

© **О. Є. Федорців, І. Б. Черномицз, Т. М. Косовська***ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»***ГРИБКОВІ ПНЕВМОНІЇ В ДІТЕЙ: ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

ГРИБКОВІ ПНЕВМОНІЇ В ДІТЕЙ: ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). У статті представлено сучасні погляди на етіологію, патогенез, клініку та діагностику грибкових уражень легень у дітей. Усі висвітлені положення базуються на огляді сучасних наукових досліджень і рекомендацій вітчизняних та зарубіжних авторів. Інформація, подана у статті, містить практичні рекомендації для лікарів і дає можливість звернути більшу увагу на проблему грибкових уражень легень, яка за останні роки набуває все більшої актуальності.

ГРИБКОВЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). В статье представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клинику и диагностику грибковых поражений легких у детей. Все освещенные положения базируются на просмотре современных научных исследований и рекомендаций отечественных и зарубежных авторов. Информация, представленная в статье, содержит практические рекомендации для врачей и дает возможность обратить большее внимание на проблему грибковых поражений легких, которая за последние годы приобретает все большую актуальность.

FUNGAL PNEUMONIA IN CHILDREN: GENERAL PROVISIONS (LITERATURE REVIEW). The article presents current views on the etiology, pathogenesis, clinical and diagnosis of fungal lung lesions in children. All adduced data are based on a review of current scientific research and recommendations of domestic and foreign authors. Information in article contains practical advice for physicians and allows to pay more attention to the problem of fungal lung injury, which in recent years has become increasingly urgent.

Ключові слова: грибкові пневмонії в дітей, пневмомікоз, противірибкові засоби.

Ключевые слова: грибковые пневмонии у детей, пневмомикоз, противогрибковые средства.

Key words: fungal pneumonia in children, pneumomycosis, antifungal agents.

Пневмонія в дітей є актуальною проблемою сучасної медицини [1–3]. Серед величезного розмаїття респіраторних інфекцій гриби складають лише невелику частину позалікарняних і внутрішньолікарняних пневмоній [1, 2]. У недалекому минулому вони вважалися великою рідкістю, але у зв'язку з уточненням і поглибленням лабораторних досліджень (прижиттєвих і посмертних) грибкові ураження стали виявлятися частіше. Всі дослідники відносять ці захворювання до розряду найбільш тяжких форм пневмоній [4]. Залежно від характеру грибкової інвазії розрізняють кілька форм грибкових уражень легень, що мають спільну назву «пневмомікоз». Мікроскопічні гриби можуть уражати практично всі органи і тканини, але частіше за інших мішенню грибкової інфекції стають покривні тканини – шкіра і слизові оболонки порожнин, сполучених із зовнішнім середовищем, у тому числі бронхи і тканина легень. Залежно від біологічних властивостей збудника та стану імунореактивності макроорганізму захворювання органів дихання можуть бути інвазивними, алергічними чи змішаними. Спільним для них є те, що в початковій фазі майже всі грибкові ураження легень мають характер атипової пневмонії [4–6].

Мікотичні ураження легень являють собою нарастаючу проблему сучасної медицини, що пов'язано з погіршенням екологічних умов на планеті, зниженням рівня імунної резистентності дітей і підлітків, широким та часто неконтрольним застосуванням лікарських засобів і рядом інших факторів. З відомих

більш ніж 400 видів грибів-збудників захворювань у людини легенева патологія найчастіше пов'язана з умовно-патогенними дріжджоподібними і пліснявими грибами родів *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Geotrichum*, *Penicillium* та іншими [5].

Зважаючи на особливості фізіології та вікової недостатності імунітету, однією з найбільш схильних до інфікування грибами груп населення є діти і підлітки. Відомості про грибкові патології в дітей залишаються одиничними і суперечливими. Проблема взаємозв'язку грибів і макроорганізму у хворих з легеневою патологією в літературі висвітлена вкрай бідно та вимагає поглибленого вивчення [7].

Поширеність та шляхи проникнення грибів в організм. Мікотичні захворювання характеризуються винятковою поширеністю і різноманітністю збудників. Грибами інфіковано 20–25 % населення світу. На даний час відомо близько 400 різних видів грибів, які є збудниками захворювань людини. Серед них виділяють патогенні, особливо небезпечні мікози (гістоплазмоз, кокцидіоїдний мікоз, бластомікоз) та умовно-патогенні (дріжджоподібні гриби роду *Candida* й ін.) [5, 6]. Гриби є сапрофітами в природі, зустрічаються на предметах і в повітрі внутрішнього середовища житлових та лікарняних приміщень. У повітрі лікувальних установ різних країн світу виявлено близько 200 видів цвілевих грибів, які здатні викликати інвазивні ураження в легенях і алергізацію пацієнтів. Захворюваність на внутрішньолікарняні цвілеві мікози (особливо аспергілез) зростає на 5–

10 % на рік і характеризується труднощами діагностики, лікування і високою летальністю [4, 6, 8].

Гриби проникають в організм людини інгаляційним шляхом. При вираженій опірності організму і незначній кількості збудника можливим є міконосійство – транзиторне або перманентне. При зниженій опірності організму розвивається пневмомікоз. Мікози, що викликаються дріжджоподібними грибами, часто мають ендогенне походження. При розвитку імунodefіциту гриби колонізують слизові оболонки, утворюють тканинні форми і набувають паразитарних властивостей. Виняток становлять внутрішньолікарняні інфекції, особливо в пологових будинках, при масових спалахах генералізованого кандидозу, викликаного імплантацією «госпітального» штаму кандид безпосередньо на шкіру та слизові оболонки новонароджених (Є. В. Проніна та ін., 1995). На відміну від дріжджоподібних, міцеліальні (цвілеві) гриби потрапляють з повітря у вигляді спор, кількість яких залежить від забрудненості середовища [4, 6, 8].

Найчастіше зустрічаються вторинні мікози та мікогенна алергія, що викликаються умовно-патогенними грибами, повсюдно поширеними в природі (В. Б. Антонов і Є. В. Проніна, 2002). У загальній структурі переважають мікози, що викликаються дріжджоподібними грибами, але в останні роки намітилася

тенденція в бік збільшення етіологічної ролі міцеліальних грибів. Зростає частота асоціацій різнорідних грибів при пневмомікозах з бактеріями, мікобактеріями, вірусами, гельмінтами, грибово-протозойних асоціацій (О. Б. Мінскер, 1989).

Фактори ризику розвитку мікозів у дітей.

Зростання урбанізації та успіхи медицини останніх десятиліть підвищили значення кандидозу, туролюпсидозу, криптококозу й аспергільозу («мікози цивілізації і прогресу медицини»). Ряд грибів є ніби маркером різної імунопатології людини [6, 9].

Інвазивні мікози ускладнюють перебіг хронічних і, особливо, онкологічних захворювань (імунodefіцитні стани), цукрового діабету. Має значення повторне і систематичне використання антибіотиків, стероїдних гормонів і цитостатиків. Глибокі мікози є ускладненням інтенсивної терапії, інтубаційного наркозу, операцій на серці, перманентної внутрішньовенної катетеризації, штучної вентиляції легень. Велике значення надається несприятливим екологічним впливам – підвищенню радіаційного фону і забрудненню атмосфери токсичними викидами промислових підприємств та автотранспорту. Мікогенна алергія розвивається у хворих із хронічними формами хвороб бронхів і легень, а також у дітей, які живуть на перших і останніх поверхах будинків, найбільш забруднених спорами цвілевих грибів [9–11, 13].

Групи ризику розвитку пневмомікозів

- діти, які тривалий час або повторно отримують антибіотики;
- новонароджені, особливо недоношені й діти з малою масою тіла (менше 1500 г);
- тривале перебування дітей у палатах інтенсивної терапії, штучна вентиляція легень;
- хворі, які страждають від хронічного бронхіту, бронхіальної астми;
- туберкульоз;
- всі хворі з імунodefіцитом будь-якого генезу;
- ВІЛ-інфіковані хворі на СНІД;
- несприятливі побутові умови проживання дітей;
- пересадка кісткового мозку або периферичних стовбурових клітин крові;
- тривала терапія кортикостероїдами;
- генетична схильність.

Патогенетичні механізми. Гриби утворюють речовини, які є факторами агресії: ендотоксин, протеолітичні й ліполітичні ферменти, що забезпечують проникнення грибової клітини в глибокі тканини макроорганізму. Слідом за адгезією, прилипанням клітини гриба до покривних тканин відбуваються інвазія в епітелій, судини і перенесення збудника у віддалені органи, дисемінація та генералізація інфекції. На тлі зниження неспецифічної та імунної резистентності розвиваються інвазивні форми мікозу. Алергічні форми виникають у дітей з atopічним статусом. У здорових людей патогени зазвичай видаляються з органів дихання за допомогою мукоциліарного кліренсу. При порушенні функцій імунної системи та пошкодженні мукоциліарного кліренсу під впливом різно-

манітних факторів (полютанти, лікарські препарати, мікоплазмова і синьогнійна інфекції) затримується виведення антигенів і формується сенсibiliзація до них [4, 9, 11].

Клінічна картина грибкових пневмоній. При масивному надходженні гриба або асоціації збудників відзначається гострий початок хвороби, нерідко з вираженими токсичним і алергічним компонентами. Паразитичні гриби можуть проникнути в дихальні шляхи і з інших існуючих в організмі вогнищ мікозу. В ослаблених хворих або при повторних вдиханнях невеликих доз грибів захворювання набуває хронічного перебігу з чергуванням ремісій і загострень. Пневмомікоз супроводжує інтоксикація, в тому числі пов'язана з впливом метаболітів грибів – мікотоксинів [4, 6, 11].

Пневмомікоз нерідко починається під маскою гострого респіраторного захворювання, грипу. Перший симптом захворювання – кашель, нападopodobний або постійний, спочатку сухий, потім з виділенням слизисто-гнійного мокротиння, з прожилками, рідше зі згустками червоної крові. Поступово розвиваються субфебрилітет, швидка стомлюваність, загальне нездужання, озноб, пітливість, знижений апетит. З'являються біль в ураженій половині грудної клітки, задишка. У стадії абсцедування легеневи інфільтратів захворюванню притаманні ознаки гострого запального і навіть септичного процесу. Температура тіла набуває гектичного характеру з великими коливаннями вранці та ввечері й може в дітей зберігатися тривалий час (1 місяць і більше), мають місце озноб і рясне потовиділення. Кількість мокротиння зростає з характерним «запахом землі та присмаком міді». Вислуховуються сухі й різнокаліберні вологі хрипи, виявляються послаблення дихання і його бронхіаль-

ний характер, притуплення перкуторного звуку, шум тертя плеври. Клінічною особливістю мікогенної алергії і пневмомікозів є впертий перебіг респіраторного захворювання з частими рецидивами, неефективність антибактеріальної та базисної терапії, напади задишки, які важко купіруються, кашель зі слизовим тягучим мокротинням, транзиторний субфебрилітет [2, 4, 6, 10].

При аспергільозі – симптоматика екзогенного альвеоліту; при кокцидіодозі клініко-рентгенологічна картина багато в чому схожа з гістоплазмозом, а в пацієнтів з імунодефіцитом виявляються кавернозні форми. При криптококозі в легенях утворюються вузлики, характерна дисемінація. Можливий розвиток прикореневих лімфаденітів. Виразність алергічного компонента при аспергільозі легень імітує бронхіальну астму. З легень грибкова інфекція може поширюватися в шкіру, кістки, органи черевної порожнини, центральну нервову систему [6, 12, 14].

Ускладнення грибової пневмонії

- поширення захворювання на інші органи і системи (мозок, мозкові оболонки, шкіру, печінку, селезінку, нирки, надниркові залози, серце, очі)
- абсцедування
- сепсис
- ураження кровоносних судин, що може призвести до кровохаркання
- бронхоплевральні або трахеостравохідні норці
- хронічні легеневі процеси
- легеневе серце
- перикардит та інші ревматологічні симптоми та ін.

Діагностика пневмомікозів. Складність діагностики легеневи мікозів у дітей зумовлена такими причинами:

- пневмомікоз на різних етапах свого розвитку подібний до багатьох інших захворювань легень;
- відсутність загальноприйнятих положень про обов'язкове дослідження мокротиння на гриби у хворих на легеневі захворювання призводить до відсутності виявлення та реєстрації, а також настороженості лікарів щодо грибових захворювань органів дихання [10].

Рентгенографія органів грудної клітки. Залежно від виду гриба-збудника клініко-рентгенологічна картина пневмомікозу варіює. Так, при кандидамікозі відзначаються так звані летючі інфільтрати; при актиномікозі – інфільтрати з просвітленнями і потовщення плеври, інфільтрати з абсцедуванням та проривом у порожнину плеври і назовні. При гістоплазмозі на рентгенограмі – так звана «снігова буря», ураження легень за формою, подібною до туберкульозу (вогнище, бронхоаденіт, дисемінація, множинні кальцинати в легенях) [4, 6].

Верифікація пневмомікозу – це позитивний результат лабораторних досліджень, таких як:

1) мікроскопія нативного матеріалу (мокротиння, промивні води бронхів, зіскрібки шкіри і слизових оболонок порожнини рота, мигдаликів, мікробіопта-

ти бронхів, пунктати абсцесів, лімфатичних вузлів, кал, сеча та ін.);

2) посів біосубстратів від хворого на поживні середовища;

3) серологічні дослідження з антигенами грибів;

4) алергологічні дослідження з антигенами грибів при мікогенній алергії [5, 6, 14–16].

Мікроскопічне дослідження є найбільш простим у діагностиці багатьох грибових інфекцій. Хоча діагностична цінність може бути в діапазоні від 10 до більш ніж 90 % залежно від видів грибів [6, 16].

Проте результати повинні корелювати з клінічною картиною, грибкова колонізація часто відмічається в ротовій порожнині й верхніх дихальних шляхах пацієнтів і необов'язково означає інвазивний процес у легенях [16, 17].

Важливими є також ретельне транспортування, обробка та культивування матеріалу у зв'язку з можливим потраплянням сапрофітних грибів із повітря, рук чи предметів [5, 18].

Посіви мокротиння проводять 2–3 рази, тому тільки повторний позитивний результат дослідження має діагностичну цінність. Виявлення збудників гістоплазмозу, кокцидіодомікозу, північноамериканського бластомікозу, риноспоридіозу свідчить про захворювання. Наявність же в тканинах променистих грибів, кандид, аспергіл беруть до уваги в діаг-

ностиці тільки при тканинній реакції, явищах незавершеного фагоцитозу. Культури зі зразків мокротиння чи промивних вод при підозрі на пневмонію, що викликана грибами роду *Candida*, не мають високої діагностичної цінності. Для того, щоб встановити діагноз, потрібна біопсія, щоб продемонструвати інвазію гриба у тканину легень [4–6, 16, 19].

Чутливість та специфічність серологічних реакцій широко варіюють (велика чутливість часто поєднується з меншою специфічністю), тому найбільш інформативні позитивні результати в декількох серологічних реакціях одночасно. Діагностично значуща зміна титру серологічних реакцій в «парних сироватках» у 4 рази і більше. Кров беруть при першому зверненні, через 7–10 днів і через 3–4 тижні, що має пряме та ретроспективне діагностичне значення, прогностичну цінність і можливість оцінки ефективності лікування [6, 20].

Серологічні тести мають хорошу діагностичну цінність і специфічність для діагностики гістоплазмозу і кокцидіодомікозу. На відміну від цього, серологічні дослідження при бластомікозі мають низьку чутливість і перехресну реактивність з гістоплазмозом [6, 20].

Враховуючи перехресну активність антитіл до *Aspergillus* і *Candida*, серологічні тести на даний час мають мінімальну діагностичну цінність [21].

Останнім часом широко виявляють фрагменти чи структурні одиниці грибкових клітин, зокрема галактиноманів, бета-глюканів та ін. Переважно використовуються при цьому імуноферментний аналіз та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [6, 22–26]. Аналізи, основані на ПЛР, є найбільш чутливими порівняно з методами ELISA і латексної аглютинації (95, 75 та 25 % відповідно) і широко застосовуються при виявленні грибів родів *Aspergillus*, *Histoplasma* і *Candida*. При інфікуванні грибами роду *Aspergillus* результати аналізу галактиноманів можуть бути позитивними в крові дуже рано, до клінічної маніфестації, і можуть бути використані в процесі моніторингу та превентивного лікування в групах із високим ризиком [6, 21, 24]. Виявлення бета-глюканів також доступне і може бути більш чутливим, ніж аналізи галактиноманів, у діагностиці інвазивного аспергільозу і може визначити широкий спектр інвазивних грибкових патогенів, у тому числі *Pneumocystis jirovecii*. Форми, що викликають мукомікоз і належать до підтипу *Mucoromycotina*, не містять у своїй клітинній стінці галактиноманів або бета-глюканів. Таким чином, мукомікоз не може бути діагностований за допомогою зазначених серологічних тестів [6, 22].

Новим підходом до діагностики грибкових інфекцій є «Breath test», що базується на аналізі видихнутого пацієнтом повітря з виявленням ключових хімічних сполук, характерних для кожного виду збудника. Так, зокрема, досить позитивні результати виявлені у діагностиці аспергільозу [27].

Діагностика пневмомікозу легень може бути складним завданням. Проте діагностика грибкової пневмонії найчастіше затримується через просту відсутність у лікарів підозри на грибкове ураження [28].

Лікування грибкових інфекцій. Терапія при грибкових пневмоніях повинна обов'язково включати протигрибкові засоби. Тип протигрибкового лікарського засобу повинен бути обраний на основі конкретного патогену, який ізолюваний або клінічно підозрюється [28].

Амфотерицин В є основою початкової терапії у багатьох випадках, особливо для пацієнтів, які захворіли гостро. Більш дорогі ліпосомальні препарати амфотерицину мають однакову ефективність з меншою токсичністю [6, 29, 30].

У пацієнтів з аспергільозом легень вориконазол є новим стандартом медичної допомоги [31].

Іншими протигрибковими засобами, що використовуються в лікуванні грибкових пневмоній, є флуконазол, ітраконазол (у педіатрії за життєвими показаннями), флуцитозин і кетоконазол. Часто ці протигрибкові засоби можуть бути навіть більш ефективними в лікуванні порівняно з амфотерицином [6, 32, 33].

Терапія продовжується доти, поки в пацієнта висвітається грибкова інфекція або наявна на рентгенограмі інфільтрація легеневої тканини.

В окремих випадках інвазивного аспергільозу, споротрихозу та легеневих ускладнень показані хірургічні втручання [6].

Принципи лікування пневмомікозів і мікогенної алергії:

1. Мікози, викликані умовно-патогенними збудниками, в більшості випадків вторинні (виникають на фоні якого-небудь захворювання, найчастіше хронічного), тому необхідне лікування фонового захворювання.

2. Грибкова пневмонія рідко є моноінфекційною при виявленні супутнього збудника (мікобактеріальна, мікопротозойна інфекції та ін.). Поряд з антимікотиками – використання антибактеріальних засобів.

3. Фоном для розвитку мікозу і мікогенної алергії є порушення імунітету. Умова успішного лікування пневмомікозів – імунокорекція відповідно до виявлених імунних розладів.

4. Для ефективного лікування мікозу необхідний лабораторний мікологічний контроль з метою своєчасної заміни антимікотика при недостатньому результаті терапії.

5. Після закінчення лікування слід проводити диспансерне спостереження хворих, враховуючи схильність мікотичної інфекції до рецидиву.

6. При мікогенній алергії перед початком специфічного лікування необхідно усунути явища бронхіальної обструкції. Призначення антимікотика на тлі обструктивних порушень бронхів може істотно їх посилити в результаті масивного надходження в кров і тканини грибкових антигенів, що вивільняються при руйнуванні грибкової клітини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Регада М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко. – 6-те вид., доп. та перероб. – Львів, 2012. – 162 с.
2. Денисюк В. І. Пневмонії: сучасні стандарти діагностики та лікування [Електронний ресурс] / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк // Український медичний часопис. – 2010. – № 3 (77). – Режим доступу до журн. : <http://m.umj.com.ua/article/magazine/77>
3. Федорців О. Є. Порушення серцевої діяльності у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію / О. Є. Федорців, І. Б. Черномидзе, Н. Б. Бегош // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – № 1. – С. 29.
4. Smith J. A. Pulmonary fungal infections / J. A. Smith, C. A. Kauffman // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17 (6). – P. 913–926.
5. Аравийский Р. А. Диагностика микозов / Р. А. Аравийский, Н. Н. Климова, Н. В. Васильева. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с.
6. Limper A. H. The Changing Spectrum of Fungal Infections In Pulmonary and Critical Care Practice / A. H. Limper // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2010. – Vol. 7. – P. 163–168.
7. Алферов В. П. Респираторные микоаллергозы и пневмомикозы у детей / В. П. Алферов // IX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1999. – С. 116.
8. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices / N. Singh // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1692–1696.
9. *Clinical Mycology* / E. J. Anaissie, M. McGinnis, M. Pfaller (eds.). – London : Churchill Livingstone, 2003.
10. Goldman M. Fungal pneumonias. The endemic mycoses / M. Goldman, P. C. Johnson, G. A. Sarosi // *Clinics in Chest Medicine*. – 1999. – Vol. 20. – P. 507–519.
11. Антонов В. Б. Пневмомикозы / В. Б. Антонов, Н. Д. Яробкова. – СПб., 1992.
12. Maschmeyer G. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients / G. Maschmeyer, A. Haas, O. A. Cornely // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – P. 1567–1601.
13. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices / N. Singh // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1692–1696.
14. Dornbusch H. J. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children / H. J. Dornbusch, A. Groll, T. J. Walsh // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. – Vol. 16. – P. 1328–1334.
15. Warnock D. W. Fungal infection in the compromised patient, second edition / D. W. Warnock, M. D. Richardson // Chichester: John Wiley & Sons. – 1991.
16. De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections / S. De Marie // *Haematologica*. – 2000. – Vol. 85. – P. 88–93.
17. Виноградова Т. А. Клиническая пульмонология : пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов / Т. А. Виноградова. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 192 с.
18. Disseminated Fungal Infections in Very Low-Birth-Weight Infants: Clinical Manifestations and Epidemiology / J. E. Baley, R. M. Kliegman, A. A. Fanaroff // *Pediatrics*. – 1984. – Vol. 73. – P. 144.
19. Marty F. M. A Breath Fungal Secondary Metabolite Signature to Diagnose Invasive Aspergillosis / F. M. Marty // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014 [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu725>
20. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests / H. E. Jensen, H. C. Schonheyder, M. Hotchi, L. Kaufman // *APMIS*. – 1996. – Vol. 104. – P. 241–258.
21. Trof R. J. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients / R. J. Trof, A. Beishuizen // *Intensive Care Med*. – 2007. – Vol. 33. – P. 1694–1703.
22. Wheat L. J. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host / L. J. Wheat // *Transpl. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 128–139.
23. Lamoth F. Nonmolecular methods for the diagnosis of respiratory fungal infections / F. Lamoth, B. D. Alexander // *Clin. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 34(2). – P. 315–336.
24. Herbrecht R. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients / R. Herbrecht, V. Letscher-Bru // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20(7). – P. 1898–1906.
25. Mennink-Kersten M. A. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis / M. A. Mennink-Kersten, J. P. Donnelly, P. E. Verweij // *Lancet. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4(6). – P. 349–357.
26. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes / A. K. Aung, B. M. Teh, C. McGrath, P. J. Thompson // *Med. Mycol.* – 2013. – Vol. 51(5). – P. 534–544.
27. Segal B. H. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis / B. H. Segal, T. J. Walsh // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(7). – P. 707–717.
28. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient / J. Garnacho-Montero, P. Olaechea, F. Alvarez-Lerma [et al.] // *Rev Esp Quimioter.* – 2013. – Vol. 26(2). – P. 173–188.
29. Caspofungin associated with liposomal amphotericin B or voriconazole for treatment of refractory fungal pneumonia in children with acute leukaemia or undergoing allogeneic bone marrow transplant / E. Castagnola, M. Machetti, B. Cappelli [et al.] // *CMI*. – 2004. – Vol. 10. – P. 255–257.
30. Leone J. Combination therapy with caspofungin and amphotericin B lipid complex / J. Leone // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2002. – Vol. 59. – P. 80–81.
31. Johnson L. B. Voriconazole: a new triazole antifungal agent / L. B. Johnson, C. A. Kauffman // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36(5). – P. 630–637.
32. Garey K. W. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study / K. W. Garey, M. Rege, M. P. Pai [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 25–31.
33. Valgus J. M. What's new in antifungals? / J. M. Valgus // *Current Infectious Diseases Report*. – 2003. – Vol. 5. – P. 16–21.

Отримано 11.02.15