

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Кафедра микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича

Грибы – возбудители микозов человека

лекция для студентов 2 курса,
обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация

д.м.н., доцент
Бочанова Елена Николаевна

Красноярск
2021

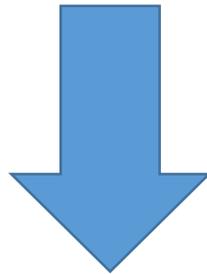
Грибы

- Более сложные, чем бактерии
- Менее сложные, чем животные



Царство грибов

- Существует 1,5 – 5 млн видов
- Описано около 600 000 видов
- Из них возбудителей микозов – менее 500



99% грибов НЕ вызывают заболевания у человека

=

Грибы *Penicillium*, как и другие 99,9% грибов,
НЕ растут при температуре тела человека

Микромицеты распространены повсеместно

- Во льдах Арктики и Антарктиды
- В тропиках, средних широтах, на крайнем Севере
- На суше и в водоемах
- На растениях, насекомых, рыбах и животных
- В космосе – на орбитальных станциях



Микромицеты: жизнь на Земле

- Разрушают мертвый органический материал
- Осуществляют круговорот азота и углевода в природе
- Поставляют питательный материал для растений

Микромицеты: болезни растений

- Массовые болезни растений: фитофтороз картофеля – Ирландия XIX век, гибель 1 млн человек от голода;
- Эрготизм – отравление алкалоидами спорыньи из зерен ржи – был распространен в Средние века;

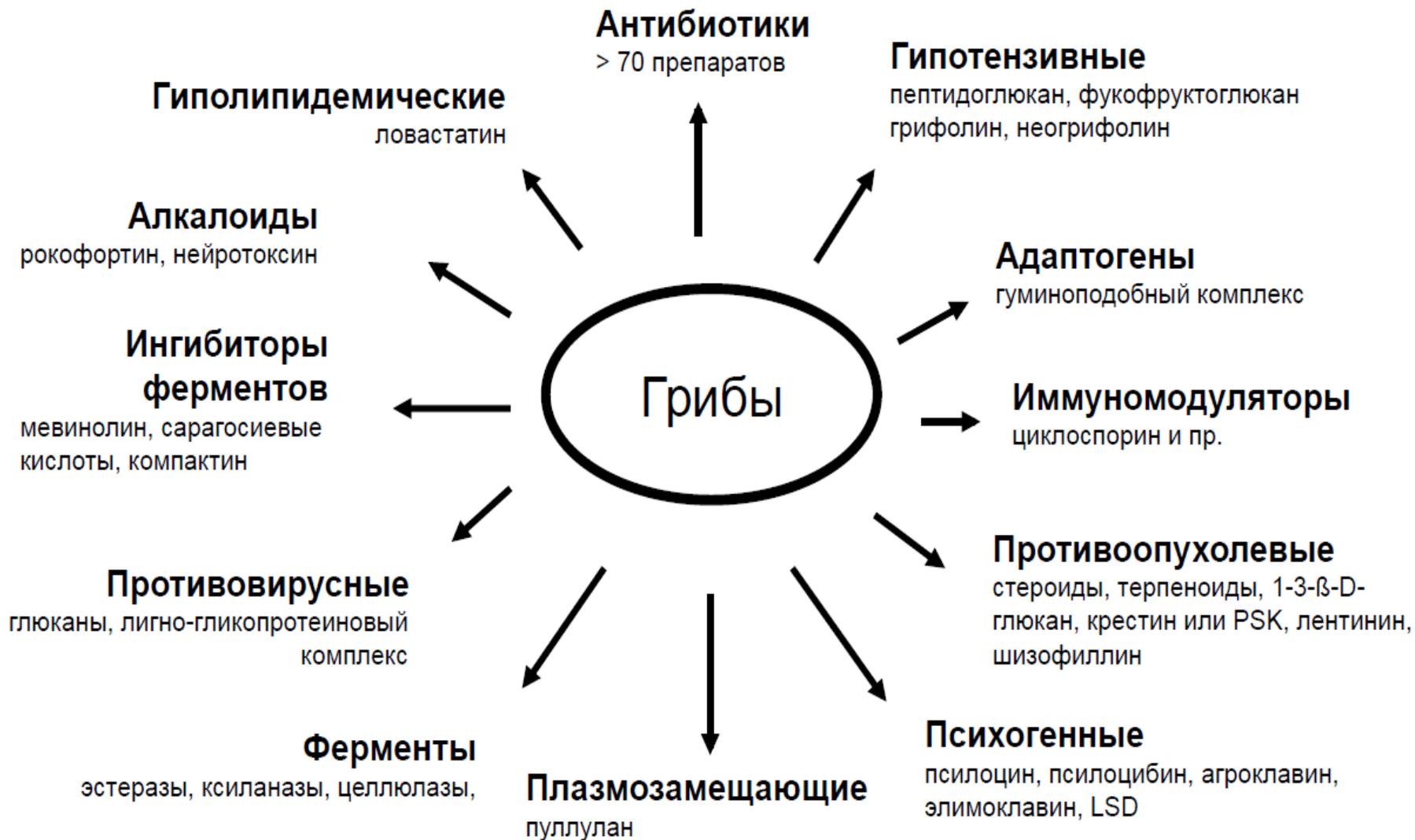


Микромицеты: причина гибели динозавров

- Метеорит - ↓ температуры - ↓ Т тела динозавров = микозы = летальный исход
- Теплокровные животные выжили



Микромицеты: медикаменты



Микромицеты: морфология

- Дрожжевые
- Мицелиальные
- Диморфные

Микромицеты: патогенез заболеваний человека

- Инфекция
- Аллергия (смерть новорожденных от удушья в помещениях с грибами на стенах)
- Токсическое воздействие
- Сапрофитирование

Факты о грибах...

- Должен быть сухой подвал дома, грибы могут распространяться по вентиляции
- Грибы выделяют токсины, варенья – соленья с плесенью нужно выбрасывать
- Дверь в ванную комнату – не закрывать, сушить и проветривать, протирать швы досуха
- Черные пятна на стенах – внешне не скажешь вид гриба, нужна микроскопия
- Гипсокартон, герметик с черными пятнами – выбрасывать
- Кирпич – чистить в респираторе, **Неомид -Био**

Факторы, способствующие развитию МИКОЗОВ

Ятрогенные факторы

- Применение цитостатиков, стероидных гормонов, антибиотиков
- Возможность выхаживания глубоко недоношенных детей (с «незрелым» иммунитетом)
- Успехи в лечении злокачественных опухолей и гемобластозов
- Развитие хирургии, особенно трансплантологии

Факторы, способствующие развитию МИКОЗОВ

Экологические факторы

- Повышение радиационного фона
- Развитие промышленности и связанное с этим нарушение микробиоценоза почвы (преобладание грибов над почвенными бактериями)
- Развитие микробиологической промышленности (использование грибов в производстве кормовой биомассы)

Факторы, способствующие развитию МИКОЗОВ

Социальные факторы

- снижение жизненного уровня населения
- увеличение жизненного уровня наркоманов, токсикоманов, алкоголиков
- рост числа больных туберкулезом и ВИЧ-инфицированных

Эпидемиология

У практически здоровых лиц колонизация грибами достигает:

- В полости рта – от 5 до 60%
- В кишечнике – от 16 до 50%
- На коже – 17%

Пути передачи грибковой инфекции

- **Контактный** – в результате попадания на кожу человека зараженных контаминированных грибами чешуек кожи и волос больного
- **Через почву**
- **Аутоинфицирование (кандидоз)**

Антропофильные
дерматомицеты
(антропонозы)



Зоофильные
дерматомицеты
(зоонозы)

Геофильные
дерматомицеты –
обитают в почве
и могут вызвать
заболевание у
человека
(сапронозы)

Микозы

```
graph TD; A[Микозы] --> B[Поверхностные]; A --> C[Инвазивные микозы];
```

Поверхностные

- Поражение кожи,
- Поражение ногтевых пластин,
- Поражение слизистых оболочек

Инвазивные микозы

Поражение внутренних органов:

- Грибковая пневмония
- Грибковый менингит
- Грибковый сепсис

Микотоксинозы (от др. -греч. μύκης — «гриб» и греч. τοξικός — «ядовитый») — обширная группа неинфекционных заболеваний человека, вызванные интоксикацией микотоксинами (токсинами микромицетов), которые проникли в организм различными путями (основной путь — алиментарный, то есть с продуктами питания).

Микотоксины - риск для здоровья

- хронический гастрит и другие хронические заболевания ЖКТ
- геморрагический некроз печени (афлатоксин), летальный исход
- рак печени (риск увеличивается при сочетании интоксикации афлатоксинами и гепатитом В и С)
- воздействие афлатоксинов снижает иммунный ответ на вакцинацию
- замедление роста детей, снижение массы тела взрослых
- расстройства питания, анорексия (трихотецены)
- некрозы в ЖКТ, костном мозге, тератогенное воздействие, нейротоксическое, снижение устойчивости к стрессам (трихотецены).



Поверхностные микозы – распространенные заболевания

- Грибковые заболевания кожи (дерматомикозы) и ногтей (онихомикозы) – 5-15% населения
- Разноцветный лишай (гриб *Malassezia furfur*) - 10-20% населения
- Вагинальный кандидоз - 6% женщин детородного возраста
- Кандидоз полости рта (молочница)

Поверхностные микозы – распространенные заболевания



- *Дерматофиты питаются кератином, которого нет в глубоких тканях → риска развития системного микоза нет*

Инвазивные микозы – глобальная проблема

- Более 300 млн пациентов с тяжелыми или хроническими микозами
- У 25 млн больных микозами – угроза смерти или инвалидизации



LEADING
INTERNATIONAL
FUNGAL
EDUCATION

www.life-worldwide.org

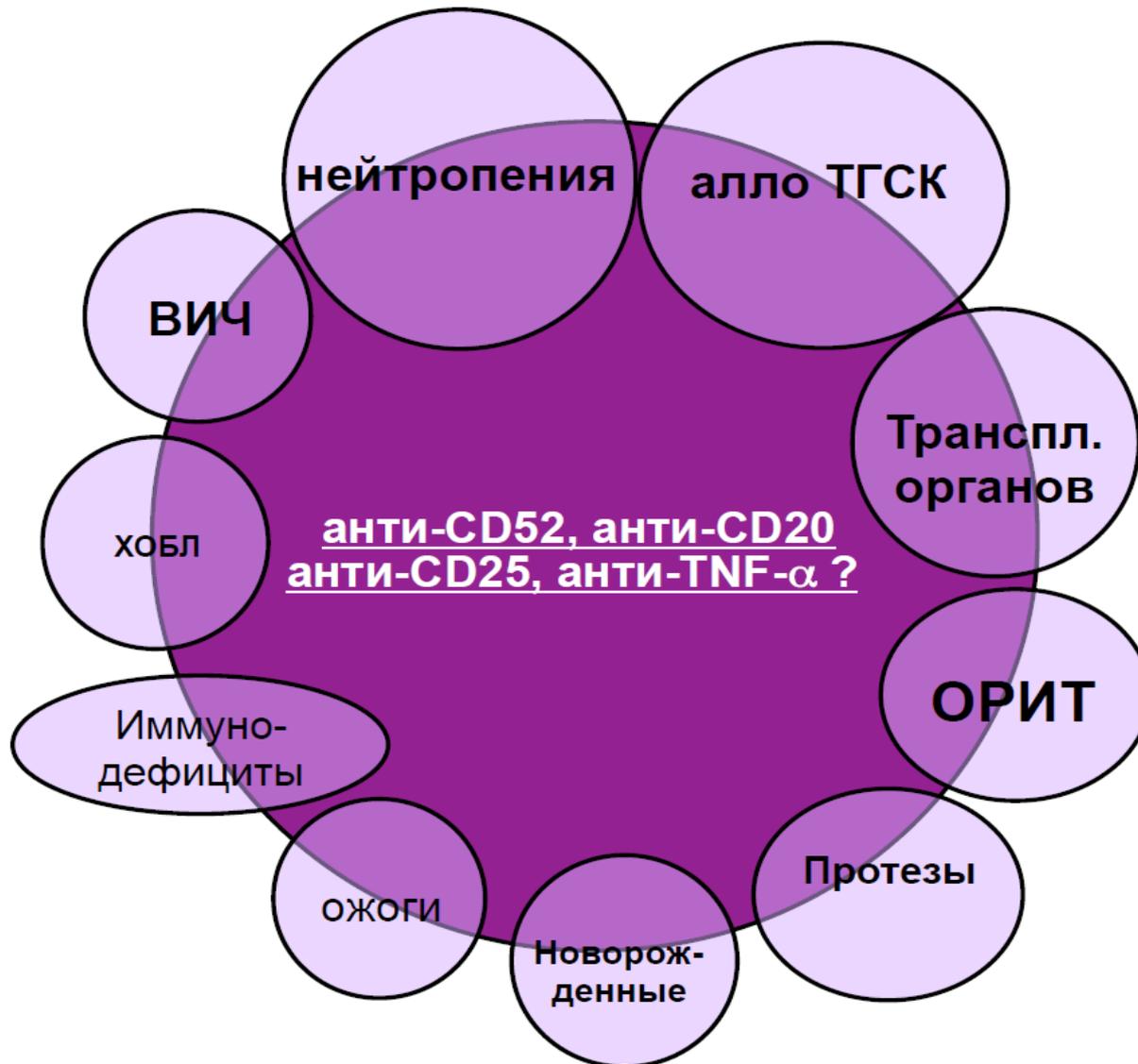
Инвазивные микозы – трудно и дорого лечить

- общая летальность: 17-99%
- атрибутивная летальность: 12-49%
- увеличение срока госпитализации от 10 до 40 дней
- увеличение стоимости лечения в 2-15 раз

Микозы – глобальная летальность

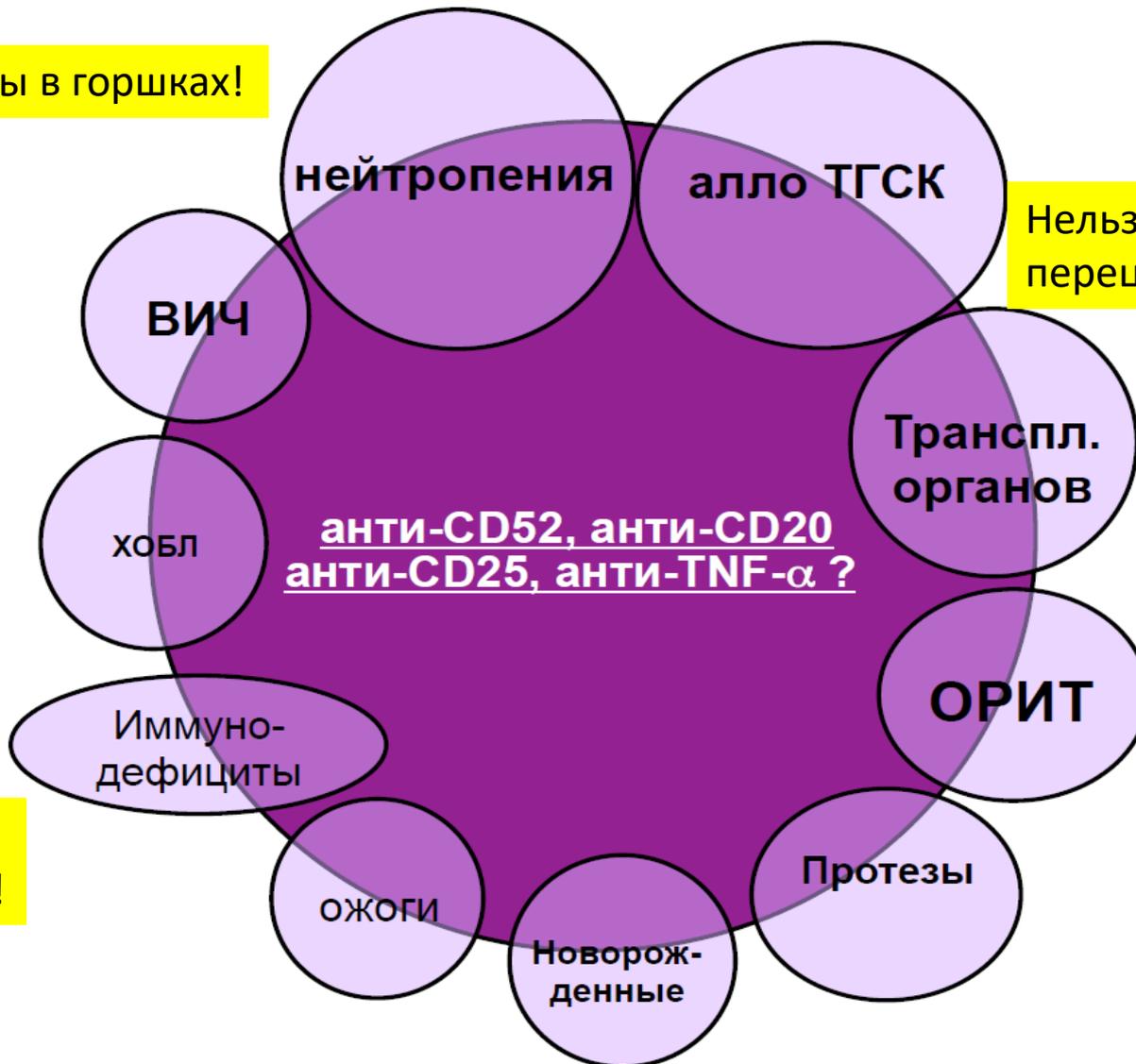
МИКОЗЫ	ТВ (2012)	малярия (2010)
1 350 000	1 420 000	1 240 000

Инвазивные микозы – группы риска



Инвазивные микозы – группы риска

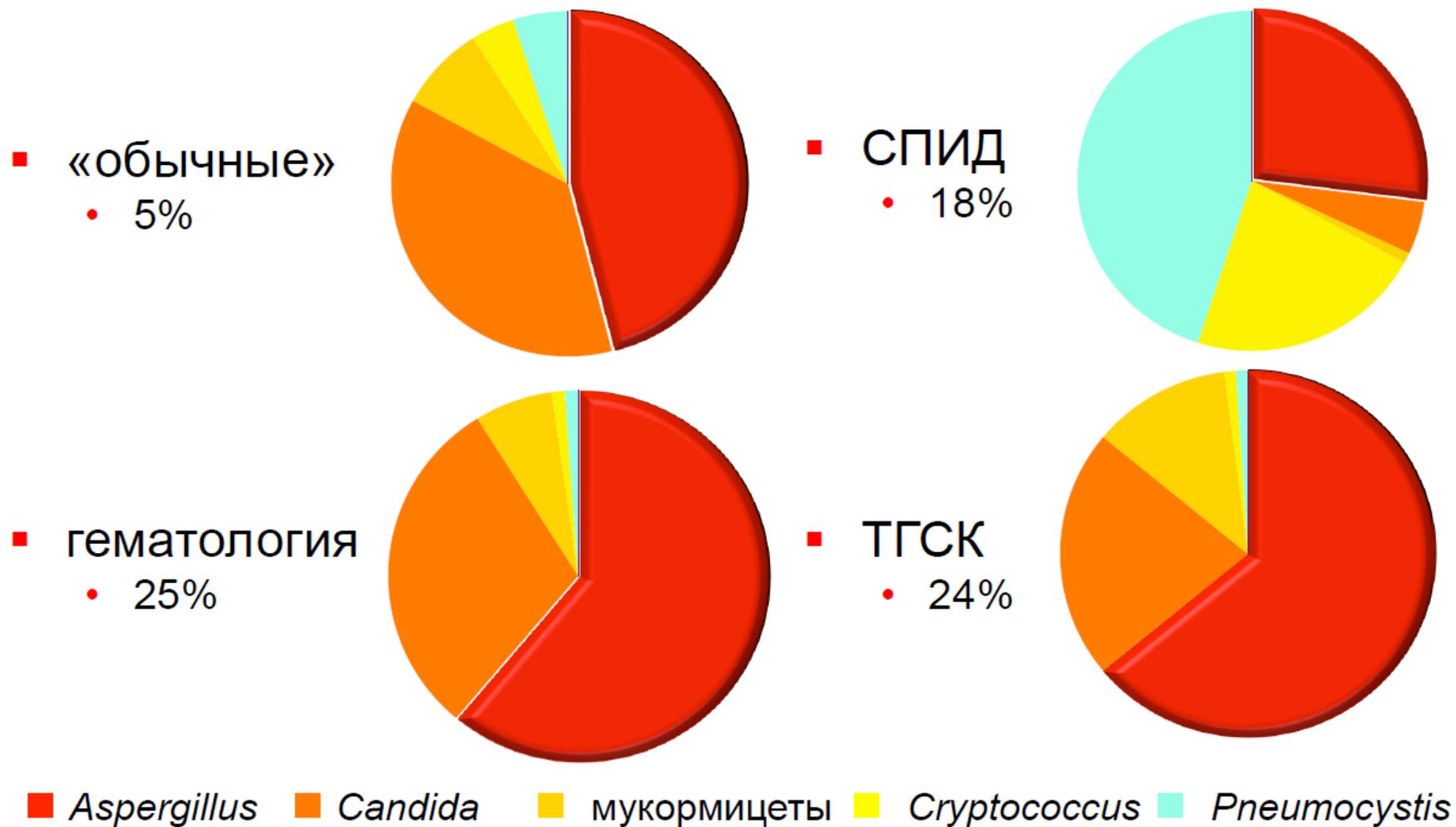
Нельзя цветы в горшках!



Нельзя черный молотый перец и другие приправы

Нельзя чай в пакетиках!

Инвазивные микозы / распространенность аутопсия (2008-13, 9 187 / 193 095)



Царство Мусота

- 2 отдела: Мухомусота (грибы - слизевики) и Еумусота (настоящие грибы)
- Отдел Еумусота содержит 7 классов, из которых 2 имеют медицинское значение – *Ascomycetes* и *Deuteromycetes*.

- дерматофиты

-криптококки

-кандиды

-аспергиллы

-кокцидии

-паракокцидии

-гистоплазмы

-бластомицеты

Морфология и физиология грибов

- Эукариоты (содержат от 1 до 10 ядер)
 - Аэробы
 - Клеточная стенка представлена гликанами; маркерным полимером для большинства грибов является хитин – полимер N – ацетилглюкозамина
- Имеется две оболочки – ЦПМ и клеточная стенка (гликаны)

Грибы имеют ядро, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану и мощную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов, белков и липидов.

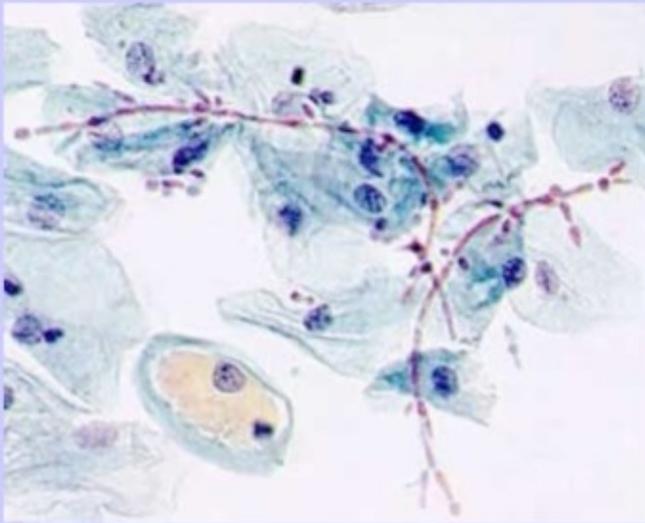


Форма микроскопических грибов



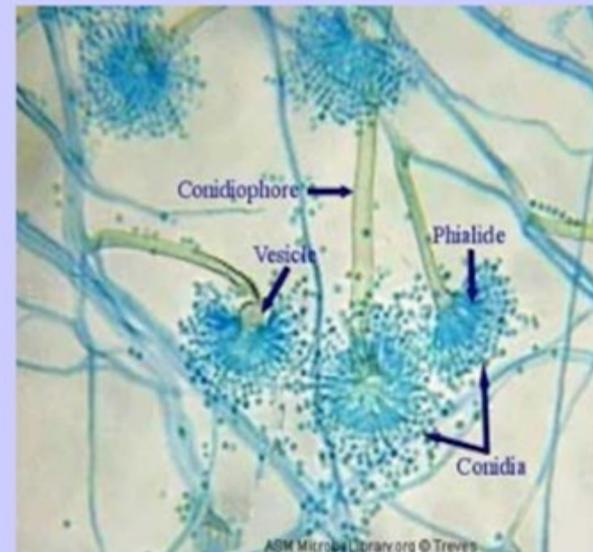
Морфология грибов

Дрожжевые грибы (дрожжи)
имеют вид овальных клеток.



Дрожжеподобный гриб
рода *Candida*
образует псевдомицелий
(фиолетовые клетки).

Гифальные (плесневые) грибы
образуют ветвящиеся
тонкие нити (гифы),
сплетающиеся в
грибницу или мицелий.



ASM MicrobeLibrary.org © Treves

Возбудители микозов человека

- Дрожжеподобные грибы
- *Candida* spp., *Cryptococcus* spp.
- Плесневые грибы
- *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp.

- Основное этиологическое значение имеют представители рода *Candida* - 85,6% (хирургические больные, пациенты в критическом состоянии, с нейтропенией)

Устойчивость грибов к химическим и физическим воздействиям

- Все грибы чрезвычайно устойчивы;
- Температурный диапазон роста 15 – 50⁰С.
- Прямой солнечный свет ингибирует рост в культурах.
- Грибы относительно радиорезистентны, малочувствительны к умеренному УФ – и рентгеновскому излучению;
- + облучение в низких дозах стимулирует их рост;

Диагностика микозов

- **Микроскопия** – экспресс-метод. Проводится окраска по Граму(+).
- **Выделение возбудителя.** Используются среды с высоким содержанием углеводов или антибиотиков для подавления размножения бактерий
- **Серологическая диагностика.** Применяется латекс-агглютинация.

Аспергиллез

- Размер – 3мкм – легко проходит в альвеолы
- Чай в пакетиках, черный перец!
- Температура 100 С – не убивает, нужно 170-180 С (авоклав).
- Больные аспергиллезом не опасны для окружающих, так как в организме пациента споры не образуются.
- Опасны больные пневмоцистной пневмонией – изоляция!

Противогрибковые препараты местного действия

МНН	ТН	Форма выпуска	Показания
Натамицин (полиеновые АБ) противогрибковое широкого спектра	Натамицин Пимафуцин Примафунгин Экофуцин	<ul style="list-style-type: none">• Таблетки внутрь (санация кишечника),• Суппозитории вагинальные,• Крем для наружного применения,• Суспензия	В35 Дерматофития В37.2 Кандидоз кожи и ногтей В37.3 Кандидоз вульвы и вагины В37.4 Кандидоз других уrogenитальных локализаций
Клотримазол (имидазолы) противогрибковое широкого спектра, антибактериальное, противопротозойное, трихомонацидное.	Клотримазол-Акри Кандид Кандизол Канестен	<ul style="list-style-type: none">• Вагинальные таблетки• Раствор для наружного применения	Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек
Тербинафин (аллиламины) противогрибковое	Ламизил Бинафил Тербинафин-Тева Экзифин	<ul style="list-style-type: none">• Спрей для наружного применения• Крем• Гель• Раствор для наружного применения• Таблетки для приема внутрь*	Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек *В том числе тяжелые, требующие системного лечения

Лак для лечения и профилактики грибкового поражения ногтей

МНН	ТН	
Аморолфин	Лоцерил	профилактика и лечение грибковых поражений ногтей.
альдегид муравьиной кислоты	Демиктен	профилактика и лечение грибковых поражений ногтей, способствует заживлению трещин на пятках, устраняет неприятный запах ног, снимает зуд.
циклопироксоламин	Батрафен	профилактика и лечение микозов кожи, грибка ногтей, грибкового вагинита (крем).
гидроксиэтилцеллюлоза, фильтрат фермента ржи, диметилизосорбид, пентиленгликоль.	Микозан	лечение грибковых поражений ногтей.
	Belweder, Nile Defender	профилактические лаки для ногтей, они не обладают противомикозными свойствами.

Местная терапия кандидоза полости рта (1)

Препарат, мнн	Лекарственная форма	Схема назначения
Нистатин	Водная суспензия 100000ЕД/мл (готовится экстенпорально)	Полоскания 5-10мл 1 мин 4 раза в день или аппликации 1мл 4 раза в день
Натамицин	Суспензия 2,5% «Пимафуцин» во флаконах по 20мл	Аппликации 1мл 4-6-раз в сут (по 0,5 мл ежечасно в начале лечения)
Амфотерицин	Суспензия 1000000ЕД/мл (готовится экстенпорально)	Аппликации 1 мл 4 раза в сут
Клотримазол	Раствор 1% «Кандид»	Аппликации 1 мл 4 раза в сут

Местная терапия кандидоза полости рта (2)

- **«Сэндвич- аппликация»** - любые 2% противогрибковые мази, нанесенные между двумя слоями ваты, помещенные за щеку
- Длительность терапии – до исчезновения клинических проявлений +1 неделя (в любом случае не менее 2-х суток)
- **Антисептики:** 1-2% водный раствор бриллиантовой зелени, 1-2% водный раствор метиленовой синьки, разведенный в 2-3 раза раствор Люголя, 10-15% раствор буры в глицерине
- 0,12% р-р хлоргексидина биглюконата
- 0,1% р-р гексетидина «Гексорал»

Показания к системной терапии кандидоза полости рта

Критерий

Показания

Клиническая форма

Хроническая гиперпластическая

Хроническая гранулематозная

Эрозивно- язвенная

Предрасполагающие
состояния

Сахарный диабет

Иммунодефицит

Особенности течения

Хроническое многолетнее течение
любой из форм

Сочетание с кандидозом кожи или
ногтей

Предшествующая
терапия

Неэффективность местной терапии,
частые рецидивы после местной
терапии

Лабораторная диагностика кандидоза

- Микроскопия биосубстрата больного
- Посевы на питательные среды
- Количественное определение КОЕ в 1мл
- Серологические исследования (имеют вспомогательное значение)

Диагностически- значимые титры грибов рода Candida

Мокрота, промывные воды бронхов	$\geq 10^4$
Моча	$\geq 10^3$
Слизистая оболочка полости рта	$\geq 10^4$
Миндалины, полость носа	$\geq 10^4$
Наружный слуховой проход	$\geq 10^4$
Желчь	$\geq 10^4$
Фекалии	$\geq 10^5$

Алгоритм обследования и терапии пациентов при выделении грибов рода *Candida* $\geq 10^4$ в мокроте

– повторное исследование мокроты на грибы с соблюдением ВСЕХ правил забора материала + посев на грибы мазка из ротовой полости

<p><i>Candida</i> spp. $< 10^4$</p> <p>Вариант нормы</p> <p>Лечения не требуется</p>	<p><i>Candida</i> spp.</p> <p>Ротовая полость $\geq 10^4$</p> <p>Мокрота $< 10^4$</p> <p>Кандидоз полости рта</p> <p>Местная противогрибковая терапия</p>	<p><i>Candida</i> spp.</p> <p>Ротовая полость $< 10^4$</p> <p>Мокрота $\geq 10^4$</p> <p>Кандидоз верхних или нижних дыхательных путей</p> <p>Системная противогрибковая терапия</p>
--	--	---

Антимикотики. Химическая классификация.

ПОЛИЕНОВЫЕ

АНТИБИОТИКИ

Нистатин, амфотерицин В,
натамицин

НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ

Флуцитозин

АЛЛИЛАМИНЫ

Нафтифин, тербинафин

ТИОКАРБАМАТЫ

Толнафтат

КАНДИНЫ

Эхинокандины,
пневмокандины

АЗОЛЫ

Имидазолы (клотримазол,
миконазол, кетоконазол)

Триазолы (флуконазол,
итраконазол, вориконазол,
роксаконазол, равуконазол)

ПРАДИМИЦИНЫ

БЕНАНОМИЦИНЫ

НИККОМИЦИНЫ

СОРДАРИНЫ

Механизм действия противогрибковых ЛП

Клетка гриба

ПРЕПАРАТЫ

Клетка человека

Ацетил-КоА

Ацетил-КоА

Сквален

Сквален

Ланостерин

Ланостерин

цитохром P450

цитохром P450

Эргостерин

Холестерин

аллиламины

имидазолы

триазолы

полиеновые АБ

Спектр действия системных антимикотиков

	Амф В	Флуконазол	Кетоконазол	Итраконазол
Candida albicans	+	+	+	+
Candida crusei	+	-	+	+
Candida glabrata	+	+/-	+	+
Aspergillus	+	-	-	+

Особенности системных антимикотиков, ограничивающие их применение

- **Амфотерицин В внутривенно**

Токсичность (поражение почек, анемия, тромбоцитопения, нейротоксичность), лихорадка, тошнота, рвота

- **Кетоконазол (низорал)**

Гепатотоксичность, нарушение метаболизма стероидов

Особенности системных антимикотиков, ограничивающие их применение

- **Итраконазол (орунгал)**

Только внутрь. Биодоступность вариабельна, равновесная концентрация устанавливается через 5-7 дней от начала лечения

- **Флуконазол (дифлюкан)**

Не действует на аспергиллы, *Candida crusei*

Контрольный вопрос:

Почему нельзя использовать в пищу заплесневелые продукты?



Помни о грибах!

