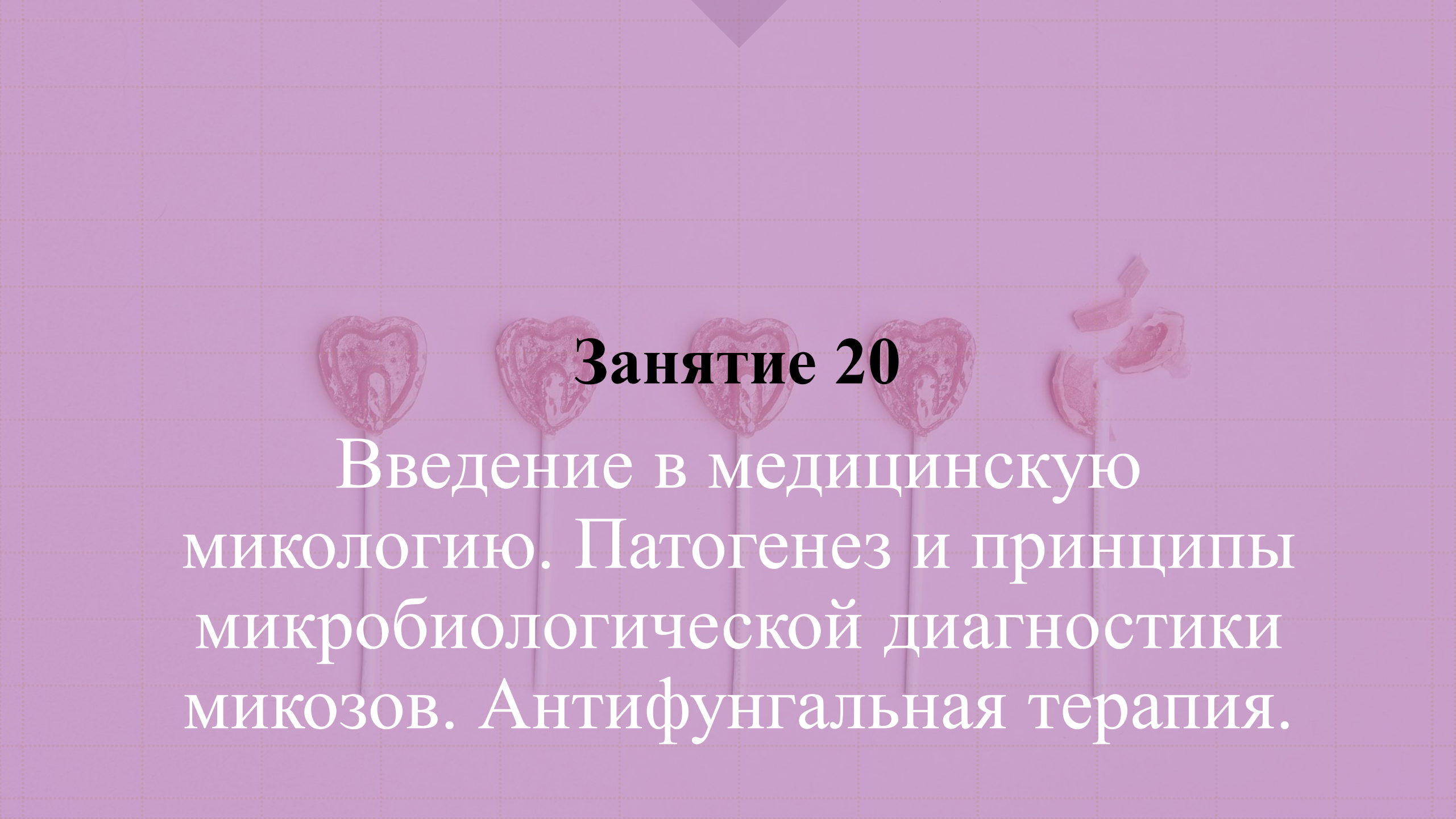




Занятие 20

Введение в медицинскую
микологию. Патогенез и принципы
микробиологической диагностики
микозов. Антифунгальная терапия.

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 или 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

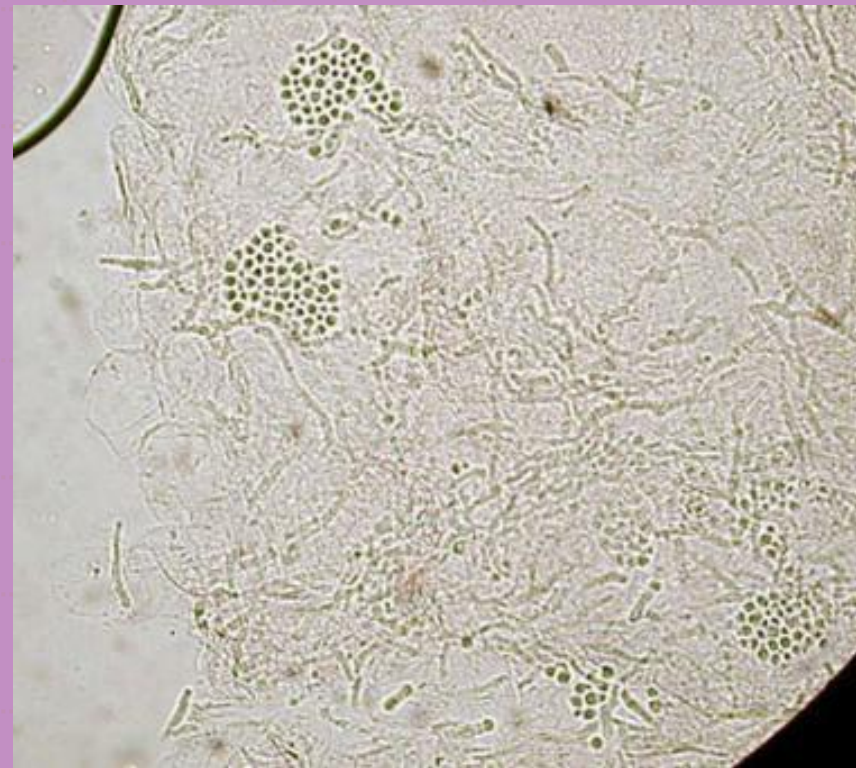
- Поверхностные микозы – кератомикозы, характеризуются поражением рогового слоя эпидермиса и поверхности волосяного стержня.

Кератомикозы малоконтагиозны и характеризуются хроническим течением.

К ним относятся отрубевидный лишай, черный лишай, черная и белая пьедра.

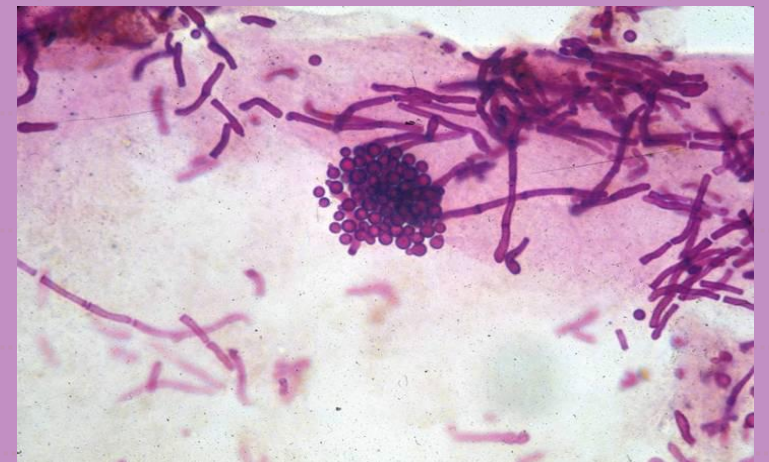
Возбудитель отрубевидного лишая

- Отрубевидный (пестрый, разноцветный) вызывают дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* (*Pityrosporum*) - *M.furfur*, *M.globosa*, *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.

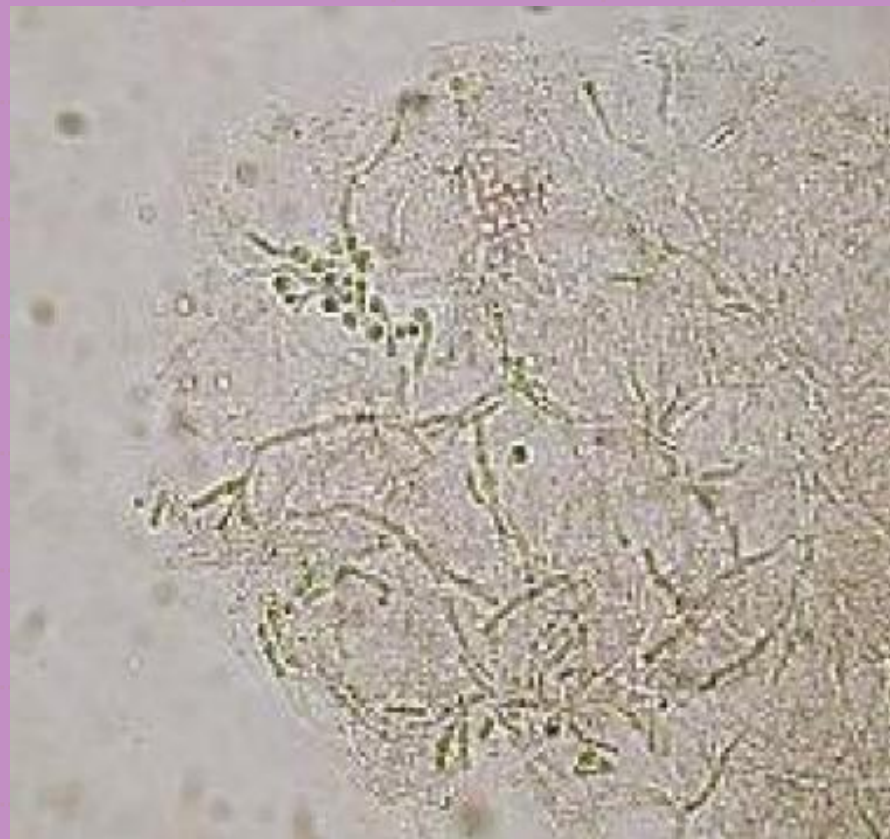
Эти грибы также вызывают **себорейные дерматиты** и **перхоть** на коже волосистой части головы.



Микробиологическая диагностика

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

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

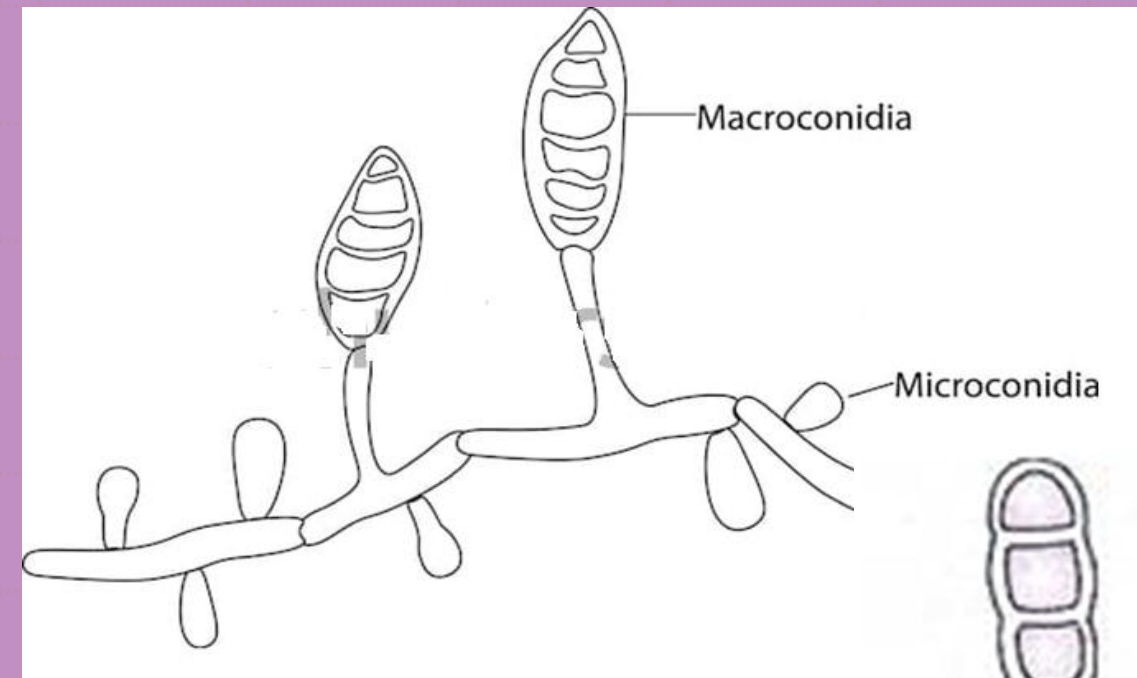
Кожные микозы или дерматомикозы или эпидермомикозы поражают эпидермис, волосы и ногти.

Заболевание вызывают грибы родов, представители которых сходны по морфологическим и биологическим свойствам (грибы рода *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*). Около 40 видов дерматофитов вызывают патологические процессы у человека.

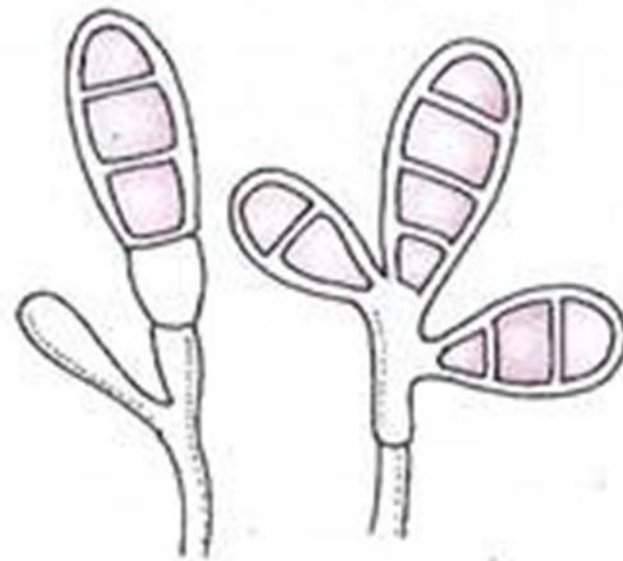
Морфология дерматофитов, наблюдаемая на кожных покровах, волосках и ногтях, резко отличается от их форм в культуре. Поэтому идентификацию дерматофитов проводят на основании культуральных свойств или изучением морфологических особенностей.

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

Морфология дерматофитов



Trichophyton



Epidermophyton



Microsporum

Морфология дерматофитов

Conidia	Microconidia (<i>Microsporum</i> and <i>Trichophyton</i> only)	
	Macroconidia	   <i>Epidermophyton</i> <i>Trichophyton</i> <i>Microsporum</i>
	Chlamydoconidia	
	Intercalary	
	Arthroconidia	
Hyphae	   <i>Spiral</i> <i>Pectinate</i> <i>Antler</i> (<i>T. mentagrophytes</i>) (<i>M. audouinii</i>) (<i>T. schoenleinii</i> and <i>T. concentricum</i>)	

Грибы рода *Trichophyton*

Грибы рода *Trichophyton* состоят из септированного мицелия, крупных, гладких, многоклеточных макроконидий и типичных микроконидий.

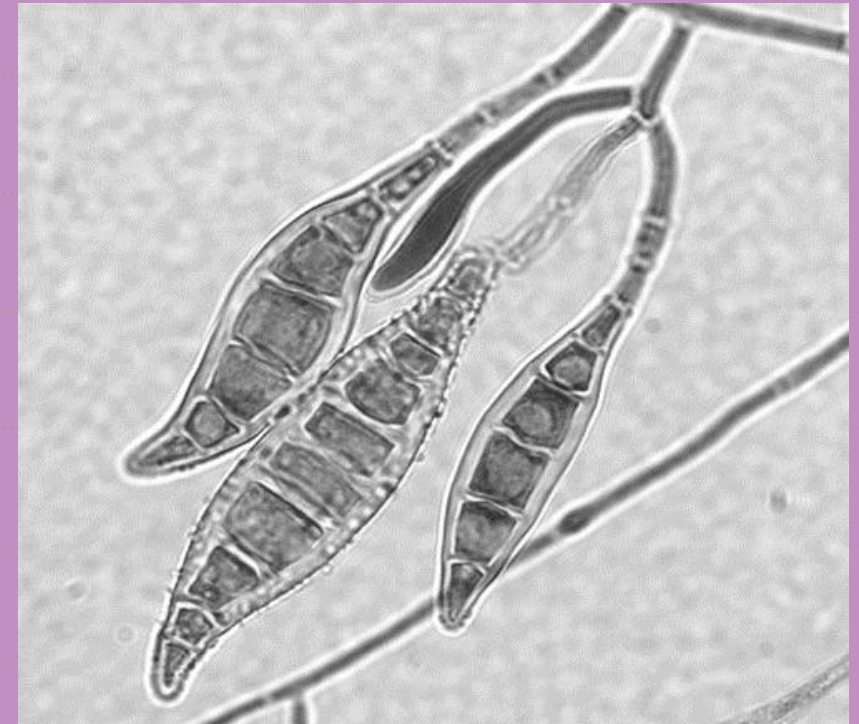
Растут на среде Сабуро при температуре 25⁰С в течение двух недель. *Trichophyton mentagrophytes* образует пушистые и зернистые колонии. На терминальной поверхности ветвистого мицелия расположены скопления округлых микроконидий в виде гроздьев винограда. В изолятах можно наблюдать закрученные и спиралевидные мицелии.

Trichophyton 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. tonsurans образует плоские колонии красновато – коричневого цвета с мучнистой бархатистой поверхностью. Макроконидии в основном удлиненной формы.

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

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



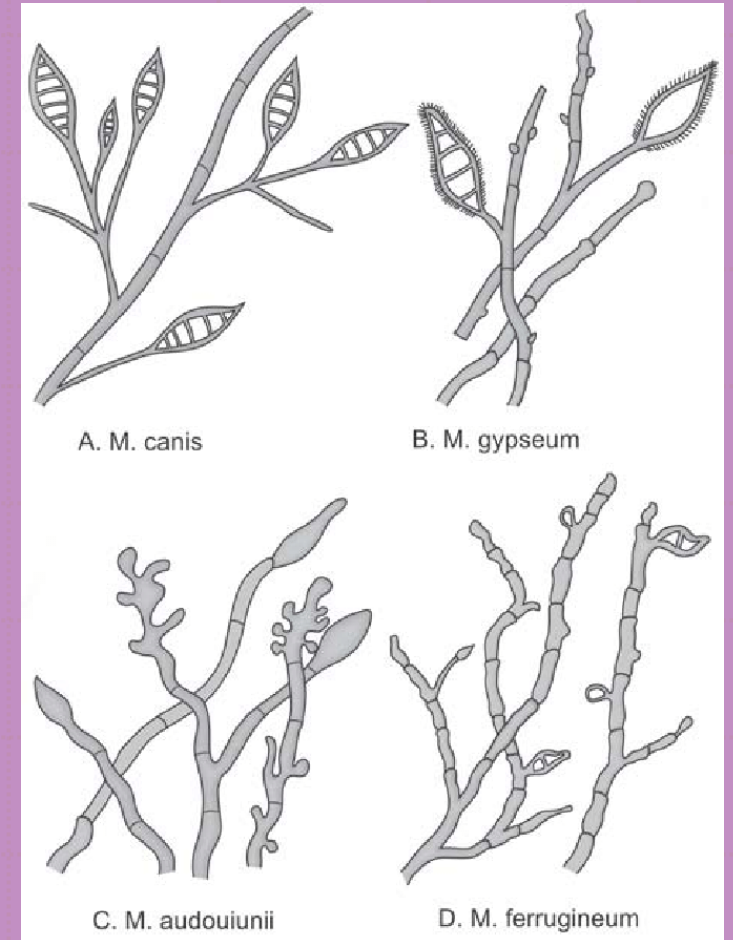
Грибы рода *Microsporum*

Грибы рода *Microsporum* состоят из септированного мицелия, толстостенных многоклеточных веретенообразных макроконидий с шипами.

Макроконидии *Microsporum canis* изогнутой формы состоящей из 8-15 клеток. Образуют в основном колонии желтого цвета с белой пушистой поверхностью.

Макроконидии *Microsporum gypseum* образуют 4-8 клеточные макроконидии; колонии поверхностные кожистые

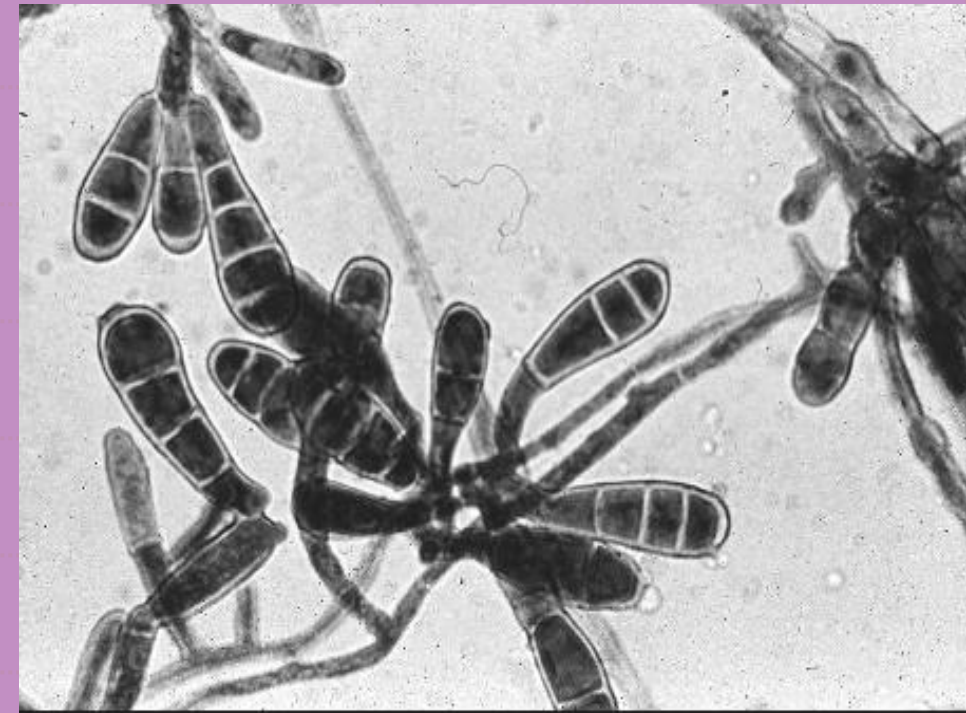
Грибы рода *Microsporum* поражают только волосы и ногти.



Грибы рода *Epidermophyton*

Грибы рода *Epidermophyton* 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.floccosum*.
- Грибы рода *Epidermophyton* 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 corporis*), лобковой области (*tinea cruris*).



Поражения ногтей (*tinea unguium*) - ОНИХОМИКОЗЫ

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



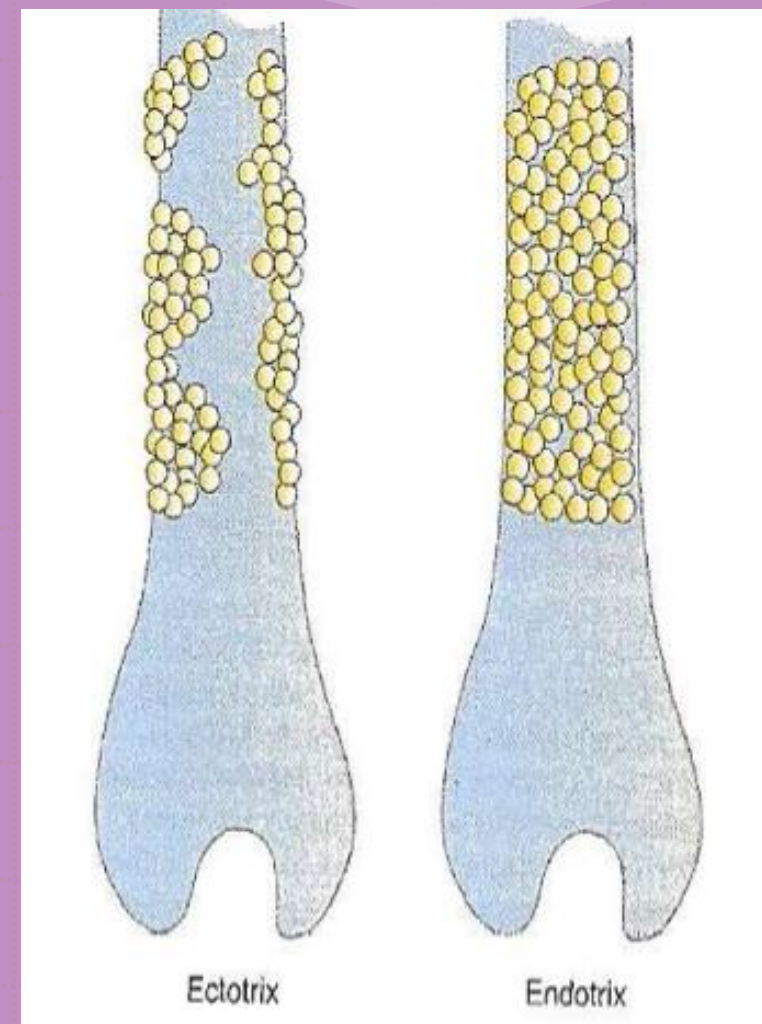
Поражения волос

- 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 *Trichophyton* и *Microsporum*.
- Артроконидии рода *Microsporum* расположены по поверхности волосяного стержня (эктотрикс), а артроконидии рода *Trichophyton* могут располагаться как снаружи (эктотрикс), так и внутри волоса (эндотрикс).

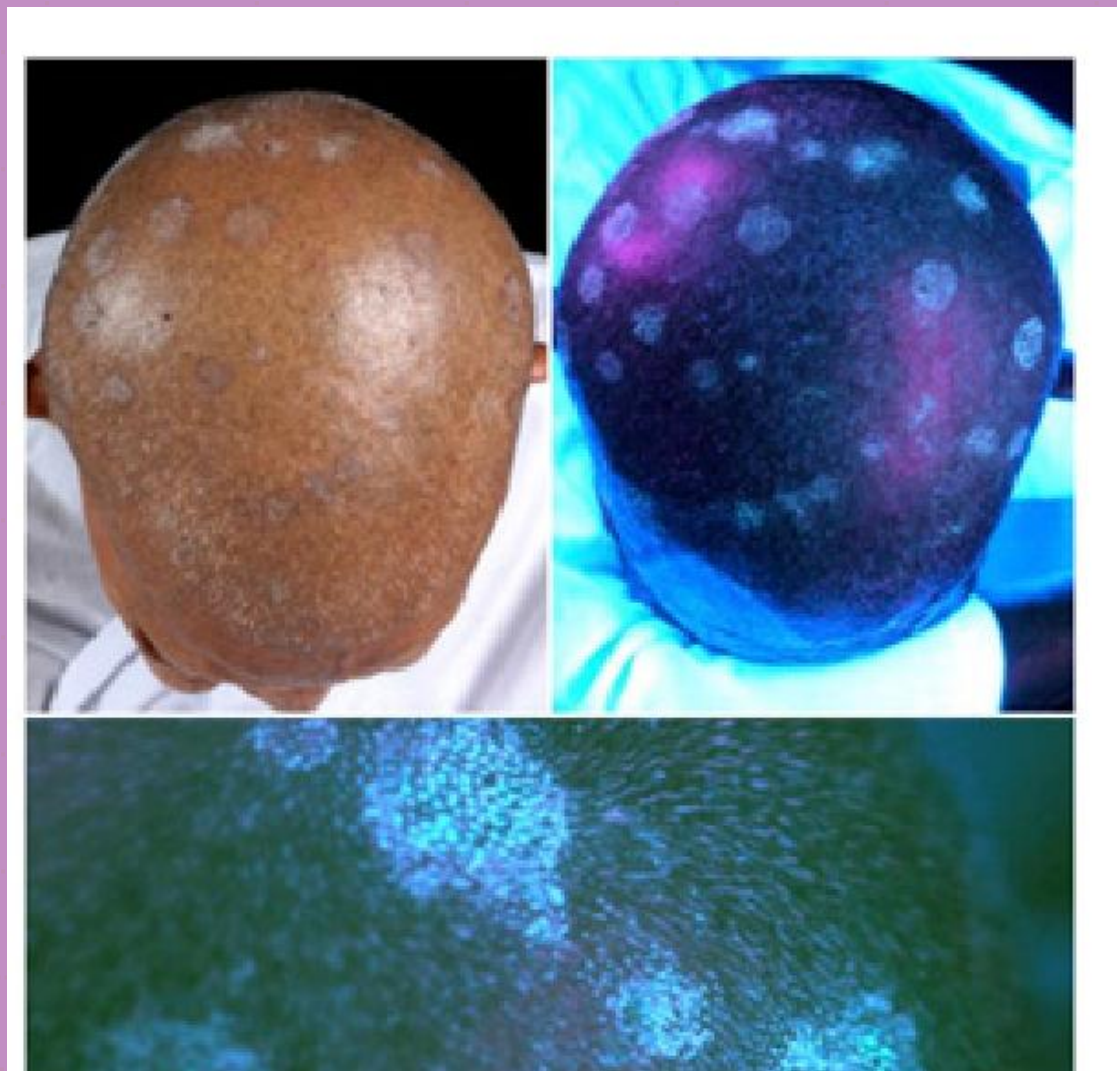


Характер поражения волос

- При заболеваниях, вызываемых грибами рода *Microsporum* 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 *Trichophyton* могут располагаться как снаружи - по типу **эктотрикс**, так и внутри волоса - по типу **эндотрикс**.
- У некоторых грибов рода *Trichophyton* (*T.violaceum* и *T.tonsurans*) споры располагаются только внутри волоса – по типу **эндотрикс**, при облучении ультрафиолетовыми лучами свечение не наблюдается.



В случае, когда споры грибов расположены по типу *ektotriks*, поврежденные волосы при освещении ультрафиолетовыми лучами отсвечивают зеленоватым цветом



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.schoenleinii*. Острое воспаление волосяных фолликулов 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 КОН 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).

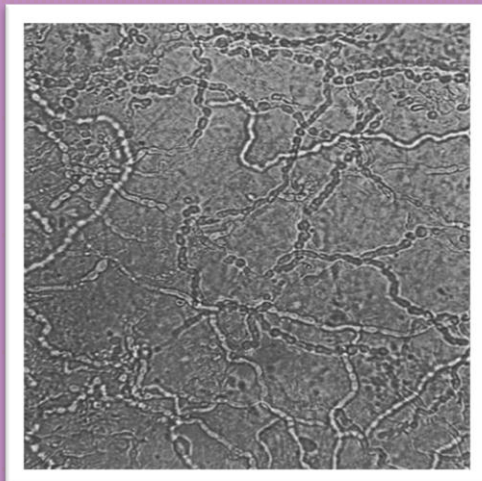
При микроскопии волос артроконидии грибов рода *Microsporum* располагаются снаружи волоса – по типу эктотрикс.

Споры грибов рода *Trichophyton* располагаются на поверхности (эктотрикс) и внутри (эндотрикс) волос.

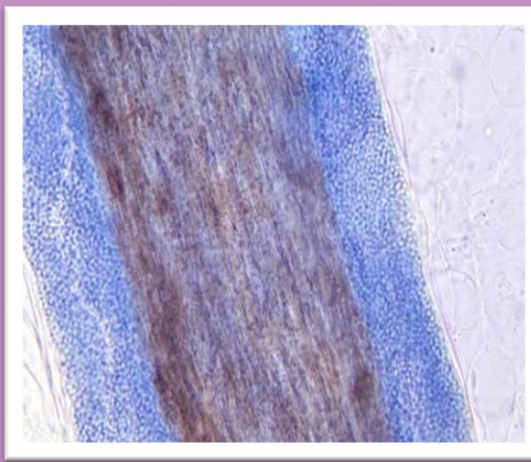
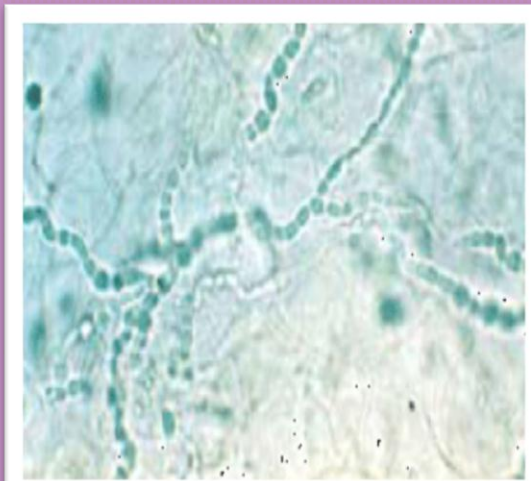
Споры грибов *T. tonsurans* и *T. violaceum* в пораженных волосах располагаются только по типу эндотрикс.



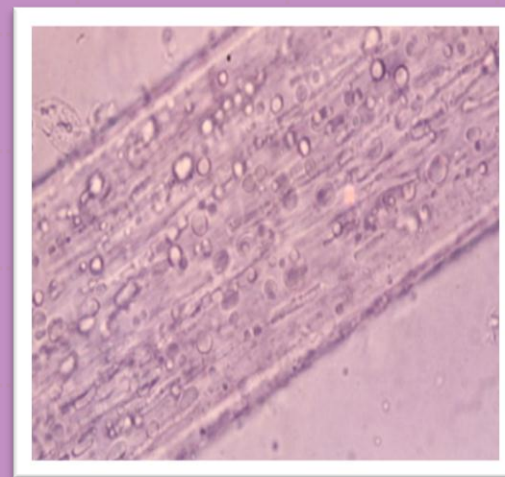
Дерматофиты в чешуйках кожи и пораженных волосах



Trichophyton violaceum
в чешуйках кожи и
пораженных волосах



Microsporum canis:
в чешуйках кожи и пораженных
волосах



Trichophyton schoenleinii:
мазок из чистой культуры,
из пораженного волоса

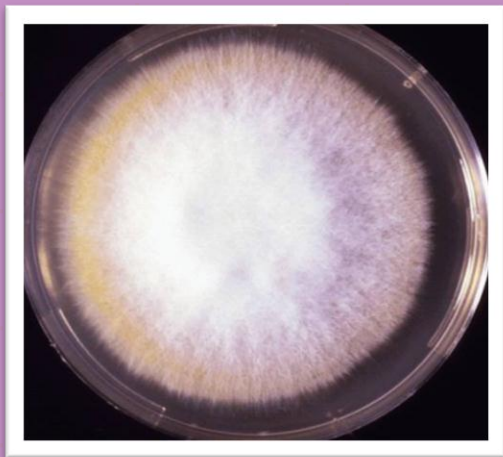
Микробиологическая диагностика дерматомикозов

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.

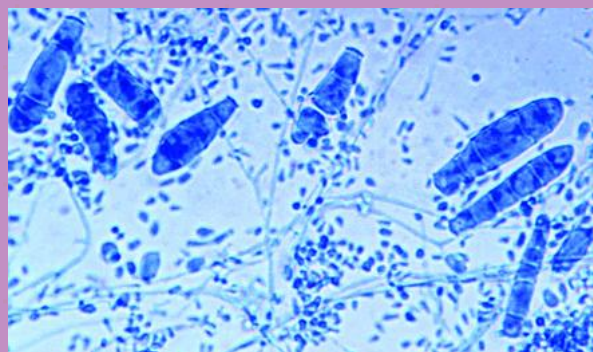
Кожно-аллергические пробы ставят с аллергенами из грибов, в основном трихофитином.

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

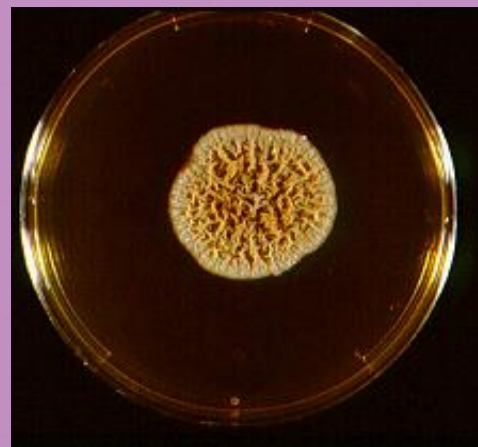
Дерматофиты (микроскопическая картина культуры и мазка из чистой культуры)



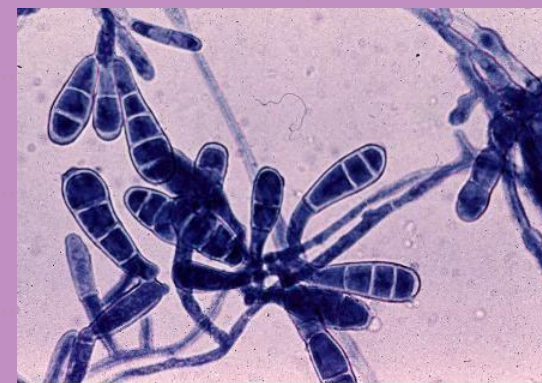
*Microsporum
canis*



*Trichophyton
mentagrophytes*



*Trichophyton
schoenleinii*



*Epidermophyton
floccosum*

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 мицетомма.

Подкожные микозы

```
graph TD; A[Подкожные микозы] --> B[Споротрихоз]; A --> C[Хромомикоз]; A --> D[Мицетома]; B --> E["Sporothrix schenckii"]; C --> F["Phialophora verrucosa, Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi, Exophiala jeanselmei и др."]; D --> G["Madurella mycetomatis, M. grisea, Pseudallescheria boydii, Phialophora cryanescens, Exophiala jeanselmei и др."];
```

Споротрихоз

Sporothrix schenckii

Хромомикоз

Phialophora verrucosa,
Fonsecaea compacta,
Fonsecaea pedrosoi,
Exophiala jeanselmei и др.

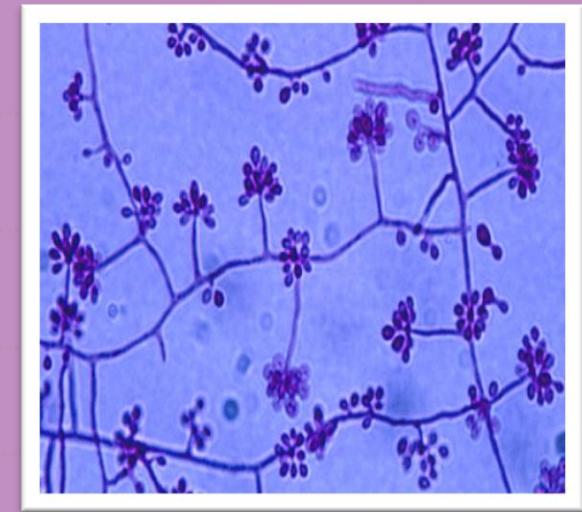
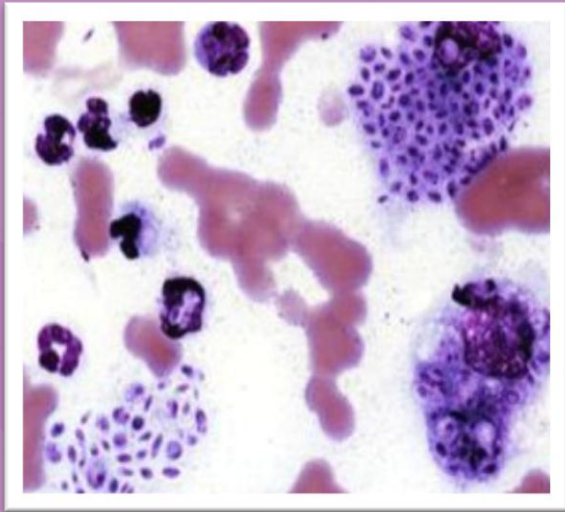
Мицетома

Madurella mycetomatis,
M. grisea,
Pseudallescheria boydii,
Phialophora cryanescens,
Exophiala jeanselmei
и др.

Возбудитель споротрихоза (*Sporothrix schenckii*)

- **Морфо-биологические свойства.** *S.schenckii* – 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 18-30°C 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.schenckii 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 22-25°C 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.

Возбудители хромомикоза

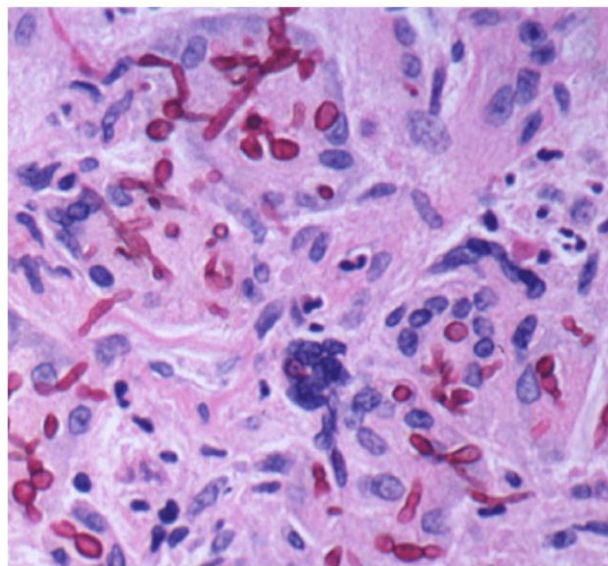
- Возбудители хромомикоза – *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carronii*, *Exophiala jeanselmei* и др. относятся к дематиевым грибам.
- Коричнево-черный оттенок гриба обусловлен наличием меланина в клеточной стенке.

Возбудители хромомикоза

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 КОН, 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 22-25°C 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.

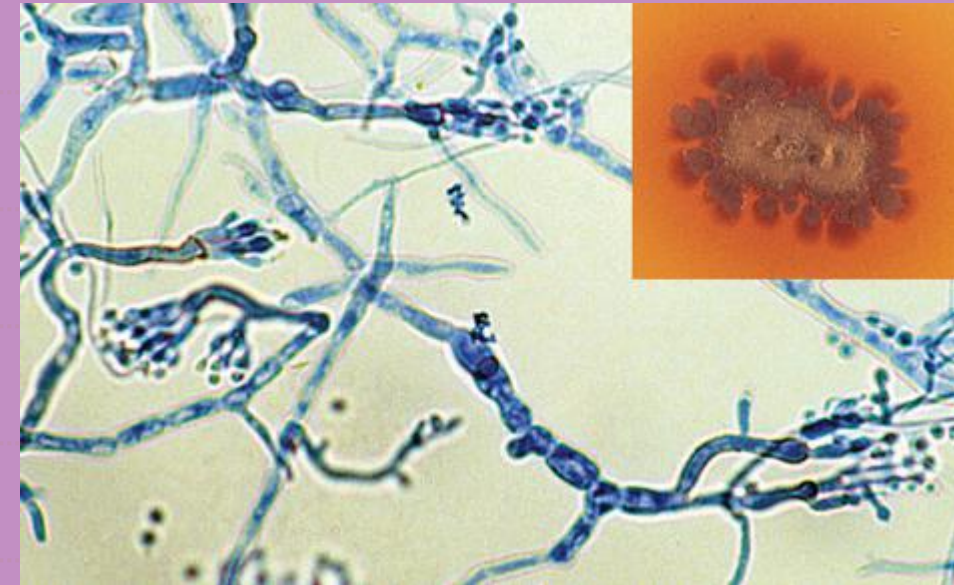
Возбудитель мицетомы

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 mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Pseudallescheria boydii*, *Phialophora cryanescens*, *Exophala jeanselmei*, *Acremonium falsiforme* и др.
- Грибы рода *Madurella* и *E.jeanselmei* являются плесневыми грибами. *P.boydii* гомоталлический гриб, образующий в культуре аскоспоры.

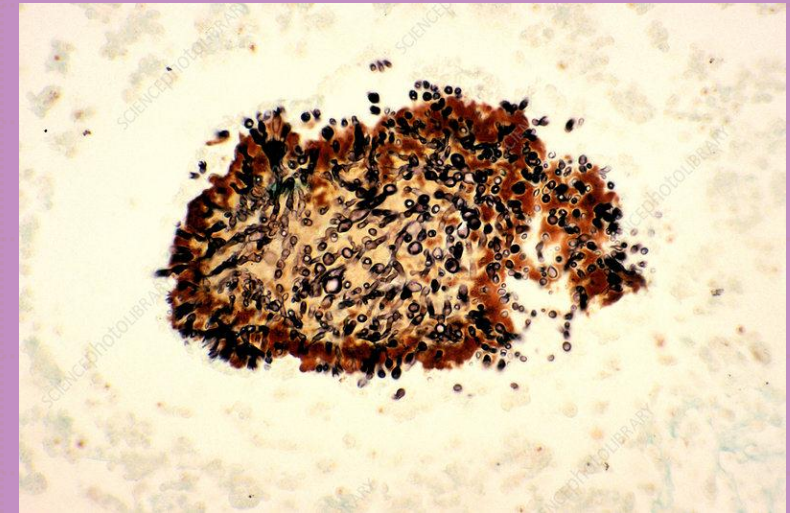


Грибы рода Madurella

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.boydii* и *A.falsiforme* белого цвета, гранулы *M.grisea* и *E.jeanselmei* черного цвета, а *M.mycetomatis* образует гранулы различных цветов от красного до черного.



Гранулы мицетомы

Madurella mycetomatis



Madurella grisea



Pseudallescheia boydii



Acremonium falciforme



Патогенез и клинические проявления мицетомы

Возбудители мицетомы, обитающие в почве и на поверхности растений, проникают в организм через микротравмы кожи рук и ног.

Мицетомы 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.

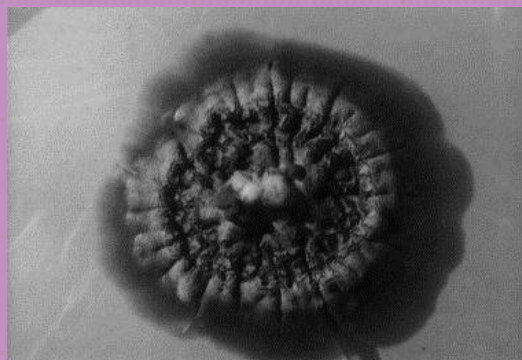
В нелеченных случаях заболевание может продолжаться годами и распространяться на более глубокие слои и периферию, пораженные конечности опухают и деформируются.



Микробиологическая диагностика

Определить
этиологический агент
можно, изучив
природу гранул
мицетомы,
обнаруженных в гное.

Выделить культуру
возбудителя можно,
используя
определенные
питательные среды.



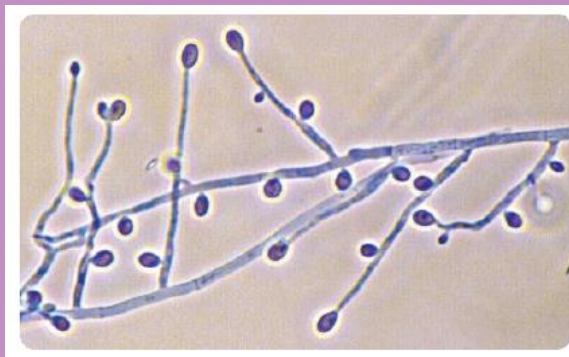
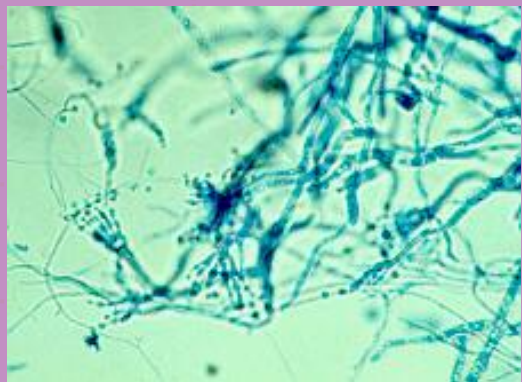
Madurella mycetomatis



Pseudallescheria boydii



Acremonium falsiforme



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.

Системные микозы

```
graph TD; A[Системные микозы] --> B[Гистоплазмоз]; A --> C[Бластомикоз]; A --> D[Кокцидиоидоз]; A --> E[Паракокцидиоидоз]; B --> B1["Histoplasma capsulatum<br/>H.dubosii"]; C --> C1["Blastomices dermatidis"]; D --> D1["Coccidioides immitis"]; E --> E1["Paracoccidioides brasiliensis"];
```

Гистоплазмоз

**Histoplasma
capsulatum
H.dubosii**

Бластомикоз

**Blastomices
dermatidis**

Кокцидиоидоз

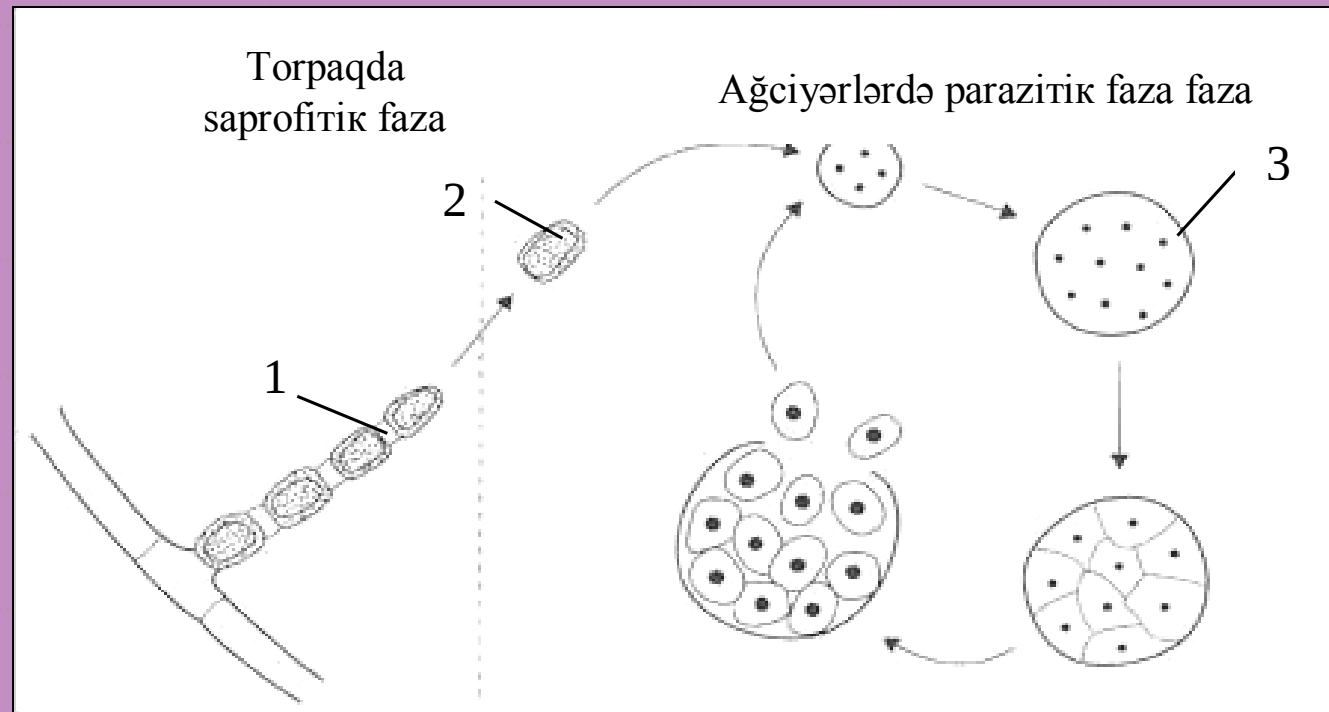
**Coccidioides
immitis**

Паракокцидиоидоз

**Paracoccidioides
brasiliensis**

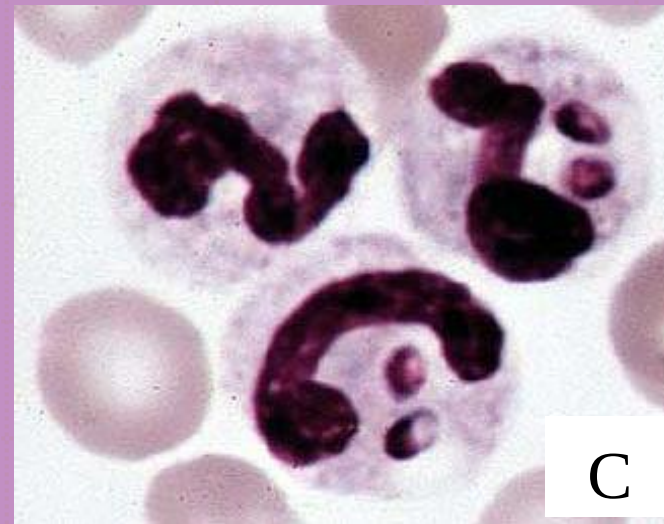
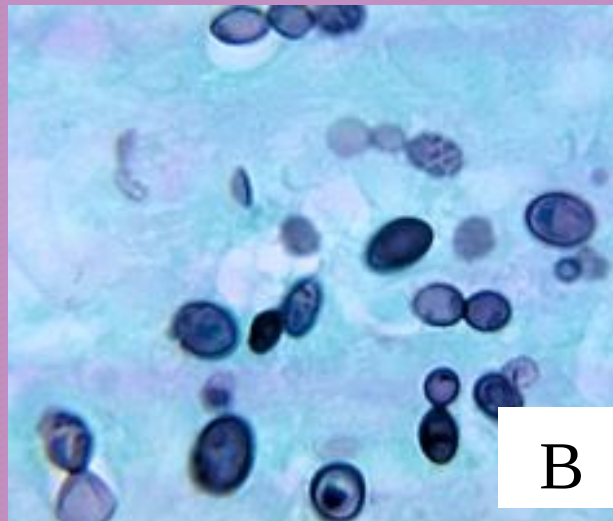
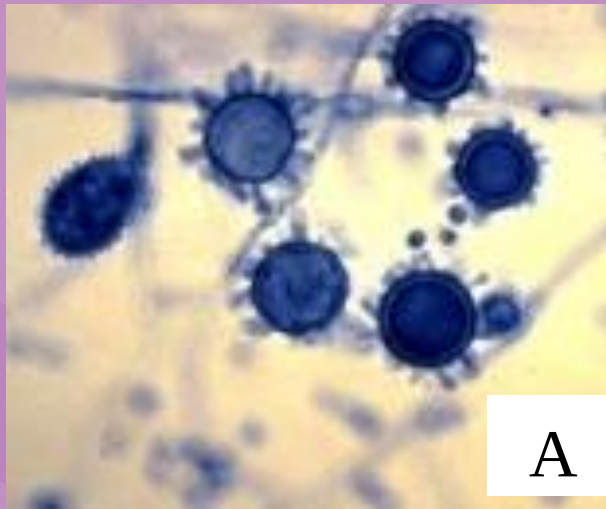
Возбудитель кокцидиоза

- Кокцидиоз , или кокцидиомикоз вызывают *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*.



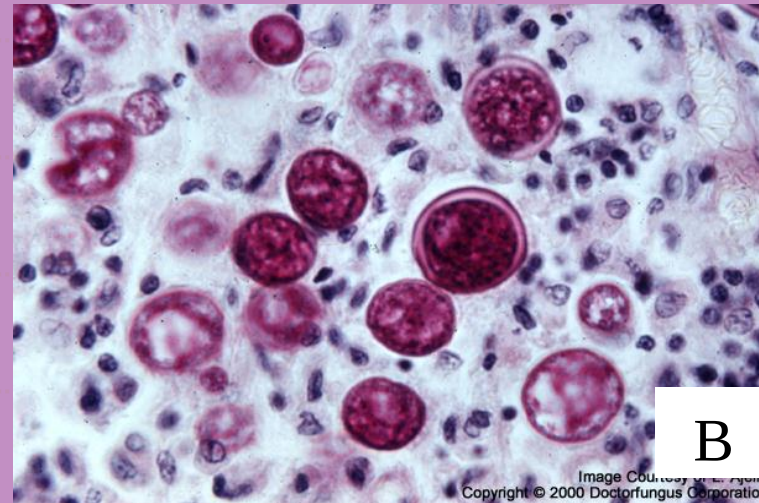
Возбудитель гистоплазмоза

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



Возбудитель бластомикоза

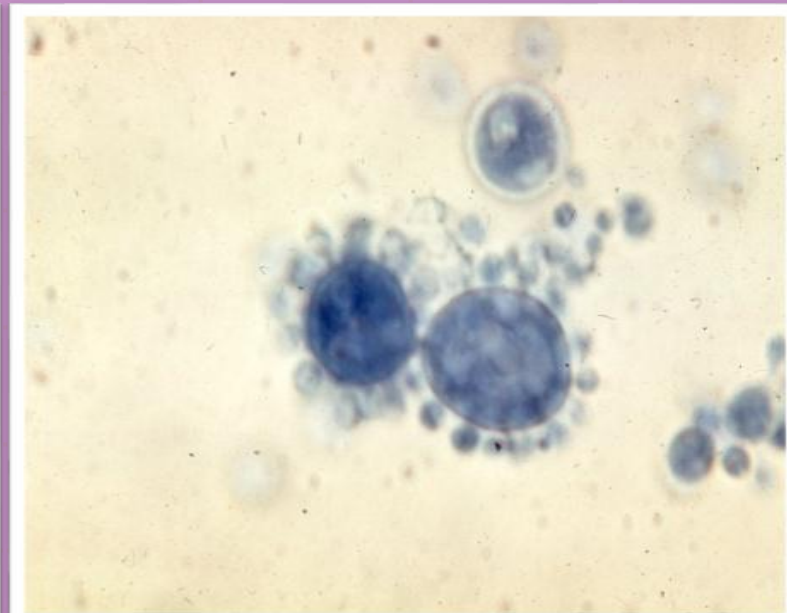
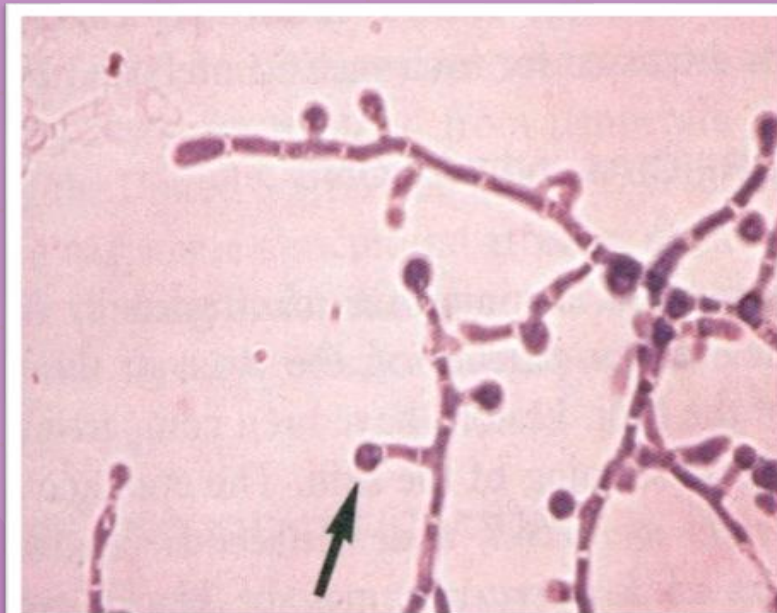
- Бластомикоз , или североамериканский бластомикоз - эндемичный системный микоз, который встречается в США и Канаде. Заболевание также регистрируется в Южной Америке Азии и Африке. Возбудитель - *Blastomyces dermatitidis*, диморфный гриб, обитает в почве.



Возбудитель паракокцидиоза

Паракокцидиоз, или южноамериканский бластомикоз является системным эндемическим микозом, которое встречается в основном в Южной и Центральной Америке.

Возбудитель – *Paracoccidioides brasiliensis* – 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.

Аллергическая 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
<i>C.albicans,</i> <i>C.tropicalis,</i> <i>C.krusei</i> <i>и др.</i>	<i>A.flavus,</i> <i>A.fumygatus,</i> <i>A.niger и др.</i>	<i>P.notatum,</i> <i>P.glaucum,</i> <i>и др.</i>	<i>Mucor,</i> <i>Rizopus,</i> <i>Absidia и др.</i>

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.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* (*Torulopsis glabrata*).

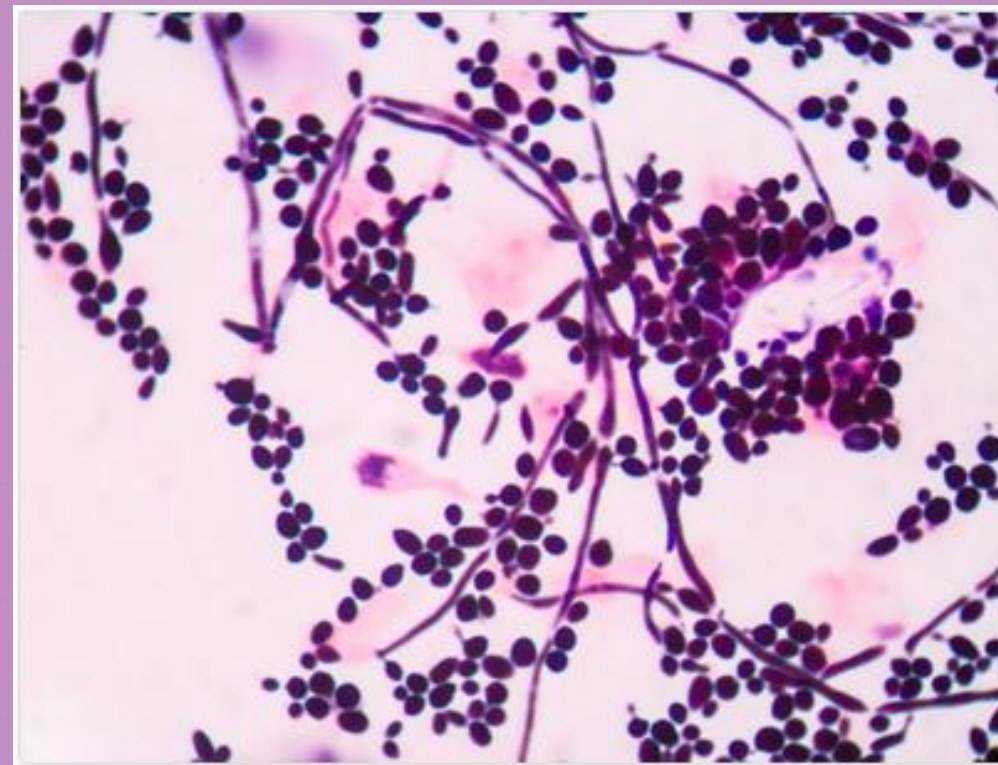
В этиологии кандидоза важную роль играют *C. albicans* и *C. tropicalis*.

Грибы рода *Candida*

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.



Грибы рода *Candida*

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 37°C.



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°C 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**.



Поверхностный кандидоз

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 *Candida* в ногти и околоногтевые ткани приводит к **онихомикозу**.



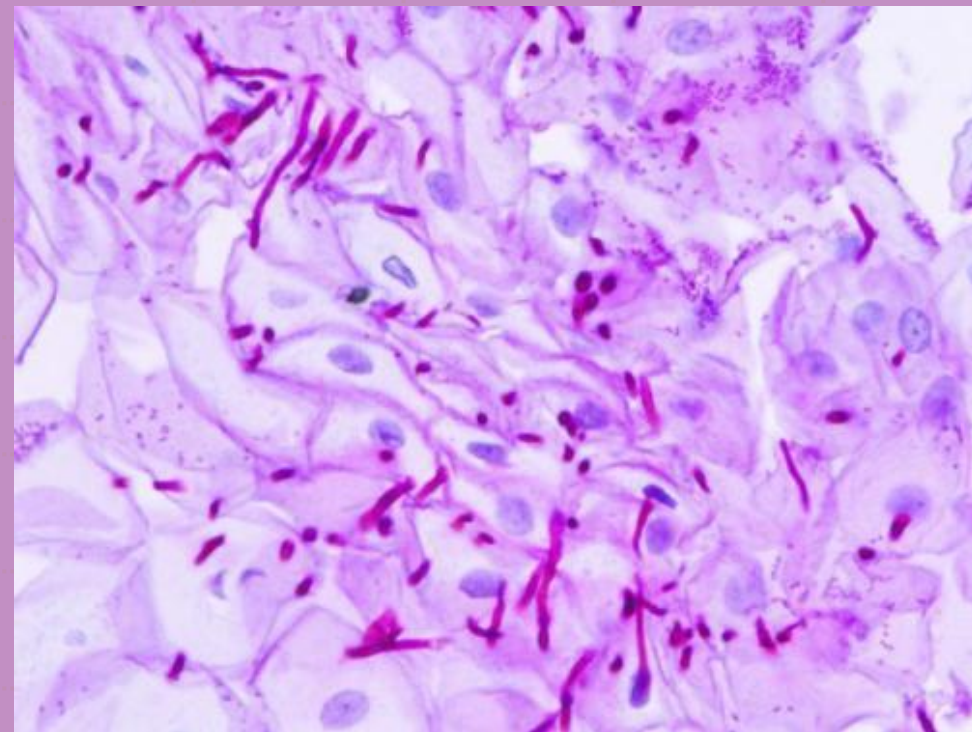
Системный кандидоз

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.



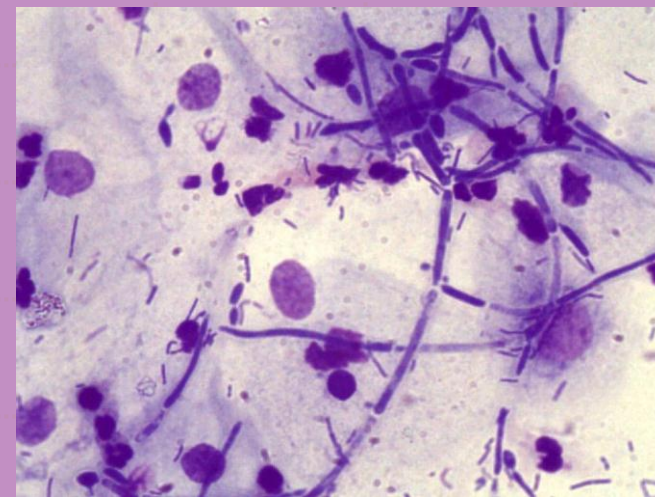
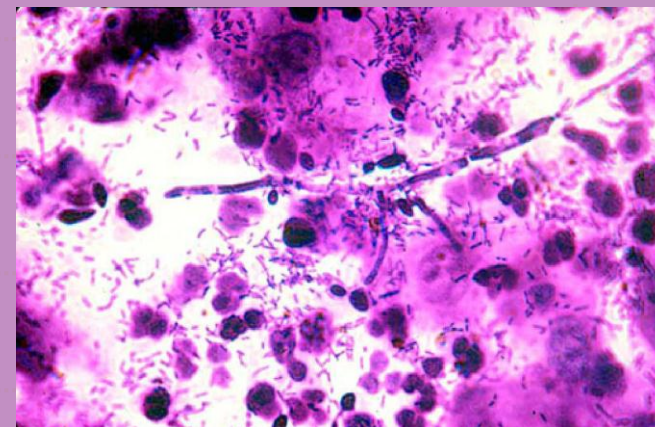
Микробиологическая диагностика

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.



Культуральный (микологический) метод – интерпретация

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 10^3 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.

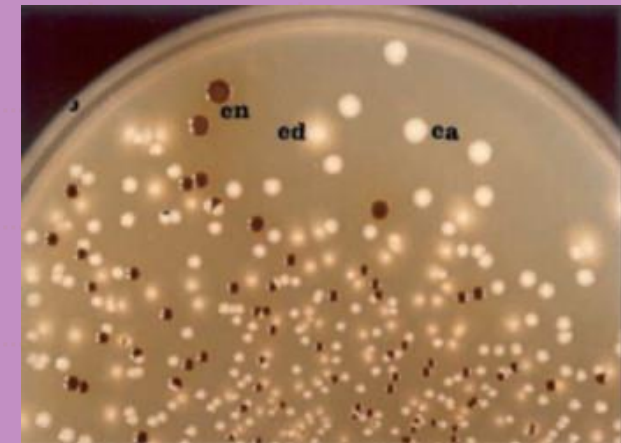
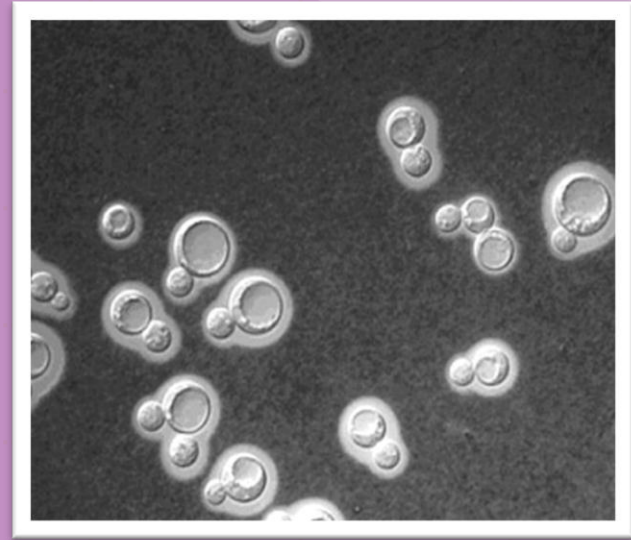
Всем пациентам группы риска, включая тех, кто получает длительную антибактериальную терапию, назначают **противогрибковые (антифунгальные) препараты** для предотвращения развития кандидоза.

Род *Cryptococcus*

Два 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 25°C, так и 37°C, сапрофитные криптококки не развиваются при температуре 37°C.



Род *Cryptococcus* (экология)

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.

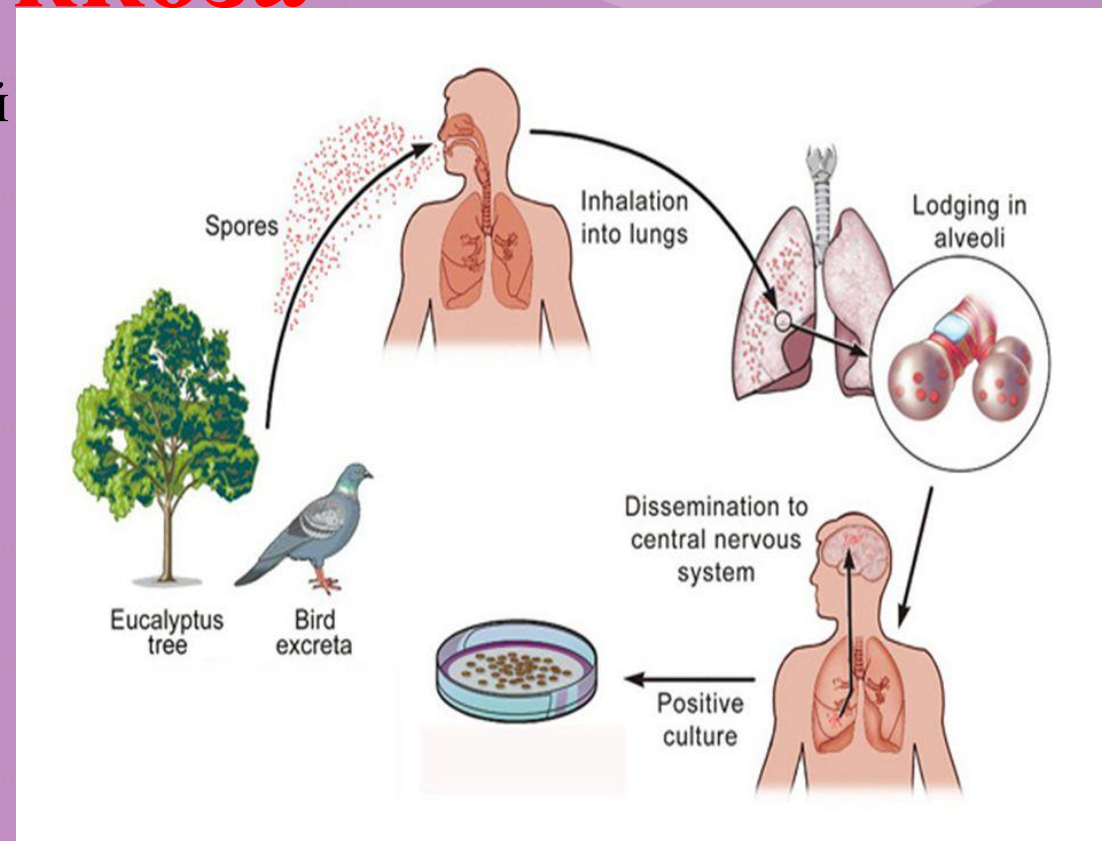
Патогенез и клинические проявления криптококкоза

Ингалированные грибы формируют первичный очаг воспаления в легких.

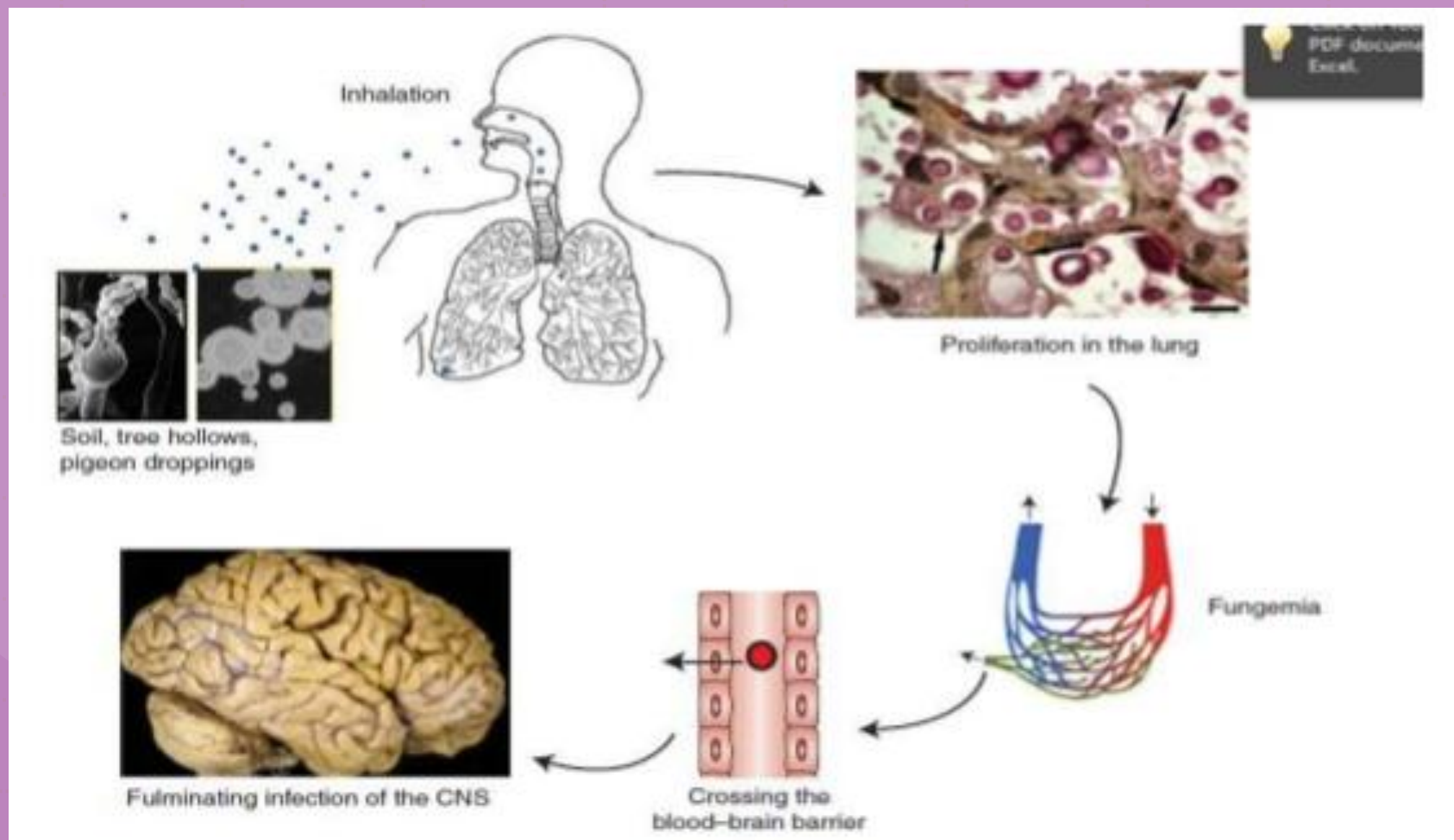
- Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно, либо гриппоподобными проявлениями. В большинстве случаев процесс заканчивается спонтанным излечением.

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.



Патогенез криптококкового менингоэнцефалита



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 37°C. Идентификация проводится с учетом роста при 37°C и продукцией уреазы. На дифференциально-диагностических средах, содержащих дифенол, синтезирующие меланин *C. neoformans* и *C. gatti* образуют кремово-коричневые колонии.
- **Серологический метод.** Основан на обнаружении капсульного антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости латекс-агглютинацией 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 криптококкоза

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.

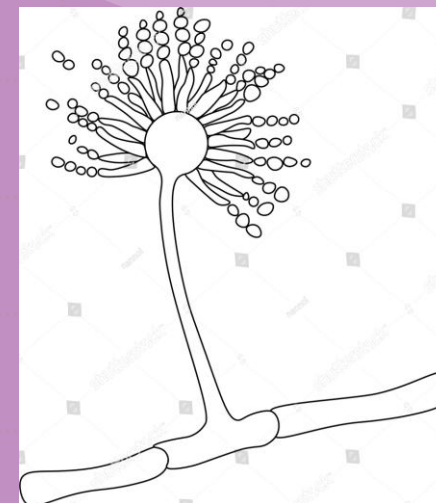
Заболевание может быть вызвано прочими видами грибов *Aspergillus* – *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*.

Род *Aspergillus*

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 24-37°C. Через 2-4 дня на плотных средах вырастают белые пушистые колонии, которые в последующем дополнительно окрашиваются.

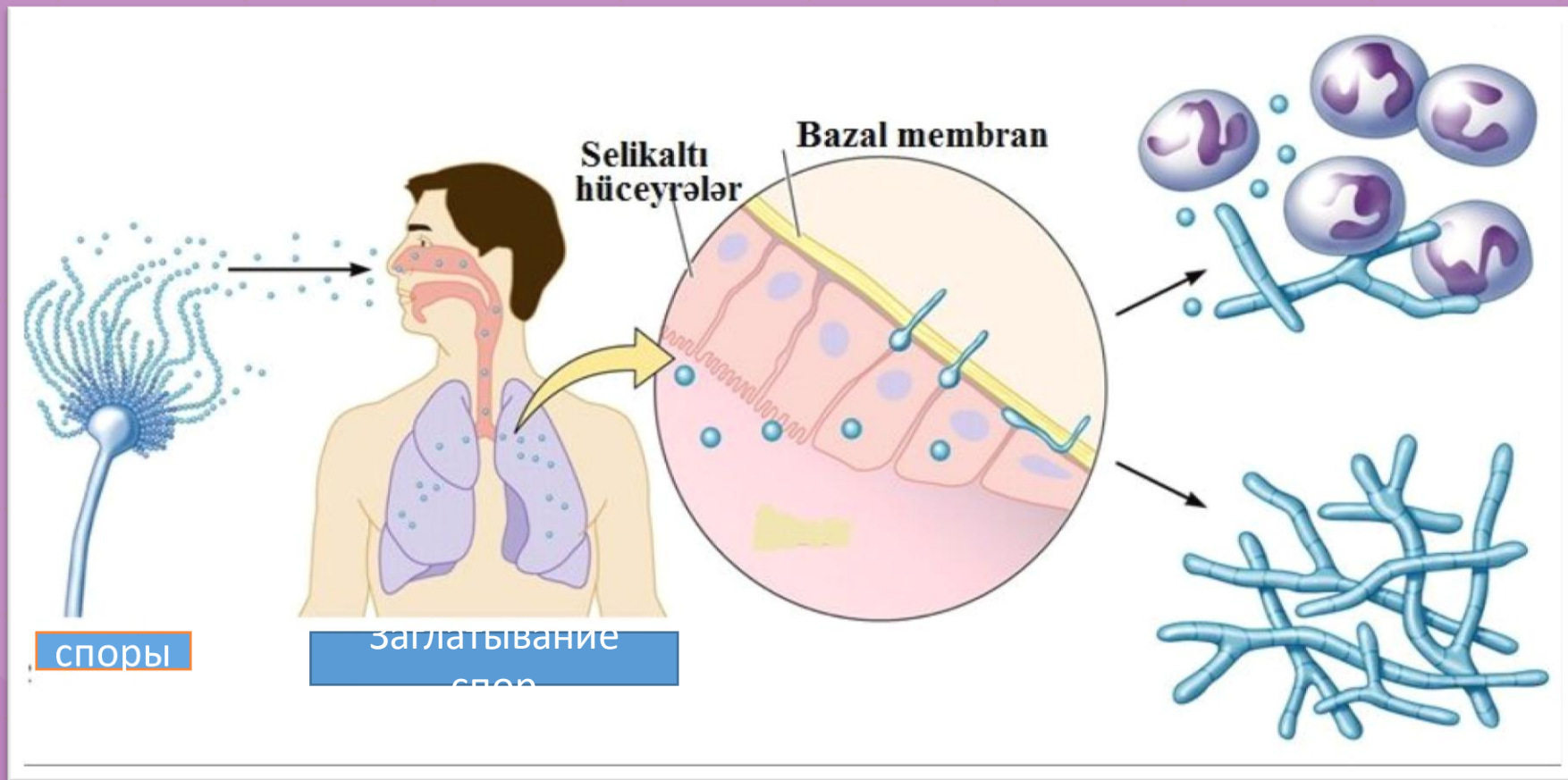


Патогенез и клинические проявления аспергиллеза

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.

Патогенез аспергиллеза



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.

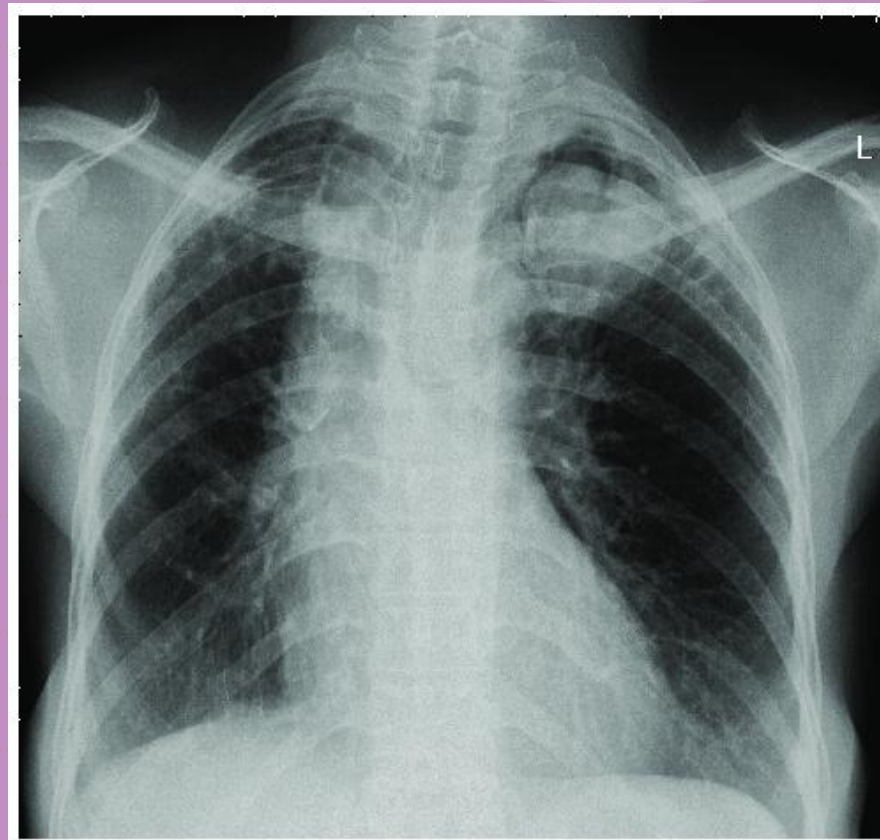
Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Иногда у людей с атопией гифы, образованные из спор, колонизируют бронхи, не проникая в легочную ткань. Для таких случаев характерно возникновение бронхиальной астмы, эозинофилии, образование транзиторных инфильтратов в легких.

В результате повторной ингаляции больших доз конидий у нормальных здоровых лиц развивается *экзогенный аллергический альвеолит*.

Наиболее распространенные клинические проявления аспергиллеза

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.

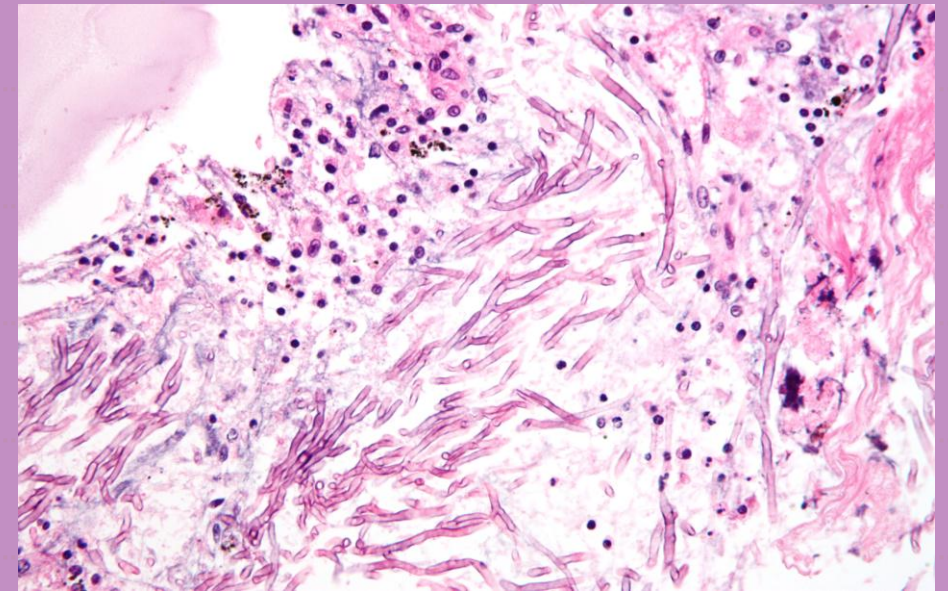


Наиболее распространенные клинические проявления аспергиллеза

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 КОН, 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 **галактоманнанных полисахаридов** клеточной стенки аспергиллов в сыворотке крови.

Возбудители мукоромикоза

Мукоромикоз (зигомикоз) представляет собой оппортунистическое заболевание, вызываемое грибами типа Zygomycota (Mucor, Rhizopus, 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 22-37°C 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 лейкоемией, 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 развиваться *инвазивный легочный зигомикоз*. Встречаются также желудочно-кишечные и кожные формы заболевания.



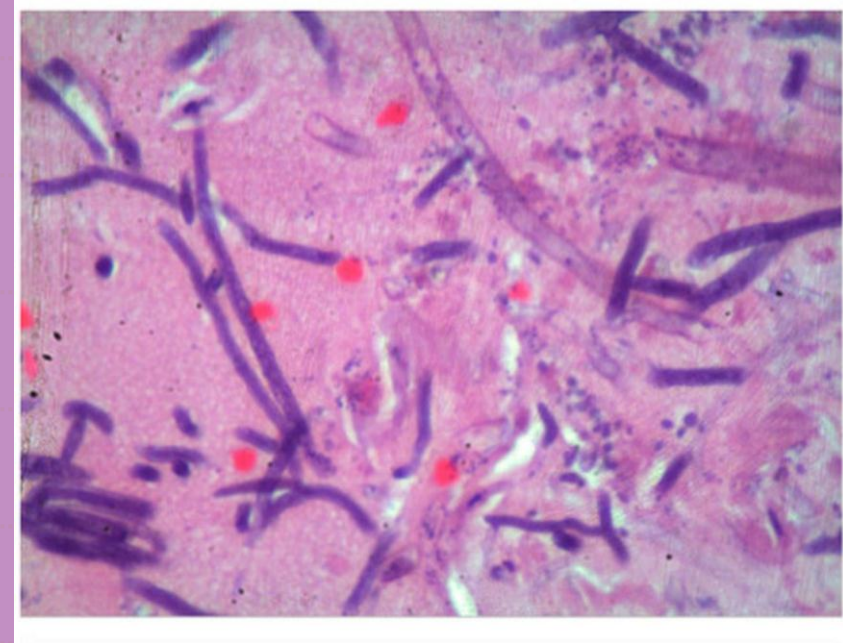
Микробиологическая диагностика

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

Pneumocystis jiroveci 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.

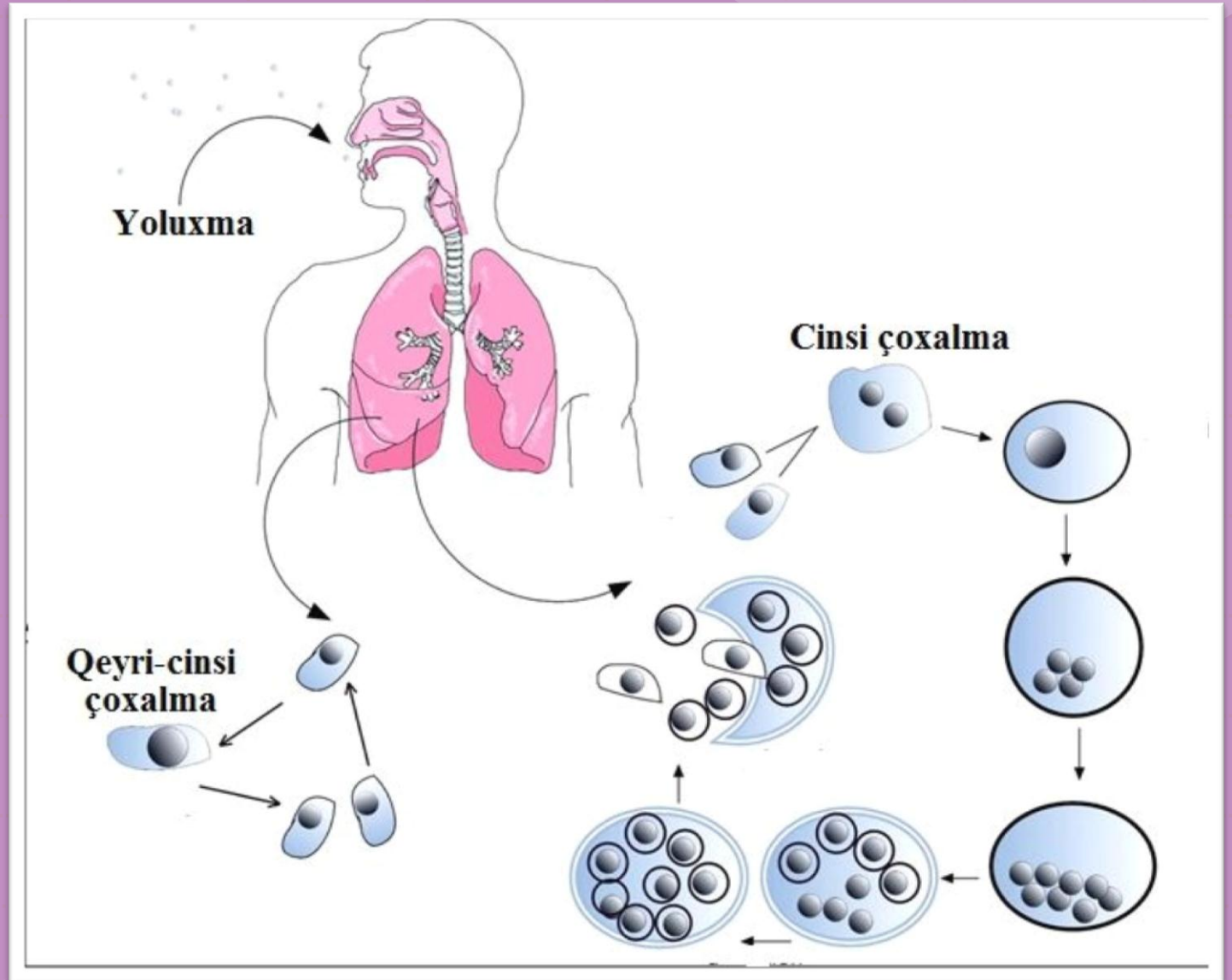
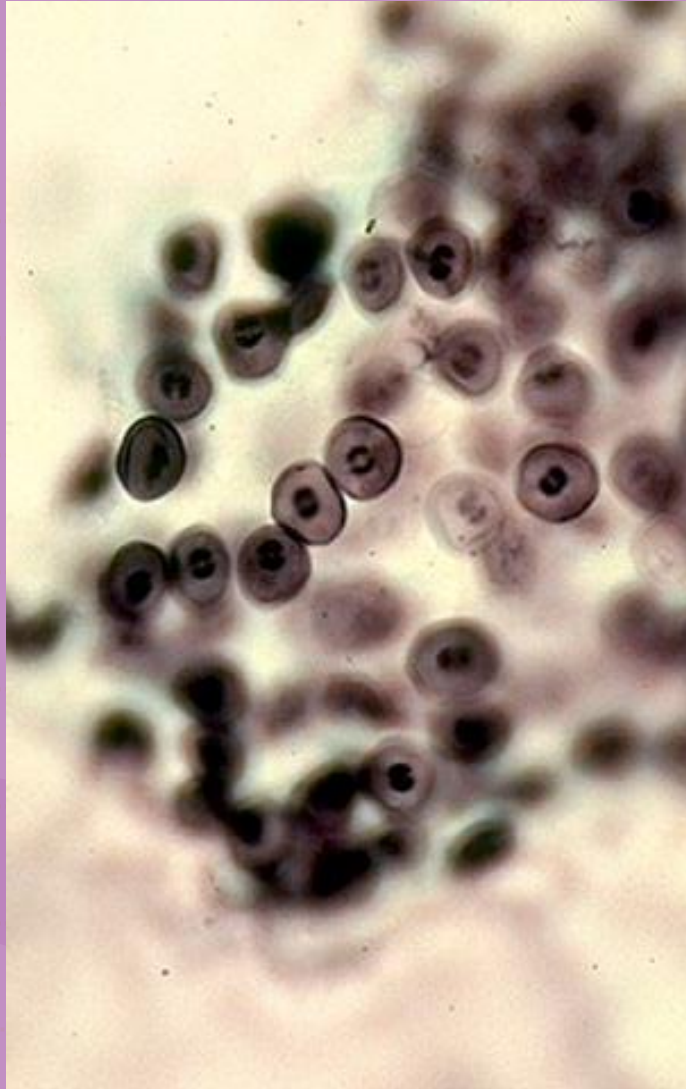
Pneumocystis jiroveci

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 бесполом путем. В процессе полового размножения гаплоидные трофозоиты, объединяясь, образуют цисты. Цисты имеют толстые стенки, сферическую или эллипсоидную 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.

Pneumocystis jiroveci



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.jirovesi – 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.jirovesi 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 толудиновым синим.

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

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

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

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

Лечение проводится триметопримом/сульфаметоксазолом (бисептолом) и пентамидином.

