**Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов**

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

|  |  |
| --- | --- |
| УТВЕРЖДАЮ: |  |
| Главный внештатный специалист оториноларинголог Минздрава России  д.м.н., профессор Н.А.Дайхес | Президент Национальной медицинской Ассоциации оториноларингологов  Заслуженный врач России,  член-корр.РАН  профессор Ю.К.Янов |

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ГЛОТКИ И ГОРТАНИ**

**Клинические рекомендации**

**Москва - Санкт-Петербург**

**2014**

**Клинические рекомендации «Дифференциальная диагностика и лечение грибкового поражения гортани»**

**Рекомендации подготовлены:** д.м.н., профессор Крюков А.И., д.м.н., профессор Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор В.Я. Кунельская, к.м.н. С.Г. Романенко, к.м.н. Шадрин Г.Б., Д.И. Красникова, О.А. Андреенкова.

**Рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов от 11-12 ноября\_2014 года.**

**Экспертный совет: д**.м.н. проф. Абдулкеримов Х.Т. (Екатеринбург); д.м.н. Артюшкин С.А. (Санкт-Петербург); д.м.н. проф. Гаращенко Т.И. (Москва); д.м.н. проф. Дайхес Н.А. (Москва); д.м.н. проф. Егоров В.И. (Москва); д.м.н. проф Карнеева О.В. (Москва); д.м.н. проф. Карпова Е.П. (Москва); д.м.н. проф. Коркмазов М.Ю. (Челябинск); д.м.н. проф. Кошель В.И. (Ставрополь); д.м.н. проф. Накатис Я.А. (Санкт-Петербург); д.м.н. проф. Овчинников А.Ю.(Москва); д.м.н. проф. Рязанцев С.В. (Санкт-Петербург); д.м.н. проф. Свистушкин В.М.(Москва); д.м.н. Фанта И.В. (Санкт-Петербург); член-корр. РАМН, д.м.н. проф. Янов Ю.К. (Санкт-Петербург).

**Вступление.**

Клинические рекомендации содержат в себе сведения, необходимые для диагностики, дифференциальной диагностики, выбора метода лечения больных с грибковым поражением глотки и гортани.

**Цель рекомендаций.**

Настоящие клинические рекомендации были разработаны с целью дать практикующему врачу-оториноларингологу, терапевту общей практики, врачам разных специальностей представление о правильном обследовании и лечении взрослых пациентов с грибковым фарингитом и ларингитом.

Данные клинические рекомендации дают общую стратегию и алгоритм лечения пациента с хроническим воспалительным процессом в глотке и гортани. Основной задачей обследования и лечения больного хроническим воспалением глотки и гортани остается дифференциальный диагноз иммунодефицита различной этиологии, злокачественного опухолевого процесса или системного заболевания на ранних этапах развития. Клинические рекомендации ориентированы на всех специалистов, которые могут встречаться с пациентами с указанной патологией.

**Определение заболевания.**

Фарингит – воспаление слизистой оболочки ротоглотки.

Тонзиллит – воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще – нёбных миндалин.

Фарингомикоз/тонзилломикоз – фарингит/тонзиллит вызванный грибами.

Хронический ларингит – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки гортани длительностью более 3 недель.

Ларингомикоз – хронический ларингит, вызванный грибами.

**Синонимы** – грибковое поражение полости рта, грибковый фарингит, грибковый тонзиллит, грибковое поражение глотки, грибковое поражение гортани, ларингомикоз, молочница.

**Классификация**

По локализации – хейлит, глоссит, стоматит, гингивит, тонзиллит, фарингит.

По МКБ - 10. В 37.0 – кандидозный стоматит (фарингомикоз); В 37.8 – поверхностный кандидоз других локализаций; В. 44.2 – тонзиллярный аспергиллёз.

По клиническому течению выделяют 2 формы фарингомикоза – *острая и хроническая*. Во многих случаях, острый процесс переходит в хронический вследствие неправильной диагностики и нерационального лечения.

Клинико-морфологические варианты фарингомикоза (ФМ): эритематозный (катаральный); псевдомембранозный; гиперпластический; эрозивно-язвенный.

Клинико-морфологические варианты ларингомикоза (ЛМ): катаральный; атрофический; гиперпластический;

#### Эпидемиология

Частота развития ФМ за последние 15 лет резко возросла и составляет до 30% в структуре инфекционных поражений глотки и миндалин.

В детском возрасте заболеваемость ФМ высока. Особенно распространённым является кандидоз слизистой оболочки полости рта у новорожденных (молочница). Возникновение кандидоза связано с незавершенностью формирования иммунной защиты у новорожденных от воздействия микотической инфекции. ФМ часто болеют и дети старшего возраста. У многих из них возникновение заболевания связано с грибковым инфицированием в раннем возрасте и неполной элиминацией очага инфекции.

У взрослого населения микоз глотки диагностируется с одинаковой частотой от 16 до 70 лет, а в отдельных случаях и в более старшем возрасте.

Хронические ларингиты составляют 8,4% - 10% от всей патологии ЛОР-органов. Доля грибкового поражения при хроническом ларингите может достигать 38%, среди них на долю гиперпластической формы приходится до 55% наблюдений, на катаральную форму – 31 % наблюдений, и на атрофическую – 14% наблюдений, соответственно.

**Описание заболевания.**

**этиология**

Основными возбудителями ФМ являются различные виды дрожжеподобных грибов рода Candida (в 97 % случаев): *C.albicans, C.tropicalis, C.krusei, C.glabrata, C.parapsillosis, C.intermedia, C.brumpti, C.sake*, и др. Доминирующим возбудителем является *C.albicans*, выделяемый в 50% наблюдений. В 3% грибковые поражения ротоглотки вызываются плесневыми грибами родов *Geotrichum, Aspergillus, Penicillium* и др.

Возбудителями ЛМ в подавляющем числе наблюдений – у 97% больных – являются дрожжеподобные грибы рода *Candida.* Плесневые грибы рода *Aspergillus* выделены у 3%больных. Среди дрожжеподобных грибов рода *Candida* наиболее часто выделялась *Candida albicans* – у 39% больных, *C.tropicalis –* у 12% больных*, C.krusei –* у 9% больных*,* *C.pseudotropicalis –* у 4% больных*, C.glabrata –* у 4% больных*,* другие виды *Candida spp.* – у 32% больных.

**Патогенез**

Рост числа больных фаринго- и ларингомикозом обусловлен существенным увеличением факторов риска их развития, среди которых ведущие позиции занимают ятрогенные иммунодефицитные состояния, возникающие вследствие массивной антибактериальной терапии, длительного использования глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, при онкологических заболеваниях, болезнях крови, ВИЧ-инфекции, болезнях крови, эндокринопатиях. Среди профессиональных вредностей имеет значение контакт с пылью, газами, повышенными температурами. При заболевании ЛМ большое значение имеет повышенная голосовая нагрузка. При этом создаются оптимальные предпосылки для развития грибкового воспалением, возбудителями которого являются оппортунистические грибы, сапрофитирующие на слизистой оболочке глотки и в окружающей среде. Проблема микоза слизистой оболочки глотки и гортани приобретает важное социальное значение не только вследствие всё более широкого распространения, но также и потому, что грибковое поражение этой области протекает тяжелее, чем другие воспалительные процессы той же локализации и могут явиться первичным очагом диссеминированного висцерального микоза, либо стать причиной грибкового сепсиса.

**Профилактика**

Основные меры по профилактике ФМ и ЛМ должны быть направлены на устранение факторов, способствующих активации грибковой флоры. А именно: отмена антибиотиков, кортикостероидов, коррекция гликемического профиля, общеукрепляющая терапия.

Мерой профилактики грибкового воспалительного процесса в гортани также является своевременное лечение острого ларингита, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, воспалительной патологии верхних и нижних дыхательных путей, отказа от курения, соблюдении голосового режима.

**Скрининг**

Микроскопия нативного и окрашенного препарата – мазок со слизистой оболочки полости глотки, гортани и с поверхности миндалин.

**Клиническая картина**

При ФМ у больного имеют место жалобы на дискомфорт в горле, ощущение жжения, сухости, саднения, першения, которые более выражены, чем таковые при бактериальном поражении глотки. Болевая симптоматика выражена умеренно, при глотании и приеме раздражающей пищи боль усиливается. Больные отмечают иррадиацию боли в подчелюстную область, на переднюю поверхность шеи и в ухо.

При хроническом ларингите ведущей жалобой является стойкое нарушение голосовой функции, иногда кашель, боль в горле при голосовой нагрузке, парестезии в проекции гортани, иногда одышка. Характер изменения голосовой и дыхательной функции зависит от клинической формы ларингита.

**Диагностика.**

**Анамнез**

При опросе обязательно учитываются следующие данные – время начала заболевания, особенности течения. Следует выяснить, не было ли ранее паратонзиллитов и паратонзиллярных абсцессов, каковы периодичность, длительность и характер обострений тонзиллита. Учитывается ранее проводимое лечение (местное или общее), его эффективность: не было ли ухудшения состояния. Обязательно надо выяснить, лечились ли ранее больные антибиотиками, кортикостероидами, цитостатиками (длительность и интенсивность лечения), особенности производственных и бытовых условий, перенесенные ра­нее заболевания, аллергологический анамнез. Важен анамнез голосового расстройства (характер нарушения голосовой функции) у больных с подозрением на ЛМ.

Следует иметь в виду, что у больных ФМ и ЛМ отмечаются частые обострения, отсутствие или незначительный эффект от стандартных методов лечения.

**Физикальное исследование**

Морфологические изменения при ФМ характеризуются отёком и инфильтрацией слизистой оболочки, расширением и инъекцией сосудов, десквамацией эпителия. Характерным клиническим признаком хронического фарингита грибковой этиологии является неравномерная гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки задней стенки глотки. На фоне субатрофии отмечается увеличение боковых валиков. Нередко патологические изменения сопровождаются беловатыми творожистыми легко снимающимися налётами, под которыми обнаруживаются зоны эрозии слизистой оболочки. При язвенно-некротической форме грибкового тонзиллита налёты распространяются за пределы нёбных миндалин на нёбные дужки и мягкое, а иногда и твёрдое нёбо. Наличие налётов и одностороннее поражение являются патогномоничными диагностическими признаками ФМ.

При хроническом тонзиллите обследование проводится вне периода обострения. Нужно обращать внимание на окраску слизистой оболочки ротоглотки, миндалин, характер налетов (их цвет, распространенность), размер миндалин, степень отечности, консистенцию (плотные или рыхлые), спаянность с дужками, наличие в лакунах гнойного содержимого. Обязательно осматривается язычная миндалина (ее окраска, размеры нали­чие налетов), лимфатические узлы.

При физикальном исследовании больного ФМ обращает на себя внимание регионарный лимфаденит.

При физикальном исследовании больного хроническим ЛМ следует обращать внимание на наружные контуры шеи и гортани, подвижность скелета гортани пальпаторно и при глотании, участие мышц шеи в фонации.

Морфологические изменения при ЛМ разнообразны. Патология чаще односторонняя. также характеризуются отёком и инфильтрацией слизистой оболочки, расширением и инъекцией сосудов, десквамацией эпителия. Характерным клиническим признаком ЛМ является общий микроларингоскопический признак – наличие у всех больных белесоватых налетов или скопления густой мокроты в различных отделах гортани.

При катаральной форме ЛМ характерно усиление сосудистого рисунка голосовых складок, их гиперемия, сухость слизистой оболочки. При атрофической форме ЛМ слизистая оболочка голосовых складок выглядит тусклой, возможно наличие вязкой мокроты, отмечается гипотония голосовых складок и несмыкание их при фонации.

При гиперпластической форме ЛМ отмечается инфильтрация голосовых складок, видны очаги кератоза, гиперемия слизистой оболочки гортани, возможно наличие фибринозных налетов, скопление вязкой или гнойной мокроты. Пахидермия – гиперплазия слизистой оболочки в межчерпаловидной области.

**Лабораторные исследования**

Комплексное общеклиническое обследование больного хроническим фарингитом и ларингитом проводят для выяснения этиологических факторов развития воспалительного процесса и сопутствующей патологии.

При всех формах хронического, часто рецидивирующего, ларингита, кроме отечно-полипозного, необходимо бактериологическое и микологическое исследования.

Грибковое поражение глотки и гортани может быть заподозрено на основании данных осмотра, но решающее значение для постановки правильного диагноза имеют микологические лабораторные методы исследования. При этом однократно полученные отрицательные результаты не указывают на отсутствие грибкового заболевания, по­этому при выраженных клинических признаках микоза необходимо произвести повторное исследование патологического отделяемого. И наоборот, единичный рост грибов в посеве не всегда свидетельствует о грибковом патологическом процессе.

При микологическом исследовании проводятся микроскопия, а затем посев патологического отделяемого на питательные среды. Для точной диагностики важен правильный отбор проб патологического материала на исследование. Налеты с поверхности миндалин обычно легко снимаются. Большие, плотные налёты снимают на предметное стекло с помощью ушного пинцета, и, не размазывая, покрывают другим предметным стеклом. Скудные налеты удаляют с помощью ложки Фолькмана осторожно, чтобы не травмировать окружающие ткани. При кандидозе миндалин важны микроскопические исследования как в нативном, так и в окрашенном виде. При окраске по Романовскому-Гимзе выявляются споры дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Культуральные исследования являются одним из важных методов диагностики кандидозов. Они не только подтверждают диагноз грибкового заболевания, но и дают возможность определить вид возбудителя, судить об эффективности лечения.

Помимо этого обязательно выполнение клинического анализа крови, мочи, определение уровня сахара крови, ВИЧ, RW, HBs, HCV, иммунограмма.

Таким образом, диагноз грибкового поражения глотки и гортани ставится на основании:

-клинических данных,

-выявления грибов при микроскопии мазков со слизистой оболочки,

-положительных результатов при посевах на элективные питательные среды.

**Инструментальные исследования**

Осмотр глотки желательно производить при помощи увеличивающей оптической техники. Специфическими признаками клинической картины ФМ являются – налёты белого цвета, творожистого вида, снимающиеся с обнажением ярко-красного основания, иногда с кровоточащей поверхностью при псевдомембранозной форме поражения; эритема с гладкой «лакированной» поверхностью, при этом наблюдается болезненность, жжение, сухость в полости рта при эритематозной (катаральной) форме ФМ; белые пятна и бляшки, трудно отделимые от подлежащего эпителия при гиперпластичекой форме; изъязвления и налёт фибрина при эрозивно-язвенной форме **(уровень доказательности II).**

Основным методом диагностики ларингита является ларингоскопия. При этом абсолютное предпочтение следует отдавать проведению микроларингоскопии, которая может быть осуществлена с помощью непрямого осмотра гортани с использованием микроскопов и бинокулярных луп, применения эндоскопической техники. Оптимально, если осмотр будет записан на видеоноситель, так как это даст возможность осуществлять полноценное наблюдение за пациентом в процессе лечения. Если возможности провести микроларингоскопию нет, пациента следует отправлять на консультацию в те учреждения, где этот способ диагностики существует.

При всех формах ларингомикоза отмечен общий микроларингоскопический признак - наличие у всех больных белесоватых налетов или скопления густой мокроты в различных отделах гортани. Диагноз ларингомикоз может быть поставлен только после верификации возбудителя.

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику ФМ необходимо проводить с бактериальным фарингитом и тонзиллитом, лептотрихозом, лейкоплакией, ксеростомией слизистой оболочки глотки, красным плоским лишаём, скарлатиной, дифтерией, туберкулёзом, сифилисом, ангинозной формой инфекционного мононуклеоза, фузоспирохетозом глотки (ангиной Симановского-Плаута-Венсана-Раухфуса), истинной (вульгарной) пузырчаткой, гранулематозом Вегенера,   злокачественными новообразованиями, неврозами глотки.

Дифференциальная диагностика ЛМ осуществляется с раком гортани, туберкулезом и сифилисом гортани, гранулематозом Вегенера, склеромой, первичным амилодиозом гортани, саркоидозом. Окончательный дифференциальный диагноз при ларингите ставится в результате гистологического исследования.

Больных, страдающих грибковым поражением глотки и гортани, обследуют на ВИЧ-инфекцию, т.к. часто это заболевание бывает единственным её проявлением на ранних стадиях.

**Показания к консультации других специалистов**

Для выявления этиопатогенетических факторов развития воспалительного процесса в глотке и гортани показана консультация гастроэнтеролога, пульмонолога, аллерголога, иммунолога, эндокринолога, терапевта, гастроэнтеролога, ревматолога и фтизиатра.

**Пример формулировки диагноза**

Хронический катаральный фарингит грибковой этиологии (Фарингомикоз).

Кандидозный тонзиллит. Обострение.

Хронический гиперпластический ларингит грибковой этиологии, обострение (ларингомикоз).

***Лечение***

Целью лечения являются элиминация гриба – возбудителя микоза, а также коррекция иммунодефицитного состояния.

**Показания к госпитализации**

Показаниями к госпитализации являются осложнённые формы тонзилломикоза аспергиллёзной этиологии.

**Немедикаментозное лечение**

Большое значение при лечении ЛМ имеет ограничение голосовой нагрузки, при этом шепотная речь запрещена. Необходимо создание условий для формирования физиологического типа фонации. В тех случаях, когда напряженная фонация является одним из этиопатогенетических факторов, а также при наличии расстройства голоса после хирургического вмешательства или в исходе воспаления, показана фонопедия. Необходимо ограничить воздействие вредных факторов внешней среды. Решающее значение имеет отказ от курения. При сохранении сухости слизистой оболочки гортани назначают ингаляции с минеральными водами и рекомендуют увлажнение воздуха в помещении.

**Медикаментозное лечение**

Лечение всегда следует начинать с элиминации возбудителя. При проведении лечения необходимо учитывать предшествующие эпизоды грибкового поражения и лечения антимикотиками. Коррекция общих и местных предрасполагающих факторов проводится одновременно либо вторым этапом.

Традиционно лечение ФМ начинают с применения местных форм противогрибковых препаратов. К ним относятся водные суспензии полиеновых антимикотиков и производные имидазола, назначаемые в виде аэрозолей, растворов, капель, жевательных таблеток. Полиеновые антимикотики местного действия (нистатин, натамицин, амфотерицин В) в России, к сожалению, представлены в формах, не приспособленных для нанесения на слизистую оболочку полости рта и глотки, поэтому врачу и пациенту необходимо адаптировать их самостоятельно. Необходимо объяснить пациенту, что любой препарат для местного лечения должен максимально долго находиться в полости рта. Разжёванная после еды таблетка нистатина в виде кашицы должна находиться в полости рта несколько минут. Можно приготовить суспензию нистатина, для чего таблетку разминают и смешивают с небольшим объёмом воды **(уровень доказательности II).**

Из производных имидазола широко применяется клотримазол в виде раствора для смазывания полости рта и миконазол в виде геля. Также возможно применение растворов антисептиков и красителей, однако эти препараты уступают по эффективности антимикотикам, их непрерывное использование вызывает раздражение слизистой оболочки и к ним быстро развивается устойчивость возбудителей ФМ. Поэтому местные антисептики рекомендовано чередовать каждую неделю. Растворы антисептиков нельзя проглатывать, в отличие от растворов антимикотиков **(уровень доказательности II).**

Системные препараты не рекомендуются в качестве средств первого выбора, их назначают только при определённых показаниях: неэффективность местной терапии; частые рецидивы после местной терапии, хронические многолетние рецидивирующие формы ФМ; иммунодефицит на фоне ВИЧ-инфекции; сопутствующие онкологические заболевания; тяжёлые формы сахарного диабета; сопутствующий кандидоз гладкой кожи и её придатков **(уровень доказательности II).**

Препаратом выбора при назначении системной терапии иммунокомпетентным пациентам является флуконазол. Для лечения обострений ФМ у пациентов с иммунодефицитом доза флуконазола увеличивается до 200 мг/сутки, а продолжительность терапии — до 28 дней, при этом обязателен приём «противорецидивной» дозы — 100 мг флуконазола 3 раза в неделю пожизненно **(уровень доказательности I)**.

Препаратом резерва для проведения системной терапии ФМ и ЛМ являются итраконазол и кетоконазол. Они назначаются пациентам, у которых при выявлении возбудителя доказана его резистентность к флуконазолу. Альтернативными препаратами являются: амфотерицин В, вориконазол, позаконазол и каспофунгин. Они назначаются только в стационаре, только по жизненным показаниям пациентам с иммунодефицитом различного генеза. Лечение обострения ФМ должно продолжаться в среднем 2–3 недели и в течение 1 недели после стихания жалоб и клинических признаков заболевания. При лечении ЛМ применяют те же препараты, что и при терапии ФМ, но при лечении ЛМ увеличивают продолжительность курса и дозу системного противогрибкового препарата **(уровень доказательности II).**

Ведущее место в лечении больного хроническим ларингитом занимает ингаляционная терапия. Для ингаляций применяют муколитические, растительные препараты с противовоспалительным и антисептическим эффектом, а также минеральную воду. Выбор препарата для ингаляции зависит от формы воспаления, так при выраженном воспалении – ингаляции выполняют не только с антисептиками, но и водным раствором амфотерицина В. Длительность курса ингаляций с амфорерицином В не должен превышать 2 недель и проводиться в условиях стационара **(уровень доказательности II).**

**Таблица 1**. Режимы применения местных противогрибковых препаратов для лечения фарингомикоза

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Лекарственная форма** | **Способ применения** |
| Нистатин | Таблетки по 250 000, 500 000 ЕД | Рассасывать или разжёвывать 4 раза в день после еды (B-II) |
| Водная суспензия 100 000ЕД/1 мл (готовится *ex temporе*) | Смазывание поражённых участков 4–6 мл 4 раза в сутки или полоскание глотки 20 мл 4–5 раз в сутки в течение 1 мин (B-II) |
| Амфотерицин В | Суспензия 100 мкг/мл (готовится *ex tempore*) | Смазывание поражённых участков 1 мл суспензии 4 раза в сутки (C-I) |
| Натамицин | Суспензия, 2,5% | Смазывание поражённых участков 1 мл суспензии 6 раз в сутки (C-I) |
| Клотримазол | Раствор, 1% | Смазывание поражённых участков 1 мл раствора 4 раза в сутки (B-I) |

**Таблица 2**. Дозы и режимы применения системных противогрибковых препаратов для лечения ФМ и ЛМ у иммунокомпетентных пациентов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Лекарственная форма** | **Режимы применения** |
| Флуконазол | Капсулы, 50 или 100 мг | Внутрь, 50–100 мг в сутки в течение 14 дней (A-I) |
| Итраконазол | Раствор для приёма внутрь, 10 мг/мл | Внутрь, 200 мг в сутки в течение 14 дней (B-I) |
| Капсулы, 100 мг | Внутрь, 100–200 мг в сутки в течение 14 дней (B-II) |
| Кетоконазол | Таблетки, 200 мг | Внутрь, 200–400 мг в сутки в течение 28 дней (B-II) |
| Вориконазол | Таблетки, 50 или 200 мг | Внутрь, 200 мг 2 раза в сутки или 6 мг/кг в сутки в 2 приема, затем 4 мг/кг в 2 приема (A-I) |
| Позаконазол | Суспензия, 40 мг/мл | Внутрь, 400 мг 2 раза в сутки первые 3 дня, затем 400 мг в сутки в течение 28 дней (A-II) |
| Каспофунгин | Лиофилизированный порошок | Внутривенно, 70 мг первые сутки, затем 50 мг в сутки  (A-I) |
| Амфотерицин В | Лиофилизированный порошок, 50 000 ЕД | Внутривенно капельно, 0,3 мг/кг в сутки (B-II) |

**Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение при ФМ и ЛМ не проводится.

**Дальнейшее ведение**

Пациенты с грибковым поражением глотки и гортани должны находиться на диспансерном учете у оториноларинголога с осмотрами 1 раз в 2 месяца, а при благоприятном течении 4 раза в год.

**Прогноз**

При своевременном обращении и адекватной противогрибковой терапии – благоприятный.

**Список литературы**

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.. Диагностика микозов. Пособие для врачей. С-Пб.2004.185с.
2. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008; том 10, № 4. С. 345–354
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреенкова О.А. Фарингомикоз. Диагностика, профилактика и лечение. Медицинский совет. 2013. № 2. С. 42-45
5. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Современный подход к диагностике и лечению микотических поражений ЛОР-органов. «Вестник оториноларингологии» №6, 2012г. Москва стр.76-81
6. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Д.И. Красникова, Андреенкова О.А. Рациональные методы лечения кандидоза ВДП. Успехи медицинской микологии. Том11. Глава 3. 2013г. Москва с.99-102;
7. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б.. Опыт применения флуконазола для лечения фарингомикоза. Проблемы медицинской микологии. Т6, №2, 2004 с.89-90
8. Курдина М.И., Иванников И.О., Сюткин В.Е.. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. Пособие для врачей. Москва, Медиа Сфера, 2004г.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. М.: Бионом-пресс 2003г. 440с.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-15.
11. Gonzalez GM, Fothergill AW, Sutton DA, et al. In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. Med Mycol 2005;43:281-84.
12. Практическое руководство по лечению кандидоза. Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, et all. Edwards Clinical Infection Diseases – 2004 -Vol. 38-P. 161-189
13. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002;346:225-34.
14. Alexander B, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycosis. Clin. Infect. Dis. 2006; 43: S15–27.
15. Anaissie EJ, McGinnis MR., Pfaller MA (eds.) Clinical Mycology, 2nd Ed. Churchill Livingstone, 2009.
16. Benson CA, Kaplan JA, Masur H, Pau A, Holmes K. Treating opportunistic Infections among HIV-infected adults and adolescents. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: S131–235.
17. Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother 2007; 60:363–9.
18. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother. 2002; 49 (Suppl 1):37–41.