіввиділення якого зберігається протягом 19-22 годин.

Препарати азолів при застосування всередину слід вживати з великою кількістю води.

Кетоконазол і капсули ітраконазолу необхідно вживати під час або відразу після їжі. Вживання алкоголю під час лікування категорично забороняється.

Імідазольні препарати – універсальні антимікотики. Відзначено їх високу активність щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida* та збудників деяких системних мікозів. Широке поширення набув *клотримазол* (крем Кандид Б). Клотримазол випускається як у вигляді крему, розчину, він має

гарну переносимість. Імідазольним препаратом загальної дії є *міконазол* (мазіпредон). Він має високу ефективність, але токсичний, тому його не призначають дітям молодше 12 років. Було створено так само ефективний, але позбавлений токсичних властивостей *кетоназол* (нізорал, ороназол). Це пероральний антифункційний препарат широкого спектра дії. До імідазольних препаратів належать також *еконазол* (екалін). Випускається у вигляді 1%-ного крему і 1%-ного аерозолу. Для лікування шкіри та слизових оболонок широко використовуються імідазольні препарати *травоген* та *травокорт*. При виражених запальних процесах та алергізації спочатку застосовують травокорт (7-8 днів), а потім призначають травоген.

Механізм дії *триазолів* той самий, що й імідазолів. *Ітраконазол* (орунгал) – перспективний протигрибковий препарат загальної та місцевої дії. Ефективні антимікотики групи триазолів – *флуконазол* (дифлазол, дифлюкан, мікосист, медофлюкон, мікофлюкан, фунголон, форкан). Флуконазол є синтетичним похідним біс-триазолу.

Найбільш відомим із групи антиметаболіків є похідне фторпіримідину – *флуцитозин*. Флуцитозин (анкотил) – специфічний антимікотик із вузьким спектром та фунгістатичним типом дії, високоактивний при шкірному та системному кандидозі. Застосовують у вигляді 1%-ного розчину для внутрішньовенних інфузій. Конкурентно пригнічує засвоєння пуринів та піримідинів, метаболізується у клітинах до фторурацилу та пригнічує синтез РНК та ДНК грибової клітини. Застосовується для дітей старшого віку.

До групи алліламінів відноситься антимікотик *тербінафін* (ламзіл, бінафін, тербізил, фунготербін, екзифін). Має фунгістатичну дію щодо дріжджоподібних грибів, специфічно пригнічуючи ранній етап біосинтезу стеаринів у клітинах грибів. У вигляді 1%-ного крему зовнішньо застосовується ламзіл, бінафін, брамізил, тербізил, тербіфін, фунготербін, екзифін; у вигляді 1%-ного спрею - тербіфін.

До групи *антисептиків*, що мають фунгіцидну та фунгістатичну дію, відносяться:

- 0,1-0,2%-ний розчин хлоргексидину (полоскання, аплікації);
- 0,05%-ний розчин хлоргексидину;
- 0,12%-ний розчин хлоргексидину;
- таблетки для розсмоктування Sebidin (хлоргексидин + вітамін С);
- Корсодил (0,2%-ний розчин хлоргексидину);
- Стоматидин;
- Декасан;
- аерозоль гексорал;
- аерозоль стопангін;
- розчин сангвіритрину;
- Perio Gard;
- Ельгідіум;
- Лізоплак;
- Елюдріл;
- препарати йоду: йодинол (1%-ний комплекс йоду з полівініловим спиртом); розчин Люголя, розведений у 2-3 рази; бетадин (повідон йод).

Корсодил

Фармакодинаміка. Хлоргексидину глюконат є протимікробним засобом для зовнішнього застосування в стоматології (для полоскання рота). Ефективний проти широкого спектра вегетативних форм грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів, дерматофітних грибів і ліпофільних вірусів. Препарат активний проти широкого спектра важливих оральних патогенів, ефективний для лікування багатьох загальних стоматологічних станів.

Фармакокінетика. Внаслідок своєї катіонної природи хлоргексидин міцно зв'язується зі шкірою, слизовими оболонками і тканинами, саме тому дуже мало абсорбується. Після перорального застосування (полоскання рота) хлоргексидин не виявлявся у крові.

Застосування. Препарат призначений для місцевого використання (для полоскання рота). Дорослим та дітям рекомендовано полоскати рот 2 рази на день протягом однієї хвилини, використовуючи 10 мл розчину для одного полоскання.

Корсодил несумісний з аніоноактивними речовинами, які звичайно входять до складу звичайних засобів для чищення зубів. Тому ці засоби слід використовувати до полоскання рота Корсодилом і ретельно полоскати ротову порожнину водою перед застосуванням Корсодилу.

Стоматидин (діюча речовина – гексетидин)

Фармакодинаміка. Гексетидин є протимікробним засобом широкого спектра дії. Цей засіб ефективний як *in vivo*, так і *in vitro* проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також дріжджів (*Candida albicans*) та грибів. Антибактеріальна ефективність гексетидину зумовлена його антиметаболічною дією щодо амінокислоти тіаміну, яка необхідна для росту бактерій та грибів.

Фармакокінетика. Після одноразового полоскання гексетидин затримується у слизовій оболонці ротової порожнини і горла та в дентальному нальоті впродовж 8-10 годин, в окремих випадках – і на триваліший час (до 65 годин).

Застосування. Стоматидин, розчин 0,1 %, призначений для місцевого застосування у ротовій порожнині. Промивати рот або полоскати горло 15 мл нерозведеного розчину впродовж ½ хвилини 2-3 рази на добу. Для полоскання використовувати нерозведений розчин.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб для лікування дітей віком до 6 років. Стоматидин слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з епілепсією. Лікарський засіб може зменшувати епілептичний поріг та спричиняти судоми у дітей. З обережністю слід застосовувати пацієнтам з алергічними реакціями, включаючи бронхіальну астму, особливо у пацієнтів з алергією до ацетилсаліцилової кислоти.

При посиленні запалення застосування лікарського засобу слід припинити та звернутися до лікаря. При появі ознак гіперчутливості до лікарського засобу його застосування слід негайно припинити. Під час застосування лікарського засобу не слід робити вдих, оскільки розчин може потрапити в дихальні шляхи та спричинити ларингоспазм у дітей через наявність левоментолу.

Декасан (діюча речовина - декаметоксин)

Фармакодинаміка. Антимікробний протигрибковий препарат, концентруючись на мембрані цитоплазми (ЦПМ) мікробної клітини та з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів проникність та призводить до руйнування клітини.

Декаметоксин має виражену бактерицидну дію відносно стафілококів, стрептококів, дифтерійної і синьогнійної палички, капсульних бактерій і фунгіцидну дію щодо дріжджів, дріжджоподібних грибів, збудників епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деяких видів цвілевих грибів (аспергілли, Пеницилл).

Високоактивний щодо мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Формування стійких до декаметоксину форм при тривалому застосуванні відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації схожі з його бактерицидними (фунгіцидними), вірусцидний. В процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків.

Фармакокінетика. Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою і рановий поверхнею.

Застосування. Хворим з кандидозом слизової оболонки порожнини рота застосовують у вигляді аплікацій по 25-50 мл протягом 10-15 хв або полоскань (100-150 мл) (100-150 мл) 4 рази на добу протягом 5-10 днів.

Аерозоль гексорал (діюча речовина - гексетидин)

Фармакодинаміка. Гексетидин є активною речовиною зі швидким та тривалим ефектом, яка належить до групи місцевих антисептиків, що застосовуються гінгіводентально та орофарингеально.

Володіє антибактеріальним і протигрибковим ефектом щодо широкого спектра патогенних мікроорганізмів, відповідальних за ротоглоткові інфекції. При застосуванні проявляє ранозагоювальні, гемостатичні та місцеві знеболювальні властивості у ротовій порожнині та глотці.

Гексетидин є протимікробним засобом широкого спектра дії. Цей засіб є ефективним як *in vivo*, так і *in vitro* проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також дріжджів (*Candida albicans*) та грибів.

Дослідження з використанням міченого гексетидину показали, що гексетидин може визначатися на тканинах ротової порожнини від 8 до 10 годин після одноразового застосування, а у деяких випадках виявлятися на тканинах ротової порожнини через 65 годин після лікування.

Фармакокінетика. Препарат діє місцево на слизову оболонку рота, тому очікується, що всмоктується лише в невеликій кількості. Висока спорідненість гексетидину з білками та полімерами з електронегативними ділянками пояснює його зв'язування з бактеріями і безпосередньо сприяє його дії на слизову оболонку рота завдяки залишковій концентрації гексетидину. Така спорідненість також пояснює зв'язування зубного нальоту та, отже, протинальотний ефект. Антибактеріальний ефект може бути виявлений через 10-14 годин після застосування.

Застосування. Гексорал спрей є засобом для місцевого застосування у порожнині рота дорослим і дітям віком від 6 років.

Техніка проведення процедури:

- гнучку трубку слід встановити у відповідний отвір на голівці флакона, злегка натиснувши на неї. Спрямувати кінець гнучкої трубки від себе;

- утримуючи гнучку трубку у роті, спрямувати її на відповідну ділянку порожнини рота або горла. Протягом процедури завжди тримати флакон вертикально;
- затримуючи дихання, впорснути спрей Гексорал шляхом натискання голівки балона протягом 1–2 секунд.

Застосовувати не більше 3 разів на добу. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально, залежно від ступеня тяжкості та особливостей перебігу захворювання.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією. Препарат може зменшувати епілептичний поріг та спричиняти судоми у дітей. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з алергічними реакціями, включаючи бронхіальну астму, особливо пацієнтам з алергією до ацетилсаліцилової кислоти.

Розчин сангвиритрину

Фармакодинаміка. Сангвиритрин володіє широким спектром антимікробної активності, діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії, дріжджоподібні та міцелярні гриби. Активний по відношенню до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

Сангвиритрин отримують з трави Макляя серцеподібної (*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br.) і Макляя мелкоплодного (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) сімейства макових (Papaveraceae). Сангвиритрин - це суміш бисульфата двох близьких за структурою та властивостями четвертинних бензофенантрідінових алкалоїдів Сангвінарин і хелеритрин.

Фармакокінетика. В основі механізму антимікробної дії препарату Сангвиритрин лежить пригнічення бактеріальної нуклеази, порушення процесів проникності стінок клітини, перегородок ділення, будови нуклеотиду. У терапевтичних дозах діє бактеріостатично.

Застосування. При стоматитах різної етіології в зону ураження слизової оболонки ротової порожнини робити аплікацію препарату 2-3 рази на добу протягом 2-5 діб.

Дітям від 5 років призначати полоскання теплим водним розчином препарату. Дітям до 5 років при стоматиті слизову оболонку ротової порожнини змащувати водним розчином препарату. Крім того, дорослим і дітям старше 5 років щодня 3-5 разів на добу призначати полоскання теплим водним розчином препарату. Дітям до 5 років цим розчином змащувати слизову оболонку ротової порожнини 3-4 рази на добу. Тривалість курсу лікування - 3-7 днів.

Фунгістатичну дію мають *анілінові барвники*: водні розчини метиленової сині, діамантової зелені, генціанвіолета.

Фунгіцидну дію мають настої (відвари) наступних *лікарських рослин*:

- календула лікарська (*Calendula Officialis L.*) – кольорові кошики;
- горіх волоський (*Juglans Regia L.*) – листочки складного листя без черешків, незрілі плоди та навколоплідник;
- чебрець звичайний (*Thymus Vulgaris L.*) – надземна частина рослин;
- часник (*Allium Sativum L.*) – цибулини;
- шавлія лікарська (*Salvia Officialis L.*) – листя;
- евкаліпт кульковий (*Eucalyptus Globulus Labill*) – листя.

При лікуванні грибкових уражень СОПР використовують також *фітопрепарати*: насіння кропу, корінь петрушки, багна, трави маклей.

Відновлення нормальної мікрофлори (пробіотикотерапія)

Перспективним методом лікування кандидозу ротової порожнини, особливо на тлі поширення процесу на інші відділи травного каналу, є пробіотикотерапія. Сучасні погляди на патогенез кандидозної інфекції травного каналу характеризують кандидоз як один із проявів дисбактеріозу і як основну тактику лікування передбачають відновлення складу та конкуруючих властивостей нормальної мікрофлори.

Особливо велике значення має раціональне харчування дитини. Слід виключити надлишок вуглеводів з раціону, щодня споживати кисломолочні продукти з введеними в них живими біфідобактеріями (біфідок, біфіфрут, кисломолочний біфілак, біфілайф, ацидолакт, біокефіри).

Високу ефективність мають конкурентні пробіотики. Використання пробіотиків обумовлено конкуруючими властивостями бактерій нормальної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *B. Subtilis*, *Saccharomyces boulardi* та ін.) щодо грибів роду *Candida*, які реалізуються шляхом конкуренції за поживні субстрати та синтез антикандидозу.

Високоєфективними є лікарські біопрепарати, що містять культури живих ацидофільних молочних бактерій (біфідумбактерин, біфідумбактерін форте, біфінорм, біфіформ, біофлор). Вони покращують обмінні процеси, усувають ознаки кишкового дисбактеріозу, підвищують неспецифічну резистентність організму, витісняють умовно-патогенні мікроорганізми. З цією ж метою застосовуються у комплексній терапії орального кандидозу у дітей еубіотики (лінекс, лактобактерин, колібактерин, бактисубтил, бактиспорин, біфікол, ін.).

Корекція місцевих і загальних провокуючих факторів

Обов'язковою складовою комплексного лікування пацієнтів з хронічними формами кандидозу є імуномодуляція. Системна імунокорекція повинна враховувати імунологічний профіль хворого. Досить перспективний метод – використання імуномодуляторів місцевої дії бактеріального походження. У клініці дитячої стоматології добре зарекомендував себе імудон, що випускається у формі таблеток для розсмоктування в роті. До складу препарату входять лізати найпоширеніших умовно-патогенних мікроорганізмів, що викликають дисбактеріоз слизової оболонки порожнини рота, у тому числі і грибів роду *Candida*. Імудон дозволяє нормалізувати стан місцевого неспецифічного та специфічного імунітету та підвищити протирецидивну ефективність комплексного лікування. Препарат рекомендують розсмоктувати після їжі по 1-2 табл. 4 рази на день. Необхідно утримуватися від їжі та пиття

протягом 40 хв. Курс лікування складає 10 діб. При хронічній та часто рецидивуючій формі захворювання необхідно провести 2-3 курси лікування з перервами у 20 діб.

Імудон – це імунокоректор з властивостями вакцини місцевої дії. Імунологічні властивості препарату Імудон створюють імунну пам'ять за рахунок виробки специфічних sIgA, що дозволяє підвищити інтенсивність та тривалість захисних реакцій на наступні випадки ураження. Профілактичний ефект після використання препарату Імудон зберігається протягом 3-4 місяців. Перевагами препарату є:

- місцева дія
- безпека використання
- доказана клінічна ефективність при бактеріальних та вірусних ураженнях
- широкий спектр показань
 - етіологічних (12штамів бактерій, включаючи Candida)
 - клінічних (ураження глотки, мигдаликів, слизової оболонки порожнини рота)
- подвійний терапевтичний ефект: лікувальний і профілактичний.
- Знижує потребу в спеціальних засобах
- Суміщається з всіма видами терапії
- Звільняє від неприємного запаху з рота
- Зручна форма використання (5 блістерів по 8 таблеток для розсмоктування з приємним смаком м'яти)

- Немає аналогів

У відповідності до механізму дії Імудон сприяє відновленню неспецифічного та специфічного імунітету ротової порожнини і, таким чином, ефективно відновлює стан мікробіологічної та імунологічної ланок колонізаційної резистентності.

Терапевтичний ефект Імудону пояснюється його впливом на імунну систему, яке проявляється в підвищенні фагоцитарної активності в основному

за рахунок якісного покращення фагоцитозу, в збільшенні вмісту лізоциму в слині та числа імунокомпетентних клітин, які відповідають за вироблення антитіл, а також в зростанні титру місцевих антитіл (slgA). Протимікробна та протизапальна активність препарату є показником для його використання як з метою лікування кандидозу, так і для профілактики його рецидивів.

Імуномодулятором місцевої дії бактеріального походження також є лікарський препарат ІРС-19. Випускається у вигляді аерозолу. ІРС-19 являє собою лізати (розщеплені частки) 19 бактеріальних штамів. Спеціальний метод лізису дозволяє зберегти важливі антигенні детермінанти, які при попаданні на слизову викликають ті ж захисні імунні реакції, що й справжні збудники, проте позбавленні патогенних властивостей. Даний препарат використовується в випадках перебігу кандидозу на тлі гострих та хронічних інфекцій захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів.

При гострій формі захворювання призначають 4-5 разів на добу у вигляді впорскування у кожен носовий хід, потім 2 рази на добу протягом 2 тижнів. При хронічному кандидозі призначається двічі на добу протягом 2-4 тижнів.

Показано призначення вітамінів та засобів, що стимулюють неспецифічну реактивність організму дитини. Одним із напрямків імунотерапії хронічного кандидозу є застосування протигрибкових вакцин, моно- та полівалентних, а також аутовакцин.

Лікування гострих форм орального кандидозу

Найчастіше у дітей застосовують місцеву терапію. При гострій формі ураження слизової оболонки порожнини рота рекомендується використовувати антимікотичні препарати в вигляді капель та розчинів.

Дітям до 3 років використовують натаміцин в вигляді капель по 0,5-1 мл на добу за допомогою піпетки, до 10 днів, старшим 3 років – 1 % розчин клотримазолу, змазують 2-3 рази в день слизову оболонку порожнини рота та язик після прийому їжі, тривалість лікування в середньому 7 днів, у дорослих – до 2-х тижнів.

При лікуванні кандидозного стоматиту в *легкій формі* у грудних дітей часом досить багаторазової (5-6 разів на добу після кожної годівлі дитини) обробки слизової оболонки порожнини рота 2 % розчином гідрокарбонату натрію з метою механічного видалення нальоту та олузжування.

Можна рекомендувати для місцевої обробки ротової порожнини також йодинол, розчини анілінових барвників (наприклад, 0,1-0,2 % водний розчин діамантового зеленого, метиленового синього, ін.). Добре зарекомендували себе пімафуцин у вигляді крапель, 0,1% розчин гексетидину, аерозоль гексорал.

Необхідно рекомендувати проведення заходів, спрямованих на покращення гігієни ротової порожнини, дотримання особистої гігієни матері та дитини. Слід обробити 2-5 % содовим розчином або прокип'ятити предмети догляду за дитиною (пустушку, соску, склянку, ложку тощо), виключити прийом підсолодженої води, змащення соска перед годуванням грудьми або соски підсолодженою водою або сиропом.

Проводять лікування до зникнення скарг та клінічних проявів з подальшою профілактичною обробкою СОПР протягом тижня.

При *середньотяжкій формі* кандидозного стоматиту поряд з вищеописаними заходами показано місцеве застосування антимікотичних препаратів у вигляді мазей, розчинів, аерозолів, гелів, крапель, жувальних таблеток, карамелів. Ефективними є 1 % крем і 1 % розчин канестену (клотримазолу). Дітям до 3 років призначають натаміцин (пімафуцин) у вигляді крапель по 0,5-1 мл на добу за допомогою піпетки, у середньому 10 днів. Пімафуцин – речовина, що продукується актиноміцетом *Streptomyces notalensis*, має фунгіцидну дію, безпечна у застосуванні через відсутність алергічного ефекту, не токсична, через відсутність системної адсорбції навіть при прийомі внутрішньо дія реалізується тільки на локальному рівні в кишківнику, можна використовувати у дітей раннього віку.

Препаратами вибору є оральні суспензії ністатину (Mykostatин Oral Suspension) та орунгалу (Sporanox). Порожнину рота хворого обробляють антисептичними засобами, що надають фунгіцидну дію (1 % водний розчин

сангвіритрину, 0,06-0,12 % розчин хлоргексидину, 0,1 % розчин гексетидину, аерозоль гексоралу, мундизал-гель).

Застосовується також стоматидин (діюча речовина гексетидин) для полоскання ротової порожнини протягом 30 сек., 2-3 рази на день після прийому їжі. Ефективні полоскання корсодилом (0,2 % розчин хлоргексидину) 2 рази на день по 10 мл; курс лікування – до 1 місяця. Елюдріл (концентрований розчин хлоргексидину) використовується у вигляді полоскань 2-3 рази на день у розведенні 2 чайних ложки на півсклянки води. Дітям старше 2,5 років рекомендують аплікацію гелю пансорал 4 рази на день.

З 8-річного віку можна застосовувати аерозоль стопангін 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів. Препаратами вибору можуть бути 0,1 % розчин мірамістину (септомирину), октенісепт. Встановлено високу ефективність місцевого застосування препарату ламізил (1 %) 2-3 рази на день.

Необхідно пояснювати батькам та дитині, що будь-який препарат для місцевого лікування повинен якнайдовше залишатися у порожнині рота. Розчини, суспензії, мазі довше затримуються при використанні сендвіч-аплікації: 1% мазь наносять між двома шарами марлі або вати і поміщають за щоку.

Тривалість лікування середньотяжкої форми кандидозного стоматиту місцевими антимікотиками зазвичай становить 2-3 тижні.

Загальні рекомендації ті ж, що й за легкої форми: лікування проводять до зникнення скарг та клінічних проявів, а потім ще протягом 1 тижня.

При *тяжкій формі* кандидозного стоматиту поряд з місцевим лікуванням призначають антимікотики внутрішньо. Схеми антимікотичної терапії в період клінічних проявів, тривалість застосування та дозування антимікотиків, вікові показання та протипоказання широко представлені та докладно викладені нище. Поряд з цим проводиться патогенетична терапія з використанням десенсибілізуючих, загальнозміцнювальних та імунокорегуючих засобів. Важливе місце в лікуванні важких форм кандидозу порожнини рота відводиться відновленню нормальної мікрофлори з використанням пробіотиків,

еубіотиків, корекції місцевих та загальних факторів, що спричиняють захворювання. Оскільки тяжка форма нерідко перебігає на тлі загальносоматичної патології та найчастіше в умовах імунодефіциту, лікування проводять у стаціонарі.

Лікування рецидивуючих і хронічних форм кандидозу

Лікування рецидивуючих та хронічних форм кандидозу відрізняється від тактики, що застосовується при гострих інфекціях. По-перше, при хронічних формах кандидозу недостатньо місцевих антимікотичних засобів, оскільки багато з них не проникають через шкіру та слизові оболонки.

По-друге, необхідно елімінувати збудника у всіх клінічних осередках, потенційних резервуарах грибкової інфекції. По-третє, потрібні пролонговані або повторні курси лікування. Вирішення проблеми значно полегшується при використанні системних антимікотичних засобів.

При лікуванні рецидивуючих та хронічних форм кандидозу передбачається:

1. Виявлення та усунення провокуючих факторів.
2. Призначення дієти з обмеженням вуглеводів, багатої на вітаміни і білки.
3. Загальнозміцнювальну терапію, що передбачає призначення адаптагенів, біостимуляторів, вітамінів групи В, С, Р, полівітамінів із мікроелементами.
4. Корекцію складу кишкової мікрофлори. При необхідності показана консультація гастроентеролога із призначенням етіопатогенетичної терапії захворювань шлунково-кишкового тракту.
5. Імунокоригуючу терапію.
6. Лікування фонової патології.
7. Системну терапію антимікотиками.
8. Гіпосенсибілізуючу терапію.

При хронічній формі орального кандидозу призначають антимікотики

системної дії. Наприклад, флуконазол призначають дітям із розрахунку 3-5 мг на 1 кг маси тіла 1 раз на добу щодня протягом 1-3 тижнів. Антимікотики можна призначати також методом пульсотерапії: флуконазол призначають дітям із розрахунку 5-7 мг на 1 кг маси тіла 1 раз у тиждень, тривалість терапії – 2-3 тижня. Орунгал призначають дітям старшого віку по 100-200 мг на добу протягом 7-10 днів, кетоконазол – по 200-400 мг на добу.

Для лікування хронічного кандидозу порожнини рота при імунодефіциті, у хворих на СНІД та ВІЛ-інфікованих, високій частоті рецидивів, розвитку стійкості до терапії призначають більш високі дози препарату та тривалі курси лікування. У таких випадках середня терапевтична доза флюконазолу становить 100-200 мг на добу. При стійкості *C. Albicans*, що розвивається, дозу флюконазолу підвищують до 400-800 мг на добу. У більшості країн Європи флюконазол застосовують при хронічному оральному кандидозі в дозі 400 мг на добу протягом 10-14 днів.

При кандидозних заїдах місцево використовуються мазі, що містять антимікотики та кортикостероїди (кандид-Б, тридерм, лоринден С, лотридерм, пімафукорт, мікозолон, травокорт, дермозолон).

Важливими аспектами терапії орального кандидозу є дієто- та вітамінотерапія, а також виявлення та санація вогнищ інфекції в порожнині рота та ЛОР-органах. При проведенні санації ротової порожнини необхідно враховувати, що видалення зубів у період активної фази кандидозного стоматиту небезпечно, тому що може призвести до дисемінації інфекції та розвитку кандидозного сепсису.

Ефективність проведеного лікування підтверджується позитивною клінічною динамікою, зміною рН ротової рідини, даними мікроскопічного та мікробіологічного дослідження.

У 2016 році Товариство інфекційних захворювань Америки (IDSA) оновило свої клінічні практичні рекомендації щодо лікування кандидозу, які були переглянуті та схвалені Американською академією педіатрії (AAP) і Товариством дитячих інфекційних захворювань (PIDS). Ці рекомендації

включають лікування легких форм захворювання міконазолом (мукоадгезивна буккальна таблетка 50 мг 1 раз на добу протягом 7–14 днів). Альтернативи для легкого захворювання включають суспензію ністатину (100 000 ОД/мл, 4–6 мл, чотири рази на день) або пастилки (1–2 пастилки по 200 000 ОД кожна, чотири рази на день протягом 7–14 днів). Крім того, Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала, щоб місцева терапія суспензією або пастилами ністатину могла бути альтернативою пероральному флуконазолу для лікування орофарингеального кандидозу у ВІЛ-позитивних дітей та дорослих.

Н.О. Савичук (2013) запропонувала свою методику лікування хронічних форм кандидозу у дітей, яка залежить від ступеня тяжкості захворювання на підставі частоти рецидивів і можливої залученості в патологічний процес інших органів і систем.

Лікування пацієнтів з легкою формою хронічного кандидозу порожнини рота включаю декілька етапів. Під час першого етапу (у період загострення (амбулаторний) здійснюються заходи для нормалізації санітарно-гігієнічних норм нагляду за дитиною; призначається препарат «Ентерол» по одному пакетика дві рази на день протягом 14-ти днів (з утриманням у порожнині рота 3-4 хв), проводиться оброблення СОПР дитини (слабким - 1/4 або 1/3 чайної ложки соди на 0,5 склянки кип'яченої води або 0,1 % розчин етонію 3-4 рази на день після їжі.

Під час другого етапу (у період реконвалесценції (амбулаторний) проводять відновлення колонізаційної резистентності шляхом призначення імуномодуляторів бактеріального походження - Імудон по 2 табл. 3-4 рази на день упродовж 10-14-ти днів, дієтотерапія та корекція харчування.

Під час лікування пацієнтів із середньотяжкою й тяжкою формами на першому етапі, у період загострення (стаціонарно), призначають антимікотичні препарати всередину й місцево:

- флуконазол (діфлюкан, медофлюкон) по 3 мг/кг на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;
- ентерол 1-2 пакетики 1-2 рази на добу протягом усього періоду

клінічних проявів і наступних 3-х днів;

– біоспорин по 1-2 дози 1-2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;

– додатково (альтернативно, за відсутності ознак супутнього дисбіозу СОПР) кетоконазол (нізорал, кетодерм) - при масі тіла 15-30 кг по 100 мг один раз на добу, а при масі тіла, що перевищує 15 кг по 200 мг один раз на добу протягом 14-21-го дня.

В цей період проводять дезінтоксикаційну ентаральну чи парентеральну терапію в залежності від тяжкості стану пацієнта. Також призначається знеболююча терапія та місцеве лікування. Для знеболювання шляхом аплікації використовують 2 % масляний розчин анестезину, мазь «Мефенат», а для гігієнічній обробці використовують 2 % розчином Етонію (розчинами ектерициду тощо).

Під час другого етапа, у період реконвалесценції (амбулаторно), призначають флуконазол по 50 мг один раз на тиждень чи ентерол по одному пакету один раз на тиждень, або біоспорин по 1-2 дози один раз на тиждень протягом 8-16-ти тижнів. Для відновлення колонізаційної резистентності призначають імуномодулятори бактеріального походження - Імудон по 2 таб. 3-4 рази на день упродовж 10-14-ти днів. Проводиться також корекція харчування та дієтотерапія.

Лікування пацієнтів з високим ступенем ризику рецидиву кандидозу з явищами диспепсії та кандидоза-алергії, залученням до патологічного процесу інших ділянок слизової оболонки, шкіри, інших органів і систем. На першому етапі, у гострий період (стаціонарний - для альтернативної та тяжкої форм) призначають препарати з антимікотичною дією:

– флуконазол (дифлюкан, медофлюкон та ін.) по 3 мг/кг на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;

– ентерол 1-2 пакетики 1-2 рази на добу протягом усього періоду клінічних проявів і наступних 3-х днів;

– біоспорин по 1-2 дози 1-2 рази на добу протягом усього періоду

клінічних проявів і наступних 3-х днів;

Також проводяться дезінтоксикаційна ентаральна чи парентеральна терапія в залежності від тяжкості стану пацієнта (Дуфалак у віковій дозі), знеболююча терапія та місцеве лікування.

При місцевому лікуванні для знеболення шляхом аплікації використовується 2 % масляний розчин анестезину, мазь «Мефенат», для гігієнічної обробці 2 % розчин Етонію (розчини ектерициду, альтернат тощо).

Під час друго етапу, у період реконвалесценції (амбулаторний), у пацієнтів з високим ступенем ризику рецидиву проводиться превентивна альтернативна терапія (флуконазол по 50 мг один раз на тиждень, ентерол по одному пакетику один раз на тиждень, біоспорин одна доза один раз на тиждень упродовж 8-16-ти тижнів). Для відновлення стану колонізаційної резистентності призначають імуномодулятори бактеріального походження - Імудон по 2 таб. 3-4 рази на день упродовж 10-ти днів.

При лікуванні хронічних форм орального кандидозу проводять три курси з перервою у 20 днів, призначають полівітамінні комплекси та дієтотерапія.

Профілактика орального кандидозу

Здоров'я майбутнього покоління визначається здоров'ям батьків. Той факт, що велика чисельність хвороб матері можуть чинити несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток дитини, сумніву не підлягає. Встановлено, що такі хронічні захворювання матері, як ревматизм, вади серця, гіпертонічна хвороба, гіпотензія, судинні неврози, цукровий діабет, анемія, хвороби легенів і нирок, гінекологічні захворювання, токсикози вагітності та інші, викликають складні зміни в організмі вагітної, що спричиняють негативний вплив на розвиток плоду та сприяють народженню недоношеної дитини або дитини з уродженою гіпотрофією. Затримка розвитку плода пов'язана з розладом матково-плацентарного кровообігу, порушенням газообміну. Плід найбільш чутливий до різних несприятливих подразників переважно в перші 3 міс. вагітності. Уповільнення швидкості кровообігу у

плода, зменшення кількості крові, що надходить до плаценти, спричиняють порушення обмінних процесів між матір'ю та плодом, викликають кисневе та білкове голодування плоду, який, опинившись у дискомфортних умовах, починає відставати у фізичному розвитку.

До чинників, які викликають тератогенні інфекції (інфекційні захворювання, які передаються від матері до плода) належать вірусні захворювання (краснуха, цитомегаловірус, простий герпес, грип, епідемічний паротит, вітряна віспа).

Внутрішньоутробні інфекційні захворювання дітей виникають, коли мікроби або віруси з організму хворої матері проникають у плід, відбувається внутрішньоутробне зараження. Відомо, що приблизно 90 % захворювань немовлят пов'язані із внутрішньоутробними ураженнями плоду, наслідки яких проявляються тільки після народження. Ураження зародка інфекцією приводить або до його загибелі, або до виникнення вад розвитку одного або декількох органів. Якщо плід уражується інфекцією в більш пізній термін вагітності (після 29 тижня), він або гине, або народжується з вадами, або захворювання проявляється в перші дні після народження. У перші 7 тижнів вагітності дають ймовірність формування вад розвитку у 50-60 % новонароджених, впродовж 3-го місяця – у 15 %, після 4-го місяця – в 1,1 % випадків.

Шляхи проникнення інфекції від матері до плоду різні: через плаценту; під час пологів, шляхом вдихання або заковтування інфікованого слизу пологового каналу або навколоплідних вод.

Внутрішньоутробне зараження кандидозом можливе у випадку запального процесу в жіночих статевих органах, що викликане дріждеподібними грибками. Діти народжуються або з різними каліцтвами, або з ознаками вродженого кандидозу (висипами на шкірі, запаленням легенів). У ряді випадків діти народжуються недоношеними або мертвими. Дріждеподібні грибки роду кандиди є нешкідливими мешканцями шкіри та слизових оболонок здорових людей і дітей, однак за певних умов (зниженні опірності організму,

неправильному застосуванні антибіотиків тощо) вони можуть набувати хвороботворні властивості, посилено розмножуватися й викликати гострі та хронічні захворювання різних органів і систем – шкіри, слизових оболонок, легенів, кишок, сечостатевої системи.

Небезпечними є вірусні інфекції. Віруси краснухи, герпесу простого, цитомегалії, інфекційного гепатиту та паротиту, грипу, парагрипу, ентеровіруси, викликаючи в ранній період вагітності захворювання навіть у легкій формі можуть інфікувати зародок і плід. У результаті розвиваються різні ускладнення – мимовільний аборт, народжуються недоношені або мертві діти.

Попередити появу дитини з уродженими вадами розвитку можна за допомогою планування вагітності. Перший етап – медико-генетичне консультування до настання вагітності. Другий етап – за 2-3 місяця до зачаття чоловікові та дружині призначається комплекс мікроелементів з обов'язковим вмістом фолієвої кислоти, збалансоване харчування, збагачене продуктами з підвищеним вмістом фолієвої кислоти впродовж 2-3 місяців. Фолієва кислота в комплексі з вітамінами групи В сприяє нормальному розвитку плоду. Вагітна обов'язково повинна вчасно стати на облік в жіночу консультацію за місцем проживання, де впродовж вагітності вона буде знаходитися під спостереженням лікарів, в тому числі й генетиків.

Виникненню кандидозу новонароджених, безумовно, сприяють важкі несприятливі стани, такі як низька оцінка за шкалою Апгар, респіраторний дистрес-синдром і інші, тому що вони знижують захисні сили організму новонародженого. Крім того, при цих станах новонароджені нерідко потребують штучної вентиляції легенів (ШВЛ), парентерального харчування, катетеризації судин, інтубації і т.д. У всіх цих випадках збільшується можливість ятрогенного внесення грибів роду *Candida* в організм новонародженого (так званий катетер-асоційований нозокоміальний кандидоз).

Появі кандидозу і зростанню частоти його у новонароджених, в тому числі – недоношених, сприяє часте, а часом і невиправдане, застосування антибіотиків широкого спектру дії, в першу чергу цефалоспоринів 3-го

покоління і карбапенемів. Це особливо небезпечно при масивній контамінації та колонізації слизових оболонок шлунково-кишкового тракту у новонародженого грибками роду *Candida*. Можливість ушкодження слизових оболонок кишківника внаслідок ішемії, зниження місцевого імунітету або лікарсько-індукованого впливу, в свою чергу, викликає порушення місцевого і загального імунітету і підвищує можливість розвитку глибокого вісцерального кандидозу. Фактором ризику виникнення інвазивного кандидозу у новонароджених називають гастроінтестинальну персистуючу або повторну перфорацію і хірургічне втручання.

Кандидозу і зростанню його частоти у новонароджених сприяє почастішання кандидозу статевих органів і, в тому числі – родового каналу у жінок. Це сприяє ранньому (в тому числі анте- і інтранатальному) інфікуванню плода.

Отже, чинниками ризику розвитку глибокого інвазивного і катетер-асоційованого кандидозу у новонароджених, які потребують проведення профілактичної терапії є:

- недоношені, народження з масою тіла менше 1500 г;
- критичні ситуації (реанімація, штучна вентиляція легенів більше 3 діб, інтубація, катетеризація судин більше 5 діб, травма, порожнинні оперативні втручання та ін.);
- застосування антибіотиків, особливо циклоспоринів і карбапенемів;
- обсіменіння кишківника грибками роду *Candida*;
- кандидоз органів сечостатевої системи матері, особливо в останньому триместрі вагітності;
- нейтропенія;
- первинні порушення імунітету і імуносупресивна терапія.

Тому профілактика інвазивного кандидозу новонароджених повинна розпочинатися ще під час вагітності. Виявлення кандидозного вагініту у вагітної жінки потребує обов'язкової її санації. Саме це – найважливіший спосіб профілактики кандидозу у новонародженого, тому що в останні роки частота

кандидозного вагініту у жінок помітно зростає. Однак проводити лікування вагінального кандидозу у вагітної жінки складно у зв'язку з неможливістю призначення більшості антимікотиків в цей період її життя. При цьому основною є не місцева терапія, а застосування системних антимікотиків: пімафуцина (натамицина) по 100 мг 3 рази на добу всередину або 150 мг флуконазолу також всередину 1 раз на добу.

Проведення профілактики кандидозу у новонароджених показано в наступних випадках: у недоношених, що народилися з масою тіла менше 1500 г; у доношених і недоношених новонароджених, при тривалому (більше 2-3 тижнів) і особливо комбінованому застосуванні антибактеріальної терапії, при тривалому проведенні парентерального харчування (більше 3-5 діб), штучній вентиляції легенів (більше 3 діб), катетеризації центральних судин (більше 5 діб), при порожнинних хірургічних втручаннях; при абсолютній нейтропенії у новонародженого (число нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9$ /л).

Препаратом вибору для проведення профілактики інвазивного кандидозу у новонароджених в наш час є антимікотик з групи біс-тріазола – це флуконазол. Він володіє активністю по відношенню до більшості видів грибків роду *Candida*. Виняток становлять лише *Candida krusei* і *Candida glabrata*. Крім того, він ефективний при захворюваннях, викликаних *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* і *Histoplasma capsulatum*.

Флуконазол вводиться в організм двома шляхами – перорально або внутрішньовенно. Флуконазол має високу біодоступність при прийомі всередину. Крім того, він добре проникає в усі біологічні середовища і тканини організму. Унікальною особливістю флуконазолу є висока проникність гематоенцефалічного бар'єру. Флуконазол використовується для профілактики розвитку кандидозу, причому як у хворих без нейтропенії, так і з нейтропенією.

Профілактична доза флуконазолу для дітей, які народилися з масою тіла менше ніж 1500 грамів, коливається від 3 до 6 мг/кг маси тіла. Причому, якщо у вітчизняній літературі просто рекомендується призначати флуконазол в дозі 3 мг/кг маси тіла дитини, то зарубіжні дослідники провели порівняння

профілактичних доз та дози 6 мг/кг маси тіла, на підставі якого зроблено висновок про більшу ефективність та доцільність використання дози 6 мг/кг маси тіла; мабуть, саме цю дозу і слід рекомендувати у недоношених.

Період напіввиведення флуконазолу становить 30 год, що дозволяє застосовувати цей препарат у доношених новонароджених один раз на добу в середній дозі 6 мг/кг маси тіла.

Недоношеним новонародженим дозу флуконазолу призначають в залежності від маси тіла при народженні. При цьому, дітям, які народилися з масою тіла менше 1200 г, флуконазол призначають у дозі 6 мг/кг кожні 72 год протягом 2-х перших тижнів життя, тобто 1 раз в три доби. Потім, починаючи з 2-тижневого віку до кінця періоду новонараженості, кожні 48 год (1 раз на 2 доби) і далі 1 раз на добу.

Новонародженим з масою тіла від 1200 до 2000 г флуконазол призначають у дозі 6 мг/кг маси тіла кожні 48 год протягом перших 2 тижнів життя, потім кожні 24 години, тобто щоденно, до закінчення курсу лікування.

У дітей з масою тіла при народженні більше 2000 г, флуконазол використовують в дозі 6 мг/кг кожні 48 год протягом першого тижні життя, потім до закінчення курсу профілактичної терапії кожні 24 год, тобто щодня.

Профілактика кандидозу, природно, не обмежується тільки призначенням флуконазолу всім недоношеним новонародженим з масою тіла менше 1500. Вона проводиться також у новонароджених (як доношених, так і недоношених) різного гестаційного віку, які перебувають у критичному стані, що переносять оперативне втручання, тощо.

Кандидопротифілактика полягає в своєчасному виявленні та лікуванні дріжджових вражень слизових оболонок порожнини рота. Своєчасне лікування вагітних і годуючих грудьми жінок є заходом профілактики молочниці у новонароджених і грудних дітей. Хворі діти повинні ізолюватися. Дуже велике значення мають правильно підібране харчування, гігієнічний догляд, дезінфекція білизни і предметів, з якими контактує хворий. Необхідно правильно застосовувати антибіотики і кортикостероїдні препарати. Вони

призначаються на тлі насичення організму хворого вітамінами. Дуже важливий ретельний догляд за порожниною рота під час антибіотикотерапії. Профілактика кандидозу в першу чергу способи профілактики кандидозу полягають в нормалізації ендogenousного складу мікрофлори. При переважанні в складі кишкової і піхвової мікрофлори молочнокислих бактерій ризик виникнення кандидозу - мінімальний. Крім стандартних рекомендацій щодо вживання молочнокислих продуктів, потрібно провести лікування можливих захворювань шлунково-кишкового тракту.

З метою попередження масової кандидозної інфекції в дитячих закладах слід проводити загально-гігієнічні заходи, навчання правилам гігієни (користування окремим рушником, посудом, полоскання рота після їжі, відмова дитини від смоктання пальця, іграшок).

Дуже виважено потрібно призначати антибіотикотерапію, особливо немовлятам. За необхідністю її застосування враховувати обов'язкове спільне призначення препаратів антигрибкової дії та вітамінів групи В.

На підприємствах (плодово-овочевих, консервних, кондитерських) заходи повинні бути направлені на механізацію основних процесів – виключення мацерації водою, органічними кислотами, сиропами та дезінфекцію – миття підлоги, стін лужними розчинами (наприклад, розчином соди.

Хворим на кандидоз слизової оболонки порожнини рота слід користуватися окремим посудом, рушником тощо.

Загальні принципи лікування кандидозу у дорослих пацієнтів

Загальна схема лікування передбачає:

1. Призначення дієти – з виключенням солодощів і з обмеженням вуглеводів, збагаченої вітамінами та білками.
2. Загальнозміцнююча терапія. Підвищення опірності та імунологічної реактивності хворих. Призначення адаптогенів, біостимуляторів, вітамінів групи В-В2, В6, С, РР та ін. Призначення полівітамінів з мікроелементами.
3. Корекція складу кишкової мікрофлори. За необхідністю – консультація гастроентеролога з призначенням етіопатогенетичної терапії еубіотиками (Лінекс, Біоспорин, Бактиспорин, Бактисубтил, Субалин, Хілак форте, Біфікол, Лактобактерин, Біфідумбактерин, та ін.).
4. Обов'язкове призначення лактулози (препарат Дуфалак) як живильного субстрату для цукролітичної флори. На фоні застосування препарату відбувається ріст власної флори, стабілізація та відновлення обмінних процесів слизової оболонки товстого кишечника, що, у свою чергу, покращує приживлення на слизовій оболонці еубіотиків.
5. Використання імуномодуляторів при комбінованих та генералізованих формах, а також при імунодефіцитних станах.
6. Лікування фонової патології.
7. Десенсибілізуюча терапія, антигістамінні препарати (Супрастин, Піпольфен, Фенкарол, Тавегил, Перитол, Феністил, Лоратадин, Ебастин, Терфенадин, Гісманал). Використання антигістамінних препаратів 3-го покоління: Фексофенадин (Белфаст), Норастемізол та Дескарбоетоксилоратидон (Дезлоратадин).
8. Використання за показаннями гепатопротекторів: Ессенціале, Ліпін, Антраль, Гепабене, Еплир, Карсил, Вітогепат, Гептрал, Легалон та ін.

Необхідність застосування протигрибкових препаратів в теперішній час суттєво виросла, в зв'язку зі збільшенням розповсюдженості системних мікозів, що пов'язано з ростом числа пацієнтів з імуносупресією різного походження.

Також має значення більш частіше проведення інвазивних медичних процедур та використання (нерідко не виправдане) сильних антимікробних препаратів широкого спектра дії.

- При мікотичних ураженнях слизової оболонки порожнини рота найчастіше використовують антимікотики груп полієнів та азолів.
- Вид *Candida* дуже чітко корелюють з чутливістю до протигрибкових препаратів (Табл. 6).

Таблиця 6

Чутливість збудників кандидоза до протигрибкових препаратів

	Флуконазол	Ітраконазол	Амфотерацин В
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ	Ч-ДЗ	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч-ДЗ	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч

Ч - чутливі;

Ч - ДЗ - дозозалежна чутливість;

Р - резистентність.

Більшість штамів *C. Albicans*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis* чутливі до системних азолів (флуконазолу, ітраконазолу і амфотерицину В). Разом з тим, слід враховувати можливість розвитку стійкості цих збудників до антимікотиків при тривалому лікуванні кандидозу у пацієнтів з імунодефіцитом.

Одним з найефективніших препаратів в системній терапії кандидозу порожнини рота вважається Флюконазол (Дифлюкан, Флюзак, Медофлюкан, Мікосист). Механізм дії препарату обумовлений пригніченням утворення ергостеролу грибів шляхом пригнічення ферменту 14-а дететилази. При орофарингеальному кандидозі, без фонового імунодефіциту, звичайно призначають по 50-100 мг один раз на добу на 7-14 днів.

Флуконазол є потужним селективним інгібітором синтезу стеролів у клітині грибів. Препарат активний при мікозах, спричинених *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.*, *Trichoptyton spp.*, *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*.

Після прийому всередину флуконазол добре всмоктується. Одночасне споживання їжі не впливає на всмоктування препарату. Концентрація в плазмі досягає максимального значення через 0, 5 -1,5 години після прийому препарату натще. Зв'язується з білками плазми на 11-12%. Період напіввиведення складає близько 30 годин. Біодоступність після вживання всередину перевищує 90%.

Флуконазол добре проникає в усі рідини організму. У роговому прошарку, епідермі, дермі та потовій рідині досягаються концентрації, що перевищують сироваткові. Флуконазол накопичується у роговому шарі, через 6 місяців після завершення терапії препарат визначається у нігтях. Виявляється в грудному молоці в тих самих концентраціях, що й у крові.

Виводиться здебільшого нирками, приблизно 80% дози, що була введена, визначають у сечі в незміненому вигляді. Кліренс препарату пропорційний кліренсу креатиніну.

Застосовують внутрішньо. Добова доза Дифлюзолу залежить від природи тяжкості грибкової інфекції і визначається індивідуально. Дорослим при кандидозі слизової оболонки призначають 0,05 - 0,1 г раз на добу протягом 14-30 днів.

Хворим похилого віку за відсутності ознак ниркової недостатності препарат призначають у звичайній дозі. Протипоказанням є підвищена чутливість до препарату, вагітність, лактація, вік до 16 років (за винятком важких або загрозливих життю форм інфекцій, коли очікуваний терапевтичний ефект перевищує можливий ризик для плода або хворого).

Побічна дія може проявитись нудотою, білью в ділянці живота, діареєю, висипаннями на шкірі, головними болями. Можлива алопеція, лейкопенія, тромбоцитопенія (в осіб з ослабленим імунітетом). Алергічні реакції

потребують відміни препарату. Препарат слід з обережністю застосовувати у хворих з вираженими порушеннями функції печінки, нирок; новонароджених, хворих на СНІД (за інших станів з ослабленим імунітетом). Формою випуску є капсули по 0,05г №7, по 0,1г №7, по 0,15г №1.

Можливі альтернативні схеми застосування флуконазолу при кандидозних стоматитах.

1. Лікування гострого кандидозного стоматиту

- 150 мг одноразово
- 150 мг у 1-й день лікування, по 100 мг на 4 і 7-й дні лікування

2. Лікування хронічного рецидивного кандидозного стоматиту

- По 150 мг у 1, 4 і 7-й дні лікування, через 1 місяць 150 мг одноразово

3. Профілактика розвитку кандидозу під час антибіотикотерапії

- По 150 мг у 1 і 7-й дні лікування
- По 100 мг на 3, 6-й дні антибіотикотерапії, 150 мг на 9-й день антибіотикотерапії.

Перевагами Флуконазолу (Дифлюкан, Дифлюзол) для практичного лікаря важливим є:

- висока ефективність при лікуванні кандидозу;
- мінімальний ризик побічних ефектів;
- швидкий клінічний результат;
- зручний режим дозування.

Для лікування загострення хронічного кандидозу слизової оболонки порожнини рота, при імунодефіциті, хворих на СНІД, ВІЛ-інфікованих, високій частоті рецидивів, розвитку стійкості до терапії її призначають більш високі дози препарату і подовжують курси лікування. В даних випадках середня терапевтична доза флуконазолу складає 100-200 мг на добу.

У випадку, якщо до грибів роду *C. albicans* розвивається стійкість, дозу Флюконазолу збільшують до 400-800 мг на добу.

При атрофічному оральному кандидозі, пов'язаному з носінням зубних протезів, препарат призначають в дозі 50 мг один раз на добу на 14 днів.

В більшості країн Європи Флуконазол використовують при кандидемії в дозі 400 мг/добу протягом 10-14 днів.

Механізм дії Флуконазолу схожий з механізмом дії всіх азолів, але на відмінність, наприклад, від Нізоралу, він не пригнічує синтез тестостерону та кортизолу. Як наслідок, не викликає ендокринних порушень. Проте, внутрішньовенне введення визначає переважне виведення препарату нирками, тому необхідний постійний контроль функції нирок.

Враховуючи, що кандидоз відноситься до опортуністичного мікозу, в першу чергу слід виявити та за можливості усунути патогенетичні фактори захворювання (дослідження імунного та ендокринного статусу, шлунково-кишкового тракту та проведення коригуючої терапії).

При гострих формах поверхневого кандидозу шкіри та слизових оболонок, особливо які виникли в процесі антибактеріальної терапії соматичних захворювань, ефективні місцеві антимікотичні засоби в вигляді розчину, капель, крему, мазі.

При хронічній формі ураження призначають антимікотики системної дії (флуконазол, інтраконазол, кетаконазол).

Термін терапії – не менше 2 тижнів після зникнення всіх клінічних симптомів та останнього виявлення грибів при бактеріологічному дослідженні. Динамічне спостереження протягом 2 місяців після видужання.

Для лікування хронічної форми кандидозу слизової порожнини рота приміряють препарат із групи азолів – інтраконазол (капсули по 100 мг). Його призначають дорослим по 100-200 мг на добу протягом 2-3 тижнів.

Дифлюзол (Difluzolum) – протигрибковий засіб для системного застосування, похідне триазолу. Виробник Україна, ВАТ «Київмедпрепарат» (міжнародна назва Fluconazole).

Перевага препарату полягає в його фармакологічних властивостях, економічній доступності, зручності у застосуванні.

Необхідно пам'ятати, що високоефективні препарати не призначають у вигляді монотерапії. Протигрибкові препарати чергують.

Ефективні щодо деяких грибів роду *Candida* похідні 8- та 4-оксихіноліну: хінозол, хініофон, нітроксолін та ентеросептол.

Як допоміжний засіб загальної терапії кандидозів застосовують препарати йоду: натрію та калію йодид. Препарати призначають у вигляді 3,5,7% розчинів на молоці чи бульйоні. При такому введенні йод поступає в організм у вигляді альбумінатів і майже не викликає подразнення слизових оболонок.

При хронічному перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота показаний курс гамма-глобуліну, введення моно- і полівалентних вакцин. Вакцини вводять внутрішньошкірно або внутрішньом'язово (0,1;0,2;0,3;0,5;0,8;1;0) 2 рази на тиждень, на курс лікування – 10 ін'єкцій.

Покращення механізмів захисту – застосування препаратів тімозин, левамизол, вілодем, часто використовується імуномодельюча дія деяких мікроелементів і, зокрема, кобальту, цинку (покращує фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів).

Для ефективного лікування хворих на кандидоз порожнини рота необхідна як дія на мікрофлору, так і на фактор місцевого імунітету.

Найбільш перспективною групою лікарських засобів, механізм дії яких направлений на відновлення колонізаційної резистентності в цілому можна вважати імуномодулятори бактеріального походження (Табл. 7).

Протягом останнього десятиріччя успішно доповнюються традиційні схеми лікування пацієнтів з дисбіотичними порушеннями та конкурують з цілим рядом лікарських засобів антибактеріального направлення. Відмінною особливістю вказаної групи препаратів є комплексність та збалансованість дії при практичній відсутності побічних ефектів, характерних для препаратів інших груп.

На теперішній час в комплекс лікування різних форм кандидозу слід включати імуномодулятор **Імудон** (Solvay Pharmaceuticals, Франція). Імудон виготовлений із суміші лізатів штамів бактерій та грибів, які найбільш часто зустрічаються в порожнині рота: *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus aureus*,

Klebsiella pneumoniae, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Candida albicans* та ін., є спеціалізованим для стоматологічної практики.

При гострих формах захворювання Імудон призначають по 1-2 таблетки 3-4 рази на день для розсмоктування в порожнині рота після їжі та полоскання ротової порожнини 10-20 днів з метою зменшення прояву запальних реакцій, активізації факторів неспецифічного імунітету, пророчення термінів лікування, зниження ризику рецидивів захворювання. При хронічних формах захворювання Імудон призначають по 1-2 таблетки 4 рази на день для розсмоктування в порожнині рота після їжі та полоскання ротової порожнини 10 днів (одним - трьома курсами з перервою в 20 днів) з метою відновлення колонізаційної резистентності, зниження ризику рецидування та прогресування захворювання. Використання Імудону в склад комплексного лікування пацієнтів в період рецидиву при хронічному кандидозі слизової оболонки ротової порожнини дозволяє стабілізувати нормальний стан мікро екології ротової порожнини. За даними Н.О. Савичук (2013), протирецедивна ефективність лікування складає 72-78%.

Таблиця 7

Імуномодулятори місцевої дії

1. ІРС-19 (аерозоль) Виробник: Solvay Pharma France, Франція	Лізати бактерій. Профілактика, лікування бактеріальних вірусних, грибкових інфекцій ЛОР- органів та ВДШ	Гостра форма: 4-5 разів на добу в кожен носовий хід, потім 2 рази на добу 2 тижні. Хронічні форма: 2 рази на добу 2-4 тижні
2. Імудон (табл. для розсмоктування в порожнині рота)	Суміш лізатів	8 разів на добу

ІРС-19 призначають дорослим та дітям з 2-х років для профілактики та

лікування гострих та хронічних інфекційних захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів. Для профілактики призначають по 1 вприскуванню в кожен носовий хід 2 рази на день протягом 2-х тижнів перед початком осінньої - зимового сезону та при наявності хронічних захворювань 2-3 рази на рік. Для лікування при появі перших симптомів інфекції сумісно з симптоматичною та базисною терапією ІРС-19 призначають по 1 вприскуванню в кожен носовий хід 2-5 раз в день до зникнення симптомів захворювання.

Метою місцевої терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота є усунення умов, що сприятливі для існування і розмноження грибів, а також пригнічення грибкової флори та відновлення біологічної рівноваги у складі мікрофлори ротової порожнини. Тому у період лікування та для запобігання рецидиву кандидозу з метою нормалізації рН треба призначити часті полоскання лужними розчинами (натрію гідрокарбонату чи тетраборату).

Натрію тетраборат (бура в гліцерині) - Sodium tetraborate - антисептичний засіб, який має бактеріостатичну активність. Видаляє міцелій гриба зі слизової оболонки, порушує процес прикріплення гриба до слизових оболонок та затримує його розмноження (проте протигрибковим препаратом не являється, так як не володіє фунгіцидною чи фунгістатичною дією). Має інтексидні властивості (четвертий клас за рівне токсичності). Використовують для полоскань змазувань слизової оболонки.

Крім того, призначають полоскання водним розчином йодинолу 1:1, рекомендують добування часнику до їжі. Важливою умовою місцевого лікування кандидозу є ретельна санація порожнини рота.

Місцева терапія включає застосування протигрибкових препаратів: 0,5% декамінова мазь, мазь амфотерацину В; 1% мазь клотримазолу (канестана); 0,3% мазь мікогептину, мирамістину, іконазол та інші.

Широко використовується **анілінові барвники**. Найбільш виражений ефект має брильянтовий зелений, менша активність у метиленового синього і етикридина лактату, ще менша у фукорцину (рідина Кестеллані).

Із засобів місцевого призначення застосовують четвертинні амонієві

сполуки та солі жирних кислот – 0,5 % розчин етонію 1-2 % натрію або амонію каприлат, 1-2 % водний розчин карбалкінату.

Можливе застосування препаратів природного походження і лікарських рослин: 1 % водний розчин сангвіритину, 4 % прополісу, 1% юглону, 2 % настойка чистотілу, 1 % розчин новоіманіну, 0,2 % розчин гордоциду тощо.

Рекомендується застосування ферментів і їх комплексів (наприклад: тералітин, іруксол, мовіназу). Ферменти, руйнуючи клітинну стінку гриба, полегшують доступ антибіотика через цитоплазматичну мембрану. Так, наприклад, трипсин підвищує ефективність хлорофіліпту від 2 до 256 раз, а ектерициду від 2 до 16 разів.

Одним із шляхів підвищення ефективності лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота є комбінація дії фізичних та медикаментозних факторів.

Дієвим є іонофорез протигрибкової мазі з попереднім тушуванням вогнища ураження рідиною Кастеланні (12-13 процедур) з послідуочим використанням лазерного опромінення.

Позитивний ефект дії на *Candida* має ультразвук терапевтичного діапазону з використанням ністатину. Застосовують електрофорез розчинів йодистого калію. Хороший ефект отриманий від застосування короткохвильового УФО та протигрибкової мазі (5 % леворінова мазь протягом тижня; УФО тиждень, курс лікування повторити тричі).

Співробітники кафедри мікробіології та пропедевтики терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету запропонували використовувати композицію «Діоцинкохім» у вигляді аплікації тривалістю 5 хвилин 2 рази в день при локальному пошкодженні (глосит, палатиніи) чи ротових ванночок тривалістю 5 хвилин 2 рази на день.

«Діоцинкохім» – композиція препаратів антисептної дії широкого спектру, що обумовлено стабільністю антимікробної дії сірчаноокислих солей кобальту та цинку, підвищенням активності діоксидину в поєднанні з цими солями (А.П. Федорина, 1989).

Склад «Діацинкохіму» (в мас %):

- цинк сірчаноокислий 0,11-0,44;
- кобальт сірчаноокислий 0,12-0,48;
- діоксидин 0,05-0,1;
- хімотрипсин 0,005-0,01;
- вода дистильована залишок.

«Діацинохім» готують в антисептичних умовах без додаткової стерилізації. Антимікробна якість зберігається тривалий час – протягом року в умовах холодильника. Фермент вводять до складу безпосередньо перед використанням.

Для підвищення ефективності лікування, пролонгованої дії композиції на слизову оболонку порожнини рота її використовують у вигляді пасти (біла глина до утворення однорідної маси білого кольору).

При сухості в порожнині рота застосовують стимулятори слиновиділення – 1 % розчин пілокарпіну гідрохлориду по 4 краплі 2 рази в день; йодистий калій по 1 ст. ложці (3 рази в день під час їжі, запивати молоком, протягом 3 тижнів).

Для догляду за зубами краще застосовувати пасти, що показані при грибкових ураженнях.

Лікування мікозів на фоні ВІЛ-інфекції

Лікування грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота ВІЛ-інфікованих пацієнтів носить етіотропний, патогенетичний та симптоматичний характер, однак найважливішим для цієї категорії пацієнтів залишається антиретровірусне лікування, яке підвищує імунний статус і зменшує кількість вірусу в крові («вірусне навантаження»). Успішна ВА АРВТ сприяє попередженню рецидивів оральних мітотичних змін, а також появі резистентних штамів вірусу до антиретровірусних препаратів, в той час як наявність грибкових захворювань слизової оболонки порожнини рота вказує на необхідність коригування основного лікування (В.А. Дрожжина, 2007).

На фоні ВІЛ-інфекції відмічається стійкість збудників до протигрибкового лікування та схильність до розповсюдження інфекції на зів, стравохід, внутрішні органи.

При лікуванні грибкових опортуністичних інфекцій, які частіше всього викликані *Candida albicans*, часто призначають ністатин по 3 млн ОД у день та/або клотримазол по 30-50 мг в день. Крім того, призначають кетоконазол по 200-400 мг в день при орофарингеальній локалізації і по 600-800 мг при локалізації в стравоході. При розробці терапевтичних схем для пацієнтів з кандидозним ураженням на фоні ВІЛ-інфекції варто пам'ятати про несумісність кетоконазолу з антацидами та антигістамінними препаратами.

Також таким пацієнтам призначається флуконазол (дифлюкан), що володіє широким спектром активності проти цілого ряду грибів, особливо при системних мікозах. До 70 % концентрації цього препарату проникає через гематоенцефалічний бар'єр і добре накопичується в тканинах мозку. При орофарингеальних кандидозних змінах цей препарат призначають в перший день 200 мг, а потім по 100 мг в день протягом 3 тижнів.

Cryptococcus neoformans – найбільш вірогідний збудник грибкових уражень ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. При криптококовому менінгіті спочатку призначають амфотерицин В і фторцитозин протягом 2-3 тижнів, а потім флуконазол 400 мг 1 раз на добу протягом 8-10 тижнів. Після закінчення гострого періоду проводять позитивну підтримуючу терапію в дозі 200 мг/добу. Ці призначення не в компетенції лікарів-стоматологів, але варто їх враховувати при терапії патологічних змін в щелепно-лицьовій ділянці.

Лікування системних ендемічних мікозів з ураженням СОПР повинно включати системне введення триазолів і амфотерицина В.

Первинна профілактика грибкових інфекцій повинна обов'язково супроводжувати антибіотикотерапію. Особливо важливо це для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, для яких прийом антибіотиків є часто життєво необхідним. Рекомендовані наступні схеми первинної профілактики мікозів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів:

- ністатин по 2,0 г/добу щоденно;
- ністатин по 4,0 г/добу щоденно, але не більше 10 днів;
- кетоконазол по 200 мг/добу щоденно;
- дифлюкан по 150 мг 1 раз на тиждень.

Профілактику починають зі схеми, з меншим порядковим номером, а при відсутності ефекта переходять на наступну (А.Д. Вовк, 2000).

При призначенні антимікотичного препарату важливо враховувати чутливість збудника до терапевтичного засобу, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Незалежно від імунологічного статусу пацієнтів найбільш ефективним препаратом по відношенню до всіх грибів роду *Candida* є антибіотик полієнового ряду ністатин (Е.К. Трофимець, 2011). Усе частіше (близько 70 % випадків) виявляється низька чутливість до найбільш поширеного та ефективного антимікотику – флуконазолу. Тобто набувають високої розповсюдженості та все частіше стають збудниками патологічних змін СОПР як у ВІЛ-інфікованих так і неінфікованих ВІЛ пацієнтів флуконазол-резистентні гриби роду *Candida*.

З огляду на те, що значний відсоток ВІЛ-інфікованих пацієнтів належать до соціально маргінальних груп населення, а також страждають від сильних стресових навантажень і нерідко депресивних психологічних змін, не дивує не серйозне ставлення таких пацієнтів до гігієнічного догляду за порожниною рота. Значний відсоток пацієнтів зі статусом ВІЛ нерегулярно чистять зуби та не використовують додаткові засоби та предмети для догляду за порожниною рота. Це сприяє колонізації слизової оболонки порожнини рота дріжжеподібними грибами роду *Candida* і призводить до рецидиву оральних мікотичних змін. Ось чому в ході лікування грибкових уражень СОПР важливо значну увагу приділяти індивідуальній роботі з кожним пацієнтом по роз'ясненню основ гігієнічного догляду за порожниною рота, мотивуванню та навчанню гігієнічним навичкам.

Диспансеризація у стоматолога

- раціональне використання антибіотиків;
- своєчасна санація порожнини рота;
- дотримання гігієни порожнини рота;

Можливі результати:

У разі ефективності проведеного лікування зникнення сухості, печії, гіперемії, набряку, нальоту з уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота.

У разі неефективності проведеного лікування зберігається сухість, гіперемія, набряк, наліт, уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота.

Критерії ефективності лікування:

- одужання;
- стабілізація.

Питання для контролю знань

1. Етіологія мітотичних уражень слизової оболонки порожнини рота.
2. Патогенез мітотичних уражень слизової оболонки порожнини рота.
3. Класифікація грибів роду *Candida*.
4. Класифікація кандидозу СОПР.
5. Особливості клінічних проявів при гострому перебігу кандидозу у дітей.
6. Особливості клінічних проявів при хронічному перебігу кандидозу у дітей.
7. Особливості клінічних проявів при гострому перебігу кандидозу у дорослих.
8. Особливості клінічних проявів при хронічному перебігу кандидозу у дорослих.
9. Назвіть методи лабораторної діагностики кандидозу.
10. Дайте інтерпретацію даних лабораторного дослідження при гострому кандидозі, при хронічному кандидозі.
11. Проведіть міжсиндромну диференційну діагностику кандидозу.
12. Проведіть внутрішньосиндромну диференційну діагностику кандидозу.
13. Принципи лікування мітотичних уражень.
14. Назвіть напрямки профілактики кандидозу.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Обстеження пацієнта-дитини розпочинають із застосування методів:
 - a. *основних
 - b. рентгенологічних
 - c. лабораторних
 - d. термометричних
 - e. цитологічних
2. До основних методів обстеження відносяться:
 - a. *опитування, огляд
 - b. опитування, рентгенографія
 - c. огляд, ЕОД
 - d. ЕОД, рентгенографія
 - e. перкусія, ЕОД
3. Опитування пацієнта починається зі з'ясування:
 - a. *скарг
 - b. історії життя
 - c. анамнезу захворювання
 - d. перенесених захворювань
 - e. алергоанамнеза
4. Вкажіть, елемент ураження при кандидозі:
 - a. *напластування
 - b. папула
 - c. пляма
 - d. ерозія
 - e. горбик
5. Слизова оболонка порожнини рота в нормі:
 - a. *блідо-рожевого кольору, рівномірно зволожена
 - b. білого кольору, суха
 - c. бідо-рожевого кольору, суха

- d. яскраво-червоного кольору, рясно зволожена
 - e. гіперемована, набрякла
6. Вкажіть, що не слід застосовувати для лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у дитини 3-х місячного віку:
- a. *обробку медом
 - b. обмеження вуглеводів
 - c. лужні іригації
 - d. 0,5% розчин етонію
 - e. обробку перекисом водню 3%.
7. Вкажіть, що не слід призначати для місцевого лікування грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота:
- a. *спирт
 - b. леворин
 - c. опрофенон
 - d. амфоглюкомін
 - e. клотримазол
 - f. сангвіритрин
8. Вкажіть, яке необхідне обстеження дитини 9 років з передбачуваним діагнозом «грибкове ураження СОПР»:
- a. *всі відповіді правильні
 - b. цитологічне дослідження
 - c. мікробіологічне дослідження зішкрябу
 - d. анамнез
 - e. огляд
9. Метод обстеження, що підтверджує наявність мікозу кишківника:
- a. *обстеження на дисбактеріоз кишківника
 - b. цитологічне дослідження зішкрябу
 - c. імунологічне дослідження

d. Біопсія

10. Вкажіть, який імуноглобулін жіночого молока має значення для попередження розвитку інфекції у дитини:

- a. *Iq A
- b. Iq E
- c. Iq M
- d. Iq G

СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Хворий В., 37 років скаржиться на печію в порожнині рота при вживанні гострої їжі. В анамнезі: більше 2-х тижнів тому хворому були призначені антибіотики для лікування пневмонії. Страждає на цукровий діабет. Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота гіперемійована, набрякла, на спинці язика та щоках відмічається сироподібний наліт білого кольору, що виступає над рівнем слизової оболонки. Який найбільш вірогідний діагноз?
2. Хворий К., 24 років, скаржиться на біль, печію, сухість в роті протягом двох діб після прийому тетрацикліну. Слизова щік, піднебіння, язика яскраво-червоного кольору, суха. Спостерігаються нашарування білуватого кольору у вигляді молока, наліт легко знімається, підлегла слизова оболонка гладка, гіперемійована. Загальний стан не порушений. Які додаткові методи обстеження необхідні в даному випадку?
3. Хворий П., 68 років, скаржиться на сухість в порожнині рота, неприємні відчуття при вживанні їжі. Із анамнезу: хворий тривалий час приймав цитостатичні засоби. Об'єктивно: на спинці язика відмічаються жовтуватого кольору бляшки. Слизова оболонка гіперемійована, набрякла. Який діагноз відповідає даній клінічній картині?
4. Хвора скаржиться на печію та болісність при відкриванні рота, наявність тріщин у ділянці кутів рота. Користується знімним пластинковим протезом близько 8 років. Шкіра у ділянці кутів рота мацерована, відмічають дрібні тріщини, вкриті білим нальотом. Червона кайма губ набрякла, гіперемійована, суха. Визначте діагноз.
5. Хворому Ф., 46 років, лікарем-стоматологом був поставлений діагноз:

гострий атрофічний кандидоз. Призначте хворому лікування.

6. Батьки 5-місячної дитини скаржаться на появу у неї білого нальоту на слизовій порожнини рота. Дитина весь час вередує, відмовляється від прийому їжі. Загальний стан дитини під час огляду задовільний, температура тіла 36,6⁰. При об'єктивному огляді на слизовій оболонці щік, губ та на язиці відмічається білий сиркоподібний наліт, який легко знімається ватним валиком. Після зняття нальоту слизова оболонка під ним гіперемована та набрякла. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз, оберіть додаткові методи обстеження та препарати для етіотропного лікування даного захворювання.
7. Дитина 6 років відмовляється від прийому їжі внаслідок болю під час її вживання та скаржиться батькам на відчуття печії в порожнині рота. Із анамнезу: дитина протягом останнього тижня приймала антибіотики з приводу гострого бронхіту. При об'єктивному огляді слизова оболонка порожнини рота гіперемована, набрякла, на бокових поверхнях язика та щік наявні відбитки зубів. На спинці язика та слизовій оболонці нижньої губи відмічається щільний плівковий наліт сірого кольору. Після видалення шпателем нальоту на слизовій оболонці відмічається ерозивна поверхня, яка болісна при пальпації. Регіонарні лімфовузли дещо болісна та збільшені під час їх пальпації. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз, оберіть додаткові методи обстеження та препарати для етіотропного лікування даного захворювання.
8. До стоматологічної клініки звернулися батьки дівчинки 9 років зі скаргами на періодичну появу в порожнині рота болісних утворень. Під час об'єктивного огляду на слизовій оболонці альвеолярного краю ясен в ділянці 73 та 74 зубів виявлена невеликого розміру афта із гіперемованим вінцем довкола неї, яка вкрита фібриновим нальотом. Слизова оболонка щік набрякла та має відбитки зубів на її поверхні. Спинка язика вкрита

щільним нальотом біло-сірого кольору, грибовидні сосочки збільшені в розмірі. Із анамнезу – дитина відмічає біль у животі після прийому їжі, часті проноси та закрепи. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз, оберіть додаткові методи обстеження та препарати для етіотропного лікування даного захворювання.

9. Трьохмісячна дитина хворіє протягом двох днів, вона неспокійна під час годування груддю, температура тіла в межах норми. При об'єктивному обстеженні слизова оболонка порожнини рота гіперемована, набрякла. На спинці язика та слизовій щік відзначається сироподібний наліт білого кольору. Після видалення ватним тампоном нальоту оголюється яскраво-червона непошкоджена поверхня із подинокими крововиливами. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз, оберіть додаткові методи обстеження та препарати для етіотропного лікування даного захворювання.
10. Хлопець 10 років скаржиться на постійну слабкість, спрагу, підвищений апетит відчуття, сухості в порожнині рота. Об'єктивно: шкіра обличчя суха, в ділянці кутів рота наявний ангулярний хейліт. Слизова оболонка порожнини рота набрякла, гіперемована, по лінії змикання зубів на щоках наявні відбитки зубів. Поверхня язика суха, вкрита білуватим нальотом, із даних аналізу крові – глюкози та сечовина – 10 ммоль/л. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз та для якої соматичної патології відноситься дана симптоматика, оберіть додаткові методи обстеження та препарати для етіотропного лікування даного захворювання.

ЗАДАЧІ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ТЕСТОВОГО ІСПИТУ «КРОК 2. СТОМАТОЛОГІЯ» ТА «КРОК 3. СТОМАТОЛОГІЯ»

1. Хворий С, 65 років скаржиться на сухість і печію слизової оболонки твердого піднебіння. Користується повним знімним протезом із кольорової пластмаси протягом 9 років. Об'єктивно: слизова оболонка твердого піднебіння в ділянці протезного ложа почервоніла, з поодинокими бляшками білого нальоту. На язиці – атрофія сосочків. Встановити найбільш ймовірний діагноз.

1. Хронічний атрофічний кандидоз
2. Алергічний стоматит
3. Червоний плесканий лишай
4. Хронічний катаральний стоматит
5. Хронічний гіперпластичний кандидоз

2. Чоловік, 31 р., скаржиться на сухість, печію спинки язика протягом тижня. Печія посилюється при прийомі подразнюючої їжі. Напередодні переніс пневмонію, отримував антибіотики. Об'єктивно: шкіряні покриви та слизова оболонка порожнини рота бліді. На тлі гіперемійованої та набряклої слизової язика в складах на спинці визначається крихто подібний сіро-білий наліт, десквамація бокових поверхонь язика. Слина густа, тягнеться нитками за шпателем. Виберіть найбільш ефективний комплекс препаратів для місцевої терапії даного хворого.

1. Метиленовий синій + пімафуцин
2. Гідрокортизонова мазь + солкосерил
3. Декамін + гідрокортизонова мазь
4. Фурацилін + метиленовий синій
5. Фурацилін + солкосерил

3. Хвора М., 50 р., скаржиться на сухість і печію в порожнині рота, біль при

прийомі їжі, спотворення смаку. Симптоми захворювання з'явилися тиждень тому після закінчення курсу антибіотиків з приводу гострого бронхіту. Об'єктивно: на слизовій оболонці порожнини рота – білий наліт у вигляді плям, що нагадують «творожисті маси». При зшкрябуванні наліт легко знімається, під ним гіперміювані ділянки слизової оболонки. Встановіть найбільш імовірний діагноз.

1. Гострий псевдомембранозний кандидоз
2. Хронічний гіперпластичний кандидоз
3. Лейкоплакія
4. Червоний плесканий лишай
5. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит

4. У хворого К., 40 років, с попереднім діагнозом гострий псевдомембранозний кандидоз взято матеріал для мікроскопічного дослідження. Яка з відповідей підтвердить встановлений діагноз?

1. Дріжживі клітини, що брунькуються
2. Дріжживі клітини, без брунькування
3. Нитки псевдо міцелію
4. Нитки справжнього міцелію
5. Дріжживі клітини та супутня флора

5. Хвора М., 52 роки, що страждає на цукровим діабетом скаржитья на печію, сухість порожнини рота, біль при прийомі їжі, виділення в'язкої слини. Протягом 12 років користується знімними пластиковими протезами. Об'єктивно: На гіперміюваній набряклій слизовій язика, щік та твердого піднебіння виявляється в не великій кількості наліт білого кольору, що важко знімається. Після його видалення оголюється ерозивна поверхня. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Хронічний атрофічний кандидоз
2. Гострий псевдомембранозний кандидоз

3. Десквамативний глосит
4. Лейкоплакія, ерозивна форма
5. Червоний плесканий лишай, ексудативно - гіперемічна форма

6. Жінка 35 років скаржиться на відчуття печіння в порожнині рота, біль при вживанні їжі. 1,5 тижні назад було назначено курс антибіотиків. Об'єктивно: на СОПР відмічається утворення плівок, нальоту молочного кольору, який легко знімається ватним тампоном.

Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Гострий псевдомембранозний кандидоз
2. Алергічний стоматит
3. Хронічний атрофічний кандидоз
4. Лейкоплакія, м'яка форма
5. Хронічний гіперпластичний кандидоз

7. Хвора 60 років скаржиться на печію та біль в кутах рота. При огляді: в кутах рота – тріщини, вкриті білим нальотом, шкіра кутів рота мацерована. Визначається патологічне стирання зубів. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Кандидозна заїда
2. Стрептококова заїда
3. Вторинний сифіліс
4. Атопічний хейліт
5. Хронічна тріщина

8. Хвора, 53 років страждає на цукровий діабет, скаржиться на печію, сухість в ротовій порожнині, біль при вживанні їжі, виділення в'язкої слини. Протягом 7 років користується знімним пластинчатим протезам. Об'єктивно: на гіперемійованій, набряклій слизовій оболонці щік, спинці язика незначний наліт, який важко знімається, після видалення якого оголюється ерозивна поверхня. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Хронічний атрофічний кандидоз
2. Червоно плесканий лишай, ерозивно- виразкова форма
3. Червоний плесканий лишай, ексудативго – гіперемічна форма
4. Гострий атрофічний кандидоз
5. Лейкоплакія, ерозивна форма

9. Хвора 40 років, скаржиться на печію в ротовій порожнині, сухість. Печія підсилюється під час приймання їжі. Об'єктивно: язик набряклий, спинка язика вкрита білим нальотом, який частково знімається при зшкрябуванні шпателем. На протязі 7 років хворіє цукровим діабетом. Який найбільш вірогідний попередній діагноз.

1. Хронічний кандидоз
2. Десквамативний глосит
3. Глосоденія
4. Лейкоплакія
5. Червоний плесканий лишай

10. Хвора 55 років скаржиться на біль під час відкривання рота, сухість, печію та втягнутість губ. Хворіє цукровим діабетом протягом 20 років. Об'єктивно: червона облямівка верхньої і нижньої губи гіперемована, набрякла, вкрита тонкими сірими лусочками. В кутах рота ерозії з інфільтрованими краями, вкриті нальотом сірувато-білого кольору. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. Мікотичний хейліт
2. Ексфоліативний хейліт
3. Алергічний хейліт
4. Актинічний хейліт
5. Екзематозний хейліт

11. Хвора 62 роки, користується знімними пластинковими протезами. Скарги на печію, сухість та болючість губ, особливо під час відкривання рота.

Об'єктивно: червона облямівка губ гіперемована, набрякла, стоншена. З поверхні губ відокремлюється лусочки різної величини. В ділянці кута рота відмічається тріщина вкрита білим нальотом і мацерація шкіри. Поставте попередній діагноз.

1. Мікотичний хейліт
2. Ексфоліативний хейліт
3. Метереологічний хейліт
4. Актинічний хейліт
5. Екзематозний хейліт

12. Хворий 65 років, протягом 6 років страждає на туберкульоз легень, звернувся до лікаря стоматолога зі скаргами на сухість, печію та болісність слизової оболонки ротової порожнини. Об'єктивно: слизова оболонка ділянки протезного ложа та язика, набрякла, болісна, гіперемійована, покрита нальотом, що важко відшаровується. Встановіть діагноз.

1. Мікотичний хейліт
2. Ексфоліативний хейліт
3. Метереологічний хейліт
4. Актинічний хейліт
5. Екзематозний хейліт

13. До клініки терапевтичної стоматології звернувся пацієнт 38 років зі скаргами на висипання білого кольору в порожнині рота. Об'єктивно: на гіперемійованій та сухій слизовій оболонці язика та щік білі висипання, що нагадують сирні маси, які легко знімаються. В анамнезі перенесена 2 тижні тому пневмонія. Яке захворювання можна передбачити в даному випадку:

1. Гострий псевдомембранозний кандидоз
2. Гострий атрофічний кандидоз
3. Хронічний гіперепластичний кандидоз
4. Хронічний атрофічний кандидоз

5. Синдром Луї-Бар

14. Пацієнту встановлений попередній діагноз: гострий кандидоз. Які з перерахованих методів дослідження підтвердять даний діагноз?

1. Бактеріологічне дослідження
2. Загальний аналіз крові
3. Аналіз крові на вміст глюкози
4. Серологічні реакції
5. РІФ

15. Пацієнт 34 років звернувся в клініку зі скаргами на наявність нальоту на спинці язика, відчуття чужорідного тіла в горлі. Об'єктивно: загальний стан задовільний, язик покритий щільним біло-сірим нальотом, після зняття якого виявляються щільні бляшко подібні утворення, запальні явища в оточуючих тканинах мінімальні. Ваш попередній діагноз:

1. Кандидоз
2. Лептотрихоз
3. Актиномікоз
4. Гістоплазмоз
5. Дифтерія

16. При обстеженні пацієнта 27 років діагностовано хронічний генералізований кандидоз. При огляді: атаксія, телеангіоектазії на шкірі. В анамнезі: вроджений Т-імунодефіцит. Із сімейного анамнезу по материнській лінії періодично відмічається подібне захворювання. Який діагноз ви можете передбачити?

1. Синдром Луї-Бар
2. ВІЛ- інфекція
3. Синдром Папійона- Лефевра
4. Синдром Бехчета
5. Синдром Гійєна-Барре

17. Пацієнтка 41 рік, знаходиться на лікуванні в пульмонологічному відділенні з приводу хронічного бронхіту. Який з перерахованих груп препаратів слід призначити для профілактики розвитку кандидозу?

1. Антимікотики
2. Цитостатики
3. Пробіотики
4. Антигістамінні
5. Імуномодулятори

18. При мікроскопії мазка виявлено еліпсоподібні клітини розміром 3-5 мкм, покриті багатошаровою оболонкою, об'єднанні в нитки псевдоміцелію. Для якого мікроорганізму характерний подібний опис?

1. Гриби роду *Candida*
2. Гриби роду *Leptothrix*
3. Клітини Тцанка
4. *Toxoplasma gondii*
5. *Staphylococcus aureus*

19. До клініки звернулися батьки 6-місячної дитини, які скаржаться на відмову дитини від прийому їжі, наявність білуватих нашарувань в порожнині рота. Під час зовнішнього огляду дитина неспокійна. Об'єктивно: на набряклій, гіперемованій оболонці губ, щік, язика відмічається сироподібний наліт сірувато-білого кольору, що легко знімається, після його видалення ерозій немає. Який діагноз найбільш вірогідний?

1. М'яка форма лейкоплакії
2. Багатоформна ексудативна еритема
3. Гострий герпетичний стоматит
4. Червоний плиткий лишай
5. Гострий кандидозний стоматит

20. Дитина 8 років скаржаться на біль і відчуття печіння у кутах рота, що затруднює його відкривання. Об'єктивно: у кутах рота виявлені ерозії з інфільтрованими краями, вкриті нальотом сірувато-білого кольору. У цих ділянках відзначається також гіперемія і мацерація шкіри. Прикус глибокий. В анамнезі у дитини – дисбактеріоз кишківника. Визначте попередній діагноз.

1. Кандидозний хейліт.
2. Екзематозний хейліт.
3. Ексфолюативний хейліт.
4. Метерологічний хейліт.
5. Атопічний хейліт.

21. До стоматолога за допомогою звернулися батьки дитини 1,5 року. Із анамнезу: лікувалися з приводу пневмонії, пройшли курс антибіотикотерапії. На 8-й день лікування на гіперемованій слизовій оболонці язика і щік з'явився білий сироподібний наліт, який легко знімається ватним тампоном. Загальний стан задовільний, температура тіла 37,1°C. Вкажіть характер перебігу і ступінь тяжкості захворювання.

1. Гострий кандидоз, легкий.
2. Хронічний кандидоз, важкий.
3. Гострий кандидоз, важкий.
4. Хронічний кандидоз, середній.
5. Гострий кандидоз, середній.

22. У дитини грудного віку раптово на слизовій оболонці щік, губ, язика, піднебіння з'явилися плями білого кольору та сироподібний наліт, який легко знімається, оголюючи яскраво-червону слизову оболонку. Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота суха, гіперемована на тлі білуватого нальоти. Клінічна картина відповідає такому захворюванню:

1. Гострий псевдомембранозний кандидозний стоматит.

2. Афтозний стоматит.
3. Гострий герпетичний стоматит.
4. Лейкоплакія.
5. Сифілітичні папули.

23. Дівчина 15 років з загальносоматичним захворюванням цукровим діабетом звернулася зі скаргами на відчуття печіння в порожнині рота, болю при прийомі їжі, особливо гострої, наявність нальоту. Об'єктивно: слизова оболонка рота яскраво гіперемована, суха. На фоні гіперемії є білий наліт, що нагадує молоко або сир. Наліт піднімається над рівнем слизової, легко знімається шпателем. Поставити діагноз.

1. Гострий псевдомембранозний кандидоз.
2. Лейкоплакія.
3. Червоний плескатий лишай.
4. Білий губчатий невус.
5. Десквамативний глосит.

24. Підліток 17 років (в анамнезі цукровий діабет) скаржиться на сухість в порожнині рота, болючість під час прийому їжі. Об'єктивно: у кутах рота легка гіперемія та дрібнолусочне лущення. На слизовій оболонці порожнини рота – плямиста еритема, у ділянках щік білуватий наліт, який при зіскобі частково знімається. Язик обкладений. Попередній діагноз:

1. Хронічний гіперпластичний кандидоз.
2. Папульозний сифілід.
3. Червоний плескатий лишай.
4. Проста лейкоплакія.
5. Червоний вовчак на слизовій оболонці порожнини рота.

25. Дівчина 16 років, яка приймає променеву терапію з приводу пухлини нижньої щелепи, скаржиться на сухість у роті, біль і неможливість прийому їжі.

Об'єктивно: набряк і гіперемія слизової оболонки порожнини рота, язик набряклий, на бокових поверхнях язика відбитки зубів, на слизовій оболонці щік та в ретромоллярних ділянках значні ерозивні, вкриті некротичним нальотом поверхні. Назвіть патологічний стан, що розвинувся.

1. Плівчастий радіомукозит.
2. Кандидозний стоматит.
3. Виразково-некротичний стоматит.
4. Ангіна Венсана.
5. Агранулоцитоз.

26. Хворій 15-ти років на підставі скарг та даних об'єктивного обстеження був поставлений попередній діагноз: хронічний гіперпластичний кандидоз. Який спеціальний метод обстеження дозволить підтвердити діагноз?

1. Мікроскопічний.
2. Гістологічний.
3. Серологічний.
4. Біохімічний.
5. Цитологічний.

27. Підліток 17-ти років звернувся до стоматолога зі скаргами на сухість у порожнині рота, наявність нашарувань, дискомфорт під час прийому їжі. Під час огляду слизова оболонка рота гіперемована, наявні сироподібні нашарування. При знятті нашарувань шпателем оголюється яскраво-рожева поверхня на тлі атрофії сосочків. При пальпації підщелепні лімфатичні вузли збільшені. При мікроскопічному дослідженні зішкрябу нашарувань виявлено псевдоміцелій. З анамнезу: приймає антиретровірусну терапію протягом останніх 5-ти років. Які препарати слід призначити для лікування даної патології?

1. Протигрибкові препарати.
2. Макроліди, дезінтоксикаційні засоби.

3. Антиретровірусна терапія.
4. Антипротозойні препарати.
5. Противірусні препарати.

28. До лікаря-стоматолога звернулася батьки дитини 12 років зі скаргами на відчуття печії в язиці. У теперішній час знаходиться на лікуванні з приводу двосторонньої пневмонії. Об'єктивно: язик обкладений білим нальотом, який важко знімається. Був поставлений діагноз: хронічний кандидоз. Призначте комплекс загального та місцевого лікування даного захворювання.

1. Флюконазол, вітамін В1; йодинол.
2. Флюконазол, вітамін В1; перекис водню.
3. Флюконазол, вітамін РР; хлорамін.
4. Вітамін В1; йодинол, каратолін.
5. Кларитроміцин; вітамін А.

29. Підліток 17 років три тижні тому знаходилась на стаціонарному лікуванні у зв'язку з запаленням легень, де йому був проведений курс терапії. На 5 добу після виписування зі стаціонару хворий відчув печію та виявив білуваті плями на язиці. При огляді: на спинці язика вогнища у вигляді точок білого нашарування, які тісно зв'язані з підлеглою тканиною. Наліт видаляється із зусиллям. Який первинний діагноз?

1. Грибковий глосит.
2. Токсичний глосит.
3. Червоний плескатий лишай.
4. Лейкоплакія Гаппейнера.
5. Алергічний глосит.

30. Дівчина 16 років звернулася зі скаргами на біль, сухість і печії в порожнині рота. Хворіє другу добу, спочатку відчувала біль у язиці. До цього лікувалася антибіотиками. При огляді слизова оболонка порожнини рота яскраво-

червоного кольору, язик гіперемований, ниткоподібні сосочки атрофовані. Попередній діагноз: кандидоз. Було проведено цитологічне дослідження. Що буде виявлено в цитологічному препараті?

1. Псевдоміцелій.
2. Фузоспірохети.
3. Клітини Тцанка.
4. Гігантські клітини Пирогова-Лангханса.
5. Бліда трепонема.

31. На консультацію до стоматолога принесли 3-х тижневу дитину. Із слів матері, дитина постійно плаче, погано спить, не хоче смоктати груди. Об'єктивно: на слизовій оболонці губ, язика, щік наявний білий наліт, що нагадує зсіле молоко, дещо підвищений над рівнем гіперемованої слизової оболонки, який погано знімається. Поставте діагноз?

1. Пліснявка.
2. Кір.
3. Дифтерія.
4. Гострий герпетичний стоматит.
5. М'яка лейкоплакія.

32. Підліток 10 років, скаржиться на сухість в порожнині рота, печію, яка посилюється під час їжі. Протягом 5 років лікується з приводу цукрового діабету. Об'єктивно: ортодонтичний знімний пластинчатий протез на верхній щелепі. Язик набряклий, в задній третині по середній лінії визначається гладка ділянка, яка позбавлена сосочків. У складках язика визначається мізерний наліт, що із зусиллям знімається. Який найбільш вірогідний діагноз?

1. Хронічний атрофічний кандидоз.
2. Червоний плескатий лишай.
3. Лейкоплакія.
4. Десквамативний глосит.

5. Ромбоподібний глосит.

33. У дитини грудного віку на слизовій оболонці щік, губ, язика, піднебіння з'явилися плями білого сироподібного нальоту у вигляді бляшок. Із анамнезу: у дитини наявний дисбактеріоз 2-3 ступеню. Який найбільш вірогідний діагноз:

1. Гострий кандидоз.
2. Гострий герпетичний стоматит.
3. Синдром Феруайса.
4. Афти Боунара.
5. Вторинний сифіліс.

34. При звертанні в клініку дівчина 17 років, скаржиться на печію спинки язика, сухість в порожнині рота, що посилюються при вживанні гострих страв. Напередодні перенесла важку форму пневмонії, приймала антибіотики. Об'єктивно: на фоні гіперемованої і набряклої слизової язика в складках визначається крихтоподібний, сіро-білого кольору наліт, десквамація на кінчику язика і його бічних поверхнях. У зішкрябі визначаються клітини *Candida albicans*, макрофаги, епітеліальні клітини. Яку терапію слід призначити для лікування даної патології?

1. Антимікотична терапія.
2. Противірусна терапія.
3. Антибактеріальна терапія.
4. Дезінтоксикаційна терапія.
5. Не потребує лікування.

35. Дитина 7 років знаходиться на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні. З 3 років страждає нефротичною формою хронічного гломерулонефриту. Дитина приймає курс двокомпонентної етіопатогенетичної терапії (гормон і цитостатик). Об'єктивно: дитина бліда, пастозність повік, шкіра обличчя чиста, у кутах рота лусочки, тріщини, білясті кірки, мацерація.

Відкриття рота болісне. Губи сухі, на слизовій оболонці губ, щік, язика, твердого та м'якого піднебіння, мигдаликів плівчасті нальоти, щільно спаяні з підлеглою слизовою оболонкою. При зішкрябуванні вдається зняти лише невелику кількість нальоту, слизова оболонка кровоточить. Вкажіть лікування даного захворювання у дитини.

1. Всі відповіді вірні.
2. Загальне.
3. Етіотропне.
4. Патогенетичне.
5. Симптоматичне.

36. Стоматолог запрошений на консультацію дитини 8 років в гематологічний стаціонар. Дитина проходить курс лікування з приводу гострого лімфобластного лейкозу. Скарги на підвищення температури до 37,9-38,3⁰С та втрату апетиту. Об'єктивно: шкіра обличчя бліда, чиста, червона облямівка губ суха, вкрита лусочками, підщелепні лімфовузли розміром 0,5 см, на слизовій оболонці губ, щік, язика щільні бляшки з шкіряним рельєфом, буро-коричневого кольору, вогнища мають вигляд плям і багатокутників, наліт важко знімається з оголенням ерозій, які кровоточать, зуби вкриті м'яким нальотом. Вкажіть основну причину виникнення кандидостоматиту?

1. Захворювання крові.
2. Харчова алергія.
3. Захворювання шкіри.
4. Герпетична інфекція.
5. ВІЛ-інфекція.

37. Дитина 3-х місяців, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, вже другу добу вередує, відмовляється від їжі. Мати хворіла на запалення легенів, приймала антибіотики. Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота гіперемована, трохи набрякла. На щоках та на язиці білий сироподібний наліт,

що легко знімається з оголенням гіперерованої поверхні. Температура 37,0°C. Яким розчином слід обробляти ротову порожнину дитини з такою патологією:

1. 2,25% водний розчин бури
2. 5% метацил-анестезинова суміш.
3. 10% р-н лідокаїну
4. 3% р-н перекису водня.
5. 2% р-н димексида.

38. При огляді порожнини рота дитини 4 місяців, яка знаходиться на лікуванні у лікаря педіатра з приводу пневмонії виявлено: гіперемію слизової оболонки, білий наліт на слизовій губ, щік, язика, який в деяких місцях знімається із зусиллям. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені, не спаяні. Температура тіла в межах норми. Препарати якої групи необхідно призначити дитині?

1. Протигрибкові.
2. Протимікробні.
3. Противірусні.
4. Протизапальні.
5. Гіпосенсибілізуючі.

39. Жінка Д., 38 років скаржиться на сухість, печіння губ та кутів рота. Згідно анамнезу життя впродовж 8 років хворіє на цукровий діабет. Об'єктивно: червона облямівка губ суха, застійно гіперемійована, набрякла. У кутах рота виявлені тріщини, вкриті білим нальотом. Який попередній діагноз можна встановити хворій?

- A. Кандидозний ангулярний хейліт
- B. Актинічний хейліт
- C. Метеорологічний хейліт
- D. Екзематозний хейліт
- E. Ексфоліативний хейліт

40. Хворий З., 70 років, тривалий час користується знімними пластинковими протезами, скаржиться на сухість в порожнині рота, печіння, біль. Об'єктивно: ділянка слизової оболонки під протезом гіперемійована, набрякла. Язик червоного кольору, блискучий, вкритий невеликою кількістю нальоту білого-сірого кольору. Визначте попередній діагноз.

- A. Хронічний атрофічний кандидозний глосит
- B. Червоний плоский лишай
- C. Алергічний стоматит
- D. Медикаментозний стоматит
- E. Сифілітичні папули

41. Хворий Н., 35 р., скаржиться на сухість, печіння та біль в порожнині рота під час прийому гострої та солоної їжі, які з'явилися після прийому антибіотиків. Об'єктивно: на гіперемійованій, набряклій слизовій оболонці щік, губ, язика, твердого та м'якого піднебіння виявлений м'який наліт білого кольору, що легко знімається під час зішкрібання. Встановіть попередній діагноз.

- A. Гострий псевдомембранозний кандидозний стоматит
- B. Виразково-некротичний стоматит
- C. Алергічний стоматит
- D. Медикаментозний стоматит
- E. Афтозний стоматит

42. Пацієнтка 70 років скаржиться на сухість в порожнині рота, печіння, що посилюються під час прийому солоної та пряної їжі. Об'єктивно: на верхній щелепі частковий знімний пластинковий протез. Язик гіперемійований, набряклий, відзначаються відбитки зубів на бічних поверхнях язика. Язик гладенький, блискучий, ниткоподібні сосочки атрофовані. У складках язика визначається наліт білого кольору, який важко знімається. Який додатковий метод дослідження необхідно провести хворій для підтвердження попереднього

діагнозу?

- A. Мікробіологічний
- B. Імунологічний
- C. Біопсія
- D. Клінічний аналіз крові
- E. Клінічний аналіз сечі

43. Хвора 47 років протягом трьох тижнів скаржиться на наявність відчуття сухості та незначного печіння в ділянці щік та язика. Об'єктивно: на слизовій оболонці щік, ясен та по перехідній складці нижньої щелепи та на язиці виявлені папули білого кольору, які зливаються між собою у вигляді мережива, сітки або кілець на тлі слизової оболонки блідо-рожевого кольору. З яким захворюванням необхідно провести диференціальну діагностику в першу чергу?

- A. Хронічний гіперпластичний кандидозний стоматит
- B. Гострий псевдомембранозний кандидоз
- C. Веррукозна лейкоплакія
- D. Медикаментозна алергічна реакція
- E. Багатоформна ексудативна еритема

44. У клініку терапевтичної стоматології звернулась пацієнтка В., 33 років, яка скаржиться на печіння спинки язика, сухість в порожнині рота. Неприємні відчуття посилюються при вживанні гострої та пряної їжі. Напередодні пацієнтка перенесла важку форму пневмонії, приймала антибіотики. Об'єктивно: на фоні гіперемійованої та набряклої слизової оболонки язика в складках визначається наліт сірого кольору. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A. Гострий гіперпластичний кандидозний стоматит
- B. Медикаментозний глосит
- C. Десквамативний глосит

D. Синдром Пламмера-Вінсона

E. Глосит Гюнтера-Меллера

45. У хлопчика 6 років на слизовій оболонці щік та язика з'явився білий наліт, який легко знімається. Після зняття нальоту залишається гіперемійована слизова оболонка. Температура тіла не підвищена, регіонарні лімфатичні вузли збільшені, рухомі, не спаяні між собою та з оточуючими. Напередодні дитина пройшла курс лікування з приводу пневмонії з використанням курсу антибіотикотерапії. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Гострий псевдомембранозний кандидозний стоматит

B. Хронічний кандидозний стоматит

C. Гострий герпетичний стоматит

D. Багатоформна ексудативна еритема

E. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит

ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Препарат	Лікарська форма	Режим дозування	Особливості ЛЗ
Амфотерицин В	Порошок 0,05 у флаконах Мазь 3% у тубах по 15-30 г	В/в дорослі і діти: лікувальна доза 0,3-1,5мг/кг добу Місцево – мазь нанести на ураженні ділянки 1-2 рази на добу	Володіє широким спектром протигрибкової активності. Високотоксичний Вводити в/в лише на глюкозі
Амфотерицин В ліпосомальний	Лікарська форма порошок 0,05 г у флаконах	В/в дорослі і діти: 1-5 мг/кг добу	Застосовується у хворих з патологією нирок
Ністатин	Таб. 250000 ОД; 500000 ОД Мазь 100 000 ОД/г	Всередину дорослим: 500000 1 млн. ОД через 6 годин, 7-14 днів. Розсмоктувати по 1 таб. кожні 6-8 годин після їжі. Дітям: 125-250 000. ОД кожні 6 годин, протягом 7-14 днів. Місцево – мазь на ураженні ділянки 2 рази на добу	Діє на гриби Candida, не всмоктується в ШКТ Діє лише при місцевому контакті
Леворин	Таб. 500000 ОД	Всередину:	

	таб. захищені 500000 ОД Мазь 500000 ОД/г	Дорослим: 500000 ОД кожні 8 годин протягом 7-14 днів Розсмоктувати захищені таб. кожні 8-12 годин після їжі. Дітям: до 6 років – 20-25000 ОД/кг кожні 8-12 годин, протягом 7-14 днів; старші 6 років 250000 ОД кожні 8-12 годин, протягом 7-14 днів Місцево – на ураженні ділянки 2 рази на добу	
Натаміцин	Таб. 0,1 г Суспензія 2,5% у флаконах по 20 мл Крем 2% у тубах по 30 г	Усередину: дорослим 0,1 г кожні 6 годин протягом 7 днів. Дітям 0,1 г кожні 12 годин протягом 7 днів. Суспензія кожні 4-6 год 0,05-1 мл на ураженні ділянки слизової оболонки. Місцево – крем на ураженні ділянки 1-3 рази на добу	У порівнянні з ністатином та леворином має більш широкий спектр активності
Клотримазол	Крем 1% у	Місцево: на ураженні	

	<p>тубах по 20г Р-н д/зовн. 1% у флаконі по 15 мл</p>	<p>ділянки 2-3 рази на добу з легким втиранням; уражені ділянки слизової оболонки обробляють 1 мл розсину 4 рази на добу</p>	
Ітраконазол	<p>В капс. 0,1 р-н для прийому всередину 10мг/мл у флаконі по 150 мл</p>	<p>Всередину дорослим: 0,1-0,6 г кожні 12-24 год</p>	<p>Має широкий спектр дії. Добре сприймається</p>
Флуконазол	<p>В капс. 0,05 г 0,1 г 0,15 г порошок, д/суспензія; д/ прийома всередину 10 мг/мл та 40 мг/мл у флаконах по 50 мл. Р-н д/ін. по 2 мг/мл у флаконі по 50 мл</p>	<p>Всередину: дорослим 0,1-0,6 г/добу в 1 прийом; дітям: 1-2 мг/кг добу в один прийом в/в дорослим: 0,1- 0,6г/добу. Дітям: 1-2 мг/кг добу одноразово</p>	<p>Найактивніший до Candida, криптокока, дерматомицетів</p>

**Орофаренгіальні антисептики,
що використовуються в стоматологічній практиці при кандидозних
ураженнях (полоскання, зрошення, аплікації)**

Назва препарату	Фармакологічна дія	Схема застосування
Хлоргексидин Препарати (ХГ)	Грам+, грам-бактерії Гриби роду Candida Дерматофіти Ліпофільні віруси	Оптимальна концентрація 0,01%-0,2% розчин (полоскання, аплікації)
Плівасепт (ХГ)		0,01% р-н бактеріостатична дія 0,02% р-н аплікація бактерицидна дія; експозиція 1хв; 0,05% р-н, фунгіцидна дія, експозиція 10хв. 1% - віруцидна дія; 0,5% водний р-н проти вірусу НІV
Peridex (ХГ – 0,12%) Виробник: Procter Gemble		2 рази в день після чистки зубів
Perio Gard Виробник: Colgate		Полоскання Зрошення Аплікації
Sebidin (таблетки) (ХГ+віт. С) Виробник: Glaxo Wellcome	Затримує ріст грибів, спірохет, ліпофільних вірусів	Використовувати кожні 2-3 год.

Корсодил (ХГ – 0,2%) Виробник: Smithkline Beecham		2 рази на день полоскання (10 мл препарату) до 1 міс.
Ельгідум Виробник: Pierre Fabre, Франція		Використання згідно рекомендацій виробника
Елюдрил (концентрований розчин) Виробник: Pierre Fabre, Франція		2 ч/л на ½ стакана води, 2-3 рази на день
Лізоплак Виробник: Pierre Fabre, Франція		Використання згідно рекомендацій виробника
Пародіум Виробник: Pierre Fabre, Франція		Використання згідно рекомендацій виробника
Метрогіл – Дента (метронідазол + ХГ)		2-3 рази на день
Коллустан UPSA США (ХГ)	Знеболююча протівірусна,	3-6 зрошень на добу Тривалість лікування –

	протигрибкова	10 днів
Стоматидин (діюча речовина – гексетидин)	Антисептична, протизапальна, дезодоруюча дія, стрептококи, стафілококи, гриби роду Candida	1 ст/л для полоскання порожнини рота протягом 30 сек, 2-3 рази на день після прийому їжі
Стопангін, США (аерозоль)	Протигрибкова, антисептична дія (гексидин), знеболююча	Розчин 10 мл 2-3 рази на добу, 5-7 днів, використовувати з 8 років
Fungizone (оральна суспензія Амфотерицина В)		Використання згідно рекомендацій виробника
Sporanox (оральна суспензія Орунгала)		Використання згідно рекомендацій виробника
Mykostatın Oral Susspension (оральна суспензія ністатину)		Використання згідно рекомендацій виробника
Бура в гліцерині (5-10%, 20%)	Антисептична, протигрибкова дія	Слизова оболонка порожнини рота, губи
Пансорал	Антисептична, протигрибкова, протизапальна, знеболююча, грам+ та	1 см геля 4 рази на день. Не можна використовувати для дітей віком до 2,5 років!

	грам-бактерії	
Борна кислота (2% водний розчин)	Протигрибкова дія	Полоскання 3-4 рази на день
Йодинол (1% комплекс йоду з полівініловим спиртом)	Антисептична, протигрибкова дія	Використовувати для аплікацій та зрошення
Бриліантовий зелений (0,1-0,2% водний розчин)	Грам+ бактерії, протигрибкова дія	Зрошення
Декатилен (льодянці)	Анестезуюча дія, Грам+ та грам-бактерії, Протигрибкова дія	1 льодяник кожні 2 години
Декамін (карамель/мазь)	Стрептококи, стафілококи, гриби роду <i>Candida albicans</i>	1-2 карамель під язик через кожні 3-5 годин
Септофрил (1 т. – 0,0002 г декаметоксину)	Протигрибкова, протівірусна дія	Розсмоктувати 4-6 таблеток на добу

Орієнтований алгоритм №1
лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота

Загальне лікування	Місце лікування	Протирецедивне лікування
Усунення місцевих подразників	Усунення під- та надясневих відкладень, лікування карієсу зубів та його ускладнень	<ul style="list-style-type: none"> • При генералізованих формах – загальне призначення антимікотиків:
Знеболення та антисептична обробка	Зрошення розчинами етонію, цитралю; професійна гігієна порожнини рота	<ul style="list-style-type: none"> Флюконазол – 1 капс. (50-100 мг) на добу; Нізорал – 1 табл. (200 мг) 1 раз на добу, 7-14 діб
Місцеве застосування антимікотиків	Аплікація мазей: мірамістин, міконазол, канестен, леворинові, ністатинові, суспензія пімафуцина	<ul style="list-style-type: none"> • Лікування дисбактеріозу кишечника:
Підвищення захисних властивостей СОПР	Ротові ванночки з штучним лізоцимом, таб. Імудона (розсмоктувати), інгаляції ІРС-19, гексаліз	<ul style="list-style-type: none"> «Нарине» – 1-3 фл. на добу, курс 20-30 днів • Лікування захворювань ШКТ, цукрового діабету, гормональних порушень, корекція імунітету • Гіпосенсибілізуюча терапія: Тавегил по 1 таб.
Фізіотерапія	Лазеротерапія, аерозоль з Етонієм	<ul style="list-style-type: none"> 2 рази на добу Фенкарол по 1 таб. 2 рази на

Навчання гігієни порожнини рота	Підбір зубної пасти, що вміщує соду – бікорбанати, рослинні добавки. Догляд за знімними протезами	добу (10 днів) • Дієта (білково-рослинна їжа, кисломолочна продукти, зменшення вуглеводів) • Вітамінотерапія: В1, В6, В12, С, А
---------------------------------	--	---

Орієнтований алгоритм №2

лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота

Загальне лікування	Місце лікування	Протирецедивне лікування
<ul style="list-style-type: none"> • Консультація у відповідних спеціалістів • Дієта • Флюконазол (Дифлюкан) по 50 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі при ХГК – 14 днів, при ХАК – 7 днів • Бронхомунал по 1 капс. (7мг) 1 раз на добу, ранком натщесерце протягом 10 днів. Два повторних профілактичних курси по 10 днів з 	<ul style="list-style-type: none"> • Усунення місцевих подразнюючих факторів • Навчання гігієни порожнини рота • Перед місцевими маніпуляціями провести полоскання порожнини рота 1% розчином бікарбоната натрія • При ХАК ротові ванночки розчину Палісан по 10-15 хв. 4-6 разів на добу. • При ХГК – видалити наліт марлевою салфеткою, 	<ul style="list-style-type: none"> • Полівітаміни (Супрадин чи Теравіт по 1 др. на добу під час чи після прийому їжі, курс 30 днів) • Тонзилгон Н за схемою (від 8 до 15 кап. у 5 мл води) 1 раз в день за 30 хв. до їжі протягом 2-2,5 міс. Перед ковтанням тримати в порожнині рота 10-15 хв. • За показанням: Хілак-форте по 40 кап. при ХАК та 60 кап. при ХГК 3 рази на день під час їжі 3-4 тижні. Перед

<p>інтервалом 20 днів між курсами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тонзилгон Н за схемою (від 8 до 15 кап. в 5 мл води) 1 раз в день за 30 хв. До вживання їжі протягом 2-2,5 міс. Перед ковтанням утримувати в ротовій порожнині 10-15 хв. • Хілак-форте по 40 кап. при ХАК та 60 кап., при ХГК 3 рази в день під час їжі 3-4 тижні. Перед ковтанням тримати в порожнині рота 5-10 хв. • Полівітаміни 	<p>потім – аплікацію розчину Палісан по 10-15 хв. 4-6 разів на добу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ультрофонофорез мазі Палісепт по 10хв. №7 при ХАК та № 10 при ХГК. 	<p>ковтання тримати в порожнині рота 5-10 хв.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бронхомунал по 1 капс. (7мг) г 1 раз на добу, ранком натщесерце протягом 10 днів. Два повторних профілактичних курси по 10 днів 3 інтервалом 20 днів між всіма курсами
---	--	--

ЗРАЗКИ РЕЦЕПТІВ

1. Rp: Tab. Nystatini obductae 500 000 ED №4
DS: По 2 таблетки 6-8 разів на добу. Протягом 10-14 днів.

2. Rp: Ung. Nystatini 15.0
DS: Змащувати губи та кути рота 3-4 рази на добу.

3. Rp: Tab. Levorini 500 000 ED
D.t.d: №40
S. По 1 таблетці 3-4 рази на день.

4. Rp: Natrii tetraboratis 5.0
Glycerini
Aq. Destilli. Aa 15ml
M.D.S. Для змащування слизової оболонки.

5. Rp: Sol. Natrii hydrocarbonatis 3-5% 200 ml
DS: Для полоскання порожнини рота.

6. Rp: Drage Decamini 0.00015 №30
DS: По 1-2 драже 3 рази на день під язик.

7. Rp: Decamini 1% 30.0
DS: Для змащування кутів рота та губ 3 рази в день протягом 10-12 днів.

8. Rp: Sol. Kalii jodidi 3% 200 ml
DS: По 1 столовій ложці 3 рази в день

9. Rp: Sol. Jodi spirituosae 5% 15ml
DS: По 2-5 крапель 3 рази на день з молоком.

10. Rp: Methyleni coerulei 2.0

Aq. Destill 100 ml

M.D.S. Для змащування слизової оболонки рота.

11. Rp: Tab. Dimedroli 0.05 № 20

DS: По 1 таблетці 2 рази в день.

12. Rp: Dragee Diazolini 0.005 №20

DS: По 1 драже в день після їжі.

13. Rp: Ung. « Proposeum» 30.0

DS: Для аплікації на слизову оболонку.

14. Rp: Sol. Thiamini bromidi 6 % – 1 ml

D.t.d.: №10 in ampull

S. По 1 мл в/ш.

15. Rp: Tab. Riboflabini 0.01 № 50

DS: По 1 таблетці 3 рази в день.

16. Rp: Fibsi 1 ml

D.t.d.: №30 in ampull

S. По 1 мл. підшкірно або по перехідній складці слизової оболонки порожнини рота. Курс 30 ін'єкцій.

17. Rp: Corpori vitrei 2 ml

D.t.d.: №10 in ampull

DS. Для підшкірних ін'єкцій по 2 мл щоденно. Курс 20-25 днів.

18. Rp: Caps. Fluconazoli 0.05 №10

DS: По 1-2 капс. на день курс 7-14 днів.

19. Rp: Tab. Loratidini 0.01№10

DS: По 1 табл. на день.

20. Rp: Tab. «Imudon» №40

DS: По 1 таблетці розсмоктувати 2-3 години.

21. Rp: Tab. «Teravit» №30

DS: По 1 таблетці на день, в першій половині дня.

22. Rp: Natrii tetraboratis 6.0

Glycerini ad 30.0

D.S. Для змащування слизової оболонки.

23. Rp: Zinci sulfatis 0.44

Cobalti sulfatis 0.46

Dioxiidi 0.1

Chymotrypsini crystallisati 0.01

Adde aseptici: Aq. Destill. Ad 100 ml

M.D.S. Для приготування стоматологічної пасти

24. Diacuncochim 100 ml

DS: Змащувати слизову оболонку порожнини рота, губ, кути рота 3-4 рази на добу.

25. Rp: Ung. Clotrimazoli 1% – 20.0

DS: Змащувати слизову оболонку порожнини рота, губ, кути рота 3-4 рази на добу.

Рис. 1 Дріжджеподібні гриби роду *Candida*

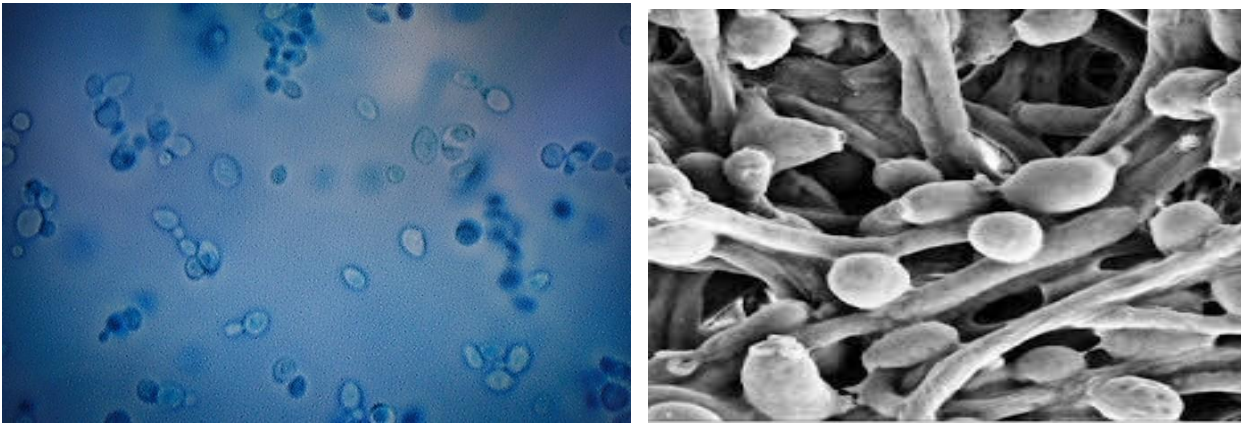


Рис. 2 Активна вегетація грибів

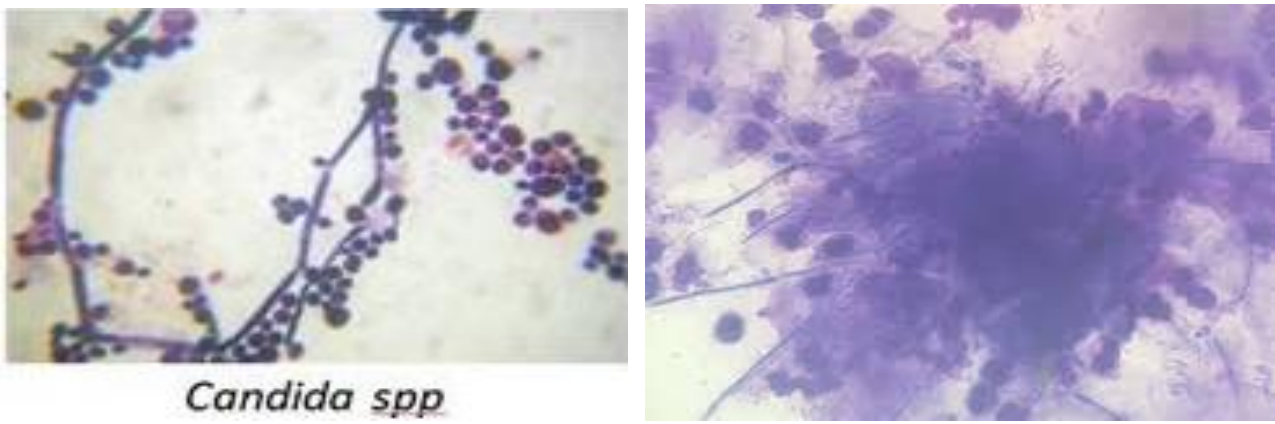


Рис. 3 Гострий псевдомембранозний кандидоз

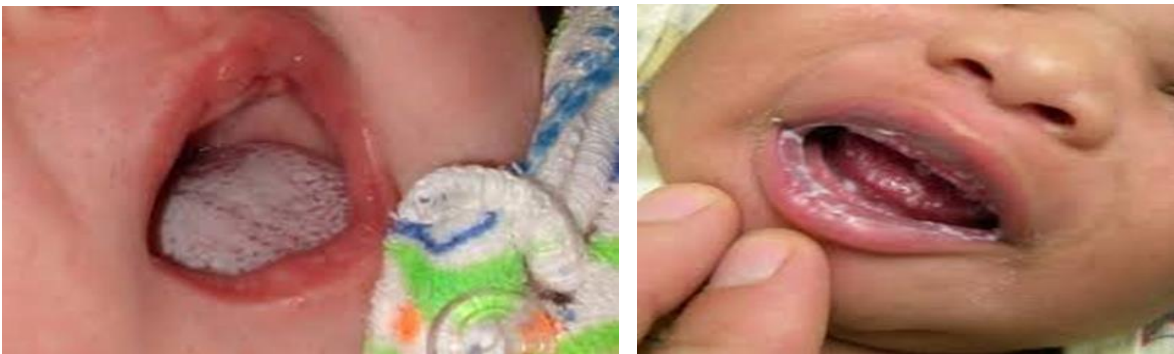


Рис. 4 Хронічний гіперпластичний кандидоз



Рис. 5 Ангулярний кандидозний хейліт



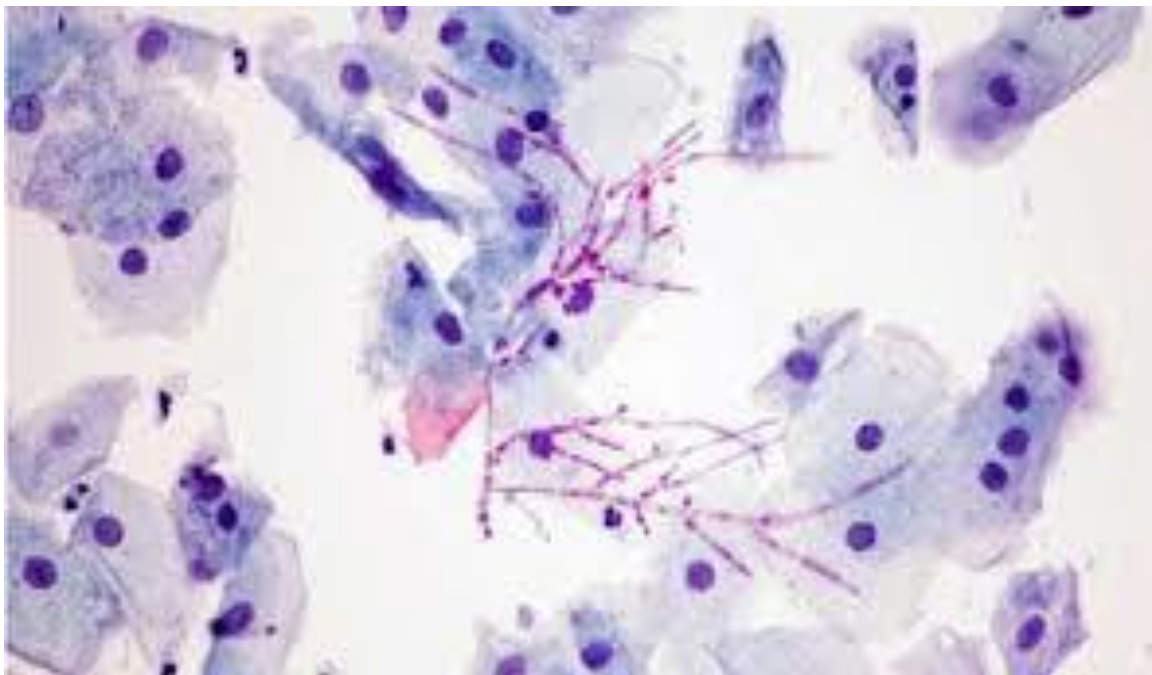
Рис. 6 Кандидозний «волосатий» язик



Рис. 7 При мікроскопічному дослідженні матеріалу гриби *Candida* виявляються у вигляді дріждеподібних клітин та псевдоміцелію



Рис. 8 Ланцюжки із видовжених клітин, що брунькуються



ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Ahirwar SS, Snehi SK, Gupta MK. Distribution and molecular characterisation of *Lactobacilli* in the oral cavity of children. *Indian J Dent Res.* 2021 Jan-Feb;32(1):8-14. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_298_19. PMID: 34269229.
2. Ai R, Wei J, Ma D, Jiang L, Dan H, Zhou Y. A meta-analysis of randomized trials assessing the effects of probiotic preparations on oral candidiasis in the elderly. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:187-92. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.030.
3. Arkell S. Update on oral candidosis / S. Arkell, A. Shinnick // *Nurs Times.* - 2003. - Vol. 99, № 48. - P. 52-53.
4. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacological profile of isavuconazole. *Rev Iberoam Micol.* 2018 Oct-Dec;35(4):186-91. DOI: 10.1016/j.riam.2018.04.003.
5. Badet C. Ecology of lactobacilli in the oral cavity: a review of literature / C. Badet, N.B. Thebaud // *Open Microbiol J.*-2008.-Vol.2.-P.38-48.
6. Campisi G. Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects / G. Campisi, G. Pizzo, M.E. Milici, S. Mancuso, V. Margiotta // *Oral Surg OralMed Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 2012. - Vol. 93, № 3. - P. 28-286.
7. Comparative quantification of human intestinal bacteria based on cPCR and LDR/LCR / Z.-R. Tang, K. Li, Y.-X. Zhou et al. // *World J Gastroenterol.* - 2012. -Vol.18, N 3. - P.268-274.
8. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*002E 2013 Dec;5(5):e279-86. DOI: 10.4317/jced.51242.
9. De-la-Torre J, Ortiz-Samperio ME, Marcos-Arias C, Marichalar-Mendia X, Eraso E, Echebarria-Goicouria MÁ. In vitro antifungal susceptibility of oral *Candida* isolates from patients suffering from caries and chronic periodontitis.

- Mycopathologia. 2017 Jun;182(5- 6):471-85. DOI: 10.1007/s 11046-017-0112-1.
10. Denture stomatitis: a role for Candida biofilm / [G. Ramage, K. Tomsett, B.L. Wickes et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 2004. - Vol. 98, № 1. - P. 53-59.
 11. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. J Clin Exp Dent. 2014 Dec ;6(5):e576-82. DOI: 10.4317/jced.51798.
 12. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with Candida-related denture stomatitis. Exp. Gerontol. 2012;47:741-748. DOI: 10.1016/j.exger.2012.07.003.
 13. Gil-Alonso S, Jauregizar N, Eraso E, Quindós G. Postantifungal effect of caspofungin against the Candida albicans and Candida parapsilosis clades. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016 Oct;86(2):172-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.011
 14. Gotzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD002033. DOI: 10.1002/14651858.CD002033.
 15. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. Drugs. 2013 Jun;73(9):919-34. DOI: 10.1007/ s40265-013-0069-4.
 16. Hellfritsch M, Pottegård A, Pedersen AJ, Burghle A, Mouaanaki F, Hallas J. Topical antimycotics for oral candidiasis in warfarin users. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017 Apr;120(4):368-72. DOI: 10.1111/bcpt.12722.
 17. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and white manifestations in the oral cavity. Head Neck Pathol. 2019;13:25-32. DOI: 10.1007/ s12105-019-01004-6.
 18. Hopkins M.J. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community

- cellular fatty acid profiles / M.J. Hopkins, R. Sharp, G.T. Macfarlane // *Gut*. - 2001. - Vol.48. - P.198-205.
19. Influence of microbiota on the clinical and immuno-histochemical characteristics of chronic generalized catarrhal gingivitis in children / T. V. Polishchuk, N.M. Lokhmatova, O.V. Sheshukova, I.M. Tkachenko, S.S. Bauman, A.I. Maksymenko // *Wiadomości Lekarskie*. - 2021. - Volume LXXIV, issue 1. - P. 39-42.
20. Jabra-Rizk MA, Kong E, Tsui C, Nguyen M, Clancy C, Fidel P, et al. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infect. Immun.* 2016;84:2724-2739. DOI: 10.1128/IAI.00469-16..
21. Khan SA, Jr PLF, Al Thunayyan A, Varlota S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired histatin-5 level and salivary antimicrobial activity against *C. albicans* in HIV-infected individuals. *J. AIDS Clin. Res.* 2013 Mar;4(193):1000193. DOI: 10.4172/2155-6113.1000193.
22. Kuzniak, N. B., & Shostenko, A. A. (2017). Мікробіологічна характеристика та динаміка змін біоценозу тканин ясен у хворих на генералізований катаральний гінгівіт із хронічним та загостреним перебігом під впливом проведеної комплексної терапії. *Клінічна Стоматологія*, (1). <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2017.1.7762>
23. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br. Dent. J.* 2017;223:675-681. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
24. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Mar;10:1161-71. DOI: 10.2147/DDDT.S100795. ISSN 2077-4214
25. Malakhov A, Wen J, Zhang BX, Wang H, Geng H, Chen XD. Rechargeable anticandidal denture material with sustained release in saliva. *Oral Diseases.* 2016 Jul;22(5):391-8. DOI: 10.1111/odi.12456.
26. Microbial Risk Markers for Childhood Caries in Pediatricians' Offices / E. Kanasi, I. Johansson, S.C. Lu et al. // J Dent Res. - 2010. - Vol.89, N 4. - P.378-383.

27. Millsop JW, Faze LN. Oral candidiasis. *Clin. Dermatol.* 2016;34:487-494. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022.
28. Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre JM, Quindós G, Eraso E. Prevalence and antifungal susceptibility profiles of *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and their close-related species in oral candidiasis. *Arch Oral Biol.* 2018 Nov;95:100-7. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.017.
29. Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, Evans S, Lee A, Kumwenda J, et al. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. *AIDS.* 2017 Jan;31(1):81-8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001286.
30. Nikolishyna EV, Marchenko AV, Ilenko NM, Lytovchenko IYU. Mistseve likuvannya khronichnoho kandydoznoho stomatytu. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2020;5.2(24):121-124. [in Ukrainian].
31. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016 May 25; 16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5. PMID: 27220822; PMCID: PMC4879732.
32. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
33. Pedraza-Sánchez S, Méndez-León JI, Gonzalez Y, Ventura-Ayala ML, Herrera MT, Lezana-Fernández JL. Oral administration of human polyvalent IgG by mouthwash as an adjunctive treatment of chronic oral candidiasis. *Front Immunol.* 2018 Dec 21;9:2956. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02956.
34. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surg; Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol.* 2018;126(1): 41-47. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.03.003.

35. Pierce CG, Chaturvedi AK, Lazzell AL, Powell AT, Saville SP, McHardy SF, et al. A novel small molecule inhibitor of *Candida albicans* biofilm formation, filamentation and virulence with low potential for the development of resistance. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2015;1:15012. DOI: 10.1038/npjbiofilms.2015.12.
36. Pierce CG, Lopez-Ribot JL. Candidiasis drug discovery and development: New approaches targeting virulence for discovering and identifying new drugs. *Expert Opin. Drug Discov*. 2013;8:1117-1126. DOI: 10.1517/17460441.2013.807245.
37. Piwat S, Teanpaisan R, Thitasomakul S, Thearmontree A, Dahlén G. *Lactobacillus* species and genotypes associated with dental caries in Thai preschool children. *Mol Oral Microbiol*. 2010 Apr;25(2):157-64. doi: 10.1111/j.2041-1014.2009.00556.x. PMID: 20331803.
38. Polymerase chain reaction detection of *Lactobacillus acidophilus* in human oral cavity and fecal samples after 2-week consumption of yoghurt / Shen D., Zhu Y., Hao Y., Lu J. // Acta Odontol Scand. - 2010. -Vol.69, N 1. - P.27-32.
39. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin. Microbiol. Infect*. 2019 Jul;25(7):792-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
40. Romo JA, Pierce CG, Chaturvedi AK, Lazzell AL, McHardy SF, Saville SP, et al. Development of anti-virulence approaches for candidiasis via a novel series of small-molecule inhibitors of *Candida albicans* filamentation. *mBio*. 2017;8:e01991-17. DOI: 10.1128/mBio.01991-17.
41. Roque L, Alopaeus J, Reis C, Rijo P, Molpeceres J, Hagesaether E. Mucoadhesive assessment of different antifungal nanoformulations. *Bioinspir Biomim*. 2018 Aug;13(5):055001. DOI: 10.1088/1748-3190/aad488.
42. Sardi JC, Gullo FP, Freires IA, Pitangui NS, Segalla MP, Fusco-Almeida AM. Synthesis, antifungal activity of caffeic acid derivative esters, and their synergism with fluconazole and nystatin against *Candida* spp. *Diagn Microbiol*

- Infect Dis. 2016 Dec;86(4):387-91. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.002.
43. Scheibler E, Garcia MCR, Medina da Silva R, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients. *Gerodontology*. 2017 Sep;34(3):291-8. DOI: 10.1111/ger.12278.
44. Shang L, Deng D, Buskermolen JK, Roffel S, Janus MM, Krom BP, Crielaard W, Gibbs S. Commensal and Pathogenic Biofilms Alter Toll-Like Receptor Signaling in Reconstructed Human Gingiva. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Aug 7; 9:282. doi: 10.3389/fcimb.2019.00282. PMID: 31448244; PMCID: PMC6692492.
45. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017 Dec;6(12):2918-31. DOI: 10.1002/cam4.1221.
46. Stenstrom M, Koch G, Coric S, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Birkhed D, Wendt LK. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries Res*. 2014;48(2):111-7. doi: 10.1159/000354412. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24296746.
47. Sultan AS, Rizk AM, Vila T, Ji Y, Masri R, Jabra-Rizk MA. Digital design of a universal rat intraoral device for therapeutic evaluation of topical formulation against *Candida*-associated denture stomatitis. *Infect. Immun*. 2019 Nov 18;87(12):e00617-19. DOI: 10.1128/IAI.00617-19.
48. Tang ZR, Li K, Zhou YX, Xiao ZX, Xiao JH, Huang R, Gu GH. Comparative quantification of human intestinal bacteria based on cPCR and LDR/LCR. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 21;18(3):268-74. doi: 10.3748/wjg.v18.i3.268. PMID: 22294830; PMCID: PMC3261544.

49. Tilakaratne W, editor. Oral medicine and pathology. A guide to diagnosis and management. New Delhi: Jaypee; 2014. Chapter 16, Infections of the oral mucosa; pp. 361-382.
50. Vazquez JA, Sobel JD. Miconazole mucoadhesive tablets: a novel delivery system. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(10):1480-4. DOI: 10.1093/cid/cis205.
51. Vidya KM, Rao UK, Nittayananta W, Liu H, Owotade FJ. Oral mycoses and other opportunistic infections in HIV: Therapy and emerging problems – A workshop report. *Oral Dis*. 2016;22:158-165. DOI: 10.1111/odi.12437.
52. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog*. 2019 Nov;15(11):e1008058. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008058.
53. Vila T, Romo JA, Pierce CG, McHardy SF, Saville SP, Lopez-Ribot JL. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence*. 2017 Feb;8(2):150-8. DOI: 10.1080/21505594.2016.1197444.
54. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 Mar;6(1):15. DOI: 10.3390/jof6010015.
55. Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2016 Apr;22(3):185-95. DOI: 10.1111/odi.12380.
56. Антибактеріальна терапія аутоінфекційних стоматитів при мікст-інфекції / А.В. Марченко, Н.М. Іленко, Е.В. Ніколішина // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2016. – Вип. 2, Том 1 (128). – С. 218-221.
57. Батіг В.М. Систематизоване викладення змісту навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія». Навчальний посібник. / В.М. Батіг, В.І. Струк. - Чернівці, 2016. - 227 с.
58. Галузевий медико-економічний стандарт надання стоматологічної допомоги на I, II та III рівнях: Амбулаторна допомога / [К.М. Косенко, Ю.М. Бахуринський, В.Я. Скиба та ін.]. - Одеса: Астропринт, 2000. - 384 с.

59. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, О.Ф. Несин, Ж.І. Рахній. - К., 1998. - 408 с.
60. Дерматостоматити / Г.С. Чучмай, Л.О. Цвих, С.С. Різник, Б.С. Гриник. - Львів, 1998. - 136 с.
61. Дичко Є. Н. Досвід лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота / Є. Н. Дичко, А. В. Самойленко, С.А. Іванова, І.А. Романюта // Український стоматологічний альманах. - 2011. - № 4. - С. 6-8.
62. Дичко Є.Н. Кандидози слизової оболонки порожнини рота / Є.Н. Дичко, С.А. Іванова. - Вінниця, 2004. - 75 с.
63. Додаткові методи обстеження у стоматології: навчальний посібник / Гасюк Н.В., Черняк В.В., Клітинська В.В., Бородач В.О. та ін. - Тернопіль, 2017. - 120 с.
64. Застосування політерапії в місцевому лікуванні хронічного кандидозного стоматиту / І. Ю. Литовченко, Е. В. Ніколішина, Н. М. Іленко, А. В. Марченко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2019. – № 4 (36). – С. 60-62.
65. Іленко Н.М. Гістологічна характеристика хронічного атрофічного кандидозу слизової оболонки порожнини рота та перспективи в лікуванні / Н.М. Іленко, А.В. Марченко, Е.В. Ніколішина // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 96-98.
66. Іленко Н.М. Імуномодулятор «Імудон» в комплексній терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота / Н.М. Іленко, А.В. Марченко // Стоматологія – вчора, сьогодні і завтра, перспективні напрямки розвитку: Тези ювілейної міжнарод. наук.-практ. конф., присв. 30-річчю стомат. фак-ту ІФНМУ (Івано-Франківськ, 5-6.02.2009) – Івано-Франківськ, 2009. – С. 36-37.
67. Кандидоз в практиці врача-стоматолога / Є.В. Николишина, Н.Н. Иленко, А.В. Марченко // Актуальные проблемы стоматологии: Сборник Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Узбекистан, 8.11.2012). – Узбекистан, 2012. – С. 81-82.

68. Комбінована терапія кандидозу слизової оболонки порожнини рота / Іленко Н.М., Ніколішина Е.В., Марченко А.В. // Світ медицини та біології. – 2013. – №2 (38). – С. 144-146.
69. Куроєдова В.Д., Коршенко В.О., Денисенко В.В. Проблеми ВІЛ/СНІДу в стоматології. - Полтава, 2010. - 96 с.
- 70.Мащенко И.С. Особенности микробиоценоза зубодесневой борозды и обоснование принципов выбора антибактериальной терапии у больных генерализованным катаральным гингивитом / И.С. Мащенко, А.В. Самойленко, Т.О. Пиндус // Вісн. стоматології. - 2005. - N 2. - С. 45-48.
71. Місцеве лікування хронічного кандидозного стоматиту / Е. В. Ніколішина, А. В. Марченко, Н. М. Іленко, І. Ю. Литовченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Т. 5, № 2 (24). – С. 121-124.
72. Новий погляд на профілактику та лікування грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей (огляд літератури) / М.М. Якимець, А.Б. Бойків, Ю. Л. Бандрівський // Клінічна стоматологія. - 2011. - № 4. - с.46-51.
73. Особливості перебігу ауто інфекційних стоматитів при мікст-інфекції / Е.В. Ніколішина, Н.М. Іленко, А.В. Марченко // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2015. – Вип. 3, Том 1 (122). – С. 374-376.
74. Пат. 136597 МПК (2019.01) А 61 К 6/00 А 61К 31/00 А 61Р 1/00. Спосіб лікування десквамативного глоситу при патології шлунково-кишкового тракту / Т. О. Петрушанко, Т. О. Дев'яткіна, І. Ю. Литовченко, Н. М. Іленко, Е. В. Ніколішина, А. В. Марченко, С. Ю. Чечотіна ; заявник та патентовласник УМСА. – u 2019 02375 ; заявл. 11.03.2019 ; опубл. 27.08.2019, Бюл. № 16.
75. Пат. № 135910 Україна, МПК (2019.01) А61К 6/00, А61К 31/00, А61Р 1/02 (2006.01), А61Р 31/22 (2006.01) Спосіб лікування хронічного кандидозного стоматиту / Н. М. Іленко, І. Ю. Литовченко, Т. О.

- Петрушанко, Е. В. Ніколішина, А. В. Марченко ; заявник УМСА. – № u201901391 ; заявл. 11.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.
76. Пат. № 135911 Україна, МПК А61К 35/741 (2015.01), А61Р 1/02 (2006.01) Спосіб лікування дисбактеріозу порожнини рота при мікст-інфекції / Т. О. Петрушанко, Е. В. Ніколішина, Н. М. Іленко, А. В. Марченко, І. Ю. Литовченко ; заявник УМСА. – № u201901393 ; заявл. 11.02.2019 ; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.
77. Пат. № 16048 Україна. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О. та ін.; Опубл.17.07.2006. - 2006, Бюл. №7.
78. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальностями „ортопедична стоматологія”, „терапевтична стоматологія”, „хірургічна стоматологія”, „ортодонтія”, „дитяча терапевтична стоматологія”, „дитяча хірургічна стоматологія”: Нормативне виробничо-практичне видання. – К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ „Медінформ”, 2007. - 236 с.
- 79.Протоколи надання медичної допомоги. Стоматологія. - Київ.: МНІАЦ медичної статистики МВЦ «Медінформ». - 2007. - 236с.
- 80.Руденко М.М. Кандидозы полости рта у детей и взрослых / М.М.Руденко, Л.Б. Цебух, Ж.А.Новикова. - Одесса, 2001. - 43 с.
- 81.Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність порожнини рота / Н. О. Савичук // Український медичний часопис. - 2012. - № 4. - С. 57-63. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua / UJRN/UMCh_2012_4_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_4_17).
82. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 103018 Україна. Науковий твір «Метод лікування ангулярного кандидозного хейліту» / А.В. Марченко, Т.О. Дев'яткіна, І.Ю. Литовченко, Ю.В. Сідаш, С.Ю. Чечотіна, О.П. Костиренко. – Дата реєстрації 09.03.2021.
83. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 109339. Науковий твір «Метод лікування хронічного атрофічного кандидозного стоматиту» / Н.М. Іленко, А.В. Марченко, І.Ю. Литовченко, С.Ю.

- Чечотіна, Е.В. Ніколішина, Н.В. Іленко-Лобач. – Дата реєстрації 11.11.2021.
84. Стандарти надання стоматологічної допомоги населенню України / П.М. Скрипников, Л.Г. Павленко, Д.Р. Шиленко, Ю.І. Мастеров. - Т.1. - Терапевтична стоматологія: Полтава, 2009. - С.100.
85. Стоматологические обследования. Основные методы // 3 изд. Всемирная организация здравоохранения. - Женева, 1989. - 62 с.
86. Терапевтична стоматологія: обладнання та інструментарій / [В.І. Герелюк, Н.В. Нейко, В.В. Материнський, О.П. Кобрин: навчальний посібник. - Івано-Франківськ, 2002. – 95 с.
87. Терапевтична стоматологія: Підручник для студентів стоматологічного факультету вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / За ред. Анатолія Ніколішина – Вид. 2-ге, виправлене і доповнене. – Вінниця: Нова Книга, 2012. - 680 с.
88. Терапевтична стоматологія: підручник у 4 т. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / [М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун та ін.]. / За ред. А.В. Борисенко. - Т. 4. - К.: Медицина, 2010. - С. 400-412.
89. Терапевтична стоматологія: підручник: у 2 т. / [А.К. Ніколішин, В.М. Ждан, А.В. Борисенко та ін.] / За редакцією А.К. Ніколішина. - Т.2. - Вид. 2. - Полтава: Дивосвіт, 2007. - С. 149-152.
90. Фармакологія : підручник для студ.стом.ф-тів вищих мед.навч.закладів / І.С. Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й., Кресюн та ін. - Вінниця: Нова Книга, 2014. - 432 с.: іл.
91. Фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник / В.І. Герелюк, Н.В. Нейко, Т.Д. Павлюк, В.В. Материнський. – Івано-Франківськ, 2001. - 58 с.