**Лекция 2**

Возбудители системных (глубоких) микозов (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз) и оппортунистических (условно-патогенных микозов (кандидоз, аспергиллез, мукоромикоз, зигомикоз, пневмоцистоз) морфо-биологические свойства, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика вызываемых ими заболеваний. Микотоксикозы. Микогенная аллергия. Микробиологические аспекты антимикотической терапии

**Цель лекции:** Дать студентам информацию о возбудителях системных (глубоких) (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз) и оппортунистических (условно-патогенных) микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, мукоромикоз, зигомикоз, пневмоцистоз), их морфо-биологических свойствах, патогенезе, клинических признаках, диагностике, лечении и профилактике вызываемых ими заболеваний. Дать разъяснение о микотоксикозах, микогенной аллергии. Ознакомить с микробиологическими аспектами антифунгальной терапии.

**План лекции:**

1. Возбудители системных (глубоких) микозов (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз), их морфо-биологические свойства, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика вызываемых заболеваний
2. Возбудители оппортунистических (условно-патогенных) микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, мукоромикоз, зигомикоз, пневмоцистоз), их морфо-биологические свойства, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика вызываемых заболеваний
3. Понятие о микотоксикозах, микотоксины, их продуценты, вызываемые заболевания и их диагностика
4. Понятие о микогенной аллергии, причины ее возникновения, диагностика и профилактика.
5. Микробиологические аспекты антифунгальной терапии. Основные группы антифунгальных препаратов. Проблемы резистентности к антифунгальным препаратам

Возбудители системных (глубоких) эндемических микозов распространены в почве, на разлагающихся органических субстратах, иногда в фекалиях птиц. Грибы попадают аэрогенным механизмом. У инфицированных лиц обычно симптомы заболевания отсутствуют; у некоторых больных развиваются поражения легких и системные поражения различных органов и тканей с тяжелыми формами болезни. Большинство возбудителей — диморфные грибы: в тканях образуют дрожжевую форму; в окружающей среде на питательных средах при 20–25С растут в мицелиальной форме, а при 37С — в дрожжевой форме.

**Возбудитель гистоплазмоза (Нistoplasma capsulatum).** Histoplasma capsulatum вызывает гистоплазмоз, характеризующийся поражением ретикулоэндотелиальной системы; образуются гранулемы с поражением легких, носоглотки, гортани, ЖКТ и кожи. Возбудитель имеет две разновидности: H. capsulatum var. capsulatum (американский гистоплазмоз) и H. capsulatum var. duboisii (африканский гистоплаз- моз). Последний менее патогенен, он поражает кожу и кости, реже — легкие. Различают американский (Н. capsulatum) и африканский (Н. duboisii) гистоплазмоз, который регистрируется только на африканском континенте. Для последнего характерны поражения кожи, подкожной клетчатки и костей у сельских жителей, а также у лиц, контактирующих с почвой и пылью. Кроме человека, в природных условиях этим микозом болеют обезьяны бабуины.

Морфология. H. capsulatum — диморфный гриб: в макрофагах, гистиоцитах и тканях образует дрожжевую форму; на среде Сабуро при 20–25С растет в мицелиальной форме, а при 37 С на кровяных средах — в дрожжевой форме. Несмотря на название вида, капсулу не имеет. В тканях появляются округлые маленькие клетки диаметром 2–5 мкм, которые размножаются почкованием с узкого конца клетки. Почки располагаются цепочкой. Чистая культура состоит из септированных ветвистых гифов диаметром до 5 мкм. Макроконидии крупные, округлой или грушевидной формы (диаметром 8–20 мкм) с шиповидными выступами. Микроконидии каплевидные размером 2–6 мкм.

Эпидемиология и патогенез. H. capsulatum var. capsulatum распространен повсеместно, чаще в тропиках и в некоторых долинах рек умеренного пояса, в США, странах Центральной и Южной Америки, а H. capsulatum var. duboisii — в Экваториальной Африке. Грибы встречаются в почве, особенно при загрязнении экскрементами птиц и летучих мышей; содержится в птичьих гнездах и пещерах, заселенных летучими мышами. Механизм передачи — аэрогенный, путь — воздушно-пылевой. Инфицирование происходит при вдыхании пыли со спорами. Далее H. capsulatum var. capsulatum диссеминирует в ЦНС, надпочечники, кожу, слизистые оболочки и в другие ткани. Больной человек для окружающих не заразен. Особо опасный возбудитель, поэтому при работе с культурой гриба используют ламинар с двойной защитой. Иммунитет клеточный и гуморальный.

Микробиологическая диагностика проводится в лабораториях особо опасных инфекций. Исследуют гной, мокроту, соскобы из язв, ликвор, мочу, аспираты инфильтратов, абсцессов и др. Препараты окрашивают по Граму, Цилю–Нильсену, Романовскому–Гимзе и др. При микроскопии обнаруживают внутриклеточные (часто в гистиоцитах) и внеклеточные мелкие двухконтурные овальные дрожжеподобные клетки с одной почкой. Ставят РИФ, ПЦР. Культуральный метод: H. capsulatum растет в виде бело-коричневых пушистых колоний на среде Сабуро, сывороточном или кровяном агаре. При серологическом методе определяют антитела в РСК, РИФ, РП. Кожно-аллергические пробы ставят с гистоплазмином, полученным из гифов гриба. Биологическую пробу проводят путем подкожного или внутрибрюшинного заражения белых мышей мицелиальной (культуральной) взвесью для трансформации гриба в дрожжевую фазу.

**Возбудитель бластомикоза (Blastomyces dermatitidis).** Blastomyces dermatitidis вызывает бластомикоз (североамериканский бластомикоз, болезнь Гилкриста) — хроническое гранулематозное заболевание: висцеральная форма характеризуется развитием инфильтратов и каверн в легких, далее поражаются кости, печень, селезенка, ЦНС и мочеполовая система; при кожной форме образуются папулезно-пустулезные элементы с кровяно-гнойным содержимом.

Морфология. B. dermatitidis — диморфный гриб: в тканях образует дрожжевую форму; на питательных средах при 20–25С растет в мицелиальной форме, а при 37С — в дрожжевой форме. В тканях появляются округлые и овальные клетки диаметром 8–15 мкм, имеющие двойную оболочку. Размножаются почкованием. Отпочковывающаяся клетка имеет широкую перетяжку. При культивировании колонии состоят из септированных бесцветных гифов диаметром 1–3 мкм с обильными боковыми конидиями округлой или грушевидной формы (диаметром 2–10 мкм). При старении культуры образуются хламидоспоры диаметром 7–18 мкм.

Эпидемиология и патогенез. Возбудитель распространен в почве и на разлагающихся растительных остатках. Механизм передачи — аэрогенный, путь — воздушно-пылевой. Инфицирование происходит при вдыхании спор. Заболевание встречается в Центральной и Южной Америке, Африке, реже — в других регионах.

Патогенез и клиника. Инкубационный период в среднем 1–4 мес. В легких из спор образуются дрожжевые формы гриба, развиваются первичные очаги воспаления, пневмония. Формируются гранулемы, появляются участки нагноения и некроза. После травмы развивается первичный бластомикоза кожи в виде бугорков, из которых формируются язвы с нависающими краями. Процесс мо- жет распространяться на слизистые оболочки.

Микробиологическая диагностика. Работу проводят в ламинарном боксе. Материал для исследований — гной, мокрота, биоптат, моча, соскобы из язв и др., мазки окрашивают гематоксилином и эозином, по Граму–Вейгерту, ШИК-реакцией, акридиновым оранжевым. Ставят РИФ. При микроскопии клинического материала обнаруживают крупные дрожжеподобные клетки с толстой двухконтурной оболочкой, образующие по одной почке с широким основанием. Чистую культуру в виде серовато-желтых с пушком колоний получают при культивировании на среде Сабуро и других средах. Серологический метод: определяют антитела в РСК и др. Кожно-аллергические пробы ставят с бластомицином — экстрактом из клеток гриба.

**Возбудитель кокцидиоидоза (Coccidioides immitis).** Coccidioides immitis вызывает кокцидиоидоз (кокцидиоидомикоз) — неконтагиозный микоз (больной человек для окружающих не опасен) в виде первичной легочной инфекции, гриппоподобного заболевания; иногда развиваются узловатая или многоформенная эритема, поражения кожи, костей, суставов и внутренних органов.

Морфология. C. immitis — диморфный гриб, имеющий мицелиальную фазу, заразную для человека, и тканевую (сферулярную) фазу, не заразную для человека. В мокроте, органах появляются сферулы (12–200 мкм в диаметре), содержащие эндоспоры (2–5 мкм в диаметре). Эндоспоры выходят из сферул, растут и превращаются снова в сферулы.

Колонии, выращенные при 25С, состоят из септированных тонких бесцветных гифов (мицелиальная фаза) и артроспор в виде бочонка.

Эпидемиология и патогенез. C. immitis встречается в почве засушливых районов юго-запада США и Латинской Америки. Источником возбудителя инфекции является почва, содержащая артроспоры. Механизм передачи — аэрогенный и контактный. Обычно инфицирование происходит при вдыхании артроспор, путь — воздушно-пылевой. Инкубационный период составляет от 1 до 6 нед. Артроспоры, попавшие в организм хозяина, трансформируются в тканевую форму — сферулу. Из сферул содержащиеся в них эндоспоры распространяются по организму, способствуя формированию вторичных очагов.

Микробиологическая диагностика. C. immitis наиболее вирулентный гриб, поэтому работу с ним проводят в специализированных лабораториях с лами- нарным боксом. Материал для исследований — гной, мокрота, кровь, ликвор, моча и др. При микроскопии клинического материала обнаруживают характерные сферулы и эндоспоры. Применяют окраску гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Райту, по Граму–Вейгерту, ШИК-реакцию. Чистую культуру в виде сероватых пушистых колоний получают через неделю роста при 25С на среде Сабуро, обычных средах. Колонии состоят из гифов, хламидоспор и артроспор (мицелиальная фаза). Серологический метод: определяют антитела с помощью РП, РНГА, РСК. Кожно-аллергические пробы с кокцидиоидным аллергеном, полученным из мицелиальной фазы, и с сферулином, полученным из тканевой фазы. Биологическая проба: интратестикулярное заражение белых мышей или хомяков мицелиальной (культуральной) взвесью для трансформации гриба в типичные сферулы.

**Возбудитель паракокцидиоидоза (Paracoccidioides brasiliensis**). Paracoccidioides brasiliensis вызывает паракокцидиоидоз (паракокцидиоидомикоз, или южноамериканский бластомикоз) — редко встречающийся микоз с гранулематозным поражением легких, слизистых оболочек, кожи, особенно вокруг лица. Гриб распространен в южной части Мексики и большей части Центральной и Южной Америки. Обитает на гниющих растениях и в почве. Механизм передачи — аэрогенный, путь — воздушно-пылевой. Передается также при травме слизистых оболочек рта; образуются безболезненные язвы на слизистой оболочке ротовой полости или носа. От человека к человеку не передается. Инкубационный период — от одного до нескольких месяцев.

Морфология. В тканях гриб имеет сферическую или овальную форму дрожжевых клеток размером 30–60 мкм. Размножается почкованием. Отпочковывающаяся клетка имеет широкую перетяжку. Материнская клетка с почками приобретает вид «штурвала».На среде Сабуро при 20–25С образует септированный мицелий с хламидоспорами и мелкими «сидячими» конидиями. При 37С на кровяном агаре образуются дрожжевые клетки размером 40–50 мкм, окруженные мелкими почкующимися клетками (диаметр 2–10 мкм) с суженным основанием.

Микробиологическая диагностика. Исследуют гной, отделяемое, биопта- ты поражений, соскобы кожи и слизистых оболочек. При микроскопии препаратов, обработанных гидроокисью калия, выявляют дрожжеподобные клетки с тонкой оболочкой и большим количеством почкующихся клеток с суженным основанием. Препараты окрашивают гематоксилином и эозином, по Граму– Вейгерту, по Гомори–Грокотту, акридиновым оранжевым. Серологический метод: РП, РСК, РИД, ИФА.

**Возбудители оппортунистических микозов**— условно-патогенные грибы ро- дов Aspergillus, Mucor, Penicillium, Fusarium, Candida и др.. Находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях; некоторые входят в состав факуль- тативной микрофлоры человека (например, грибы рода Candida). Вызывают заболевания у лиц с трансплантатами, на фоне сниженного иммунитета, нера- циональной длительной антибиотикотерапии, гормонотерапии, использования инвазивных методов исследования.

**Возбудители кандидоза (род Candida)** относятся к роду Candida. Род Candida содержит около 200 видов. Таксономические взаимоотношения внутри рода недостаточно изучены. Часть представителей рода является дейтеромицетами (Fundi imperfecti), половое размножение которых не установлено. Выявлены также телеоморфные роды, включающие представителей с половым способом размножения: Clavispora, Debaryomyces, Issatchenkia, Kluyveromyces и Pichia.

Клинически значимые виды: Candida albicans, С. tropicalis, С. catenulata, С. cif- ferrii, С. guilliermondii, С. haemulonii, С. kefyr (ранее С. pseudotropicalis), С. krusei, С. lipolytica, С. lusitaniae, С. norvegensis, С. parapsilosis, С. pulherrima, С. rugosa, С. utilis, С. viswanathii, С. zeylanoides и C. glabrata (прежнее название — Torulopsis glabrata). Ведущее значение в развитии кандидоза имеют C. albicans и С. tropicalis.

Морфология и физиология. Кандиды представлены овальными почкующимися дрожжевыми клетками (3–4 мкм), псевдогифами (5–10 мкм) и септированными гифами. Аэробы. На простых питательных средах при температуре 25–27С образуют дрожжевые и псевдогифальные клетки. Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные с различными оттенками. Для C. albicans характерно образование «ростковой трубки» из бластоспоры (почки) при помещении их в сыворотку. Кроме того, C. albicans образует хламидоспоры — толстостенные двухконтурные крупные овальные споры. В тканях кандиды растут в виде дрожжей и псевдогифов.

Эпидемиология. Кандиды обитают на растениях, плодах, являются частью нормальной микрофлоры млекопитающих и человека. Виды рода Candida, относящиеся к нормальной микрофлоре, могут вторгаться в ткань (эндогенная инфекция) и вызывать кандидоз у пациентов с ослабленной иммунной защитой. Реже возбудитель передается детям при рождении, при кормлении грудью. При передаче половым путем возможно развитие урогенитального кандидоза.

Патогенез и клиника. Кандиды — одни из наиболее распространенных возбудителей микозов (кандидозов). Развитию кандидоза способствуют неправильное назначение антибиотиков, обменные и гормональные нарушения, иммунодефициты, повышенная влажность кожи, повреждения кожи и слизистых оболочек. Наиболее часто кандидоз вызывается C. albicans, которая обладает следующими факторами вирулентности: продукция протеазы и поверхностных интегриноподобных молекул для адгезии к экстрацеллюлярным матриксным белкам и др.

Различают поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи и ногтей; хронический (гранулематозный) кандидоз; висцеральный кандидоз различных органов, системный (диссеминированный или кандида-сепсис) кандидоз; аллергию на антигены кандид. При кандидозе рта на слизистых оболочках развивается так называемая молочница с белым творожистым налетом, возможны атрофия или гипертрофия, гиперкератоз сосочков языка. При кандидозе влагалища (вульвовагинит) происходит отек и эритема слизистых оболочек, появляются белые творожистые выделения. Поражение кожи чаще развивается у новорожденных; на туловище и ягодицах наблюдаются мелкие узелки, папулы и пустулы. Висцеральный кандидоз характеризуется воспалительным поражением определенных органов и тканей (кандидоз пищевода, кандидный гастрит, кандидоз органов дыхания, кандидоз мочевыделительной системы). Важным признаком диссеминированного кандидоза является грибковый эндофтальмит (экссудативное изменение желто-белого цвета сосудистой оболочки глаза). Возможно развитие кандидной аллергии ЖКТ, аллергическое поражение органов зрения с развитием зуда век, блефароконъюнктивита.

Иммунитет. В защите организма от кандид участвуют фагоциты-мононуклеары, нейтрофилы и эозинофилы, захватывающие элементы грибов. Антитела и комплемент взаимодействуют с грибами, вызывая их опсонизацию. Преобладает клеточный иммунитет; развивается ГЗТ, формируются гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками.

Микробиологическая диагностика. При кандидозе в мазках из клинического материала выявляют псевдомицелий (клетки соединены перетяжками), мицелий с перегородками и почкующиеся бластоспоры. Посевы клинического материала проводят на среду Сабуро, сусло-агар и др. Колонии C. albicans беловато-кремовые, выпуклые, круглые. Выросшие грибы дифференцируют по морфологическим, биохимическим и физиологическим свойствам. Виды кандид отличаются при росте на глюкозо-картофельном агаре по типу филаментации — расположению гломерул — скоплений мелких округлых дрожжеподобных клеток вокруг псевдомицелия. Для бластоспор C. albicans характерно образование «ростковых трубок» при культивировании на жидких средах с сывороткой или плазмой (2–3 ч при 37С). Кроме того, у C. albicans выявляют хламидоспоры: участок посева на рисовом агаре покрывают стерильным покровным стеклом и после инкубации (при 25С в течение 2–5 дней) микроскопируют.

Сахаромицеты в отличие от Candida spp. являются настоящими дрожжами и образуют аскоспоры, расположенные внутри клеток, окрашиваемые по модифицированной окраске Циля–Нильсена; сахаромицеты обычно не образуют псевдомицелия.

Наличие кандидемии устанавливают при положительной гемокультуре с выделением из крови Candida spp. Кандидозная уроинфекция устанавливается при обнаружении более 105 колоний Candida spp. в 1 мл мочи. Можно также проводить серологическую диагностику (реакция агглютинации, реакция иммунодиффузии, РСК, РП, ИФА) и постановку кожно-аллергической пробы с кандида-аллергеном.

**Возбудители зигомикоза.** Зигомикозы (фикомикозы) вызываются зигомицетами, относящимися к низшим грибам (фикомицетам) с несептированными гифами. Возбудители — грибы родов Mucor, Rhizopus, Absidia, Rhizomucor, Basidiobolus, Conidiobolus, Cunninghamella, Saksenaеа и др.

Морфология и физиология. Гифы зигомицетов ветвятся и не имеют перегородок. Размножение бесполое с образованием спорангиоспор и половое с образованием зигоспор. Спорангиоспоры содержатся в округлых спорангиях, которые отходят от спороносящей гифы — спорангиеносца. Зигоспоры формируются при половом процессе в результате слияния двух клеток, не дифференцированных на гаметы. Воздушный мицелий некоторых зигомицетов (виды Rhizopus) имеет дугообразно изогнутые гифы — «усы», или столоны. Мицелий прикрепляется к субстрату ризоидами — специальными ответвлениями. Элементы грибов различны: Mucor mucedo образует крупные (до 200 мкм) желто-бурые спорангии с овальными спорами; Rhizopus nigricans — темно-бурый мицелий с чернеющими спорангиями (диаметр до 150 мкм), содержащими шероховатые споры; Absidia corymbifera — спорангии диаметром 40–60 мкм, содержащие бесцветные эллипсоидные, гладкие, реже шероховатые споры. Грибы растут на простых питательных средах, среде Сабуро. Аэробы. Температурный оптимум роста 22–37С.

Эпидемиология. Зигомицеты широко распространены в почве, воздухе, пище, на гниющих растениях, плодах. Споры грибов проникают в организм аэрогенным механизмом или при контакте с травмированными тканями желудочно-кишечного тракта (алиментарным путем) и кожи (контактным путем).

Патогенез и клиника. Грибы вырабатывают липазы и протеазы, способствующие распространению в тканях грибов и их токсинов. У иммунодефицитных лиц грибы проникают в кровеносные сосуды, вызывая тромбоз. Происходит ишемический некроз тканей и образование полиморфно-ядерного инфильтрата. Различают инвазивный легочный зигомикоз, а также желудочно-кишечную и кожную формы болезни. Поражаются также мозг и другие органы и ткани. Известна молниеносная форма инфекции — риноцеребральный зигомикоз.

Иммунитет. Развивается клеточный иммунитет, сопровождаемый ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. При микроскопии мазков из патологического материала выявляют широкие неравномерной толщины несептированные гифы (септы встречаются редко). На питательных средах образуются серые, черно-серые, коричневые колонии. Грибы рода Rhizopus имеют дугообразно изогнутые гифы — «усы», или столоны. Мицелий прикрепляется к субстрату ризоидами — специальными ответвлениями. Антитела выявляют в ИФА, РП.

**Возбудитель криптококкоза (Cryptococcus neoformans**). Криптококкоз вызывается инкапсулированными условно-патогенными дрожжами рода Cryptococcus. Заболевание развивается у лиц с выраженным иммунодефитом, сопровождается поражением легких, ЦНС и кожи. Различают два варианта гриба: C. neoformans var. neoformans и C. neoformans var. gattii. Спорадические случаи, возможно, вызваны C. albidus и C. laurentii. Грибы обитают в почве, выделены из фруктов, молока, масла, овощей, травы, воздуха; содержатся в помете голубей и других птиц. C. neoformans — строгий микроб-оппортунист, вызывающий СПИД-индикаторное заболевание; иногда вызывает микоз у людей с нормальным иммунитетом. Инфицирование происходит воздушно-пылевым путем, иногда через поврежденную кожу или алиментарным путем. Заражение C. neoformans var. gatti происходит при тесном контакте с эвкалиптом (гриб обитает в почве под цветущим деревом). Заболевание встречается повсеместно; C. neoformans var. gattii чаще вызывает заболева- ние в странах теплого и жаркого климата.

Морфологические и культуральные свойства. В макрофагах, тканях появляется округлая клетка диаметром 3–25 мкм с одной маленькой почкой. Имеется большая полисахаридная капсула (глюкуроноксиломаннан) в виде светлого ореола. Иногда выявляется редуцированный мицелий.

При культивировании на питательных средах образуются округлые или овальные дрожжевые клетки диаметром 4–8 мкм с полисахаридной капсулой. Размножение — почкованием. Почка с узким основанием. C. neoformans может также иметь пседомицелий и истинный мицелий. Совершенная форма C. neoformans, называемая Filobasidiella neoformans, образует гифы, на которых есть много боковых и концевых базидий с базидиоспорами. Факторы патогенности — капсула, подавляющая фагоцитоз, и выявленный только у криптококков фермент фенолоксидаза.

Иммунитет. Преобладает клеточный иммунитет. Отрицательная ГЗТ на антигены гриба у больных свидетельствует о клеточном иммунодефиците и считается плохим прогностическим признаком.

Клиника. Происходит медленное развитие криптококкового менингита с явлениями лихорадки, ригидности затылочных мышц, головной боли, головокружения, нарушения зрения и повышенной возбудимости. Более остро нарушения протекают при СПИДе. Поражения легких сопровождаются кашлем со слизистой мокротой, потливостью и слабовыраженной лихорадкой. На коже появляются папулы и язвы с приподнятыми краями. Происходит диссеминация возбудителя в глаз, кости и предстательную железу. Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно, либо его проявления незначительны.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — гной, ликвор, мокрота, соскобы из язв, моча и др. Для микроскопии препараты окрашивают по Граму, Граму–Вейгерту, Романовскому–Гимзе, ШИК-реакцией, акридиновым оранжевым. Признаком криптококкового менингита служат почкующиеся дрожжевые клетки с капсулой, обнаруживаемые при микроскопии осадка ликвора, смешанного с каплей индийской туши. На среде Сабуро грибы через 2 нед. при 37 С образуют слегка выпуклые, блестящие, сметанообразные с кремовым оттенком колонии. При серологическом методе определяют антигены или антитела в реакции латекс-агглютинации. Методом ИФА определяют полисахарид капсулы — глюкуроноксиломаннан. Биологическую пробу проводят путем внутривенного или интрацеребрального заражения лабораторных животных. Молекулярно-генетический метод — гибридизация ДНК.

**Возбудители аспергиллеза (род Aspergillus).** Аспергиллез вызывается аспергиллами — септированными плесневыми грибами рода Aspergillus.

Морфология и физиология. Аспергиллы имеют септированный ветвящий- ся мицелий. Размножаются в основном бесполым путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цветов. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток — стеригм (метул, фиалид), находящихся на вздутии споронесущей гифы (конидиеносца). Аспергиллы — строгие аэробы. Растут на средах Сабуро, Чапека, сусло-агаре и др. при температуре 24–37С. Через 2–4 дня на плотных средах вырастают белые пушистые колонии, которые в последующем дополнительно окрашиваются.

Эпидемиология. Аспергиллы находятся в почве, воде, воздухе и на гнию- щих растениях. Из 200 изученных видов аспергилл около 20 видов (A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, А. nidulans и др.) вызывают заболевания у человека. Аспергиллы передаются в результате ингаляции конидий, реже — контактным путем. Они могут попадать в легкие при работе с заплесневелыми бумагами, пылью («болезнь старьевщиков, мусорщиков»). Инфицированию способствуют инвазивные методы лечения и обследования больных (пункция, бронхоскопия, катетеризация).

Патогенез и клиника. При иммунодефиците отмечается диссеминированный аспергиллез с поражением кожи, ЦНС, эндокарда, носовой полости, придаточных пазух носа.

У больных развиваются:

1) инвазивный аспергиллез легких (обычно вызываемый A. fumigatus) с быстрым ростом аспергилл и тромбозом сосудов;

2) аллергический бронхолегочный аспергиллез в виде астмы с эозинофилией и аллергического альвеолита;

3) аспергиллома (аспергиллезная мицетома) — гранулема, в основном легких, в виде шарика из мицелия, окруженного плотной волокнистой стенкой;

4) аспергиллез кожи — при загрязнении ран спорами или при гематогенной диссеминации появляются гиперемированные бляшки, трансформирующиеся в язвы.

Факторами патогенности грибов являются кислая фосфатаза, коллагеназа, протеаза, эластаза. Токсины аспергилл, например афлатоксины, обусловливают афлатоксикозы — отравления пищевой этиологии, связанные с накоплением в продуктах питания афлатоксинов A. flavus и А. parasiticus. Афлатоксины вызывают цирроз печени, оказывают канцерогенное действие.

Иммунитет. В защите участвуют гранулоциты и макрофаги, перевариваю- щие конидии. Развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Используют микроскопический метод — выявление септированного мицелия, цепочек конидий в окрашенных по Граму мазках гноя, пораженной ткани. Отдельные комочки мокроты можно перенести в каплю спирта с глицерином или в каплю 10% KОН и затем, после надавливания покровным стеклом, микроскопировать. Возможно культивирование возбудителя на питательных средах. Можно ставить кожно-аллергическую пробу и серологические реакции (РП, ИФА и др.).

**Возбудитель пневмоцистоза (Pneumocystis jiroveci).** Пневмоцистоз (син.: пневмоцистная пневмония) — болезнь, вызванная пневмоцистами (Pneumocystis jiroveci); характеризуется развитием пнев- монии у лиц с ослабленным иммунитетом (недоношенность, врожденный или приобретенный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция). P. jiroveci относят к условно-патогенным дрожжеподобным грибам. Однако по морфологическим и другим свойствам, чувствительности к антимикробным препаратам они — типичные простейшие.

Морфология и физиология. Цикл развития пневмоцист включает образование трофозоитов, предцист, цист и внутрицистных телец. Трофозоиты — клетки, покрытые пелликулой и капсулой. Они имеют овальную или амебовидную форму (размером 1,5–5 мкм). Наблюдаются скопления внеклеточных паразитов, вплотную прилежащих к эпителию альвеол. Трофозоиты с помощью выростов пелликулы прикрепляются к пневмоцитам I порядка (в отличие от эндогенных стадий Cryptosporidium, которые в легких обитают в пневмоцитах II порядка). Трофозоиты округляются, образуют утолщенную клеточную стенку, превращаясь в предцисту и цисту. Предцисты и цисты находятся в пенистом экссудате альвеол. Циста (размер 4–8 мкм) имеет толстую, трехслойную стенку, которая интенсивно красится на полисахариды. Внутри цисты образуется розетка из 8 дочерних тел (спорозоитов). Эти внутрицистные тела имеют 1–2 мкм в диаметре, мелкое ядро и окружены двухслойной оболочкой. После выхода из цисты они превращаются во внеклеточные трофозоиты.

Эпидемиология и клиника. Пневмоцистная пневмония не зооноз. Источником инфекции являются люди. Путь передачи преимущественно воздуш- но-капельный. Инкубационный период от 1 до 5 нед. Пневмоцистоз — оппортунистическая инфекция с поражением легких, ведущая СПИД-маркерная инфекция. Пневмоцистная пневмония протекает с одышкой, лихорадкой и сухим кашлем. Смерть наступает при дыхательной недостаточности. Но обычно это бессимптомная инфекция; свыше 70% здоровых людей имеют антитела против пневмоцист. Большинство здоровых детей инфицируется грибом в 3–4-летнем возрасте.

Микробиологическая диагностика. Микроскопический метод включает микроскопию мазка из лаважной жидкости, биоптата, легочной ткани, мокроты, окрашенного по Романовскому–Гимзе: цитоплазма паразита голубого цвета, а ядро — красно-фиолетового. К специальным методам окраски, выявляющим клеточную стенку пневмоцист, относят окраску толуидиновым синим и серебрением по Гомори–Грокотту. Для диагностики применяют также РИФ, ИФА. Обнаружение IgM или нарастание уровня антител IgG в парных сыворотках свидетельствует об острой пневмоцистной инфекции.

**Возбудители микотоксикозов.** Микотоксикозы — пищевые отравления (интоксикации) человека и животных, вызываемые микотоксинами — продуктами жизнедеятельности грибов, образующимися при их росте на пищевых продуктах и пищевом сырье.

Микотоксины продуцируются многими фитопатогенными и сапрофитными грибами, широко распространенными в почве. Продуцируемые ими микотоксины накапливаются в сельскохозяйственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях сбора, хранения и обработки. Особое внимание следует уделять обнаружению микотоксинов в продуктах животного происхождения (мясомолочные продукты, яйца), которые загрязняются в результате скармливания сельскохозяйственным животным и домашним птицам кормов, содержащих микотоксины. При этом микотоксины могут присутствовать в корме без видимого роста плесени. Отравление животных возможно при пастьбе по стерне осенью или на полях с травой ранней весной после заморозков. Микотоксины устойчивы к действию факторов окружающей среды, в том числе к замораживанию, высокой температуре, высушиванию, к воздействию ультрафиолетового и йонизирующего излучения.

Одни из распространенных алиментарных микотоксикозов людей и животных — фузариотоксикозы (возбудители — несовершенные грибы рода Fиsаriит): споротрихиеллотоксикоз, фузариограминеаротоксикоз, фузарионивалетоксикоз. Грибы рода Fиsаriит продуцируют токсины зеараленон, фумонизины, монилиформин, фузарохроманон, аурофузарин, а также токсины группы трихо- теценов (около 100 трихотеценовых микотоксинов — дезоксиниваленол и др.), образуемые ими, наряду с другими грибами (Cephalosporium, Myrothecium, Stachybotrys, Trichoderma и Trichothecium).

Споротрихиеллотоксикоз (алиментарно-токсическая алейкия) — тяжелое заболевание, связанное с действием микотоксинов гриба Fusarium sporotrichioides. Гриб развивается на зерновых культурах, перезимовавших под снегом, или при позднем сборе урожая зерновых. Отравления могут вызывать и другие разновидности гриба. Отравление фузариозным зерном раньше называли септической ангиной из-за сходства заболевания с некротической ангиной. Обычно через 1–2 нед. после употребления хлеба, выпеченного из пораженного зерна, в крови резко уменьшается количество гранулоцитов, а затем возникают выраженные поражения миелоидной и лимфоидной тканей, некроз костного мозга, что ведет к нарушению кроветворения. В связи с характером патогенеза заболевание называют алиментарно-токсической алейкией. К токсину гриба чувствительны многие домашние животные.

Считают, что поражение так называемой уровской болезнью (болезнь Кашина–Бека) связано с употреблением зерна, зараженного разновидностью гриба рода Fusarium (F. tricinetum, F. pocre, F. sporotrichiellа). Болезнь встречается в Восточном Забайкалье и вдоль селений по берегу р. Урова (отсюда и название болезни). Заболевание сопровождается дистрофией костей скелета. Оказалось, что при переходе населения на употребление хлеба из зерна, привезенного из других районов страны, заболеваемость резко снижалась. Сходные заболевания были описаны и в других странах.

Фузариограминеаротоксикоз (синдром «пьяного хлеба») — заболевание, возникающее в результате употребления изделий, выпеченных из зерна, пораженного Fusarium graminearum.

Этот гриб продуцирует токсические вещества, относящиеся к азотсодержащим глюкозидам, холинам и алкалоидам, которые воздействуют на ЦНС. При этом возникают слабость, скованность походки, резкие головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе. Возможны анемия и психические расстройства. Другой микотоксин F. graminearum — зеараленон — при употреблении кормов (кукурузы, ячменя), загрязненных грибами, вызывает у свиней и крупного рогатого скота вульвовагиниты, аборты, бесплодие.

Фузарионивалетоксикоз возникает при употреблении продуктов пита- ния из пшеницы, ячменя и риса, зараженных «красной плесенью» — грибами рода Fusarium (F. graminearum, F. nivale). Эти грибы продуцируют микотоксины — ниваленон, фузаренон Х, относящиеся к группе трихотеценов типа B. Отравление вызывает рвоту, диарею, головные боли, конвульсии. Сердечная форма синдрома бери-бери — заболевание, известное с 1700 г. в Японии, возникает в результате употребления в пищу желтоокрашенного («желтушного») риса, сорго, зараженных Penicillum citreoviridае, Р. islandicum. Микотоксин цитреовиридин поражает центральную нервную и сердечно-сосудистую системы; вызывает нисходящие параличи. Возможен смертельный исход. Р. islandicum продуцирует исландитоксин, поражающий печень. Другие грибы — Penicillum patulum, Р. expansum, Р. urticae, Аsреrgillus elevatus, A. terreus, будучи распространены в ячменном солоде, проросшей пшенице и гнилых яблоках (сидр), вызывают нейротоксикоз, отек легких, рвоту, дерма- тит. Действующим началом при этом является микотоксин патулин. Заболева- ние известно с 1954 г., обнаружено в Германии, Франции, Японии, США.

Эрготизм (от франц. еrgоe — рожки) — заболевание, известное давно, распространено во всем мире. Возникает при употреблении злаковых (чаще рожь), пораженных рожками спорыньи — Сlаvuiceps purpurea и Сlаvuiceps paspalum. Рожки спорыньи — это склероции грибов, похожие на семена злаков. Однако они крупнее и темнее зерен растений; имеют удлиненную и искривленную в виде рожка форму. Микотоксины спорыньи являются алкалоидами лизергиновой кислоты, клавиновыми алкалоидами (нейротоксическое действие). Поражаются люди и животные. Токсины грибов переходят в молоко животных. Острая форма характеризуется высокой летальностью. У больных возникают симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги). Хроническая форма характеризуется «ползанием мурашек» (особенно на конечностях), рвотой, желудочно-кишечными расстройствами. При поражении половой системы возможно бесплодие. Различают три формы эрготизма: конвульсивную (токсические судороги мышц, чаще сгибателей — срок около месяца); гангренозную (через 10–20 дней на фоне отравления появляются некротические изменения периферических частей конечностей с сильными болями); смешанную.

Афлатоксикозы — заболевания, возникающие при употреблении продуктов питания, которые содержат токсины-метаболиты, так называемые афлатоксины, продуцируемые Aspergillus flavus и Aspergillus parasiticus. Название «афлатоксины» образовано от слов А (spergillus) fla (vus) toxins. Они были открыты в 1960 г. как причина вспышки болезней неизвестного происхождения в Великобритании и других странах. Действующее начало — афлатоксины B1, B2, B2а, G1, G2, G2а, M1, M2, которые широко распространены в растительных продуктах питания, главным образом в зерновых. Они обнаружены также в арахисе, моркови, фасоли, какао, мясе, молоке, сыре; возможно накопле- ние афлатоксинов в продуктах животного происхождения.

Афлатоксины не разрушаются при термической обработке. Они очень токсичны. Например, острое отравление животных, вызванное афлатоксином группы В, сопровождается быстрым течением заболевания и высокой летальностью. Острое отравление характеризуется вялостью движений, судорогами, парезами, геморрагиями, отеками, нарушением функции ЖКТ и поражением печени, в ко- торой развиваются некрозы, цирроз, первичный рак.

Аспергиллы продуцируют также другие микотоксины — охратоксины А, В, С (А. ochraceus), патулин (A. terreus, A. niveus, A. candidum), глиотоксин (A. giganteus, A. fumigatus), стеригматоцистин (A. versicolor, A. nidulans), треморген (A. clavatus, A. flavus, A. candidum) цитохалазины (A. clavatus), цитринин (A. terreus, A. niveus, A. candidum).

Стахиботриотоксикоз — тяжелое заболевание лошадей, реже — рогатого скота и домашней птицы. Возникает вследствие скармливания животным кормов, содержащих токсин гриба Stachybotrys alternans. У людей контакт с зараженным кормом может приводить к развитию дерматитов или пневмокониозов. Появился даже термин синдром «больных зданий», частично отражающий действие гриба, обитающего в строениях, на людей этих помещений (вдыхание токсина и спор гриба).

Микробиологическая диагностика. Основана на выявлении грибов или микотоксинов в полученном урожае, пищевых продуктах, кормах для скота, а также различного сырья, полученного из животных. Микотоксин извлекают из пробы органическим растворителем и выявляют с помощью хроматографии, спектрофотометрии и биопробы на куриных эмбрионах, культурах клеток, утятах, крысятах, морских свинках, мышах, голубях, некоторых микроорганизмах. Возможно применение ИФА и РИА.

Лечение симптоматическое. Проводят промывание желудка, очищение кишечника и другие мероприятия, направленные на детоксикацию организма.

Профилактика. Включает в себя предупреждение заражения продуктов и кормов грибами и последующего их размножения, токсинообразования. Подозрительные продукты должны исследоваться на токсичность. Разработаны нормы ПДК микотоксинов в продуктах питания. Конечной целью профилактики микотоксикозов является полное освобождение продуктов питания и кормов от микотоксинов.

**Противогрибковые препараты.** **Механизмы действия** Лечение микозов, как и любых других инфекционных заболеваний, невозможно без адресного воздействия на патоген. Эталоном такого воздействия в медицине является терапия бактериальных инфекций при помощи антибиотиков. Однако эффективность истинных антибиотиков ограничена прокариотическими организмами, отличия которых от человека так глубоки, что вещества, блокирующие жизненно-важные физиологические процессы в клетках бактерий, могут оказаться практически безопасны для человека. Грибы, как и человек, являются эукариотами, поэтому основные «мишени» антибиотического воздействия (геном, рибосомы, мембраны) у них сходны. Следовательно, препарат, токсичный для грибов, будет в той же степени токсичен и для человека. В связи с этим, для воздействия на патогенные грибы были разработаны специфические соединения, получившие название антимикотиков (по аналогии с антибиотиками). Разработка этих препаратов на первом эта пе сводится к поиску соединений, воздействующих на те составляющие метаболизма грибов, которые отличают их от человека.

На сегодняшний день в клетках грибов выявлено лишь 4 «мишени», специфическое воздействие на которые подавляет развитие гриба, не нанося вред человеку – клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, цитоскелет и полимеразы нуклеиновых кислот.

Клеточные стенки настоящих грибов состоят из хитина и β-1,3-гликана. Оба соединения в организме человека не синтезируются, поэтому субстанции, блокирующие синтез этих полисахаридов, могут быть нетоксичны для человека. К веществам, действующим подобным образом, относятся поли оксины, блокирующие синтез хитина, а также эхинокандины, препятствующие образованию β-1,3-гликана. Цитоплазматическая мембрана грибов содержит эргостерол – специфический стероид, придающий текучесть липидному бислою. В клетках животных, включая человека, аналогичную функцию выполняет холестерол (холестерин), поэтому разрушение эргостерола или блокирование его синтеза и интеграции в мембраны безопасно для человека, но смертельно для грибов. На разрушении эргостерола основан механизм действия полиенов, на блокировании его синтеза – азолов, аллиламинов и морфолинов. Цитоскелет грибов по своему составу практически не отличается от человеческого. Однако для грибов характерен интенсивный открытый рост с постоянным делением ядер, в то время как в организме человека активная пролифе рация клеток происходит лишь в немногих тканях. Поэтому соединения, приводящие к дезинтеграции цитоскелета, для грибов значительно токсичнее, чем для зараженного человека, особенно при наружном применении. На данном механизме основано действие гризеофульвина – это соединение блокирует митоз, нарушая сборку микротрубочек. Метаболизм нуклеиновых кислот у грибов и животных отличается не значительно. Однако поскольку интенсивность деления ядра в клетках грибов несравнимо выше, воздействие на эти макромолекулы может быть использовано как средство жесткой противогрибковой терапии. Подобной активностью обладает 5-флуцитозин, конкурентно блокирующий метаболизм пиримидинов.

