

ЛЕКЦИЯ 2

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

**Кафедра Медицинской
микробиологии и
иммунологии
Доцент Гурбанова С.Ф,**

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:

Возбудители системных (глубоких) микозов (кокцидиоидоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз), их морфо-биологические свойства, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика вызываемых заболеваний

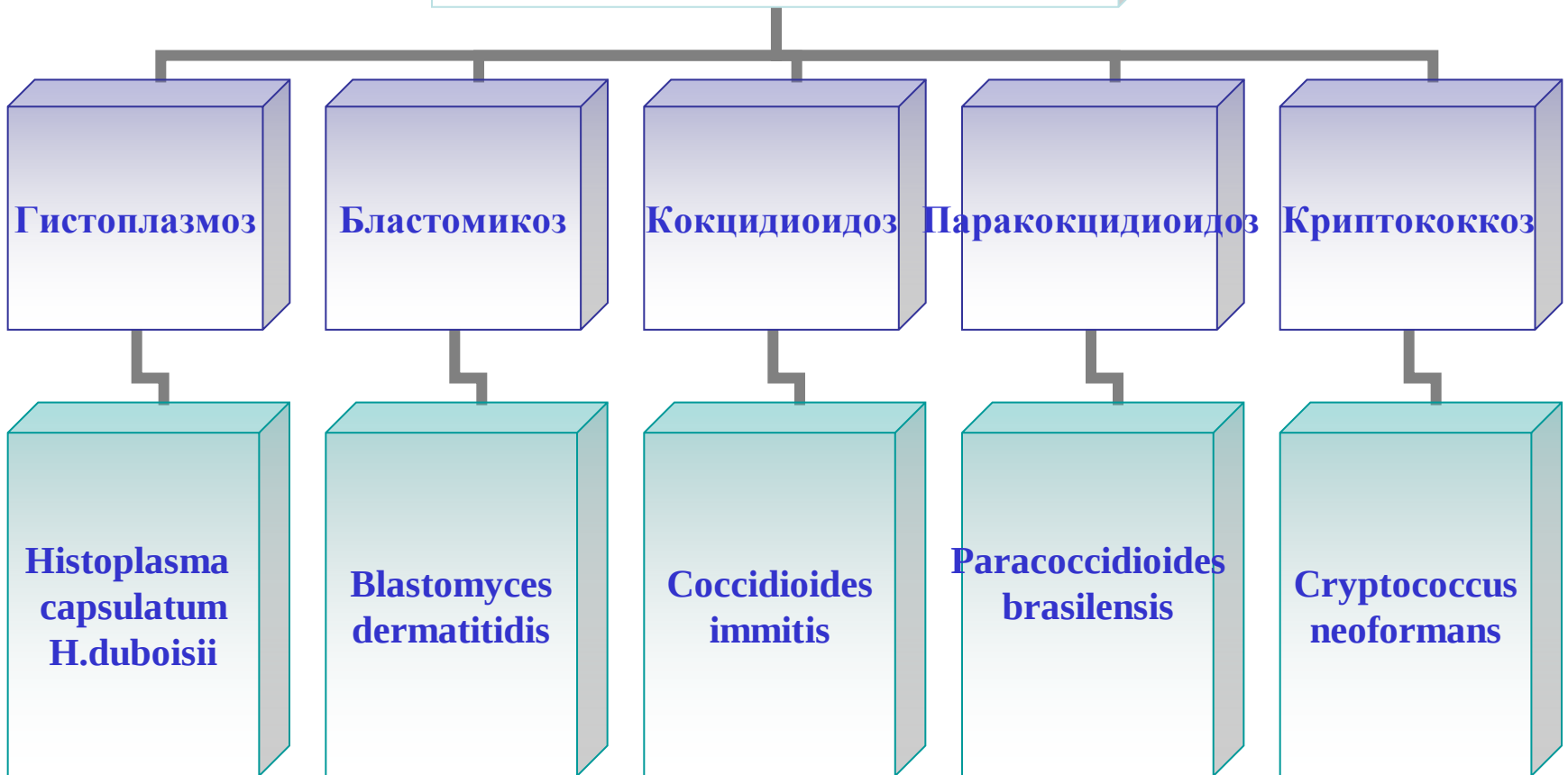
Возбудители оппортунистических (условно-патогенных) микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, мукоромикоз, зигомикоз, пневмоцистоз), их морфо-биологические свойства, патогенез, клинические признаки, диагностика, лечение и профилактика вызываемых заболеваний

Понятие о микотоксикозах, микотоксины, их продуценты, вызываемые заболевания и их диагностика

Понятие о микогенной аллергии, причины ее возникновения, диагностика и профилактика.

Микробиологические аспекты антифунгальной терапии. Основные группы антифунгальных препаратов. Проблемы резистентности к антифунгальным препаратам

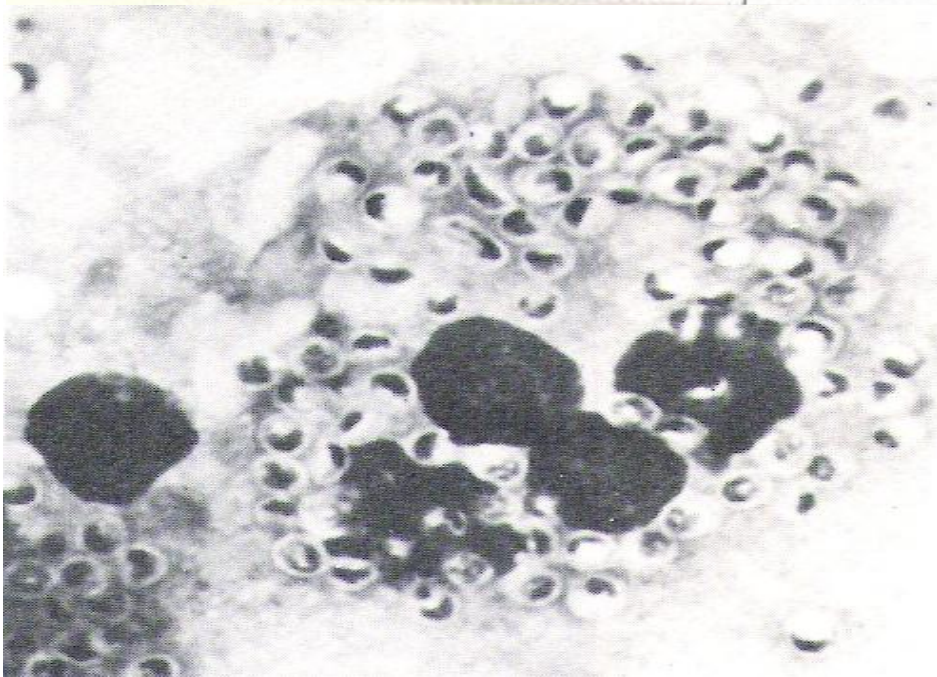
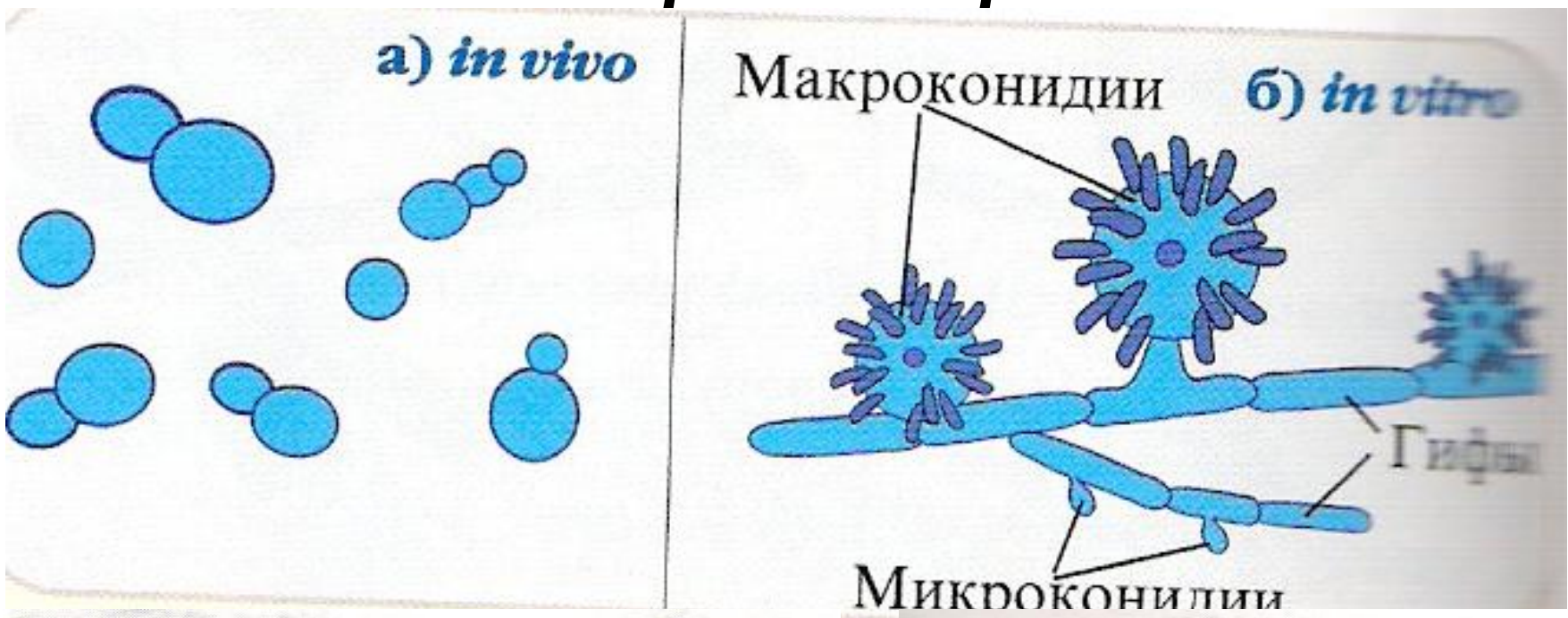
Системные микозы



Возбудители системных эндемических микозов распространены в почве, на разлагающихся органических субстратах, в фекалиях птиц. Попадают в организм аэрогенным путем – развиваются поражения легких, и системные поражения различных органов и тканей

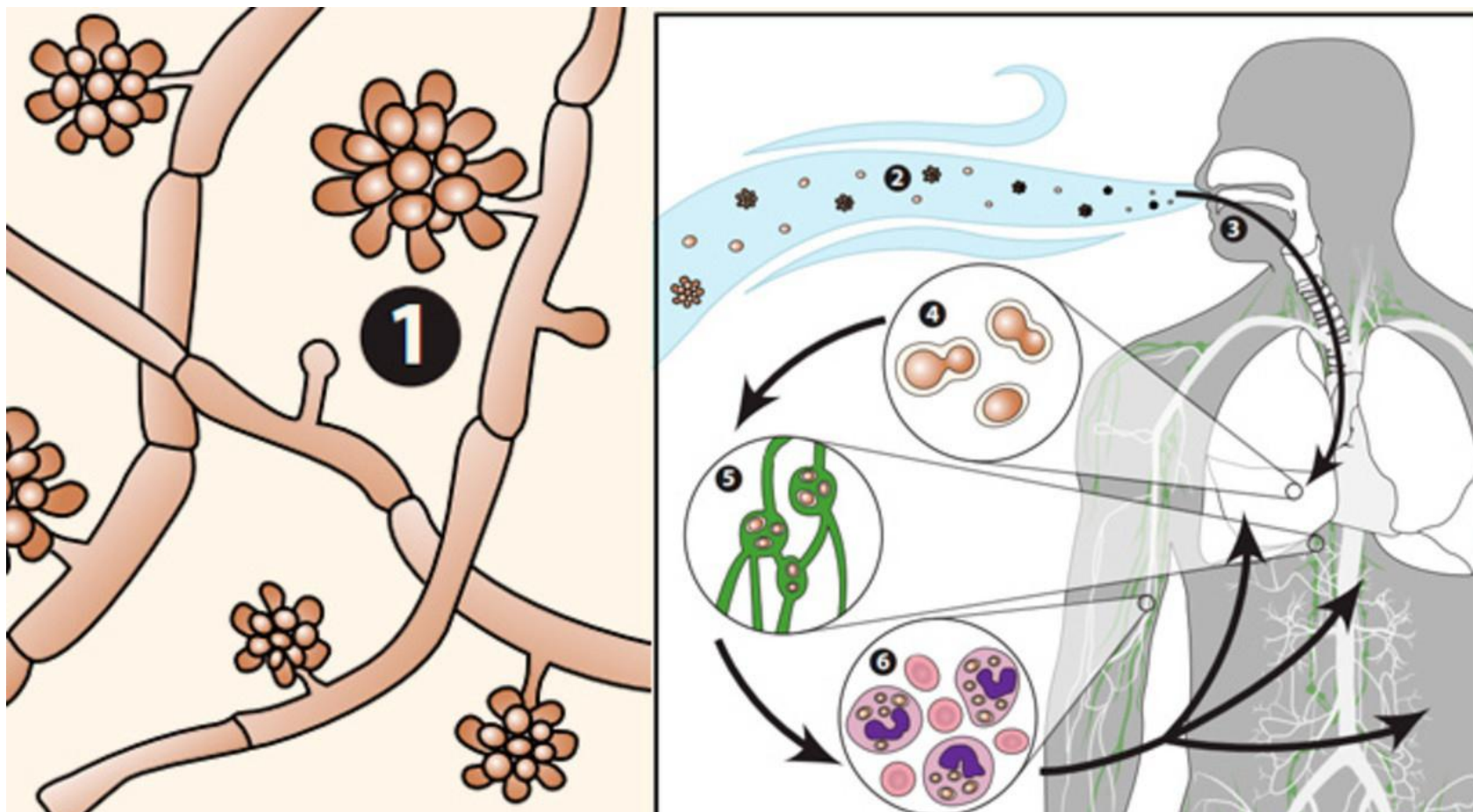
Histoplasma capsulatum - диморфный гриб: в макрофагах, гистиоцитах и тканях образует дрожжевую форму – округлые маленькие клетки, размножающиеся почкованием, почки располагаются цепочкой, на среде Сабуро растет в мицелиальной форме.

Histoplasma capsulatum

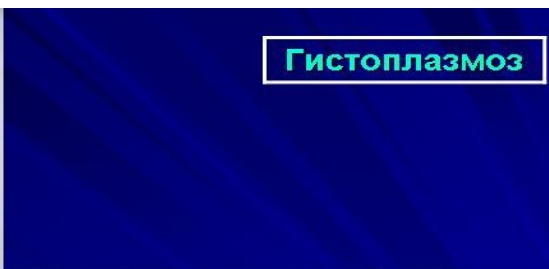


В легочной ткани формируют первичный очаг. Гриб может диссеминировать в лимфоузлы, оттуда в печень, селезенку, где образуются инфильтраты-гранулёмы.

Гематогенная диссеминация происходит у лиц с ослабленной резистентностью и может привести к летальному исходу

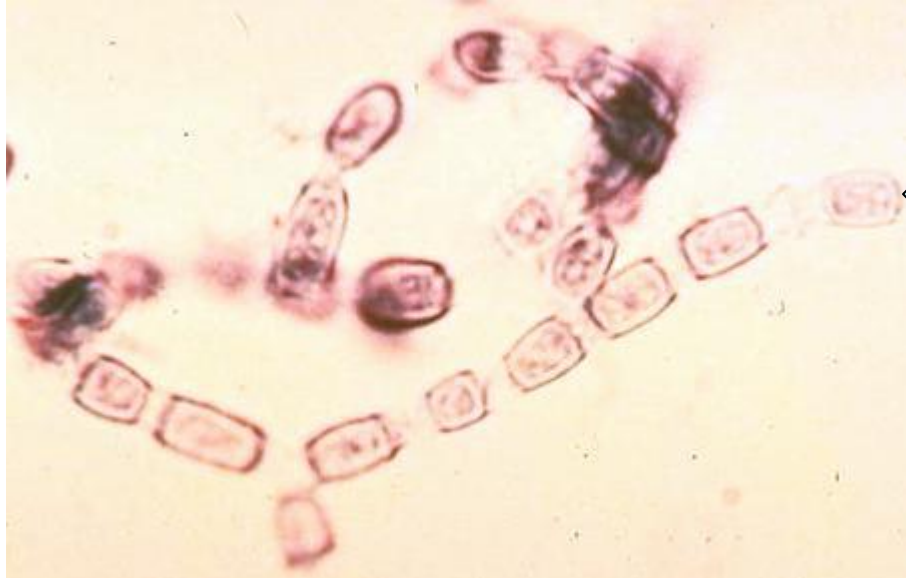


Инфицирование происходит при вдыхании пыли со спорами. Далее *H. capsulatum* диссеминирует в ЦНС, надпочечники, кожу, слизистые оболочки и другие ткани.

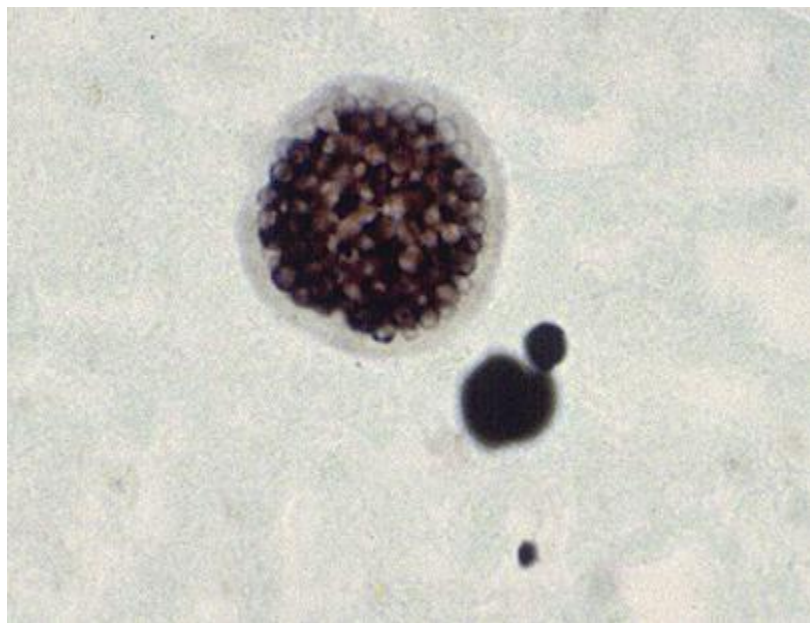


ВОЗБУДИТЕЛИ КОКЦИДИОИДОЗА И ПАРАКОКЦИДИОИДОЗА

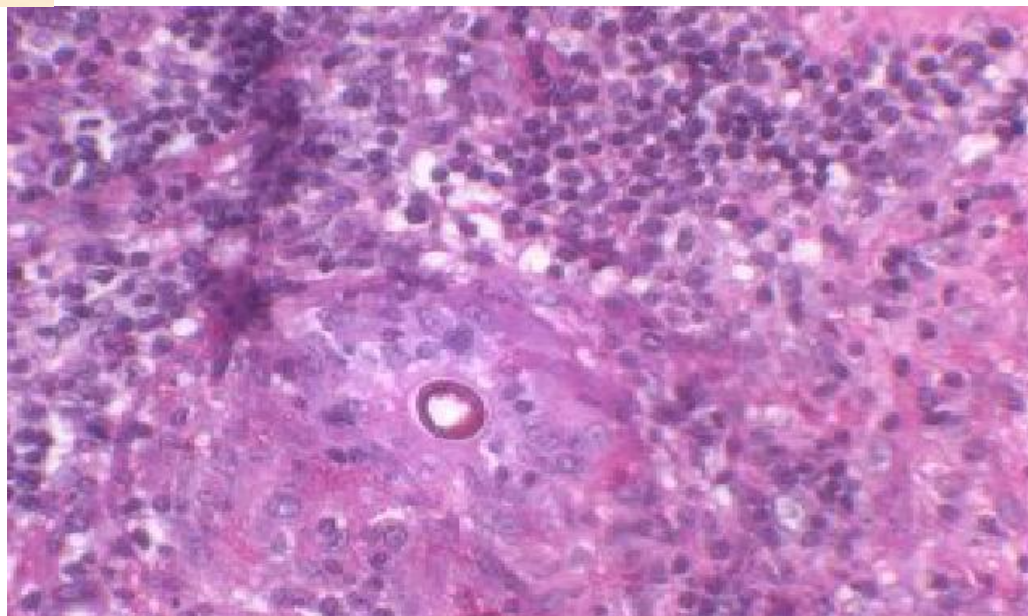
возбудитель	морфология	эпидемиология	клиника
Coccidioides immitis	Диморфный гриб, имеющий мицелиальную (заразную) и сферулярную (тканевую) – не заразную формы. В органах образуют сферулы , содержащие эндоспоры (2-5 мкм) Колонии состоят из септированных гифов и артроспор в виде бочонка.	Источник инфекции почва, содержащая артроспоры. Передается аэрогенным и контактным механизмом.	Протекает в виде первичной легочной инфекции, гриппоподобного заболевания, иногда с эритемой поражениями кожи, костей, суставов, внутренних органов
	В тканях имеет сферическую или овальную форму дрожжевых клеток размером 30-60 мкм. Размножается почкованием, отпочковывающаяся клетка имеет широкую перетяжку. На среде Сабуро образует септированный мицелий с хламидоспорами и «сидячими»	Обитает на гниющих растениях и в почве. Передается воздушно-пылевым путем Передается также при травме слизистых оболочек рта	Микоз с гранулематозным поражением лёгких, слизистых оболочек, кожи, особенно вокруг лица



Артроконидии *Coccidioides immitis*



Сферула содержащая
эндоспоры

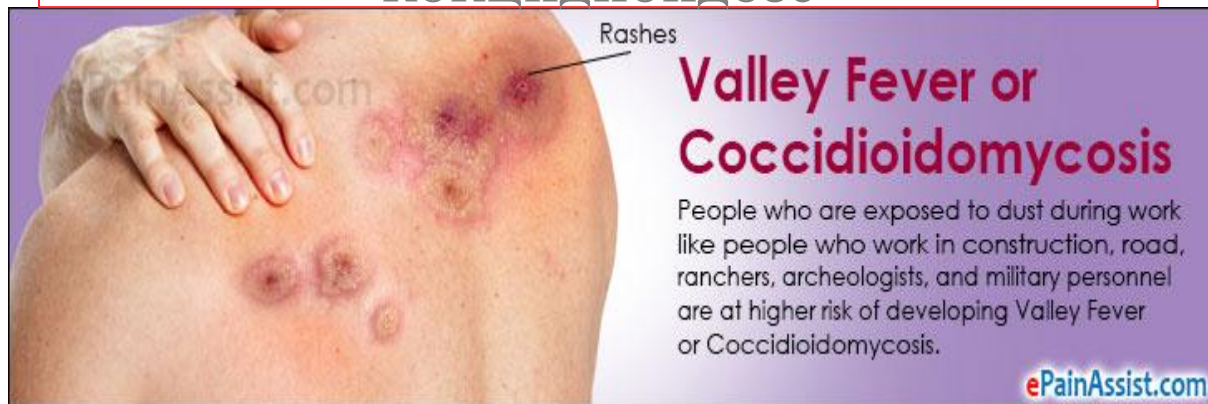


Сферула *Coccidioides immitis* в
лимфоузлах (окраска по Шиффу)

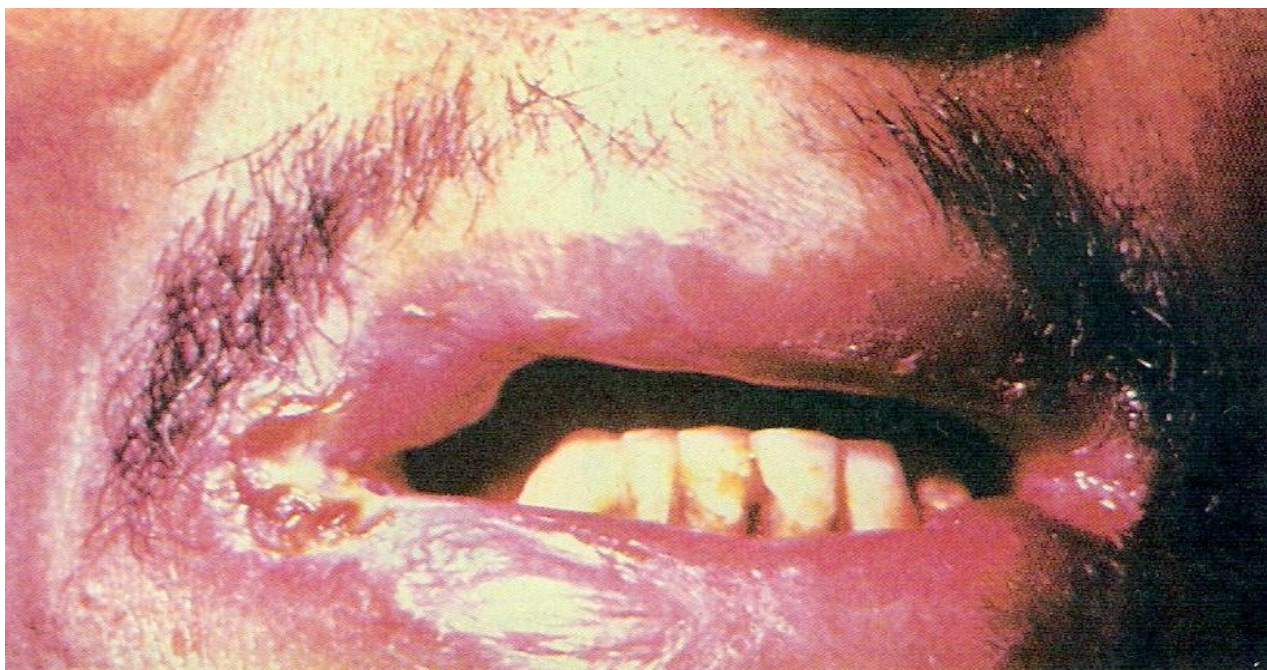
Эпидемиология

- *S. immitis* встречается в почве засушливых районов юго-запада США и Латинской Америки. Источником возбудителя инфекции является почва, содержащая артроспоры. Инкубационный период составляет от 1 до 6 нед.
- *Parascoccidioides brasiliensis* распространен в южной части Мексики и большей части Центральной и Южной Америки. Обитает на гниющих растениях и в почве. Инкубационный период — от одного до нескольких месяцев.

**узловатая или многоформенная
эритема, поражения кожи, костей,
суставов и внутренних органов при
кокцидиомикозе**



**безболезненные язвы на
слизистой оболочке
ротовой полости или
носа при
паракокцидиомикозе**



Coccidioides immitis causes coccidioidomycosis

- *Arthroconidia* inhaled from soil
germinate in the alveoli
- **Diagnosis**
Identification of spherules in
clinical specimens
- **Mild respiratory symptoms**
- **More severe infections
involving**
 - Coughing up blood
 - Pneumonia/Meningitis



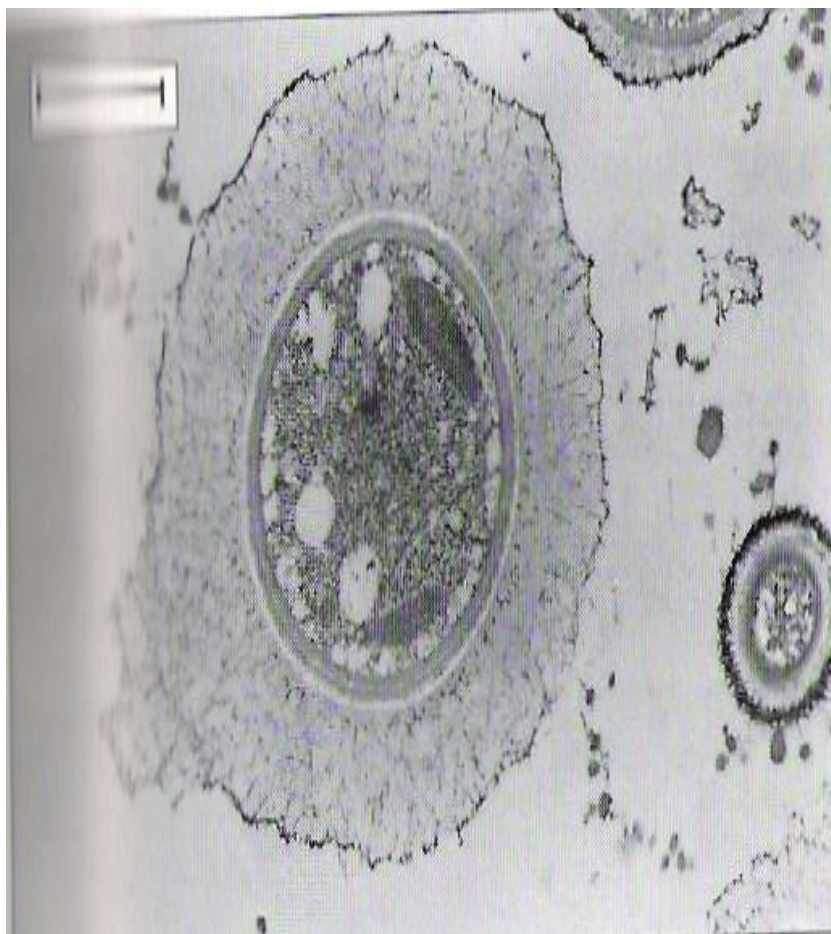
(b) Fragmentation of hyphae results in the formation of arthroconidia in *Coccidioides immitis*.



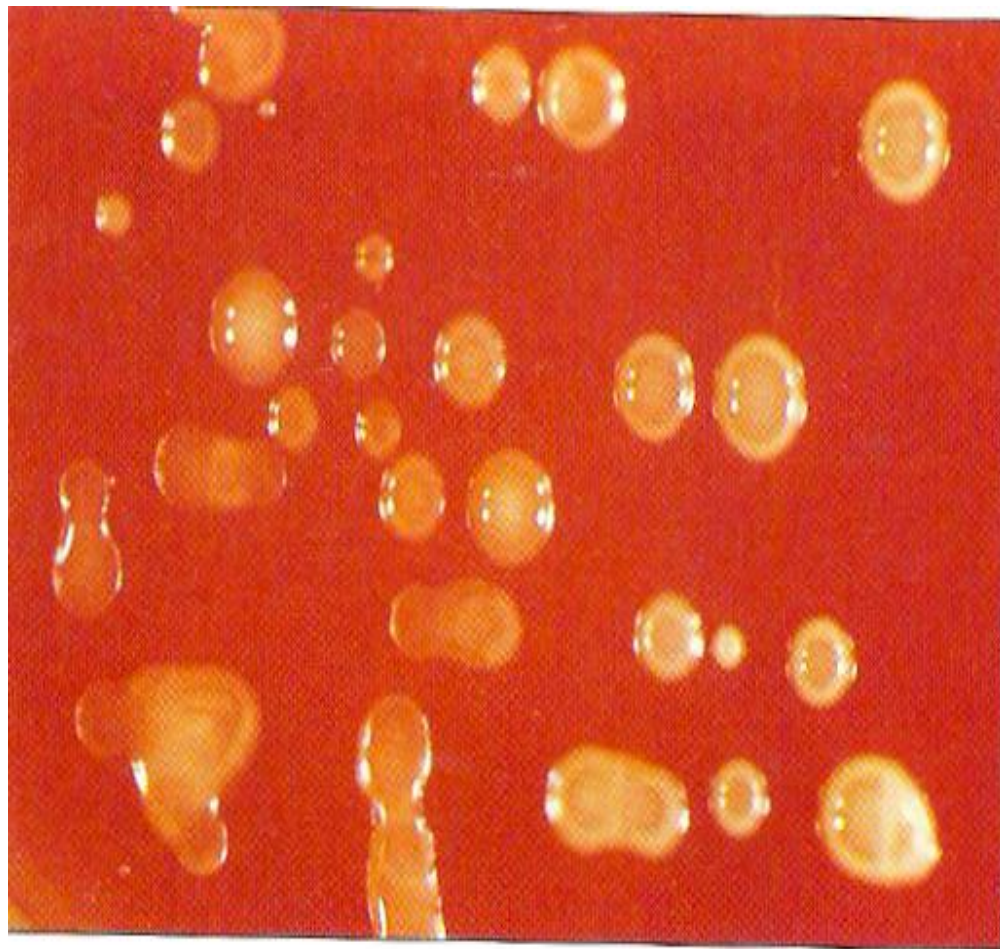
Cryptococcus neoformans

- **Инкапсулированный условно-патогенный дрожжевой гриб**
- **Вызывает поражения легких, ЦНС и кожи у лиц с выраженным иммунодефицитом.**
- **Обитает в почве, помете голубей, выделены из фруктов, молока, масла, овощей, воздуха.**
- **Инфицирование происходит воздушно-пылевым, контактным или алиментарным путем.**
- **Факторы патогенности – капсула, фермент фенолоксидаза.**
- **В тканях образует округлую клетку с одной почкой , окружена полисахаридной капсулой (глюкуронооксиломаннан)**
- **На питательных средах образует дрожжевые клетки с полисахаридной капсулой. Размножаются почкованием. Могут также образовывать псевдомицелий и истинный мицелий. Может образовывать гифы с базидиоспорами.**

Cryptococcus neoformans
электронная микроскопия



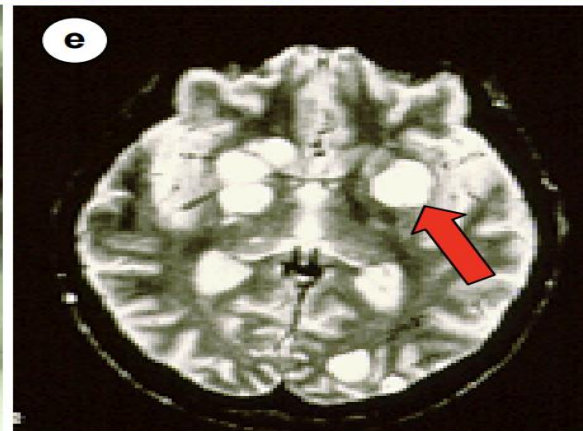
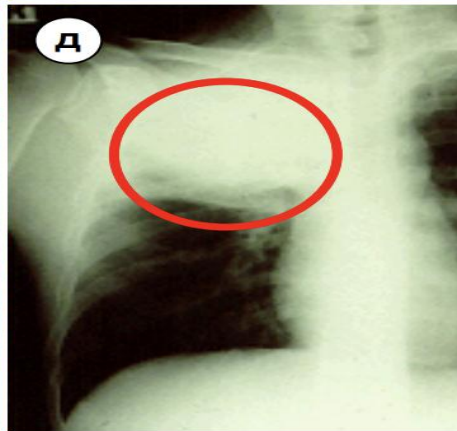
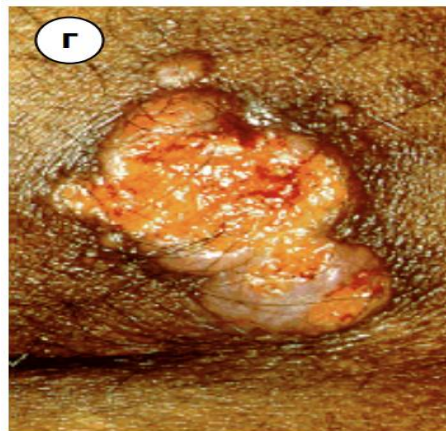
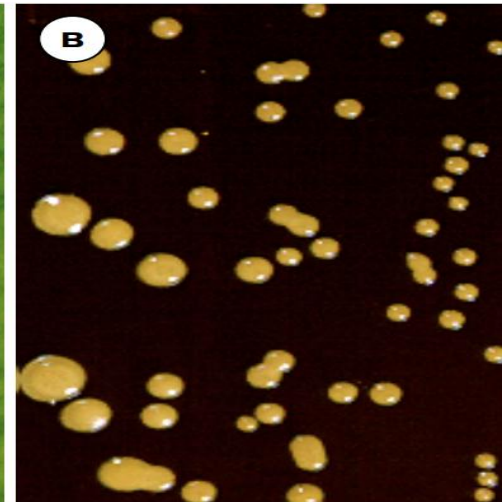
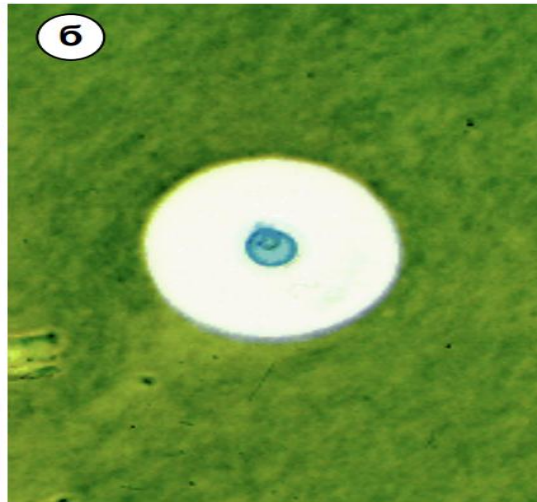
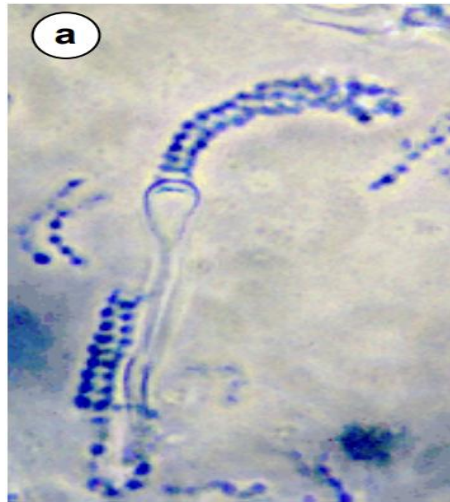
Колонии
Cryptococcus neoformans на
кровяном агаре



Клиника

- Криптококкоз (болезнь Буссе-Бушке) поражает преимущественно легкие и ЦНС, значительно реже кожу и слизистые; при диссеминации поражаются также внутренние органы и кости.
Поражения легких сопровождаются кашлем со слизистой мокротой, потливостью и слабовыраженной лихорадкой. Хронический криптококкоз легких клинически напоминает туберкулез.
- **Криптококковый менингит** протекает с явлениями лихорадки, ригидности затылочных мышц, головной боли, головокружения, нарушения зрения и повышенной возбудимости. Криптококковые менингиты, менингоэнцефалиты, иногда абсцессы мозга характерны для ВИЧ-инфекции: криптококкоз встречается у 10-20% больных при СПИДом
- **Кожная форма** сопровождается появлением папул и язв с приподнятыми краями. Происходит **диссеминация** возбудителя в глаз, кости и предстательную железу, приводит к развитию абсцессов.

а) мицелиальная стадия *Cryptococcus neoformans* с базидием; б) дрожжевая клетка, окруженная капсулой; в) культура; г) поражения при криптококковом абсцессе кожи; д) рентгенограмма легкого при криптококкозе; е) компьютерная томограмма головного мозга при криптококкозе.



Диагностика

- **Компьютерная томография головного мозга;**
- **Рентгенография легких;**
- **Биохимический анализ:**
- **Микроскопия и посев спинномозговой жидкости, крови, мочи, секрета простаты, пунктата из очагов поражения;**
- **Иммунологические исследования**

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ

- **Микроскопический** исследуют гной, мокроту, отделяемое язв, инфильтратов, ликвор, мочу, аспираты (препараты окрашивают по Граму, Цилю-Нильсену, Гимзе, гематоксилином и эозином, по Граму-Вейбергу, ШИК-реакцией, по Гомори-Грокотту), ставят РИФ
- **Культуральный** — чистую культуру получают на среде Сабуро, кровяном или сывороточном агаре
- **Серологический**- определение антител в РСК, РИФ, РП, РНГА, реакции иммунодиффузии
- **Биологический** подкожное или внутрибрюшинное, внутривенное, интрацеребральное заражение белых мышей
- **Молекулярно-генетический** — гибридизация ДНК, ПЦР
- **Кожно-аллергические пробы** с гистоплазмином, кокцидиоидином, сферулином

Возбудители оппортунистических микозов — условно-патогенные грибы родов *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Candida* и др.

- **Оппортунистические микозы вызывают сапрофитические виды, проникающие из внешней среды либо входящие в состав микробных сообществ организма человека. Обнаруживаются в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях; некоторые входят в состав факультативной микрофлоры человека (н-р, грибы *Candida*)**
- **Патогенность возбудителей очень низкая, и они обычно не вызывают поражений у здоровых лиц. Оппортунистические микозы обычны для лиц с различными нарушениями иммунобиологической резистентности. Инфекции могут развиваться как эндогенные и так и экзогенные поражения. Большинство может протекать как моноинфекция, но при глубоких иммунодефицитах наблюдают смешанные инфекции**
- **Наблюдаются у лиц с трансплантатами, на фоне сниженного иммунитета, нерациональной длительной антибиотикотерапии, гормонотерапии, использования инвазивных методов исследования.**

ВОЗБУДИТЕЛИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ МИКОЗОВ

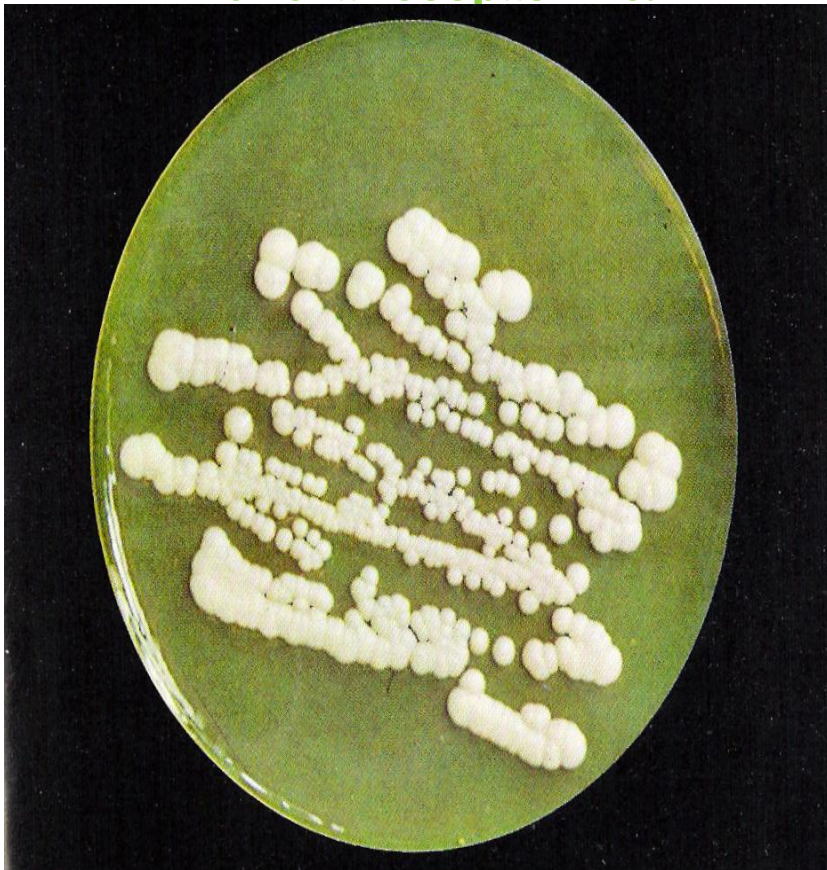
ВОЗБУДИТЕЛЬ	МИКОЗЫ
<i>CANDIDA SPP.</i>	КАНДИДОЗ
<i>ЗИГОМИЦЕТЫ</i> (р. <i>MUCOR</i> , <i>RHIZOPUS</i> , <i>ABSIDIA</i> etc.)	ЗИГОМИКОЗ (ФИКОМИКОЗ)
<i>ASPERGILLUS SPP.</i>	АСПЕРГИЛЛЕЗПЕНИЦИЛЛИОЗ
<i>FUSARIUM SPP.</i>	ФУЗАРИОЗ, МИКОТОКСИКОЗ
<i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i>	ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ
<i>PENICILLIUM SPP.</i>	ПЕНИЦИЛЛИОЗ

Возбудители кандидоза

- Грибы рода представлены овальными почкующимися дрожжеподобными клетками, псевдогифами и септированными гифами. Аэробы.
- Часть представителей рода являются дейтеромицетами, выявлены также телеоморфные виды
- Обитают на растениях, плодах. Являются частью нормофлоры организма человека. Могут вторгаться в ткань и вызывать эндогенную инфекцию – кандидоз у пациентов с ослабленной иммунной защитой. Могут передаваться при рождении, кормлении грудью, половым путем.
- Клинические значимые виды: *Candida albicans*, *C.tropicalis*, *C. catenulata*, *C.guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. parapsilosis*. Ведущую роль в патологии играют *C. albicans*, *C.tropicalis*.

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

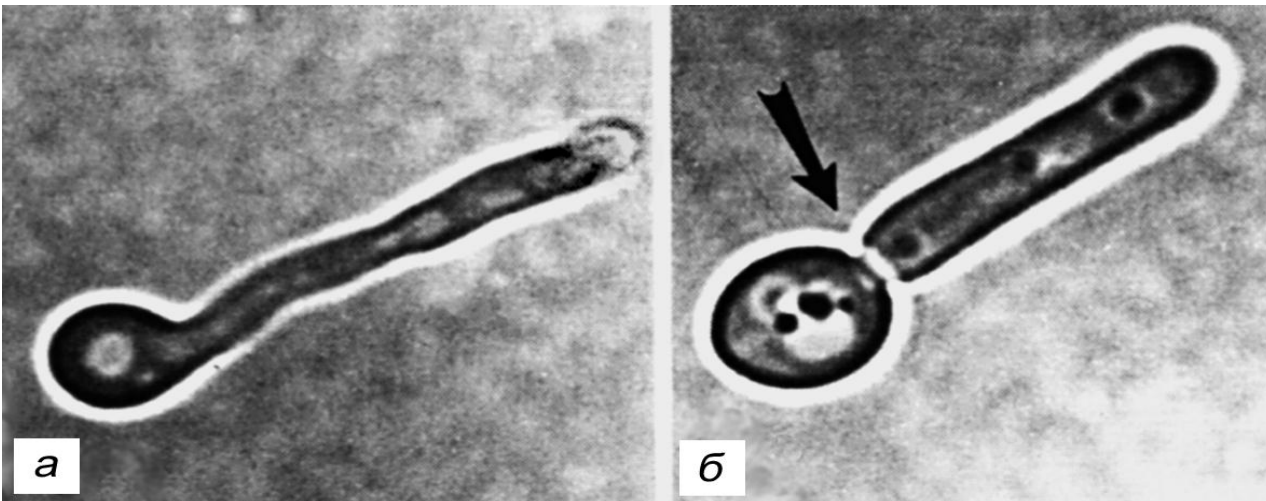
колонии *Candida albicans*
выпуклые, блестящие,
сметанообразные.



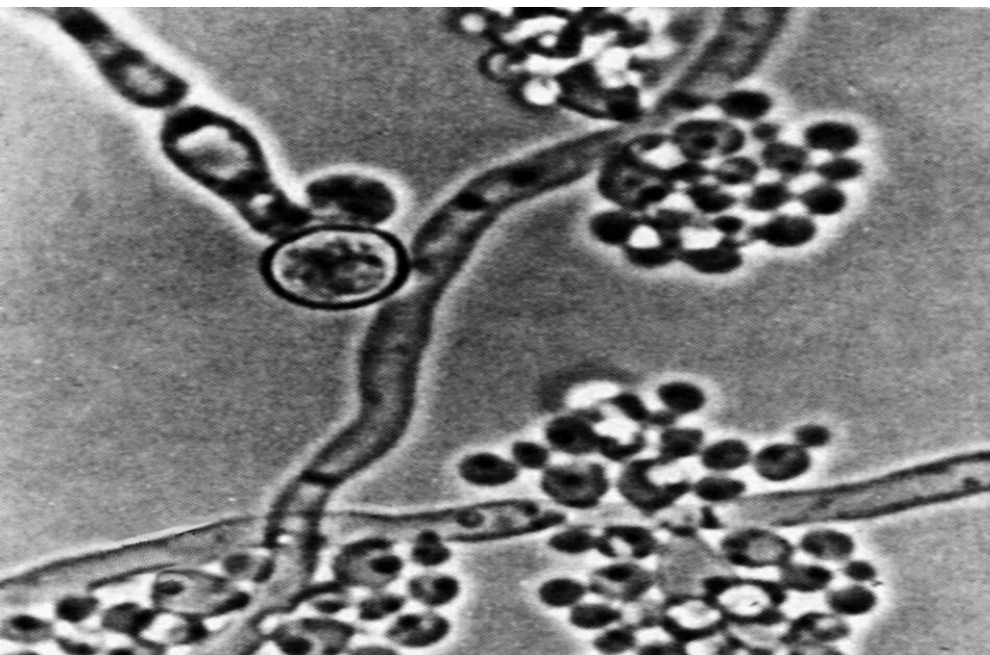
Псевдомицелий кандид в отличие от истинного не имеет перегородок, но есть перетяжки. На них располагаются круглые или овальные бластоспоры, размножающиеся почкованием. На терминальных расширениях хламидиоспоры с двойной оболочкой.



ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ *CANDIDA* spp.



Формирование
ростковых трубок в
культуре *Candida*
albicans: *a* — ростковая
трубка *C. albicans*; *б* —
почкование *C. tropicalis*;
видна перетяжка
(указана стрелкой)



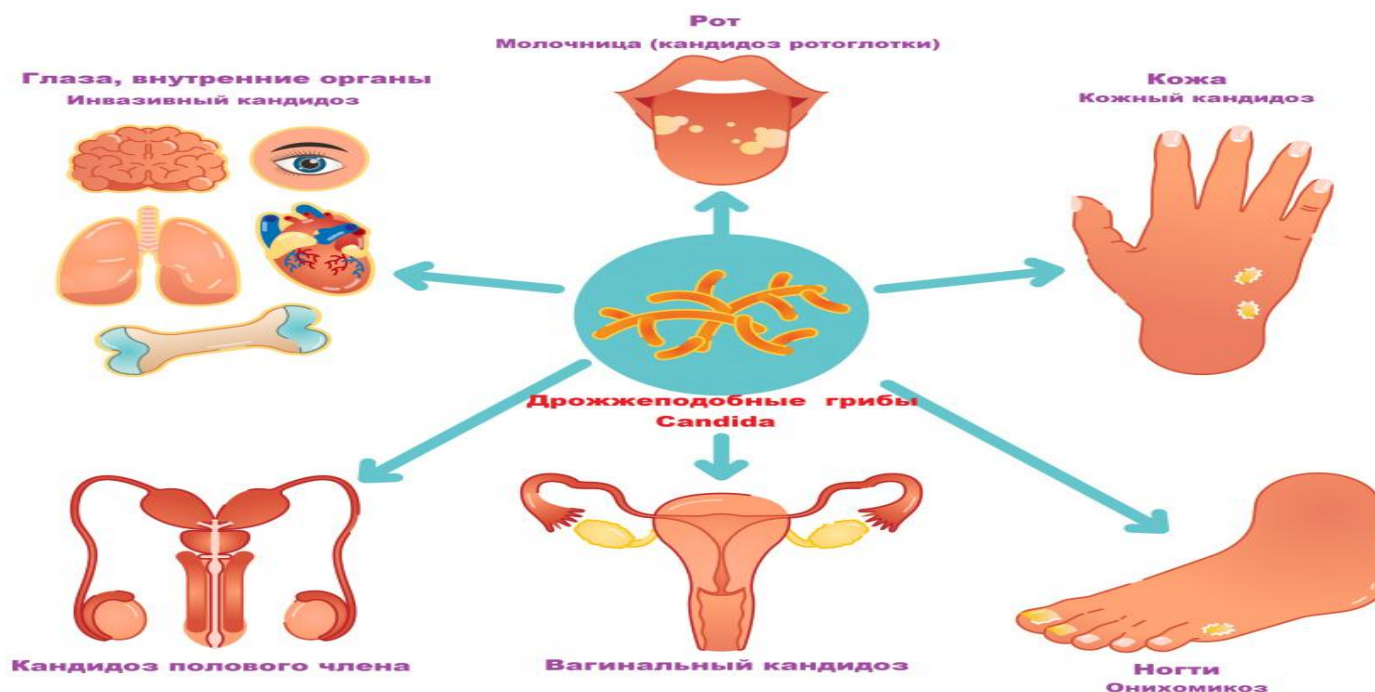
Candida albicans (24-часовая
культура, выращенная на мучном
агаре при комнатной температуре):
бластоконидии, хламидоконидии,
истинные гифы и псевдогифы (с
перетяжками)

Факторы вирулентности

- Протеазы
- Фосфолипазы
- Поверхностные интегриноподобные молекулы адгезии
- Олигосахариды клеточной стенки ингибирующие клеточные реакции

Различают поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи и ногтей;
хронический (гранулематозный) кандидоз;
висцеральный кандидоз различных органов,
системный (диссеминированный),
аллергия на аллергены кандид.

КАНДИДОЗ



Кожная форма кандидоза



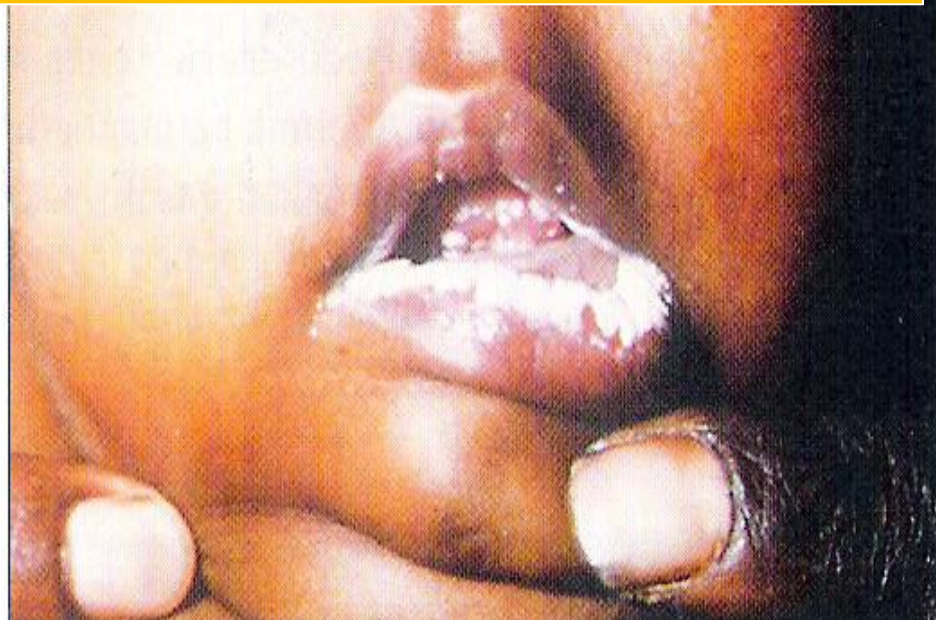
онихомикоз



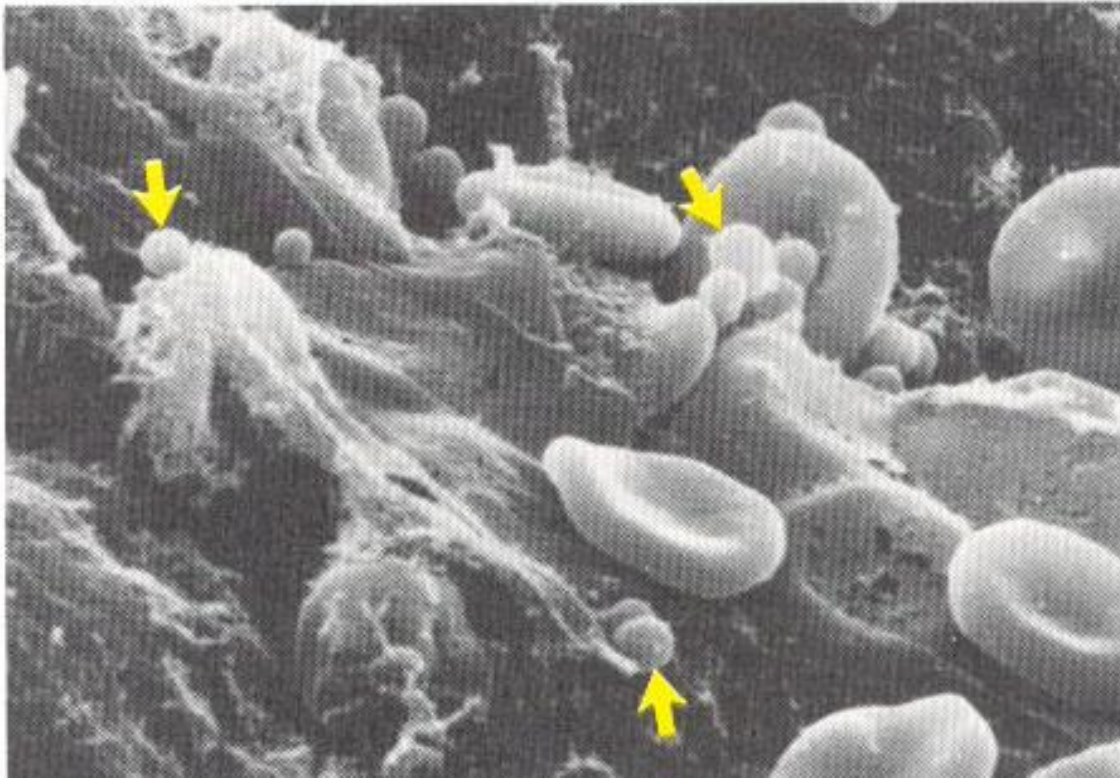
Хронический кожный и слизистый кандидоз



Кандидоз слизистой полости рта



КОЛОНИЗАЦИЯ СТЕНКИ СОСУДА *Candida albicans*



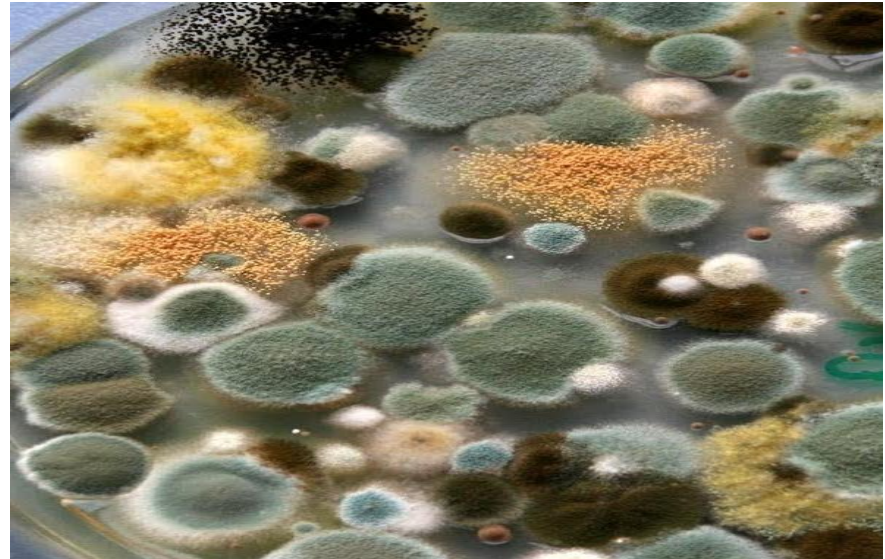
Микробиологическая диагностика

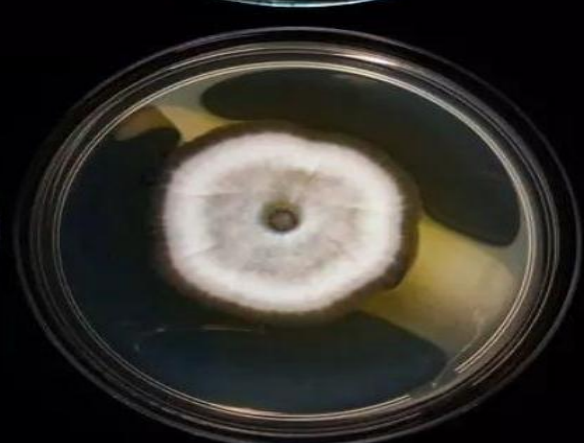
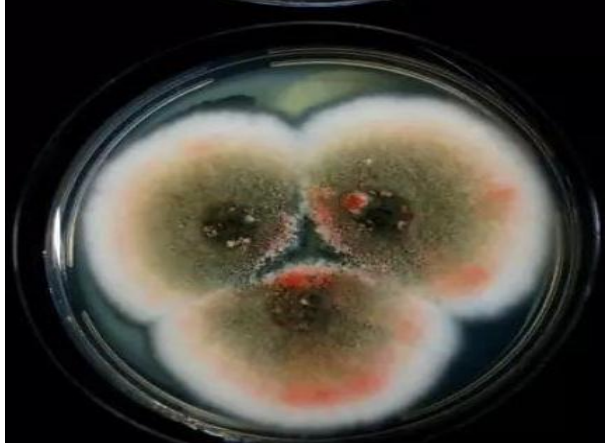
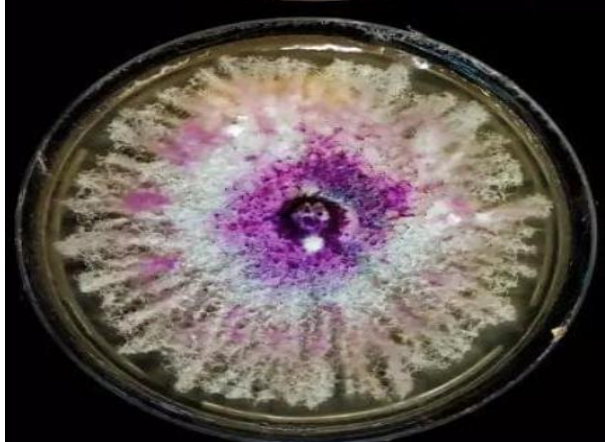
- При кандидозе в мазках из клинического материала выявляют ***псевдомицелий* , *мицелий с перегородками и почкующиеся бластоспоры***. Проводят посевы на среду Сабуро, сусло-агар и др. Грибы дифференцируют по морфологическим, биохимическим и физиологическим свойствам. Виды кандид отличаются при росте на глюкозо-картофельном агаре по типу филаментации — расположению гломерул — скоплений мелких округлых дрожжеподобных клеток вокруг псевдомицелия. При культивировании на жидких средах с сывороткой или плазмой для *C. albicans* характерно образование ***«ростковых трубок»***. На рисовом агаре у *C. albicans* выявляют ***хламидоспоры***.
- Наличие кандидемии устанавливают при положительной гемокультуре с выделением из крови *Candida* spp.
- Кандидозная уроинфекция устанавливается при обнаружении более 100 000 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.

Плесневые грибы

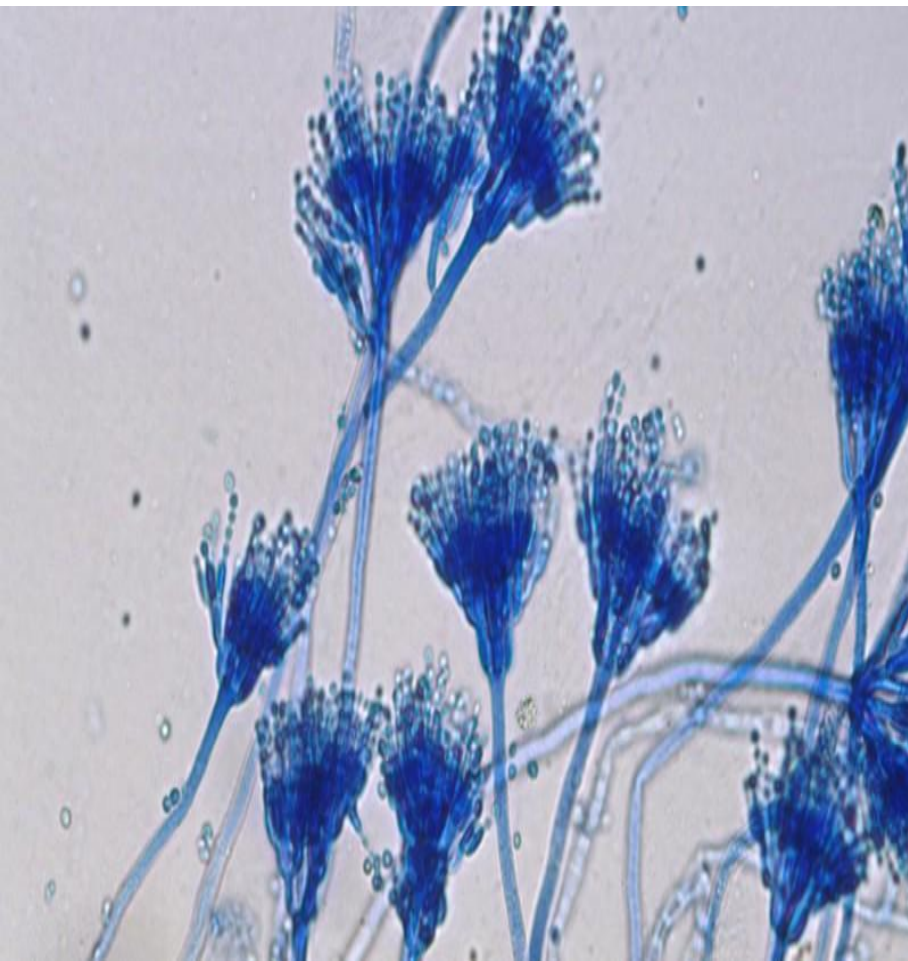


a)

50 μm 



Aspergillus fumigatus



**Конидиеносец аспергилл с
отходящими от стеригм конидий**

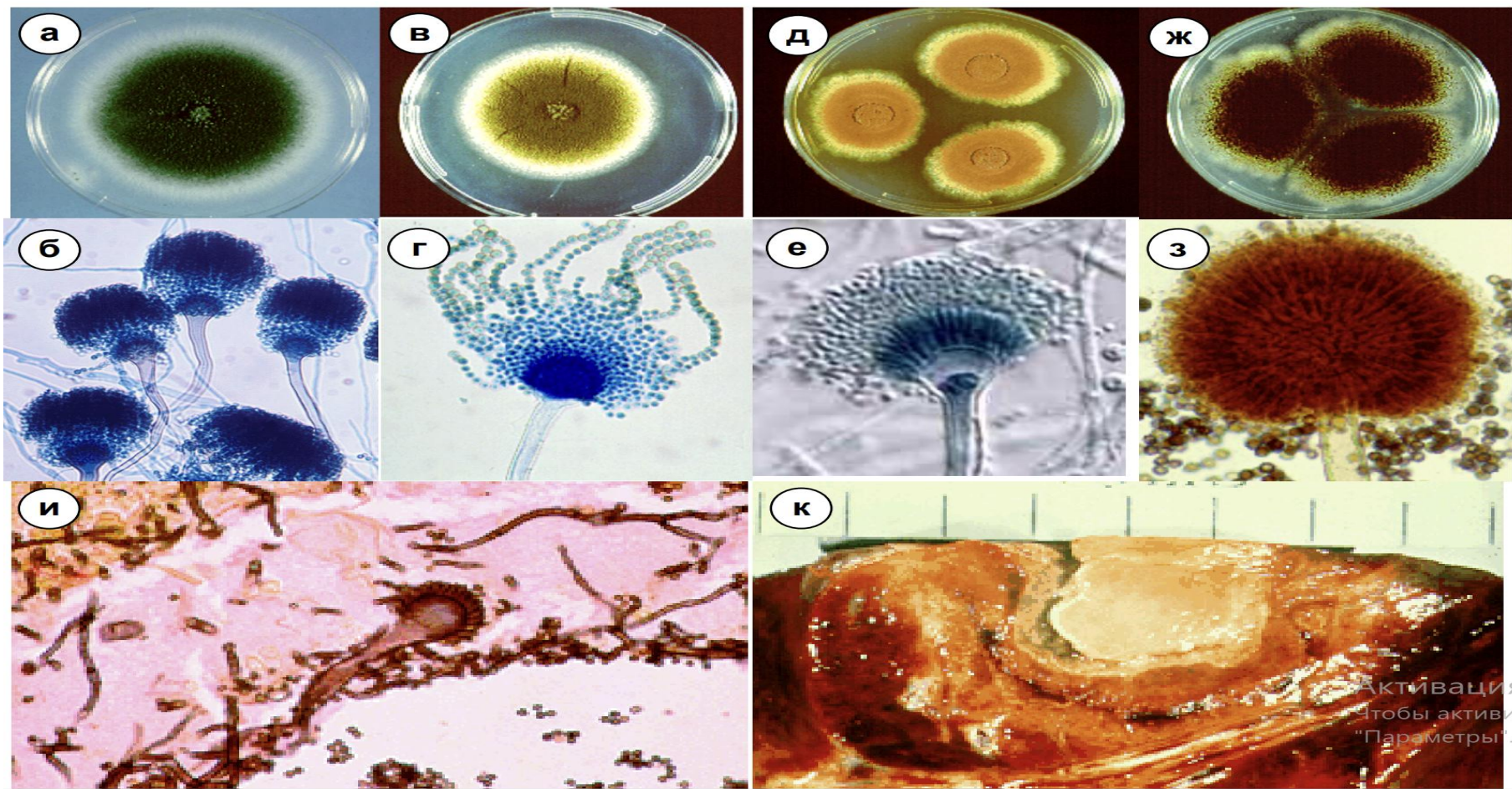


Культура на питательной среде

Грибы рода *Aspergillus* находятся в почве, воде, воздухе и на гниющих растениях. Из 200 изученных видов аспергилл около 20 видов (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и др.) вызывают заболевания у человека. Передаются в результате ингаляции конидий, реже — контактным путем. Могут попадать в легкие при работе с заплесневелыми бумагами, пылью, при пункции, бронхоскопии и катетеризации. Факторами патогенности грибов являются кислая фосфатаза, коллагеназа, протеаза, эластаза. Токсины аспергилл, например афлатоксины, обуславливают *афлатоксикозы* — отравления пищевой этиологии, связанные с накоплением в продуктах питания афлатоксинов *A. flavus* и *A. parasiticus*.

- При иммунодефиците отмечается диссеминированный аспергиллез с поражением кожи, ЦНС, эндокарда, носовой полости, придаточных пазух носа.
- 1) инвазивный аспергиллез легких – с быстрым ростом аспергилл и тромбозом сосудов
- 2) аллергический бронхолегочный аспергиллез в виде астмы с эозинофилией и аллергического альвеолита
- 3) аспергиллома - гранулема, в основном легких
- 4) аспергиллез кожи – при загрязнении ран спорами или при гематогенной диссеминации появляются бляшки, трансформирующиеся в язвы
- 5) афлатоксикоз – отравления пищевой этиологии, связанные с накоплением токсинов, вызывают цирроз печени, оказывают канцерогенное действие

Патогенные виды рода *Aspergillus*



а-б) *A. fumigatus*: а) культура, б) конидиеносцы с фиалоконидиями;

в-г) *A. flavus*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;

д-е) *A. terreus*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;

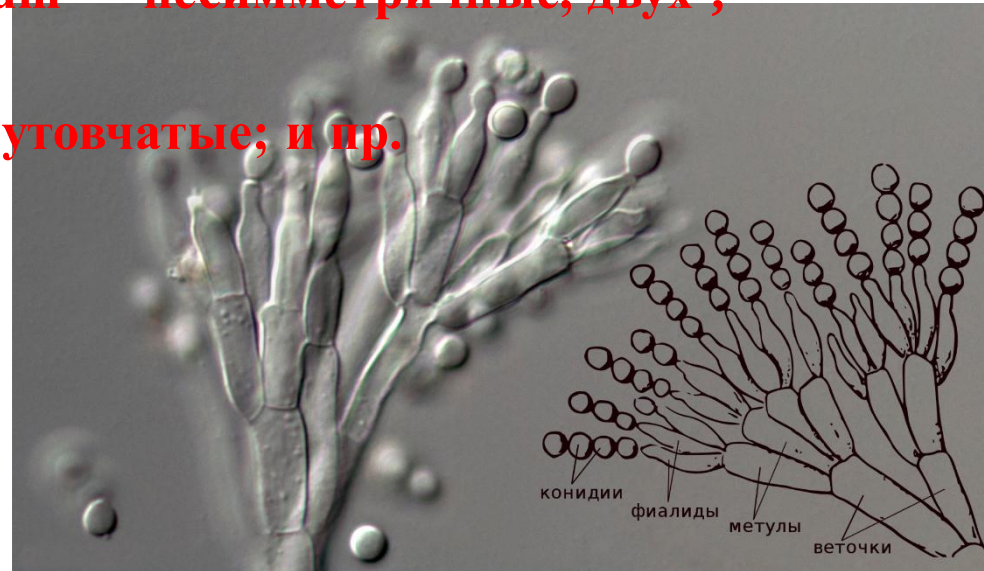
ж-з) *A. niger*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;

и) *A. fumigatus* в гистологическом препарате;

к) общий вид легкого при аспергиллезе, вызванном *A. fumigatus*

Возбудители пенициллиоза (род *Penicillium*)

- Пенициллы образуют мицелий из септированных ветвящихся гифов. На конце плодоносящей гифы (конидиеносца) образуются первичные и вторичные разветвления — метулы I и II порядка (многомутовчатые кисточки). От вершин метул отходят пучки бутылкообразных фиалид, несущих цепочки округлых конидий зеленого, желто-коричневого, розового или фиолетового цвета. Элементы грибов различны: у *P. crustaceum* кисточки двух-, трех- и многомутовчатые; у *P. notatum* — несимметричные, двух-, трехмутовчатые;
- у *P. glaucum* — одно- и многомутовчатые; и пр.



Эпидемиология

- Пенициллы широко распространены в почве, воздухе, в складах для овощей и фруктов, на гниющих растениях. Заражение происходит аэрогенным механизмом при вдыхании пыли, содержащей элементы гриба.

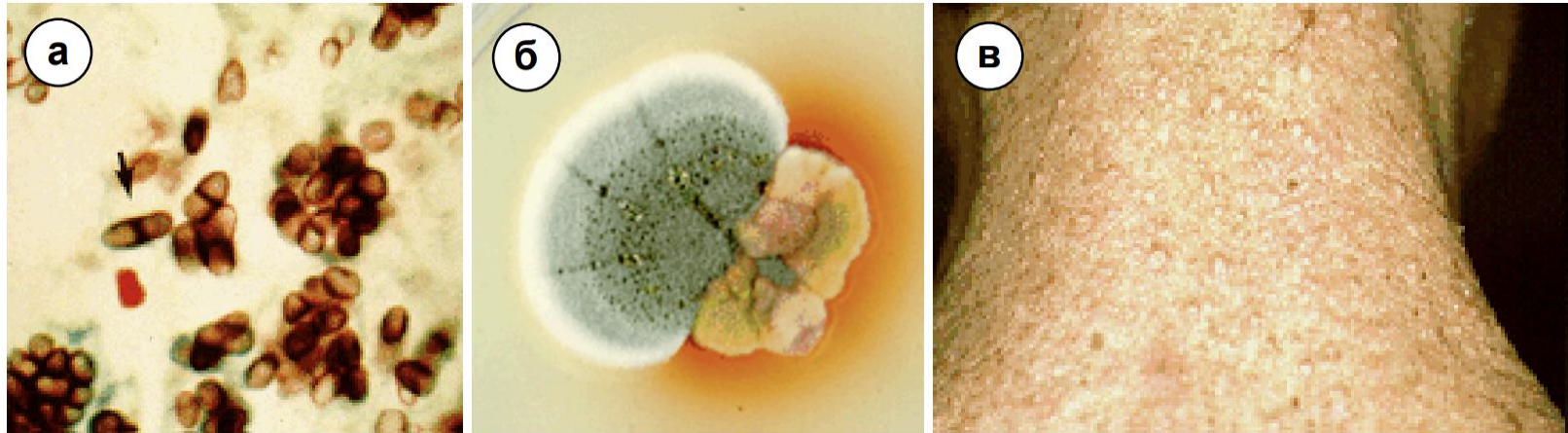
Пеницилл



Penicillium marneffe

Повсеместно распространенный сапротрофный гриб со склонностью к паразитизму. Поражает человека, грызунов, домашних животных. Диморфный гриб, способный к образованию как мицелиальных, так и дрожжевых талломов. Мицелиальная форма развивается при температуре 25°C

При температуре 37°C образуется дрожжевая колония: мягкая, мозговидно-складчатая, светло-коричневая. Дрожжевые клетки округлые и овальные; иногда также встречаются гифальные элементы, формирующие артроспоры.



а) дрожжевая стадия; б) культура; в) общий вид поражений при папулезном дерматите.

ПЕНИЦИЛЛИОЗЫ

Пенициллы вызывают *пенициллиоз* у пациентов с ослабленным иммунитетом. Патогенез и клиника сходны с аспергиллезом. Развивается ГЗТ.

В Юго-Восточной Азии *P. marneffe* (возможный резервуар — бамбуковые крысы) вызывает заболевание, похожее на *гистоплазмоз*.

Пенициллиоз Марнеффа протекает в виде папулезного дерматита, напоминающего акне (на лице, теле, конечностях); системные поражения рассматриваются как диагностический показатель ВИЧ-инфекции (преимущественно поражается желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, лимфатические узлы)

Микробиологическая диагностика

- В препаратах (кожа, ногти, роговица, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода; мокрота, гной, кал, биоптаты тканей), окрашенных гематоксилином и эозином, по Романовскому–Гимзе, по Райту, выявляют длинные ветвящиеся септированные гифы и крупные округлые конидии. *R. marneffe*i имеет вид овальных клеток.
- Посев гноя, мокроты, биоптатов лимфатических узлов.
- Иммунологические исследования.

Возбудитель пневмоцистоза *Pneumocystis jiroveci*

Условно-патогенный дрожжеподобный гриб.

Цикл развития включает образования трофozoитов, предцист, цист и внутриклеточных телец.

Трофozoиты покрыты пелликулой и капсулой, имеют овальную или амебовидную форму. При превращении в предцисту и цисту образуют толстую клеточную стенку. Предцисты и цисты хранятся в пенистом экссудате альвеол.

Циста имеет толстую, трехслойную стенку.

Внутри цисты образуется розетка из 8 дочерних тел (спорozoитов), они имеют мелкое ядро, и окружены оболочкой. После выхода из цисты они превращаются во внеклеточные трофozoиты.

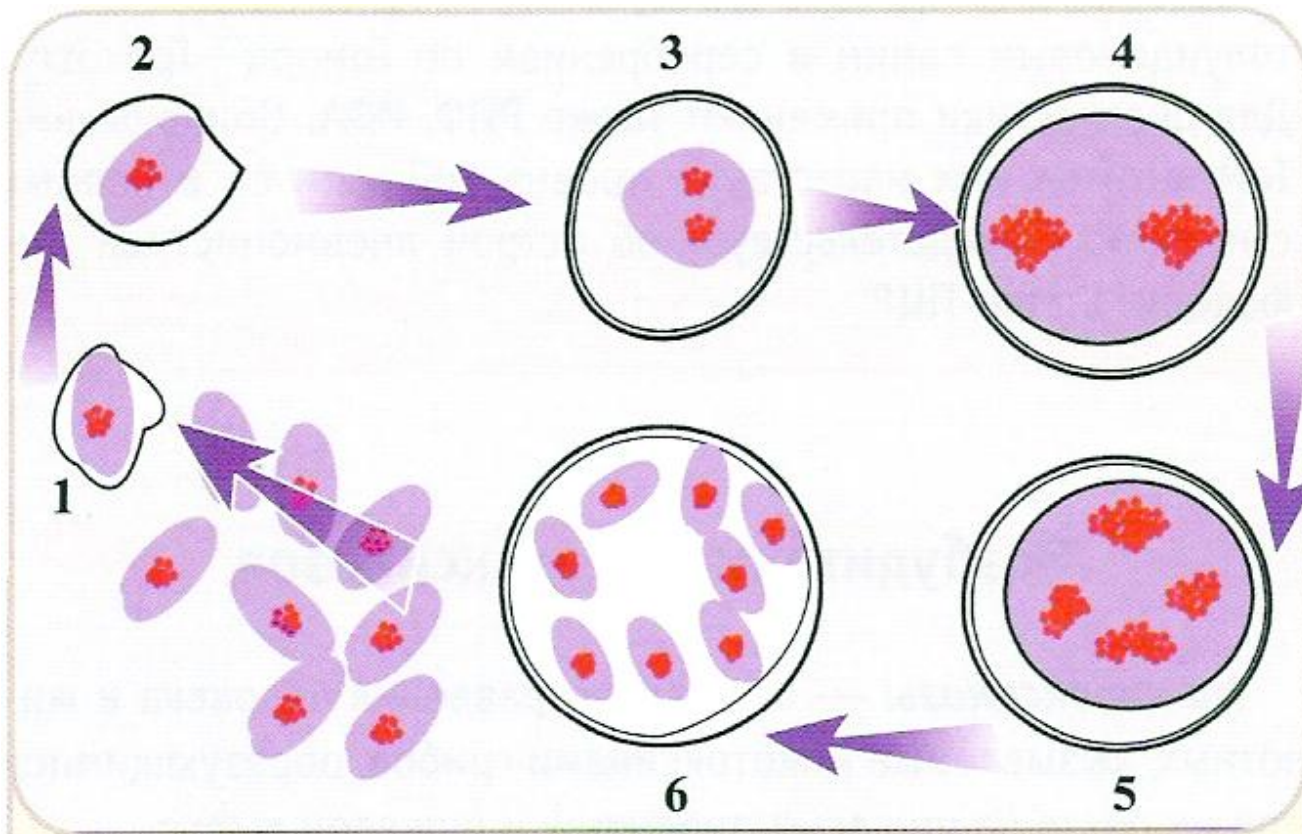
ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Пневмоцистоз (пневмоцистная пневмония)— характеризуется развитием пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом (СПИД-маркерная инфекция). Передается воздушно-капельным путем.

Пневмоцистная пневмония протекает с одышкой, лихорадкой и сухим кашлем. Может наступить смерть вследствие дыхательной недостаточности. Обычно протекает бессимптомно, свыше 70% лиц имеют антитела против пневмоцист.

Рнеумоцистis jiroveci

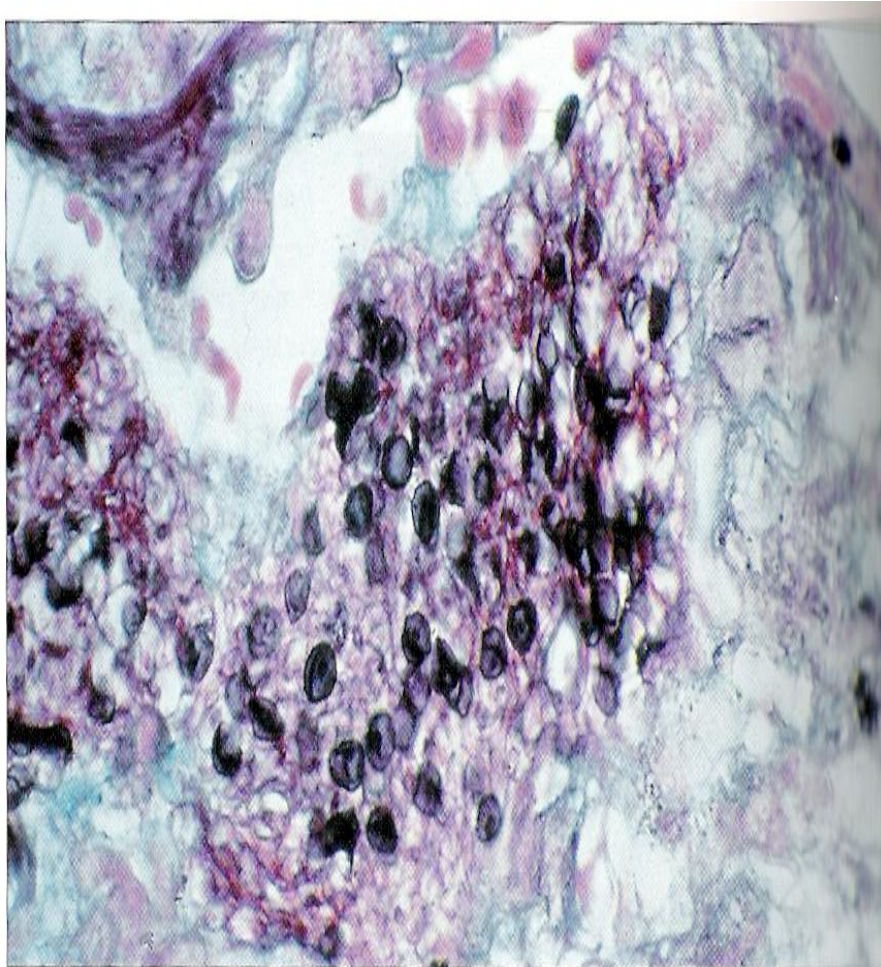
жизненный цикл



1–2 — трофозоиты амебоидной формы; 3–5 — стадии мейоза и митоза; 6 — циста, содержащая 8 внутрицистных телец

Pneumocystis carinii
ткань легкого (метод серебрения)

Пневмоцистная пневмония это индикатор, указывающий на возможное заболевание ВИЧ. В качестве такового стала рассматриваться после 1980 года, когда ВИЧ и пневмония стали тесно взаимосвязаны.



ВИЧ-инфицированный
Пневмоцистная
пневмония

Диагностика и профилактика пневмоцистоза

Микроскопический метод включает микроскопию мазка из лаважной жидкости, биоптата, легочной ткани, мокроты, окрашенного по Романовскому-Гимзе, толудиновым синим или серебрением по Гомори-Грокотту.

Для диагностики также применяют РИФ, ИФА.

Обнаружение IgM или нарастание уровня IgG в парных сыворотках свидетельствует об острой инфекции.

Специфической профилактики пневмоцистоза нет.

Пневмония у ВИЧ инфицированных, её течение, прогноз и последствия у конкретного больного зависят от степени нарушения иммунного состояния организма и характера основного заболевания, повлекшего снижение иммунитета организма.

Мукормикоз (зигомикоз)

- Возбудителями зигомикоза являются низшие грибы из класса Zygomycetes, развивается преимущественно у иммунокомпрометированных лиц.
- Клинические проявления характеризуются развитием синуситов, энтероколитов, поражением легких, кожного покрова, ЦНС.
- К факторам риска заболеваемости относится наличие [сахарного диабета](#), длительный прием кортикостероидов, трансплантация органов и тканей в анамнезе, [гемобластозы](#), проведение химиотерапии при онкологических заболеваниях, нейтропения, [СПИД](#), [COVID-19](#).
- У здоровых лиц к развитию зигомикоза могут привести обширные повреждения кожных покровов, глубокие ожоги, использование загрязненного медицинского инструментария.
- Основной путь заражения мукормикозом – ингаляционный.
- Реализация инфекции происходит чрескожным способом при загрязнении почвой обширных ран, нанесении [татуировок](#) в антисанитарных условиях, использовании контаминированного спорами медицинского инструментария (при инъекциях у наркоманов, применении медицинских зондов), через желудочно-кишечный тракт при потреблении инфицированных продуктов, лекарств.

В связи с поражением определенных органов-мишеней выделяют следующие формы мукормикоза

- **Риноцеребральный.** Составляет около 50% от всех форм заболевания. Реализуется ингаляционным путем. Чаще всего возникает у пациентов с сахарным диабетом, реже у инфицированных с нейтропенией и реципиентов донорских органов, тканей. Характерно поражение пазух носа, твердого неба, тканей орбиты, вовлечение ЦНС. Летальность составляет 40%.
- **Легочный** встречается в 15-20% случаев. Преимущественно страдают пациенты с гемобластозами, а также онкобольные, проходящие курсы химиотерапии. Развивается поражение легких с формированием неспецифических симптомов. Реализуется при вдыхании возбудителя либо при диссеминации из первичного очага инфекции. Уровень летальности достигает 75%.
- **Кожный** определяется у 10-15% зараженных. Развивается у пациентов при нарушении целостности кожного покрова в результате обширного загрязнения ран почвой, контаминированной возбудителем. Еще одним вариантом инфицирования является проникновение зигомицет в местах инъекций, через дренажи и загрязненный медицинский инструментарий у лиц с иммунодефицитами. Летальность составляет около 30%.



Гастроинтестинальный. Редкая форма мукормикоза, встречается в 5-7% случаев. Наиболее характерна для детей 1-го года жизни. Встречается также среди больных СПИДом, пациентов после трансплантации. Чаще всего протекает в виде некротического энтероколита либо с симптоматикой поражения печени. Возможно, что формируется при использовании лекарственных средств, чаще трав, обсемененных патогенными грибами. Летальность достигает 85%.

Диссеминированный. Характерно вовлечение различных органов при гематогенном распространении инфекции, чаще всего головного мозга, легких, сердца, почек, печени. Клиническая картина диссеминированного мукормикоза неспецифична, определяется степенью нарушения функции пораженного органа. Летальность 95%.



МИКОТОКСИКОЗЫ

- Микотоксикология – это наука о токсическом воздействии грибов на организм человека и животных. В массовом сознании такое воздействие прочно ассоциировано с приемом в пищу ядовитых шляпочных грибов (поганок, мухоморов и т.п.), однако в действительности область интересов микотоксикологии значительно шире.
- Понятие «отравление грибами» может быть отнесено, по меньшей мере, к двум явлениям – микотоксикозам и мицетизмам:
- микотоксикозы – отравления, вызываемые употреблением в пищу токсичных экзометаболитов микроскопических грибов. В большинстве случаев источником отравления служат пищевые продукты, пораженные плесневыми или дрожжевыми грибами.
- мицетизмы – отравления, вызываемые употреблением в пищу плодовых тел грибов, содержащих внутриклеточные токсины. Источником отравления при этом служат плодовые тела грибов, собранные с целью употребления в пищу. Токсические свойства плодовых тел, в свою очередь, являются результатом длительной эволюции грибов, направленной на ограничение поедания их плодовых тел позвоночными животными.

- Подавляющее большинство грибных экзотоксинов является вторичными метаболитами. Значительная часть из них относится к **оксихинонам** – гетероциклическим соединениям, построенным на основе пиранового цикла (шестичленного кольца, содержащего один атом кислорода). Часть фузариотоксинов являются **кислородпроизводными алифатических углеводов**. Наконец, яды спорыньи относятся к **индольным алкалоидам**.
- Основными продуцентами экзотоксинов являются виды родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Gliocladium*, *Phomopsis*, *Zygosporium*, и др.
- Кроме того, продуцентом опасных токсинов является сумчатый фитопатоген *Claviceps purpurea* – спорынья.

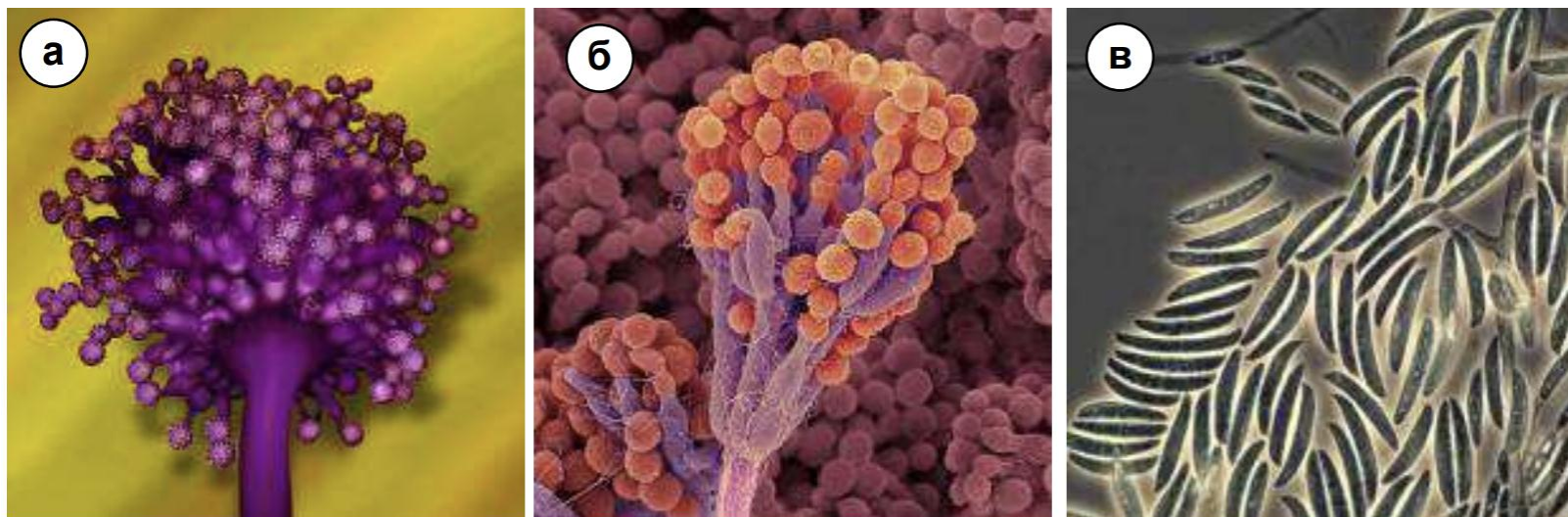
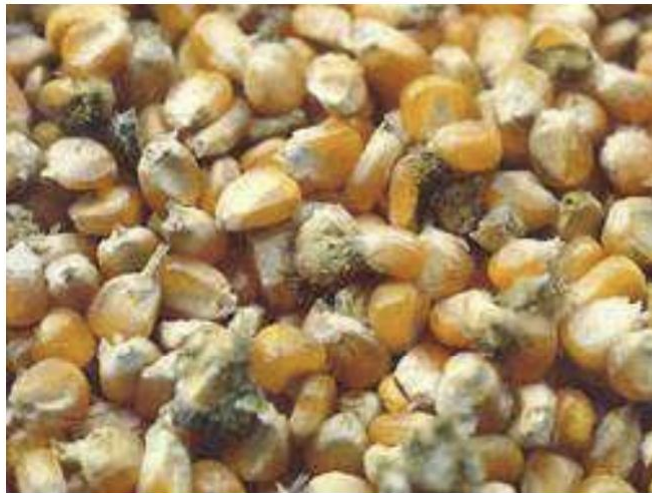


Рис. 4.1. Микромицеты – основные продуценты экзотоксинов
 а) *Aspergillus*; б) *Penicillium*; в) *Fusarium*.

ТОКСИНЫ АСПЕРГИЛЛОВ

- **Афлатоксины** - Кислородсодержащие гетероциклические соединения
Известно около 16 разновидностей афлатоксинов, но наибольшее значение из них имеют пять: В1, В2, G1, G2 и М
- Благоприятным субстратом для образования афлатоксинов являются зерновые, семена масличных, орехи, а также кофе, какао-бобы, продукты переработки фруктов. При потреблении зараженных кормов сельскохозяйственными животными, афлатоксины могут накапливаться и в продуктах животного происхождения



ТОКСИНЫ АСПЕРГИЛЛОВ

- При тяжелом отравлении афлатоксинами у пострадавших наблюдаются вялость, отсутствие аппетита, нарушение координации движений, судороги, парезы, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, а при длительной интоксикации – потеря массы тела и отставание в развитии. Специфическими симптомами острого афлатоксикоза являются коагулопатия и вызванные ею множественные геморрагии, а также отеки и водянки.
- Основной физиологической мишенью афлатоксина является печень. Уже через несколько часов после интоксикации в ней отмечаются дегрануляция шероховатого и пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума; появление множества миелоноподобных фигур. Затем появляются обширные коагуляционные и жировые некрозы гепатоцитов, жировая и белковая дистрофия клеток.
- У больных развиваются клинические признаки желтухи. При остром отравлении афлатоксином В1 очаги некроза развиваются в миокарде, почках, селезенке.
- В настоящее время доказано, что афлатоксин является сильнейшим канцерогеном. В тех случаях, когда он регулярно поступает в организм в дозе 500 мкг/кг массы тела достоверно повышается вероятность возникновения рака печени.
- Кроме того, афлатоксинам присущи мутагенный и тератогенный эффекты

ТОКСИНЫ СПОРЫНЬИ

Claviceps purpurea

- Мицелиальные фитопатогенные грибы развиваются в колосьях хлебных злаков, образуя плотные мясистые органы— склероции (рожки). Токсины (эрготоксины) содержатся в склероциях спорыньи, представляют собой индольные алкалоиды. Являются производными широко известного психоактивного соединения — лизергиновой кислоты.
- Диэтиламид лизергиновой кислоты, полученный Альбертом Хофманом в 1938 г. из алкалоидов спорыньи, в настоящее время используется как галлюциногенное вещество под тривиальным названием ЛСД.

Источником эрготоксинов является зерно хлебных злаков – ржи и ячменя.

При обмолоте зерна склероции гриба попадают в муку. Они не разлагаются при термообработке, поэтому хлеб, выпеченный из загрязненной муки, содержит эрготоксины и опасен для здоровья.

Отравление токсинами спорыньи получило название эрготизм. Это тяжелое заболевание может протекать у человека в острой и хронической формах. В первом случае отмечаются симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги); при хронической форме болезнь начинается с общей слабости, потери аппетита, ломоты во всем теле, появления парестезий, особенно в руках и ногах, рвоты, желудочно-кишечных расстройств.



Рис. 4.5. Склероций *Claviceps purpurea* в колосе ржи и жертвы эрготизма на картинах мастеров Возрождения – Питера Брейгеля Старшего и Матиаса Грюневальда.

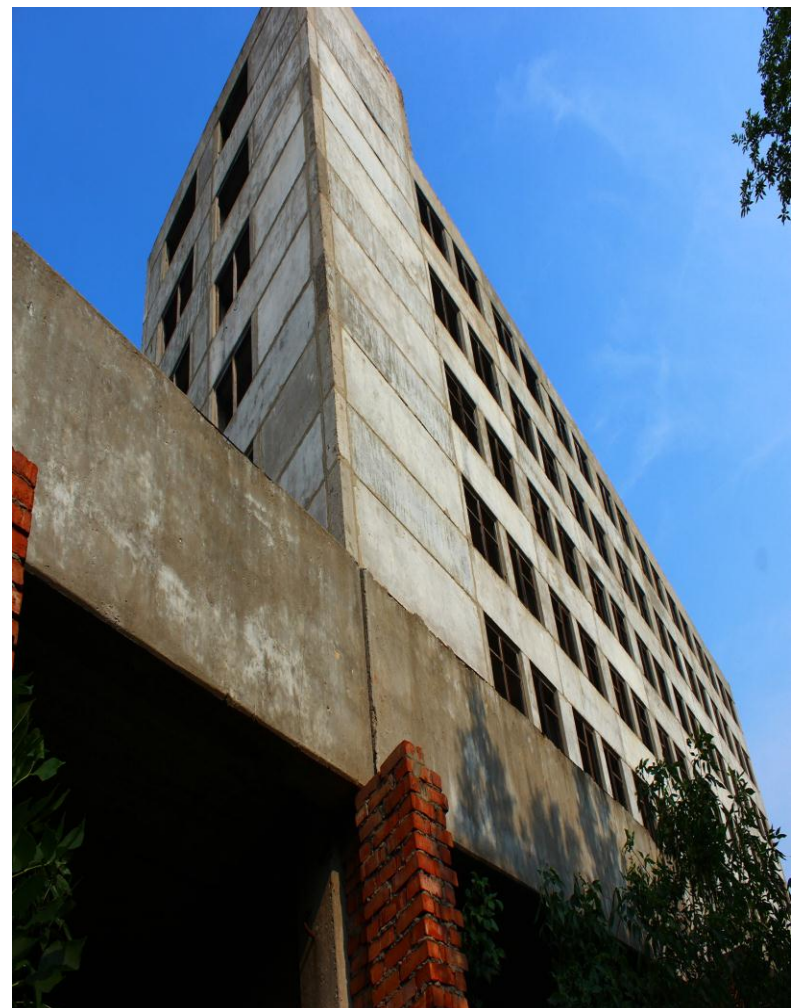
Утрата ног, множественные изъязвления – это признаки хронического отравления спорыньей

ТОКСИНЫ ФУЗАРИЕВ

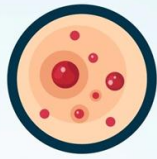
- Трихотецены *Fusarium sporotrichoides* проявляют тератогенные, цитотоксические, иммунодепрессивные, дерматотоксические свойства, действуют на кроветворные органы, центральную нервную систему, вызывают лейкопению, геморрагический синдром, ответственны за ряд пищевых токсикозов человека и животных.
- Трихотецены вызывают алиментарно-токсическую алейкию (она же «септическая ангина»). Это тяжелое заболевание проявляется в форме некротической ангины, иногда с поражением кожных покровов. У больных развивается геморрагический синдром, сепсис, появляются признаки поражения ЦНС.
- Отравление человека токсинами *Fusarium graminearum* было издавна известно под названием «пьяный хлеб»: токсикоз обычно наступал в результате употребления хлеба, и напоминал по своей клинической картине опьянение. Люди испытывали возбуждение, сменяющееся депрессией, у них нарушалась координация движений, наблюдалась тошнота, рвота, диарея, признаки сердечно-сосудистой недостаточности.
- При длительном употреблении зараженного хлеба развивались анемия и серьезные психические расстройства. Возможен и летальный исход

МИКОГЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

- Город — антропогенная среда обитания человека — пребывает в перманентном развитии. В городской экосистеме, наряду со строительством сооружений, спонтанно возникают элементы разрушения, в частности, процессы биодеструкции.
- Микроскопические грибы-биодеструкторы не только разрушают здания, но и неблагоприятно влияют на здоровье человека. Одно из таких влияний — микогенная аллергия



СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ



СЫПЬ



СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ



НАСМОРК



ЧИХАНИЕ



ПОКРАСНЕНИЯ
ГЛАЗ



ЗУД



- Здания любого назначения (жилые, производственные, административные и др.) с момента ввода в эксплуатацию подвергаются разрушающему воздействию атмосферных, химических, физических и биологических факторов. Биологическое влияние во многих случаях становится ведущим в спонтанном разрушении сооружений. Оно реализуется жизнедеятельностью микробов (бактерии, грибы, водоросли)



- С водой в строительные материалы и помещения зданий проникают почвенные микробы-биодеструкторы и питательные вещества для них. Только микромицеты-биодеструкторы исчисляются десятками наименований. Повышенное увлажнение зданий в сочетании с комнатной температурой создаёт благоприятную среду не только для персистенции микромицетов, но и для их активного размножения. Грибы образуют колонии на поверхности и в толще материалов стен, пола и потолков, на конденсатах в каналах вентиляции и кондиционирования.



Микромицеты биодеструкторы



Микогенная аллергия

- Сами микроорганизмы-биодеструкторы могут оказаться патогенными, условно-патогенными, а также токсигенными или аллергенными для обитателей зданий.
- Органы дыхания — основная мишень мицелиальных грибов.
- Микогенная аллергия возникает у здоровых жителей города в условиях быта или производственной деятельности, преимущественно у лиц с повышенным реагированием на генетически чужеродные для организма вещества антигенной природы, к ним относятся и компоненты грибковой клетки.
- В странах Европы и Американских континентов от 50 до 80% больных бронхиальной астмой положительно реагируют на пробы с антигенами плесневых грибов. Это означает, что грибы у этих больных основная или одна из совокупности причин заболевания.
- По данным Бюллетеня бельгийской коллекции микроорганизмов, в разных регионах от 5 до 50% человеческой популяции страдают аллергической зависимостью от антигенов плесневых грибов. Первые места в городских условиях занимают широко распространенные роды *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*



Микогенная аллергия

Микогенная респираторная аллергия. Аллергический микогенный ринит проявляется затруднением носового дыхания, выделением серозного, слизистого секрета из носа, приступами чихания, ощущением инородного тела в полости носа. Риноскопия выявляет бледность и отечность слизистой оболочки средней носовой раковины. При цитологическом анализе отделяемого из носа определяются эозинофилы, в ранней стадии процесса — базофилы. Если в процесс вовлекаются слизистые оболочки глотки, появляются жалобы на болезненные ощущения при глотании (аллергический назофарингит). Процесс может захватывать область гортани (аллергический ларингит) с отеком голосовых связок, что проявляется сухим, «лающим» кашлем, осиплостью голоса, в тяжелых случаях развивается стеноз гортани («ложный круп»). Такие состояния чаще развиваются у детей, склонных к экссудативным реакциям

Аллергический микогенный трахеит и трахеобронхит проявляются приступообразным сухим навязчивым кашлем. Аускультативно определяется жесткое дыхание, сухие хрипы.

Микогенная бронхиальная астма.

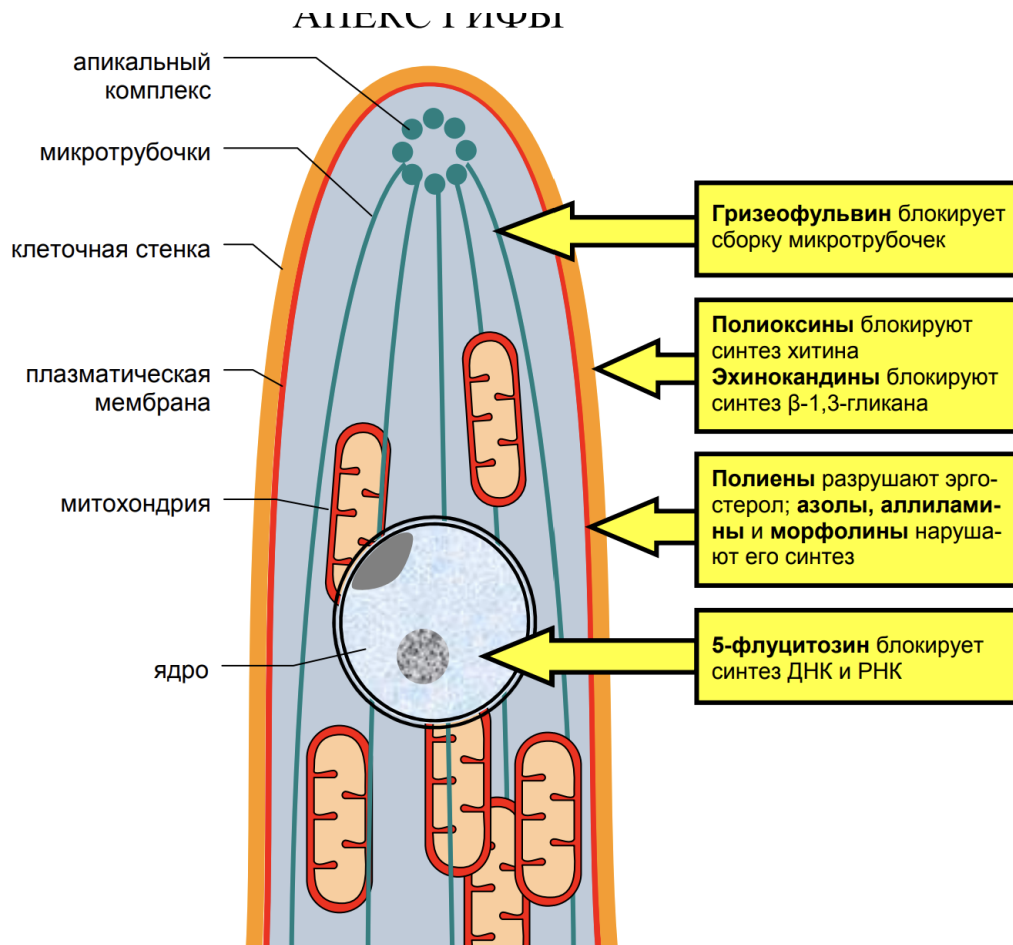
- Атопическая БА:
- - бытовая БА, ее причины: домашняя пыль, споры плесневых грибов;
- - экологически обусловленная микогенная БА возникает в районах расположения заводов по производству генетически чужеродных для человека продуктов — гаптенов или готовых антигенов для их жителей; в таких условиях возможны массовые вспышки аллергозов среди детей и взрослых;
- - профессионально обусловленная БА у сотрудников гидролизного производства, птицефабрик и животноводческих хозяйств
- Основной клинический признак астмы — приступ удушья с затруднением выдоха, возникающий в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов и нарушения бронхиальной проводимости. Развитию приступа предшествуют продромальные симптомы: заложенность носа, секреция, чихание, часто мучительный коклюшеподобный кашель. Приступ астмы почти всегда наступает вечером или ночью. В тяжелых случаях вследствие длительного бронхоспазма развивается картина «немного» легкого, возникают ателектатические и эмфизематозные участки легкого, нарастает дыхательная недостаточность

- Бытовая микогенная БА возникает в условиях образования колоний плесневых грибов в жилищах и системе вентиляции.
- При этом воздух помещений загрязняется спорами плесневых грибов, составляющих часть неседиментирующей пыли. Опасность сенсibilизации спорами плесневых грибов возникает при степенях загрязнения воздуха, превышающих 500 КОЕ грибов, то есть спор, в 1 м³ воздуха.
- Именно этот уровень — 500 КОЕ в 1 м³ воздуха — рекомендован ВОЗ для жилых помещений.
- Опасность развития микогенной аллергии формируется в условиях permanently существующих колоний плесени в квартире, что всегда представляют угрозу создания опасных для здоровья уровней контаминации воздуха помещения, они служат источником грибкового загрязнения воздуха. Другими источниками загрязнения воздуха могут оказаться залитый водой подвал, стройплощадка, соседнее здание в состоянии ремонта или расположенный в непосредственной близости от жилья мусоросборник (городская помойка).

Лечение микогенной аллергии

- Проводится общепринятыми методами.
- Предпочтительно назначение стероидов в ингаляционной форме, дозирование проводится по общепринятым методам лечения бронхиальной астмы.
- Решающее значение в лечении микогенной аллергии имеет выявление источника сенсибилизации и его устранение. Это помогает не только продлить ремиссию, но во многих случаях может способствовать практическому излечению от болезни.
- Устранение внешнего источника сенсибилизации, например, ремонт дома или переселение в другое жилище, быстро приводит к элиминации аллергена из организма.
- При повышенной пролиферации грибов рода *Candida* в толстой кишке следует провести лечение дисбиоза, с применением, кроме пробиотиков, противогрибковых препаратов «просветного» действия, в частности нистатина или натамицина. Препарат выбора лечения кандидоза внутренних органов, в том числе бронхов или легких — флуконазол.
- **Мицелиальные, в том числе плесневые, грибы к флуконазолу не чувствительны.** Реальный выбор препарата для лечения висцеральных микозов, вызванных мицелиальными грибами, невелик — это амфотерицин-В, итраконазол, вориконазол, каспофунгин, позаконазол.
- Все виды противомикробной терапии при микогенной аллергии применяют только после купирования бронхоспастического синдрома на фоне продолжения стероидной терапии. Несоблюдение этого правила может повлечь за собой утяжеление синдрома бронхиальной обструкции, особенно при АБЛА, по причине массового поступления антигенов грибов, освободившегося в результате лизиса клеток антимикотиками, в ткани больного.

Механизмы действия основных групп антимикотиков



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

Механизмы действия основных групп антимикотиков

Клеточные стенки настоящих грибов состоят из хитина и β -1,3-гликана. Они не синтезируются в организме человека, поэтому субстанции, блокирующие синтез этих полисахаридов, могут быть нетоксичны для человека.

К веществам, действующим подобным образом, относятся полиоксины, 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.

На разрушении эргостерола основан механизм действия полиенов, на блокировании его синтеза – азолов, аллиламинов и морфолинов.

Механизмы действия основных групп антимикотиков

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 пролиферация 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 незначительно. 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. Избирательность действия флуцитозина на клетки грибов объясняется тем, что клетки млекопитающих не способны превращать флуцитозин во фторурацил, поэтому флуцитозин низкотоксичен для человека.

Полиеновые антимикотики

- Нистатин – первый известный медицине специфический антимикотик. Он был открыт Брауном и Хейзенем в 1949 г. в образцах почвы, содержащих актиномицеты *Streptomyces noursei*. С 1951 г. препарат используется в медицинской практике под своим названием, происходящим от аббревиатуры N-Y-State. Нистатин достаточно токсичен, поэтому не применяется системно. Он используется в составе мазей и кремов, а также принимается перорально, однако при этом практически не всасывается в ЖКТ.
- **Спектр его применения** достаточно узок и ограничивается грибами рода *Candida*.
Показания: кандидозный вульвовагинит, кандидозы полости рта, пищевода, кишечника, кожи.
- **Побочные эффекты:** диспептические расстройства, синдром Стивенса-Джонсона (в единичных случаях)
- Спектр активности: *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*. Эффективен против большинства видов рода *Candida*.
- **Показания к применению:** тяжёлые формы системных микозов: кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, споротрихоз, мукормикоз. Протозойные инфекции: висцеральный и слизистокожный лейшманиоз.
- **Побочные реакции:** аллергические реакции, диспептические расстройства, лихорадка, озноб, гипотония, нейротоксические эффекты (парезы, тремор, судороги), нефротоксичность, электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомagneмия), гематотоксичность (анемия), местнораздражающее действие (флебиты).

- **ЛИПИД-АССОЦИИРОВАННЫЙ АМФОТЕРИЦИН В** Торговые названия: «Амбизом», «Абелсет», «Амфотек», «Амфоцил». Липид-ассоциированные формы амфотерицина В (коллоидные, липосомальные и др.) были разработаны для уменьшения токсичности данного препарата.
- Молекулы амфотерицина, встроенные в мембраны липосом, интактны по отношению к тканям человека и высвобождаются только при контакте с грибной клеткой.
- **Спектр активности** и показания: те же, что и у стандартного амфотерицина В.
- **Побочные реакции:** препарат практически не проникает в паренхиму почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек); реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию; не требует введения тест-дозы.

Аллиламины - производные нафталина

- **ТЕРБИНАФИН** Популярный противогрибковый препарат для лечения дерматомикозов и онихомикозов, для которых в настоящее время считается препаратом выбора
- Спектр активности: дерматомицеты, *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*. Препарат подавляет развитие бактерий *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionobacterium acnes*, однако в клинике это свойство в настоящее время не используется. Показания к применению: дерматомикозы стоп, кистей, паховых областей, волосистой части головы; онихомикозы; разноцветный лишай. Побочные реакции: диспептические расстройства, изменения вкуса, головные боли, кожные реакции: раздражение, жжение, зуд.

Полиеновые антимикотики – гликозилированные циклические производные полиненасыщенных жирных кислот. Эти вещества формируют комплексы с молекулой эргостерола, и, тем самым, нарушают текучесть плазматической мембраны грибов, что приводит к увеличению ее проницаемости, утечке содержимого плазмы и, как следствие, к гибели клетки. Полиены – единственные антимикотические препараты, которые формально причисляют к антибиотикам.

Амфотерицин В

Леворин

Нистатин

АЗОЛЫ: Имидазолы являются ингибиторами фермента C14-деметилазы, обеспечивающего первый этап превращения ланостерола в

фекостерол

Кетоконазол

Бифоназол

Миконазол

клотримазол

Аллиламины являются производными нафталина. Это – синтетические ингибиторы фермента скваленэпоксидазы, который совместно со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол.

Данная группа включает два препарата – тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин для местного применения. Несмотря на довольно широкий спектр активности, аллиламины не используются для лечения системных микозов, используются главным образом при дерматомикозах и онихомикозах.

Тербинафин

АЗОЛЫ: Триазолы – антимикотики нового поколения. Они значительно менее токсичны, чем имидазолы, и поэтому могут применяться системно. Применяют в качестве препаратов выбора при системных и подкожных микозах, тяжелых оппортунистических инфекциях, кандидозах и малассезиозах тяжелого течения.

Флуконазол

итраконазол

Классификация противогрибковых препаратов

ГРУППЫ	ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ	МИШЕНЬ
Аллиламины	Ламизил, Нафтифин, Тербинафин	Скваленэпоксидаза
Азолы	Имидазолы: Бифоназол, Изоконазол, Кетоконазол, Клотримазол, Миконазол, Оксиконазол, Эконазол Триазолы: Итраконазол, Флуконазол	C ₁₄ -деметилаза
Гризеофульвины	Гризеофульвин	Тубулин
Морфолины	Аморолфин	D ₁₄ -редуктаза, D ₇ D ₈ -изомераза
Полиены	Амфотерицин В, Леворин, Нистатин, Натамицин	Эргостерол
Полиоксины	Никкомицин Z	Хитин-синтаза
Пиримидины	Флуцитозин	Синтез пиримидинов
Эхинокандины	Каспофунгин	β-1,3-D-глюкан-синтаза

Факторы патогенности микроскопических грибов

- Токсические компоненты клеток (липиды, полисахариды)
- Ферменты грибов (сахаролитические, протеолитические, липолитические)
- Синтез ферментов инвазии
- Широкий спектр токсинов
- Пигменты грибов, обладающие дополнительным токсическим действием
- Сенсибилизирующая способность

Термины,используемые в МИКОЛОГИИ:

- Гифа – это микроскопическая плесневая нить
- Мицелий – это совокупность гиф
- Спорангии – специальные мешочки, в которых заключены эндоспоры в дистальных концах гиф
- Конидии – это экзоспоры в специальном спороносном органе
- Хламидоспора – это крупная отпочкованная клетка с дополнительной клеточной стенкой
- Бластоспора – это мелкие отпочкованные клетки, располагающиеся группами
- Псевдомицелий – это цепочка из дочерних клеток, соединенных друг с другом и с материнской клеткой узкими перешейками
- Филаментация – явление вытягивания клетки в форме нити
- Септа – перегородка в гифе, характерна для высших грибов