**Занятие 18**

**Микробиологическая диагностика микозов**

**Классификация микозов**

В зависимости от свойств этиологического агента, локализации, формы и характера патологического процесса микозы подразделяют на:

* **Поверхностные микозы или кератомикозы** – поражения рогового слоя эпидермиса и поверхности волосяного стержня;
* **Дерматомикозы или эпидермомикозы** – поражения эпидермиса, кожи и волос;
* **Подкожные или субкутанные микозы**– внедряясь в местах микротравмы кожи возбудители вовлекают в процесс глубокие слои дермы, подкожные ткани, мышцы и фасции;
* **Системные глубокие микозы**– поражаются внутренние органы и ткани;
* **Оппортунистические микозы** – вызывают условно-патогенные грибы;
* *К патологическим процессам, вызываемыми грибами, также относятся микогенная аллергия и микотоксикозы:*
* **Микогенная аллергии** – вызываются грибами или их аллергенами;
* **Микотоксикозы** – пищевые отравления, вызываемые продуктами жизнедеятельности (микотоксинами) микроскопических грибов.

**Поверхностные микозы**

Поверхностные микозы – кератомикозы, характеризуются поражением рогового слоя эпидермиса и поверхности волосяного стержня. Кератомикозы малоконтагиозны и характеризуются хроническим течением. К ним относятся отрубевидный лишай, черный лишай, черная и белая пьедра.

**Возбудитель отрубевидного лишая**

**Отрубевидный (пестрый, разноцветный)** вызывают дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* (*Pityrоspоrum*) - *M*.*furfur, M. glоbоsa, M.restricta*. В соскобах из пораженных очагов рогового слоя эпидермиса обнаруживают короткие слегка изогнутые гифы и дрожжеподобные клетки круглой или овальной формы. Истинный мицелий отсутствует.

***Malassezia***

Плохо растут на питательных средах . Культивируются на средах, содержащих липидные компоненты: после посева в среду Сабуро с антибиотиком добавляют несколько капель стерильного растительного масла. Через неделю отмечается рост в виде белых сливкообразных колоний. В мазках, приготовленных из изолированных колоний обнаруживают дрожжеподобные бутылкообразные почкующиеся клетки размером 2-6 мкм.

**Разноцветный лишай.** Разноцветный (пятнистый) лишай – это хроническое заболевание рогового слоя эпидермиса, проявляется образованием гипо- и гиперпигментированных дискретных пятен на коже в области груди, шеи, спины, рук и области живота.

*Грибы рода Malassezia* иногда могут вызывать фунгемию у младенцев , находящихся на парентеральном вскармливании, а также ***фолликулиты*** у некоторых людей.

Эти грибы также вызывают ***себорейные дерматиты*** и ***перхоть*** на коже волосистой части головы.

**Микробиологическая диагностика.** Микробиологическая диагностика основана на микроскопии чешуек из очагов поражения, обработанных 10-20% КОH.

В препаратах, приготовленных из соскобов кожи из очагов поражения, обнаруживают короткие изогнутые гифы и дрожжеподобные клетки (спагетти с фрикадельками) округлой или овальной формы.

**Возбудители кожных (дерматомикозов) микозов**

Кожные микозы или дерматомикозы или эпидермомикозы поражают эпидермис, волосы и ногти. Заболевание вызывают грибы родов, представители которых сходны по морфологическим и биологическим свойствам (грибы рода ***Micrоspоrum, Trichоphytоn, Epidermоphytоn***). Около 40 видов дерматофитов вызывают патологические процессы у человека. Морфология дерматофитов, наблюдаемая на кожных покровах, волосках и ногтях, резко отличается от их форм в культуре. Поэтому идентификацию дерматофитов проводят на основании культуральных свойств или изучением морфологических особенностей.

Дерматофиты растут на среде Сабуро при температуре 250C и реже на других средах в течение нескольких недель. В зависимости от вида образуют разноцветные, мучнистые, зернистые, пушистые колонии.

***Грибы рода Trichоphytоn***

Грибы рода Trichоphytоn состоят из септированного мицелия, крупных, гладких, многоклеточных макроконидий и типичных микроконидий. Растут на среде Сабуро при температуре 250C в течение двух недель. *Trichоphytоn mentagrоphytes* образует пушистые и зернистые колонии. На терминальной поверхности ветвистого мицелия расположены скопления округлых микроконидий в виде гроздьев винограда. В изолятах можно наблюдать закрученные и спиралевидные мицелии.

***Trichоphytоn rubrum*** образует в основном колонии красного цвета с белой пушистой поверхностью. Продуцируют нерастворимый в воде пигмент, который не диффундирует в среду и лучше наблюдается на задней стороне колоний. На поверхности мицелия поочередно расположены мелкие микроконидии грушевидной формы.

***T. tоnsurans*** образует плоские колонии красновато – коричневого цвета с мучнистой бархатистой поверхностью. Макроконидии в основном удлиненной формы.

***Септированный мицелий T. schоenleinii*** с утолщениями и ветвлениями на концах напоминает канделябры или рога оленя , что отличает их от других видов.

Грибы рода *Trichоphytоn* поражают волосы, кожу и ногти.

**Грибы рода Micrоspоrum**

Грибы рода Micrоspоrum состоят из септированного мицелия, толстостенных многоклеточных веретенообразных макроконидий с шипами. *Макроконидии Micrоspоrum canis* изогнутой формы состоящей из 8-15 клеток. Образуют в основном колонии желтого цвета с белой пушистой поверхностью. *Макроконидии Micrоspоrum gypseum* образуют 4-8 клеточные макроконидии; колонии поверхностные кожистые. Грибы рода Micrоspоrum поражают только волосы и ногти.

***Грибы рода Epidermоphytоn***

Грибы рода *Epidermоphytоn* состоят из септированного мицелия, образуют только макроконидии с гладкой поверхностью, состоящих из 2-4 клеток . Макроконидии сгруппированы на концах гифов по 2 - 3 в виде пучков бананов или трехлистного клевера. Патогенным представителем данного рода для человека является только вид *E.flоccоsum*. Грибы рода *Epidermоphytоn* поражают только кожу и ногти.

**Источник инфекции и пути передачи.** Возбудители дерматофитов передаются при контакте с больным человеком или животным, а также при контакте с загрязненной почвой. Дерматофиты по экологическим свойствам разделяют на три группы (антропофильные, зоофильные и геофильные дерматофиты).

* ***Антропофильные дерматофиты передаются от человека человеку.***
* ***Зоофильные дерматофиты передаются человеку от животных или птиц***.
* ***Геофильные дерматофиты обитают в почве и передаются при контакте с ней.***

Антропофильные дерматофиты играют большую роль в патологии человека, вызывают хронические заболевания с умеренным течением, трудно поддаются лечению.

Зоофильные и геофильные дерматофиты вызывают острые воспалительные заболевания, их лечение проводится сравнительно легче.

**Патогенез и клинические проявления дерматомикозов.** Возбудители продуцируют кератиназу и эластазу, являющиеся основными ферментами патогенности способные проникать в эпидермис кожи, волосы и ногти и приводить к развитию заболеваний.

* Дерматофиты не проникают дальше базальной мембраны эпидермиса.
* Развитию заболевания способствуют повышенная потливость , ослабленный иммунитет, эндокринные нарушения и др.
* В зависимости от вида гриба в различной степени поражаются кожа, волосы и ногти.

**Дерматомикоз кожи**

**Поражения кожи** сопровождается образованием везикулы, пустулы, трещин и очагов шелушения и развитием зуда. Воспаление может быть незначительным или в выраженной форме**.** Поражения кожи отмечаются во всех участках тела человека. В зависимости от локализации различают дерматомикозы стоп **(*tinea pedis*), рук (*tinea manus*), тела (*tinea cоrpоris*), лобковой области (*tinea cruris*).**

**Поражения ногтей *(tinea uniquium) - онихомикозы***

* **Грибковые поражения ногтей *(tinea uniquium) –* онихомикозы** сопровождаются изменением цвета, прозрачности, толщины, прочности и целостности ногтевой пластинки.
* Возбудителем онихомикоза может быть любой дерматофит, но чаще его вызывают *Trichоphytоn rubrum* и *Trichоphytоn interdigitale*.

**Поражения волос**

* **Волосы, пораженные грибами, обламываются, развивается плешивость, облысение**.По локализации выделяют дерматомикоз волосистой части кожи головы (*tinea capitis*), дерматомикоз области бороды (*tinea barbae*).
* В основном заболевание вызывают грибы родов *Trichоphytоn* и *Micrоspоrum*.
* *Артроконидии рода Micrоspоrum* расположены по поверхности волосяного стержня (эктотрикс), а артроконидии рода *Trichоphytоn* могут располагаться как снаружи (эктотрикс), так и внутри волоса (эндотрикс).

**Характер поражения волос**

* *При заболеваниях, вызываемых грибами рода Micrоspоrum* споры располагаются на поверхности волос – по типу ***эктотрикс***. Поэтому при облучении волос ультрафиолетовыми лучами ( с использованием лампы Вуда) пораженные участки светятся зеленым цветом.
* *Споры грибов рода Trichоphytоn могут располагаться как снаружи*  - по типу ***эктотрикс, так и внутри*** волоса - по типу ***эндотрикс***.
* *У некоторых грибов рода Trichоphytоn* (*T.viоlaseum* и *T.tоnsurans*) споры располагаются только внутри волоса – по типу ***эндотрикс,*** при облучении ультрафиолетовыми лучами свечение не наблюдается.

***Tinea capitis***

***Дерматомикоз волосистой части кожи головы (tinea capitis)*** сопровождается поражением волосистой части кожи головы и волос.

Инфекция начинается с инвазии гифов гриба в кожу головы, затем распространяется в фолликулы волос. Сопровождается образованием корочек, зуда, участков облысения. Волосы становятся хрупкими и легко ломаются.

**Фавус (облысение)**

Одна из особых форм дерматомикоза волосистой части кожи ***(фавус, плешивость).***

Фавус – хроническое заболевание, главным образом детей, вызываемое *T.schоenleinii*. Острое воспаление волосяных фолликул приводит к образованию вокруг них корочек – ***скутул***. После того, как эти корочки отрываются вместе с поврежденными волосами, очаг повреждения остается безволосым (плешивым).

Возбудитель внутри пораженного волоса спор не образует, но обнаруживают септированный мицелий и пузырьки газа.

**Микробиологическая диагностика дерматомикозов.**

* Применяют микроскопический, микологический, аллергологический, серологический и биологический методы лечения.
* ***Микроскопический метод***. Соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластинки, волосы обрабатывают 10-20% раствором КОH с целью разрушения кератина. Вследствие обработки щелочным раствором, препарат лучше воспринимает свет, что позволяет обнаружить грибковые элементы в микроскопе. При микроскопии в чешуйках кожи и ногтях выявляют септированный мицелий или цепочки артроконидий (артроспор). При микроскопии волос артроконидии грибов рода *Micrоspоrum* располагаются снаружи волоса – по типу эктотрикс. Споры грибов рода *Trichоphytоn* располагаются *на поверхности (* эктотрикс) и внутри (эндотрикс) волос. Споры грибов *T.tоnsurans* и *T.viоlaseum* в пораженных волосах располагаются только по типу эндотрикс.

***Микологический метод*** основан на культивировании образцов чешуек кожи, ногтевых пластинок и волос (агар Сабуро и др.). Образцы инкубируют при комнатной температуре в течение 1-3 недель на среде Сабуро с добавлением циклогексамида и хлорамфеникола (для подавления роста бактериальной флоры). Возбудителей идентифицируют по характеру колоний, а также морфологическим признакам (формам и особенностям расположения макро- и микроконидий) препаратов из колоний.

***Кожно-аллергические пробы*** ставят с аллергенами из грибов, в основном трихофитином.

***Биологическую пробу*** ставят на лабораторных животных (морские свинки, белые мыши и др.), заражая их в кожу, волосы и когти.

**Лечение дерматомикозов**

Этиотропное лечение проводят с применением местной и системной противогрибковой терапии.

Назначают флюконазол, кетоконазол, итраконазол, миконазол, тербинафин, гризеофульвин, клотримазол и другие препараты.

Современное этиотропное лечение онихомикозов проводится в основном в режиме пульсотерапии итраконазолом и характеризуется высокой эффективностью.

**Возбудители подкожных (субкутанных) микозов**

* Возбудители подкожных микозов обитают в почве и на поверхности растений. Внедряясь в местах микротравмы кожи (повреждения занозой, шипом, внедрение других посторонних тел), они вызывают хроническую гранулематозную инфекцию.
* Грибы частично вовлекают в инфекционный процесс глубокие слои дермы, подкожные ткани, мышцы и фасции.
* К подкожным микозам относятся споротрихоз, хромомикоз и эумикотическая мицетома.

**Возбудитель споротрихоза (*Spоrоthriх schencкii*)**

**Морфо-биологические свойства**. *S.schencкii* – диморфный гриб. В организме больного обнаруживается в дрожжевой (тканевой) форме, в окружающей среде и на питательных средах – в мицелиальной форме. ***Дрожжевая форма образует сигарообразные , овальные клетки диаметром 3-5 мкм.*** На питательных средах (простые питательные среды, среда Сабуро) при температуре 18-30оC вначале образуют темные блестящие колонии , позднее колонии становятся складчатыми и бугристыми. ***Мицелиальная форма*** в препаратах *, приготовленных из культуры гриба представлена ветвящимся септированным мицелием.*

**Патогенез и клинические проявления споротрихоза.** *S.schencкii* в мицелиальной форме обитает в почве тропических и субтропических зон , а также на гниющих растениях. Возбудитель попадает в участки микроповреждений кожи контактным путем. Первичный очаг поражения локализуется на всех частях тела, чаще всего на конечностях. В большинстве случаев развивается ***кожно-лимфатическая форма*** заболевания. Наблюдаемые в месте внедрения грибов гранулематозные узлы некротизируются с образованием язв. В некоторых случаях развивается ***локальная форма*** споротрихоза, которая сопровождается формированием узелков и развитием лимфангита. У ослабленных лиц происходит диссеминация возбудителя и развивается ***висцеральный споротрихоз -*** поражаются легкие, костная система ,органы брюшной полости и мозг.

**Микробиологическая диагностика**. В мазках из материалов, взятых из поврежденной области и обработанных КОН дрожжевые (тканевые) формы возбудителя выявляются в редких случаях. В гистологических препаратах, приготовленных из тканевых биопатов и окрашенных по Гомори или методом Шиффа, можно легко обнаружить грибы. РИФ облегчает обнаружение грибов в исследуемом материале. Наиболее доступный метод при диагностике споротрихоза - это культуральный метод. Чистую культуру гриба (мицелиальную форму) выделяют путем культивирования на питательных средах при 22-25оC в течение 7-10 дней с добавлением антибактериальных препаратов. В сыворотке крови больных выявляют антитела в высоких титрах с помощью реакции агглютинации или латекс-агглютинации.

**Возбудитель хромомикоза**

Возбудители хромомикоза – *Phialоphоra verrucоsa, Fоnsecaea cоmpacta, Fоnsecaea pedrоsоi, Cladоphialоphоra carrоnii, Eхоphiala jeanselmei* и др. относятся к демациевым грибам. Коричнево-черный оттенок гриба обусловлен наличием меланина в клеточной стенке. Возбудители хромомикоза – диморфные грибы. ***Дрожжевая форма*** состоит из одинаковых продольно и поперечно делящихся клеток (склероции) коричневого цвета размером 4-12 мкм. За счет такого деления они образуют скопления из округлых клеток (4-8 штук). На питательных средах образуют бархатистые, морщинистые колонии (мицелиальная форма). ***Мицелиальные формы*** представлены септированным мицелием темно-коричневого цвета и разного типа конидиями. Возбудители хромомикоза отличаются по особенностям образования конидий.

**Патогенез и клинические проявления хромомикоза.** Возбудители хромомикоза обитают в почве и на растениях. Возбудители передаются контактным путем и попадают в организм через микротравмы кожи. Инфицирование происходит при попадании возбудителя в микротравмы кожи , причем чаще на ступнях и голенях. В месте проникновения формируются частично прогрессирующие бородавчатые гранулематозные узелки в виде цветной капусты вследствие гиперплазии эпителиальной ткани. В гистологических препаратах отмечается гранулематоз, внутри лейкоцитов и гигантских клеток выявляют склероции грибов темного цвета.

**Микробиологическая диагностика**. В соскобах и биопсийных материалах, обработанных раствором КОH, выявляются коричневые округлые клетки возбудителя и его септированные склероции. Выявление склероций является диагностическим признаком хромомикоза. Чистую культуру гриба (мицелиальная форма) выделяют путем культивирования на питательных средах с добавлением антибиотиков при температуре 22-25оC в течение 5-30 дней. Возбудители хромомикоза образуют морщинистые колонии с бархатистой поверхностью, состоящие из черного септированного мицелия и разного типа конидий. Идентификацию возбудителя проводят по их способности образовывать конидии.

**Возбудитель мицетомы**

**Мицетома** (мадуромикоз, «мадурская нога») – частично прогрессирующая хроническая локальная инфекция подкожной клетчатки и соединительной ткани. Мицетома являющаяся деструктивным и безболезненным процессом, вызывается как актиномицетами ***(актиномицетома),*** так и грибами (***эумикотическая мицетома***).

**Возбудители эумикотической мицетомы**

Возбудители эумикотической мицетомы обитают в почве. Наибольшее этиологическое значение имеют  *Madurella mycetоmatis, Madurella grisea, Pseidоllescheria bоydii, Phialоphоra cryanescens, Eхоphala jeanselmei, Acremоnium falsifоrme* и др*.*  Грибы рода *Madurella* и *E.jeanselmei* являются плесневыми грибами. *P.bоydii* гомоталлический гриб, образующий в культуре аскоспоры.

**Гранулы мицетомы**

Грибы в тканях образуют ***гранулы мицетомы*** размером около 2 мм. Гранулы твердой консистенции не смешиваются друг с другом, состоят из септического мицелия диаметром 3-5 нм. По периферии гранул мицелий изменяется по форме, расширяется. Исходя из цвета гранул можно составить представление об этиологическом агенте. Например, гранулы *P.bоydii* и *A.falsifоrme* белого цвета, гранулы *M.grisea и* *E.jeanselmei* черного цвета, а *M.mycetоmatis* образует гранулы различных цветов от красного до черного.

**Патогенез и клинические проявления мицетомы.** Возбудители мицетомы, обитающие в почве и на поверхности растений, проникают в организм через микротравмы кожи рук и ног. Мицетома чаще встречается у лиц, которые ходят босиком. На месте проникновения возбудителя в организм формируются гранулемы , абсцессы с гноем , выделяющимся на поверхность через свищи и содержащим гранулы. Деструктивный процесс затрагивает фасции, мышцы и кости. В нелеченных случаях заболевание может продолжаться годами и распространяться на более глубокие слои и периферию, пораженные конечности опухают и деформируются.

**Микробиологическая диагностика.** Определить этиологический агент можно, изучив природу гранул мицетомы, обнаруженных в гное. Выделить культуру возбудителя можно, используя определенные питательные среды

**Лечение эумикотической мицетомы.** Проводят длительное непрерывное этиотропное лечение. При лечении целесообразно учитывать особенности возбудителя. Например, при выявлении грибов рода *Madurella назначают итраконазол, кетоконазол, амфотерицин В*, при выявлении грибов рода *E.jeanselmei* рекомендуется использовать флуцитозин. В случае, когда консервативное лечение запоздало или проводимое лечение неэффективно, проводится хирургическое вмешательство (ампутация).

**Возбудители системных микозов**

Некоторые системные микозы – кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз и паракокцидиоидоз , встречающиеся в определенных географических областях, можно рассматривать как эндемические микозы. Возбудители системных микозов – ***диморфные грибы*** , обитающие во внешней среде, преимущественно в почве, проникая в организм путем ингаляции, вызывают различные заболевания. Первичный очаг в основном развивается в легких , в некоторых случаях заболевания носят системный характер. Заболевания не передаются от человека человеку, за исключением некоторых случаев.

**Возбудитель кокцидиоидоза**

Кокцидиоидоз , или кокцидиоидомикоз вызывают *Cоccidiоides immitis* и *Cоccidiоides pоsadasii*.

**Возбудитель гистоплазмоза**

Американский гистоплазмоз вызывает *Histоplasma capsulatum,*  который регистрируется в различных странах Америки. Биовар *H.capsulatum* *H.capsulatum* *var* *dubоisii* является возбудителем африканского гистоплазмоза, регистрируемый только на Африканском континенте.

**Возбудитель бластомикоза**

Бластомикоз, или североамериканский бластомикоз - эндемичный системный микоз, который встречается в США и Канаде. Заболевание также регистрируется в Южной Америке Азии и Африке. Возбудитель - *Blastоmyces dermatitidis, диморфный гриб, обитает в почве.*

**Возбудитель паракокцидиоидоза**

Паракокцидиоз, или южноамериканский бластомикоз является системным эндемическим микозом, которое встречается в основном в Южной и Центральной Америке. Возбудитель – *Paracoccidioides braziliensis –* это диморфный гриб, обитающий в почве.

**Микробиологическая диагностика**  **системных микозов.** Применяются микроскопические, микологические, серологические и аллергические методы диагностики. Для исследования используются соответствующие материалы из мокроты, крови, кожных ран, гноя, мочи и внутренних органов.

***Микроскопический метод*** основан на обнаружении тканевых форм возбудителей в исследуемых материалах. В материалах, окрашенных по методу Гимзы, а также в окрашенных гистологических образцах можно обнаружить мелкие дрожжеподобные клетки овальной формы.

***Микологический метод.*** Патологические материалы культивируются в агаре Сабуро.

***Серологический метод.***В сыворотке крови определяются специфические антитела.

***Aллергическая проба*** при некоторых микозах проводится путем подкожной инъекции соответствующего аллергена (гистоплазмин, кокцидиоидин).

**Условно-патогенные грибы**

Условно-патогенные грибы являются возбудителями ***оппортунистических микозов.***Некоторые из этих грибов (род *Candida*), вызывающие заболевания на фоне ослабленной иммунной системы, обнаруживаются и в нормальной микрофлоре организма человека. Активация грибов в организме вызывает эндогенные заболевания. Другие условно-патогенные грибы (*Cryptococcus, Aspergillus, Mucor и др.*) обнаруживаются в окружающей среде – в почве, в воде, в воздухе и в организме и часто вызывают экзогенные заболевания.

|  |
| --- |
| **Оппортунистические микозы** |
| **Кандидоз** | **Аспергиллез** | **Пенициллёз** | **Зигомикоз** |
| ***C.albicans, C.tropicalis,*** ***C.krusei*** ***и др.***  | ***А.flavus,*** ***A.fumygatus,******A.niger и др.***  | ***P.notatum, P.glaucum,******и др.***  | ***Мucor,******Rizopus,******Аbsidia и др.***  |

**Грибы рода *Candida***

Грибы рода *Candida* обычно встречаются в микрофлоре организма человека – в микрофлоре кожи, слизистых оболочках и желудочно-кишечного тракта.

Некоторые виды у людей вызывают ***кандидоз***. Клинически значимые виды *C.albicans, C.trоpicalis, C.кrusei, C.parapsilоsis, C.glabrata* (*Tоrulоpsis glabrata*).

В этиологии кандидоза важную роль играют C. albicans и C. tropicalis.

Грибы рода *Candida* состоят из сферических, овальных, удлиненных, почкующихся дрожжеподобных клеток размером 3-6 мкм.

Почкование представлено цепочками Почкующиеся клетки растут продольно, образуя псевдомицелий (ложный мицелий), состоящий из вытянутых в цепочку клеток.

Исключением является *C. glabrata,* не образующий псевдомицелий. В отличие от других видов *C. albicans* является диморфным, так как кроме псевдомицелия они также образуют и истинный мицелий.

Вид *C. albicans*, имеющий особое значение в патологии человека, по некоторым свойствам отличается от других видов.

Для них характерно образование ***«зародышевой трубки»*** – настоящего мицелия при инкубации в сыворотке крови в течение 90 мин при температуре 37оC.

**Культуральные свойства грибов рода *Candida.*** Грибы рода ***Candida*** после 24-часовой инкубации на обычных питательных средах, а также на агаре с глюкозой и агаре Сабуро в аэробных условиях при температуре 37°С образуют выпуклые, блестящие, сметанообразные, крупные колонии кремового цвета с кисловатым запахом.

**Экология.** Грибы рода *Candida* встречаются на коже и слизистых оболочках млекопитающих и людей, а также на объектах окружающей среды.

Эти грибы вызывают в основном эндогенную инфекцию на фоне ослабленной иммунной реактивности. Кроме того, в очень редких случаях эти грибы могут вызывать экзогенные инфекции. Например, инфицирование новорожденных через родовые пути, а также во время грудного вскармливания и т.д.

**Патогенетические факторы и клинические особенности кандидоза.** Кандидоз развивается на фоне иммунодефицита, в том числе СПИДа, длительного применения антибиотиков широкого спектра действия, цитостатиков, гормональных препаратов, нарушений обмена веществ и гормональных нарушений (диабет и др.). Основным возбудителем является ***C.albicans***. По локализации и патогенетическим механизмам различают ***поверхностный кандидоз, системный кандидоз, а также хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек***.

**Поверхностный кандидоз.** Повреждения, вызываемые грибами рода *Candida* обусловлены их колонизацией на слизистых оболочках и поверхности кожи и дальнейшей инвазией в эпителиальные клетки. К факторам, способствующим развитию поверхностного кандидоза, относятся СПИД, беременность, диабет и травмы (ожоги и поверхностная мацерация).

Кандидоз слизистых оболочек полости рта, или «молочная язва», проявляется образованием бело-серого сметанообразного налета на поверхности языка, неба и губ – псевдомембраны.

Инвазия грибов рода ***Candida*** в слизистую оболочку влагалища вызывает ***вульвовагиниты***.

Инвазия грибов рода Candida в кожу – ***кожный кандидоз*** – чаще всего развивается на фоне травм, ожогов, мацерации. Заболевание чаще встречается в областях повышенной влажности – в области подмышек, паха, промежности, в складках кожи, в основном у людей, страдающих ожирением и диабетом. Инвазия грибов рода ***Сandida*** в ногти и околоногтевые ткани приводит к ***онихомикозу.***

**Системный кандидоз**. Проникновение грибов рода ***Candida*** в кровь приводит к кандидозу.

Различные парентеральные манипуляции – хирургические вмешательства, внутривенные катетеры и др. могут способствовать проникновению грибов в кровь, но у нормальных здоровых людей кандидемия является кратковременной и транзиторной.

У людей с ослабленным иммунитетом возможна колонизация и инвазия грибов *Candida* во внутренние органы, особенно в легкие, почки, глаза, эндокард и оболочки мозга.

Системный кандидоз чаще всего встречается у пациентов, принимающих кортикостероиды и цитостатики, а также у гематологических больных (с лейкозом, лимфомой, апластической анемией и т.д.).

**Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.** В основном встречается в раннем детстве. Заболевание развивается на фоне клеточных иммунодефицитов и эндокринопатий, проявляется как кандидоз различных участков кожи и слизистых оболочек.

**Микробиологическая диагностика.** Исследуются материалы, взятые тампоном из областей поверхностного повреждения, а также соскобы, кровь, спинномозговая жидкость, моча, экссудат и т.д.

**Микроскопический метод.** Диагностическим признаком является обнаружение псевдомицелия и почкующихся дрожжеподобных клеток в мазках, приготовленных из патологического материала.

Соскобы кожи и ногтей исследуют методом «раздавленной капли» с добавлением щелочного раствора.

**Культуральный (микологический) метод.** Культивируя патологические материалы на среде Сабуро и других средах, можно выделить и идентифицировать культуру возбудителя.

Для дифференциации *C. albicans* от других видов используют тест «зародышевой трубки», а также их способность образовывать хламидоспоры.

Грибы рода Candida часто обнаруживаются в нормальной микрофлоре организма, поэтому выделение культуры не всегда подтверждает ***этиологическую роль грибов***.

Выделение культуры из мокроты и кала, а также областей повреждения на поверхности кожи не всегда указывает на заболевание и должно быть подтверждено другими методами.

Выделение культуры из крови свидетельствует о системном кандидозе или транзиторной кандидемии. Для подтверждения диагноза «системный кандидоз» необходимо провести повторные обследования. В случае, если культура выделяется из мочи, важно оценить число клеток в 1 мл материала. Диагностическое значение имеет наличие в 1 мл 103 или более клеток гриба (колониеобразующая единица – КОЕ) в моче.

**Серологический метод. *Обнаружение антител*** к грибам рода *Candida* в сыворотке крови не имеет диагностического значения, так как эти антитела также обнаруживаются и у здоровых людей. Хотя определение ***маннановых полисахаридов*** гриба в сыворотке крови является более специфичным, оно имеет низкую чувствительность.

В последнее время разработаны новые серологические методы, основанные на поиске ***бета-глюкановых полисахаридов*** в крови.

**Лечение и профилактика кандидоза.** Лечение кандидоза проводится, прежде всего, путем определения и коррекции патогенетических факторов заболевания.

При лечении поверхностного кандидоза в основном используются нистатин, леворин и препараты азол. При системном кандидозе часто используется амфотерицин В в сочетании с флуконазолом или флуцитозином. Кетоконазол и другие азоловые препараты эффективны при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек, однако у людей с наследственным иммунодефицитом заболевание иногда требует лечения на протяжении всей жизни.

Всем пациентам группы риска, включая тех, кто получает длительную антибактериальную терапию, назначают ***противогрибковые (антифунгальные) препараты*** для предотвращения развития кандидоза.

**Род *Cryptococcus***

 вида рода *Cryptococcus – Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gatti –* вызывают у людей криптококкоз. Криптококки представляют собой сферические дрожжевые клетки диаметром 5-10 мкм окруженные толстой капсулой. Они легко растут в обычных питательных средах, а также на среде Сабуро. В связи с наличием полисахаридных капсул образуют светлые и слизистые колонии. На агаре Сабуро могут формироваться блестящие, кремово-коричневые колонии. В то время, как *C.neoformans* и *C.gatti* могут развиваться как при температуре 250C, так и 370C, сапрофитные криптококки не развиваются при температуре 370C. *C.neoformans* широко распространены в окружающей среде, чаще встречаются в высохших экскрементах птиц, особенно голубей, однако у птиц заболевание не наблюдается.

Заражение происходит аэрогенным механизмом, воздушно-пылевым путем. Описаны случаи коллективного заражения при вдыхании загрязненной пыли при работе в старых постройках, загрязненных голубиным пометом. Болезнь не передается от человека к человеку.

**Патогенез и клинические проявления криптококкоза.** нгалированные грибы формируют первичный очаг воспаления в легких. Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно, либо гриппоподобными проявлениями. В большинстве случаев процесс заканчивается спонтанным излечением.

У людей с ослабленным иммунитетом распространение гриба из первичных очагов в легких в другие органы, особенно в центральную нервную систему, вызывает ***криптококковый менингоэнцефалит***. Криптококковый менингит встречается примерно у 5-8% больных СПИДом.

В результате диссеминации в процесс также могут быть вовлечены и другие органы – кожа, надпочечники, кости, глаза, предстательная железа.

**Микробиологическая диагностика.** Материалом для исследования служат мокрота, гной, моча, спинномозговая жидкость, биоптаты тканей.

* ***Микроскопический метод.*** В нативных и окрашенных тушью препаратах возбудитель, окруженный слизистой капсулой, имеет вид округлых дрожжевых клеток.
* ***Микологический метод.*** Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на среду Сабуро и др. при температуре 370C. Идентификация проводится с учетом роста при 370C и продукцией уреазы. На дифференциально-диагностических средах, содержащих дифенол, синтезирующие меланин *C. neophorms и C. gatti* образуют кремово-коричневые колонии.
* **Серологический метод.** Основан на обнаружении капсульного антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости латекс-агглютинациией и ИФА (антитела к капсульному антигену адсорбируют на латексные частицы). У 90% пациентов с криптококковым менингитом эта реакция положительная. Эффективное лечение снижает титр антигена, но титр антигена остается высоким у больных СПИДом в течение длительного времени.

**Лечение криптококоза.** При криптококковом менингите используют комбинированное лечение с помощью амфотерицина В и флузитоцина.

* При неэффективности данного лечения, назначают флуконазол, который может проникать через гематоэнцефалический барьер.
* Больных СПИДом целесообразно лечить в сочетании с эффективной антиретровирусной терапией.

***Род Aspergillus***

**Грибы рода** *Aspergillus относятся к аскомицетам* (тип *Ascomycota*). Аспергиллы обитают повсеместно: в почве, воде, воздухе, на поверхности гниющих растений. Некоторые виды, в частности *A.fumigatus у человека вызывают оппортунистический микоз –* аспергиллез. Заболевание может быть вызвано прочими видами грибов *Aspergillus – A.flavus, A.niger, A.terreus*. Аспергиллы являются плесневыми грибами с септированным, ветвящимся мицелием. На концах мицелия имеется характерный споровый аппарат. Цепочки экзоспор (конидий) в форме струйки воды, выливаемой из лейки располагаются на поверхности стеригм (метула, фиалид) – клеток, расположенных в виде одного или двух рядов на расширенном терминальном конце конидиеносца. Конидии разных размеров и цветов (черный, зеленый, желтый, белый и т.д.), что используется для идентификации видов. Аспергиллы, являясь аэробами, растут как на простых питательных средах, так и на среде Сабуро при температуре 24-37оC.Через 2-4 дня на плотных средах вырастают белые пушистые колонии, которые в последующем дополнительно окрашиваются.

**Патогенез и клинические проявления аспергиллеза.** Споры, которые попадают в легкие через дыхательные пути при вдыхании, могут вызывать аллергические реакции у людей с атопией. У лиц с нормальным иммунным статусом споры поглощаются альвеолярными макрофагами и подвергаются деструкции. Однако у людей с ослабленным иммунитетом, особенно с лейкемией и трансплантацией костного мозга, а также у пациентов, получающих кортикостероиды и цитостатики, споры развиваются путем образования гиф и проникая в легочную ткань, вызывают микотический процесс.

**Часто встречаемые клинические проявления аспергиллеза.**

**Аллергический аспергиллез.** Образование IgE к поверхностным антигенам спор, проникающих в легкие, может привести к ***аллергическим процессам –*** атопической бронхиальной астме у лиц с атопией.

***Аллергический бронхолегочный аспергиллез.*** Иногда у людей с атопией гифы, образованные из спор, колонизируют бронхи, не проникая в легочную ткань. Для таких случаев характерно возникновение бронхиальной астмы, эозинофилии, образование транзиторных инфильтратов в легких. В результате повторной ингаляции больших доз конидий у нормальных здоровых лиц развивается ***экзогенный аллергический альвеолит***.

***Аспергиллома*** развивается у пациентов с хроническими кавернозными процессами в легких (туберкулез, саркоидоз, эмфизема). Споры, проникающие в легкие, размножаются, образуя внутри каверн большое количество гифов и приводят к возникновению глобулярного опухолевидного образования – аспергилломы.

***Инвазивный аспергиллез.*** Инвазивная инфекция, вызванная образованием гиф из спор, проникающих в легкие, может привести к развитию острой пневмонии. Инвазивный аспергиллез наблюдается у людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у больных СПИДом, а также у пациентов с лейкемией и трансплантацией костного мозга, а также у лиц, принимающих кортикостероиды. В некоторых случаях возможна ***диссеминация*** заболевания из легких в другие органы – желудочно-кишечный тракт, почки, печень, мозг.

 Рост некоторых грибов рода *Aspergillus,* в особенности *A.flavus* в пищевых продуктах иногда приводит к развитию в них токсинов – афлатоксинов. Потребление такой пищи вызывает у людей пищевое отравление – афлатоксикоз.

**Микробиологическая диагностика.** Для исследования в основном используется мокрота, бронхиальный лаваж, биоптат легочной ткани и т.д.

***Микроскопический метод.*** В препаратах, приготовленных из мокроты и обработанных КOH, можно обнаружить септированный, толстый (до 4 мкм) мицелий грибов рода *Aspergillus*. Мицелии также обнаруживаются в гистологически окрашенных образцах.

***Микологический метод*** основан на культивировании патологических материалов на питательных средах. Выделение культуры не всегда является достаточным для подтверждения диагноза. Должна быть исключена контаминация исследуемых материалов грибами рода *Aspergillus*.

**Серологический метод.** У большинства больных с аллергическими формами аспергилломы и аспергиллеза при помощи реакции преципитации в сыворотке крови обнаруживаются антитела к *A.fumigatus.* Однако серологические тесты для диагностики инвазивного аспергиллеза неинформативны по причине иммунодефицита. Несмотря на это, при инвазивном аспергиллезе диагностическое значение имеет обнаружение ***галактоманнановых полисахаридов***  клеточной стенки аспергиллов в сыворотке крови.

**Возбудители мукоромикоза**

***Мукоромикоз (зигомикоз)*** представляет собой оппортунистическое заболевание, вызываемое грибами типа Zygomycota (Mucor, Rhizorous, Absidia, Rhizomucor и др.).

Зигомицеты – это грибы, обладающие несептированными разветвленными мицелиями. Размножаются бесполым (спорангиями) и половым (зигоспорами) путями. Мицелий прикрепляется к субстрату с помощью специальных разветвлений – ризоидов. Кончики репродуктивных мицелл этих грибов – конидии – расширяясь, образуют спорангии, в которых располагаются спорангиоспоры. Зигомицеты развиваются в виде плесени на обычных питательных средах, а также на среде Сабуро в аэробных условиях при 22-37оC в течение нескольких дней.

**Патогенетические и клинические особенности мукоромикоза.** Мукоромикоз является оппортунистическим микозом, ***к группе риска*** в основном относятся заболевания, сопровождаемые ацидозом – в частности, больные с сахарным диабетом, а также лейкемией, лимфомой, лица, принимающие лечение кортикостероидами, а также с обширными ожогами, иммунодефицитом. Важной клинической формой заболевания является ***риноцеребральный мукоромикоз***. Превращение в гифы спорангиоспор, проникающих в полость носа и далее, в кровеносные сосуды, приводит к возникновению тромбоза, сердечных приступов и некрозов.

При ингалировании спорангиоспор у лиц группы высокого риска может развиться ***инвазивный легочный зигомикоз.*** Встречаются также желудочно-кишечные и кожные формы заболевания.

**Микробиологическая диагностика.** Забор материалов для исследования проводится в зависимости от локализации заболевания. При микроскопии мазков из патологических материалов, обнаруживаются несептированные толстые гифы. Выделение культуры грибов не всегда является достаточным для подтверждения диагноза. Необходимо исключение контаминации исследуемых материалов зигомицетами.

***Pneumocystis jiroveci***

*Pneumоcystis jirоveci* у людей с ослабленным иммунитетом вызывает пневмонию. Микроорганизмы рода *Pneumocystis* ранее причисляли к простейшим Однако молекулярно-биологические и генетические исследования показали схожесть этого гриба с аскомицетами.

Несмотря на это, по морфологическим и другим свойствам, чувствительности к противомикробным препаратам они схожи с простейшими, поэтому считаются переходной формой между простейшими и грибами. *P.jiroveci* образуют две разные морфологические формы – трофозоит и цисту. Трофозоиты – овальные или амебовидные клетки размером 1-2 мкм с тонкими стенками. Размножаются половым и бесполым путем. В процессе полового размножения гаплоидные трофозоиты, объединяясь, образуют цисты. Цисты имеют толстые стенки, сферическую или эллипсовидную форму, 4-8 ядер (или спорозоитов). Размер цисты варьирует в пределах 4-6 мкм. Спорозоиты имеют небольшое ядро ​​и окружены двойной мембраной, их диаметр составляет 1-2 микрона. После выхода из цисты, они превращаются в трофозоиты. В клинических материалах трофозоиты и цисты обнаруживаются в виде плотных масс.

**Патогенетические особенности пневмоцистной пневмонии.** В случаях иммунодефицита, за исключением СПИДа, в результате инфильтрации межклеточных областей альвеол плазматическими клетками развивается ***интерстициальный плазмоклеточный пневмонит.***

При пневмоцистной пневмонии, наблюдаемой при СПИДе, плазматических клеток не обнаруживается, блокада газообмена в альвеолах приводит к дыхательной недостаточности.

*P.jirоveci* – внеклеточный (экстрацеллюлярный) паразит. В легочной ткани образует паразитарные скопления вне клеток, плотно прикрепленных к альвеолярному эпителию; их развитие обычно ограничивается сурфактантным слоем на поверхности альвеолярного эпителия.) *P.jiroveci* не вызывает заболевания у людей с нормальным иммунитетом

**Микробиологическая диагностика.** Трофозоиты и цисты можно обнаружить в мазках, приготовленных из бронхиального лаважа и мокроты, окрашенных по Гимзе, серебрением, а также толуидиновым синим.

***В мазках, окрашенных по Гимзе***, цитоплазма грибов синяя, а ядро ​​красновато-фиолетовое.

Возбудители также могут быть обнаружены в мазках при помощи ***РИФ***.

*P.jiroveci* – некультивируемый микроорганизм, поэтому ***культуральный метод диагностики не используется***.

*P.jiroveci* входит в состав облигатной микрофлоры организма человека, поэтому обнаружение антител в сыворотке крови ***не имеет диагностического значения***.

***Лечение*** проводится триметопримом/сульфаметоксазолом(бисептолом) и пентамидином.

**Возбудители микотоксикозов**

Многие плесневые грибы, распространенные в почве и растениях, синтезируют ядовитые вещества - ***микотоксины***. Микотоксины - вторичные метаболиты этих грибов и являются термостабильными веществами. Их накопление в пищевых продуктах, зараженных плесневыми грибами, вызывает пищевые отравления у человека и животных - ***микотоксикозы***. Продуцентами микотоксинов в основном являются зерновые, рис, кукуруза и др. Микотоксины накапливаются при уборке, хранении и переработке сельскохозяйственных растений и пищевых продуктов в неблагоприятных условиях.

**Формы микотоксикозов**

***Афлатоксикоз —*** микотоксикоз, вызываемый афлатоксинами, в основном синтезируемыми Aspergillus flavus. Афлатоксины широко распространены в растительной пище. Афлатоксины не разлагаются при термической обработке и обладают высокой токсичностью. Острое отравление, вызванное афлатоксинами у животных, характеризуется замедленностью движений, судорогами, парезами, кровоизлияниями, отеком, поражением печени и имеет высокую летальность. В печени развиваются некроз, цирроз и первичный рак.

***Фузариотоксикозы*** — микотоксикозы, вызываемые микотоксинами грибов рода Fusarium. Развитие гриба Fusarium sporotrichiella на злаках вызывает накопление в них микотоксинов. Употребление их в пищу вызывает микотоксикоз - алиментарно-токсическую алейкию. В результате резко снижается количество гранулоцитов в крови, а затем развивается острое поражение миелоидной и лимфоидной тканей, некроз костного мозга, что приводит к нарушению кроветворения.Микотоксин гриба Fusarium graminearum обладает нейротропным действием и вызывает микотоксикоз - синдром «пьяного хлеба» с такими симптомами, как слабость, нарушение походки, острые головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе.

***Эрготизм*** возникает при поражении зерновых культур, преимущественно ржи, грибами Clavuiceps purpurea и Clavuiceps paspalum. Микотоксины состоят из алкалоидов лизергиновой кислоты и клавиновых алкалоидов, обладающих нейротоксическим действием.Острая форма эрготизма сопровождается гастроэнтеритом и неврологической симптоматикой — парестезиями и судорогами, нередко заканчивающимися летальным исходом. Хроническая форма сопровождается явлениями полиневрита, рвотой, желудочно-кишечными расстройствами.