

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	16
Предисловие к изданию на английском языке	17
Благодарности	19
Авторы	20
Приглашенные авторы	21
Список сокращений и условных обозначений	23

Раздел 1. Введение

Глава 1. Введение в микиологию	27
<i>Моника Махаджан</i>	
1.1. Введение	27
1.2. Строение грибов	27
1.3. Рост грибов	28
1.4. Размножение грибов	28
1.5. Питание грибов	30
1.6. Классификация грибов	30
1.7. Классификация микозов по локализации	32
1.8. Грибковый диморфизм	34
Рекомендуемая литература	34

Раздел 2. Диагностика грибковых инфекций

Глава 2. Общие вопросы диагностики грибковых инфекций	37
<i>Моника Махаджан</i>	
2.1. Введение	37
2.2. Образцы биоматериала для диагностических исследований	38
2.3. Методы обнаружения возбудителей микозов	42
Рекомендуемая литература	42

Глава 3. Традиционные методы прямого обнаружения грибов	43
<i>Моника Махаджан</i>	
3.1. Введение	43
3.2. Предварительная идентификация возбудителей микозов при прямой микроскопии биоматериала	46
3.3. Гистологическое исследование	48
Рекомендуемая литература	48

Глава 4. Культуральные методы исследования	49
<i>Моника Махаджан, Бансидхар Тараи, Пранья П. Джена</i>	
4.1. Введение	49
4.2. Условия для роста грибов	49
4.3. Питательные среды для культивирования грибов	50
4.4. Характеристики для классификации грибов на основании традиционных методов	51

4.5. Идентификация грибов	51
4.6. Микроскопическое исследование.....	52
4.7. Биохимические исследования.....	53
4.8. Специальные тесты для идентификации <i>Candida albicans</i>	53
4.9. MALDI-TOF масс-спектрометрия.....	54
4.10. Автоматизированные системы посева	54
4.11. Интерпретация положительных результатов посева	54
Рекомендуемая литература	55
Глава 5. Серодиагностика в микологии.....	56
<i>Моника Махаджан, Бансидхар Тараи, Пранья П. Джена</i>	
5.1. Введение	56
5.2. Определение антител при грибковых инфекциях	58
5.3. Тестирование на антигены при диагностике микозов	59
5.4. Панфунгальный тест на β-D-глюкан	59
5.5. Специальные серодиагностические тесты.....	60
Рекомендуемая литература	67
Глава 6. Молекулярные методы диагностики микозов.....	68
<i>Моника Махаджан, Бансидхар Тараи, Пранья П. Джена</i>	
6.1. Введение	68
6.2. Обнаружение нуклеиновых кислот	68
6.3. Другие методы.....	77
6.4. Практическое использование молекулярных методов.....	78
6.5. Заключение	80
Рекомендуемая литература	80
Глава 7. Рентгенодиагностика микозов: органоспецифический подход.....	81
<i>Моника Махаджан, Анандамои Дхар</i>	
7.1. Введение	81
7.2. Клинические проявления микозов центральной нервной системы	82
7.3. Клинические проявления микозов околоносовых пазух.....	84
7.4. Клинические проявления микозов легких	86
7.5. Клинические проявления микозов костей и суставов	91
7.6. Клинические проявления микозов сердца и перикарда	93
7.7. Клинические проявления микозов желудочно-кишечного тракта	95
7.8. Клинические проявления микозов мочеполовой системы.....	96
7.9. Краткие клинические рекомендации	97
Рекомендуемая литература	97

Раздел 3. Противогрибковые препараты

Глава 8. Противогрибковые лекарственные средства: классификация	101
<i>Моника Махаджан</i>	
8.1. Введение	101
8.2. Основные этапы развития противогрибковой терапии	101
8.3. Классификация противогрибковых лекарственных средств	102
Рекомендуемая литература	104

Глава 9. Азолы.....	105
<i>Моника Махаджан</i>	
9.1. Введение.....	105
9.2. Механизм действия.....	106
9.3. Противогрибковая активность.....	106
9.4. Фармакокинетика	107
9.5. Нежелательные явления при приеме азолов	112
9.6. Дозировка.....	114
9.7. Контроль концентрации препарата в сыворотке крови.....	117
9.8. Лекарственные взаимодействия.....	117
9.9. Краткие клинические рекомендации	118
Рекомендуемая литература	118
Глава 10. Амфотерицин В.....	119
<i>Моника Махаджан</i>	
10.1. Введение	119
10.2. Механизм действия.....	119
10.3. Спектр действия.....	120
10.4. Устойчивость к препарату	120
10.5. Лекарственные формы.....	120
10.6. Сравнительная эффективность	127
10.7. Краткие клинические рекомендации.....	127
Рекомендуемая литература	128
Глава 11. Эхинокандины.....	129
<i>Моника Махаджан</i>	
11.1. Введение	129
11.2. Механизм действия.....	129
11.3. Спектр действия.....	131
11.4. Устойчивость к препаратам	131
11.5. Фармакокинетика	133
11.6. Дозировка	134
11.7. Нежелательные явления	135
11.8. Лекарственные взаимодействия.....	135
11.9. Состав и формы.....	136
11.10. Краткие клинические рекомендации.....	136
Рекомендуемая литература	137
Глава 12. Флуцитозин	138
<i>Моника Махаджан</i>	
12.1. Введение	138
12.2. Механизм действия.....	138
12.3. Спектр действия.....	139
12.4. Устойчивость к препарату	139
12.5. Фармакокинетика	139
12.6. Дозировка	140
12.7. Нежелательные явления	141

12.8. Лекарственные взаимодействия	141
12.9. Состав и формы.....	141
12.10. Краткие клинические рекомендации.....	142
Рекомендуемая литература	142
Глава 13. Определение чувствительности возбудителей микозов	
к противогрибковым лекарственным средствам	143
<i>Моника Махаджан</i>	
13.1. Введение	143
13.2. Определения.....	144
13.3. Показания к определению чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам.....	145
13.4. Первичная резистентность	145
13.5. Методы определения чувствительности	146
13.6. Стандартизованные методы	146
13.7. Коммерческие методы определения минимальной подавляющей концентрации.....	148
13.8. Интерпретация минимальной подавляющей концентрации	151
13.9. Краткие клинические рекомендации.....	153
Рекомендуемая литература	153
Глава 14. Устойчивость возбудителей микозов к противогрибковым	
лекарственным средствам.....	154
<i>Моника Махаджан</i>	
14.1. Введение	154
14.2. Оценка устойчивости к противогрибковым препаратам	155
14.3. Механизмы лекарственной устойчивости	156
14.4. Устойчивость к азолам	157
14.5. Устойчивость к эхинокандинам	161
14.6. Устойчивость к полиенам	163
14.7. Устойчивость к флуцитозину	164
14.8. Рекомендации по противогрибковой терапии	164
14.9. Краткие клинические рекомендации.....	166
Рекомендуемая литература	166
Раздел 4. Грибковые инфекции	
Глава 15. Кандидоз.....	
<i>Моника Махаджан, Раджжив Упредти</i>	
15.1. Введение	169
15.2. Морфология	169
15.3. Передача инфекции	171
15.4. Факторы вирулентности	172
15.5. Факторы риска развития инвазивного кандидоза у пациентов в отделении интенсивной терапии	173
15.6. Клинические варианты кандидоза.....	174
15.7. Диагностика кандидоза.....	192

15.8. Лечение.....	196
15.9. Летальность	210
15.10. Краткие клинические рекомендации.....	211
Рекомендуемая литература	211
Глава 16. Криптококкоз	213
<i>Моника Махаджан</i>	
16.1. Введение	213
16.2. Таксономия	213
16.3. Морфология	214
16.4. Жизненный цикл	214
16.5. Эпидемиология	215
16.6. Предрасполагающие факторы	215
16.7. Вирулентность криптококков	216
16.8. Патогенез.....	218
16.9. Клинические особенности	218
16.10. Диагностика.....	220
16.11. Дифференциальная диагностика.....	224
16.12. Лечение	224
16.13. Краткие клинические рекомендации.....	232
Рекомендуемая литература	233
Глава 17. Аспергиллез	234
<i>Моника Махаджан</i>	
17.1. Введение	234
17.2. Таксономия	234
17.3. Патогенез.....	235
17.4. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза	235
17.5. Клинические проявления	237
17.6. Дифференциальная диагностика	246
17.7. Диагностика	247
17.8. Профилактика	253
17.9. Лечение	254
17.10. Краткие клинические рекомендации.....	261
Рекомендуемая литература	262
Глава 18. Мукормикоз.....	263
<i>Моника Махаджан</i>	
18.1. Введение	263
18.2. Таксономия	263
18.3. Эпидемиология	263
18.4. Факторы риска	264
18.5. Патофизиология	265
18.6. Клинические особенности	266
18.7. Дифференциальная диагностика	270
18.8. Диагностическое обследование.....	270
18.9. Лечение	273

18.10. Профилактика	276
18.11. Прогноз.....	277
18.12. Краткие клинические рекомендации.....	277
Рекомендуемая литература	278
Глава 19. Пневмоцистная пневмония	279
<i>Моника Махаджан</i>	
19.1. Введение	279
19.2. Таксономия	279
19.3. Жизненный цикл	279
19.4. Передача инфекции	280
19.5. Патофизиология	280
19.6. Популяция пациентов, предрасположенных к заболеванию.....	280
19.7. Эпидемиология	281
19.8. Клинические особенности	281
19.9. Дифференциальная диагностика	282
19.10. Исследования	282
19.11. Лечение	286
19.12. Прогноз.....	293
19.13. Краткие клинические рекомендации.....	293
Рекомендуемая литература	293
Глава 20. Гистоплазмоз	295
<i>Моника Махаджан</i>	
20.1. Введение	295
20.2. Морфология	295
20.3. Эпидемиология	295
20.4. Предрасполагающие факторы.....	296
20.5. Патофизиология	296
20.6. Клинические проявления	297
20.7. Дифференциальная диагностика	299
20.8. Особенности диагностики	299
20.9. Лечение.....	301
20.10. Прогноз.....	306
20.11. Краткие клинические рекомендации.....	306
Рекомендуемая литература	306
Глава 21. Бластомикоз	307
<i>Моника Махаджан</i>	
21.1. Введение	307
21.2. Этиология.....	307
21.3. Эпидемиология	308
21.4. Патофизиология	308
21.5. Клинические особенности	309
21.6. Дифференциальная диагностика	310
21.7. Диагностика	310
21.8. Лечение.....	312
21.9. Лечение бластомикоза центральной нервной системы.....	312

21.10. Прогноз.....	313
21.11. Краткие клинические рекомендации.....	313
Рекомендуемая литература	313
Глава 22. Кокцидиоидомикоз	315
<i>Моника Махаджан</i>	
22.1. Введение	315
22.2. Этиология.....	315
22.3. Жизненный цикл	315
22.4. Эпидемиология	316
22.5. Патофизиология	316
22.6. Предрасполагающие факторы.....	316
22.7. Клинические особенности	317
22.8. Дифференциальная диагностика	318
22.9. Диагностика	319
22.10. Лечение.....	320
22.11. Осложнения.....	323
22.12. Краткие клинические рекомендации.....	323
Рекомендуемая литература	324
Глава 23. Паракокцидиоидомикоз.....	325
<i>Моника Махаджан</i>	
23.1. Введение	325
23.2. Этиология.....	325
23.3. Эпидемиология	326
23.4. Патогенез.....	326
23.5. Клинические особенности	327
23.6. Дифференциальная диагностика	328
23.7. Диагностика	328
23.8. Лечение.....	330
23.9. Краткие клинические рекомендации.....	331
Рекомендуемая литература	331
Глава 24. Мицетома	332
<i>Моника Махаджан</i>	
24.1. Введение	332
24.2. Историческая справка	332
24.3. Этиология.....	332
24.4. Эпидемиология	333
24.5. Патогенез.....	333
24.6. Клинические особенности	334
24.7. Осложнения.....	335
24.8. Дифференциальный диагноз.....	335
24.9. Диагностика	336
24.10. Лечение.....	340
24.11. Краткие клинические рекомендации.....	342
Рекомендуемая литература	342

Глава 25. Пенициллиоз, или таларомикоз	343
<i>Моника Махаджан</i>	
25.1. Введение	343
25.2. Этиология	343
25.3. Эпидемиология	343
25.4. Патофизиология	344
25.5. Предрасполагающие факторы	344
25.6. Клинические проявления	344
25.7. Дифференциальная диагностика	345
25.8. Диагностика	345
25.9. Лечение	346
25.10. Краткие клинические рекомендации.....	348
Рекомендуемая литература	348
Глава 26. Хромобластомикоз	349
<i>Моника Махаджан</i>	
26.1. Введение	349
26.2. Эпидемиология	349
26.3. Этиология	349
26.4. Патофизиология	350
26.5. Клинические проявления	350
26.6. Осложнения.....	351
26.7. Дифференциальная диагностика	352
26.8. Диагностика	352
26.9. Лечение	354
26.10. Краткие клинические рекомендации.....	355
Рекомендуемая литература	355
Глава 27. Споротрихоз	356
<i>Моника Махаджан</i>	
27.1. Введение	356
27.2. Этиология	356
27.3. Пути передачи	357
27.4. Клинические проявления	357
27.5. Диагностика	358
27.6. Дифференциальная диагностика	358
27.7. Лечение	359
27.8. Краткие клинические рекомендации.....	361
Рекомендуемая литература	361
Глава 28. Лобомикоз	363
<i>Моника Махаджан</i>	
28.1. Введение	363
28.2. Этиология	363
28.3. Патогенез.....	363
28.4. Эпидемиология	364

28.5. Клинические особенности	364
28.6. Дифференциальная диагностика	365
28.7. Диагностика	365
28.8. Лечение	365
28.9. Краткие клинические рекомендации	366
Рекомендуемая литература	366
Глава 29. Феогифомикоз	367
<i>Моника Махаджан</i>	
29.1. Введение	367
29.2. Этиология	367
29.3. Эпидемиология	368
29.4. Патогенез	368
29.5. Предрасполагающие факторы	369
29.6. Клинические особенности	369
29.7. Дифференциальная диагностика	370
29.8. Диагностика	371
29.9. Лечение	372
29.10. Профилактика	374
29.11. Краткие клинические рекомендации	374
Рекомендуемая литература	374
Глава 30. Гиалогифомикоз	375
<i>Моника Махаджан</i>	
30.1. Введение	375
30.2. Этиология	375
30.3. Патогенез	375
30.4. Фузариоз	375
30.5. Инфекция <i>Scedosporium</i> species	383
30.6. Инфекция <i>Paecilomyces</i> species	385
30.7. Инфекция <i>Acremonium</i> , или <i>Cephalosporium</i> species	386
30.8. Инфекция <i>Scopulariopsis</i> species	387
30.9. Микозы, обусловленные <i>Trichoderma</i> species	388
30.10. <i>Blastoschizomyces capitatus</i> (совр. <i>Magnusiomyces capitatus</i>)	390
30.11. Заключение	391
30.12. Краткие клинические рекомендации	391
Рекомендуемая литература	391

Раздел 5. Инвазивные микозы у отдельных категорий пациентов

Глава 31. Инвазивные микозы: определения	395
<i>Моника Махаджан</i>	
31.1. Инвазивные микозы	395
31.2. Доказанный инвазивный микоз	397
31.3. Доказанный инвазивный микоз, обусловленный эндемичными диморфными грибами	399

31.4. Гистологическое исследование	399
31.5. Вероятный инвазивный микоз	399
31.6. Возможный инвазивный микоз.....	399
31.7. Ограничения пересмотренных определений инвазивных микозов	400
31.8. Краткие клинические рекомендации.....	400
Рекомендуемая литература	400
Глава 32. Инвазивные микозы кожи и мягких тканей	401
<i>Сунил Чоудхари, Сумья Ханна, Рагхав Мантри, Пратек Аорра, Рохит Джайн, Шаунак Датта</i>	
32.1. Введение	401
32.2. Эпидемиология	402
32.3. Патогенез.....	403
32.4. Клиническая картина	405
32.5. Дифференциальная диагностика	405
32.6. Лабораторная диагностика	408
32.7. Лечение.....	409
32.8. Заключение	412
32.9. Краткие клинические рекомендации.....	414
Рекомендуемая литература	414
Глава 33. Инвазивные микозы у онкологических больных с нейтропенией.....	416
<i>Прамод Кумар Джулка, Шейк Махебуб Хусейн, Тарун Мохиндра</i>	
33.1. Введение	416
33.2. Эпидемиология	416
33.3. Патогенез.....	417
33.4. Факторы риска и частота инфекций	417
33.5. Варианты профилактики инвазивных микозов у онкологических больных	418
33.6. Лечение грибковых инфекций у онкологических больных с нейтропенией	419
33.7. Восстановление механизмов иммунной защиты.....	432
Рекомендуемая литература	433
Глава 34. Грибковые инфекции после трансплантации почки	434
<i>Динеш Кхуллар, Сахил Багай</i>	
34.1. Введение	434
34.2. Клинические проявления	435
34.3. Факторы риска	435
34.4. Сроки заражения после трансплантации.....	436
34.5. Распространенность инвазивных микозов	437
34.6. Инвазивные микозы после трансплантации почки	437
34.7. Краткие клинические рекомендации.....	443
Использованная литература	444

Глава 35. Грибковые заболевания легких.....	446
<i>Ашиш Джайн</i>	
35.1. Введение	446
35.2. Клиническая картина	446
35.3. <i>Candida</i> species	447
35.4. <i>Aspergillus</i> species	448
35.5. Пневмоцистная пневмония.....	457
35.6. Диагностика грибковых инфекций	458
35.7. Лечение.....	464
Использованная литература	466
Глава 36. Грибковые инфекции центральной нервной системы.....	468
<i>Танмай Триведи, Пунит Агарвал</i>	
36.1. Введение	468
36.2. Эпидемиология и классификация.....	468
36.3. Патогенез.....	469
36.4. <i>Candida</i> species	469
36.5. <i>Cryptococcus</i> species.....	471
36.6. <i>Aspergillus</i> species	473
36.7. Возбудители мукоцистоза	475
36.8. <i>Exserohilum rostratum</i>	477
36.9. Заключение	478
Использованная литература	479

Раздел 6. Новые рубежи в микологии

Глава 37. Вакцины, иммунотерапия, нанобиотехнологии и новые противогрибковые лекарственные средства.....	483
<i>Моника Махаджан</i>	
37.1. Введение	483
37.2. Грибковые вакцины — насущная проблема	484
37.3. Иммунотерапия.....	486
37.4. Нанобиотехнологии	488
37.5. Новые противогрибковые лекарственные средства	490
37.6. Заключение	492
Рекомендуемая литература	492
Приложение. Современные названия грибов, упоминаемых в тексте книги под устаревшими названиями	493
Предметный указатель.....	495

Предисловие к изданию на русском языке

В XXI веке тяжелые инфекции, обусловленные микроскопическими грибами (инвазивные микозы), являются важной проблемой здравоохранения. Это связано с увеличением когорты иммунокомпрометированных пациентов в результате внедрения в практику новых медицинских технологий (трансплантации органов и тканей, высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии и пр.) и пандемии ВИЧ/СПИД. Инвазивные микозы отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. По данным Всемирного фонда борьбы с грибковыми инфекциями GAFFI (от англ. Global Action For Fungal Infections), инвазивные микозы ассоциируются с более чем 4 млн летальных исходов в год, что в три раза выше, чем при туберкулезе. Особую актуальность проблема жизнеугрожающих микозов приобрела во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда был отмечен резкий рост числа случаев инвазивных кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза.

Трудность диагностики инвазивных микозов связана с неспецифичностью клинических и радиологических проявлений, а также недостаточной эффективностью лабораторных исследований. Неэффективность лечения инвазивных микозов может быть связана не только с его поздним началом, но и устойчивостью возбудителей к противогрибковым лекарственным средствам. Кроме того, далеко не все врачи, сталкивающиеся с этой проблемой, знакомы с современными методами диагностики и лечения тяжелых грибковых инфекций, в том числе обусловленных приоритетными грибковыми патогенами (ВОЗ, 2022). Не случайно в 2025 году ВОЗ сообщила о критических недостатках в диагностике и лечении грибковых инфекций, а также перспективных направлениях по разработке новых диагностических и противогрибковых лекарственных средств. Наконец, количество посвященных этой проблеме монографий в нашей стране явно недостаточно, отечественные издания единичны, а зарубежные ограничены.

Перед вами фундаментальный труд по медицинской микологии, подготовленный группой экспертов в данной области. В нем представлены общие сведения о возбудителях микозов, дана характеристика клинических проявлений, методов диагностики и лечения всех актуальных инвазивных микозов, включая редкие. Указаны особенности радиологической диагностики инвазивных микозов различной локализации. Подробно описаны противогрибковые лекарственные средства, методы определения чувствительности к ним возбудителей микозов и механизмы формирования резистентности. Иллюстрации и таблицы способствуют усвоению материала.

Уверены, что это уникальное издание поможет повысить эффективность диагностики и лечения, а также выживаемость при тяжелых грибковых инфекциях.

Выражаем благодарность сотрудникам НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России за профессиональную помощь и научное консультирование при подготовке издания на русском языке.

*Профессор Н.В. Васильева,
профессор Н.Н. Климко*

Предисловие к изданию на английском языке

За последнее десятилетие в области медицинской микологии были достигнуты значительные успехи. Были идентифицированы новые виды микроскопических грибов и увеличен список грибковых патогенов человека. Номенклатура грибов изменилась на основе их генетического анализа. Грибковые инфекции не ограничиваются кожей. Инвазивные микозы считают причиной летальности по всему миру, при этом статистические данные сопоставимы с показателями смертей от малярии и туберкулеза. Количество иммунокомпрометированных пациентов увеличилось и включает все большее число реципиентов трансплантатов костного мозга и органов, больных с ВИЧ-инфекцией, а также получающих глюкокортикоиды и моноклональные антитела при ревматологических заболеваниях. Оппортунистические и эндемичные грибы вызывают инвазивные микозы у лиц с ослабленным иммунитетом, а также у иммунокомпрометированных лиц. Увеличение продолжительности жизни влечет за собой рост грибковых инфекций. Инвазивные микозы стали серьезной проблемой общественного здравоохранения. Их диагностика сложна, выбор лечения тоже ограничен. Лечение дорогое и имеет серьезные побочные эффекты. Ежегодно от грибковых инфекций умирает более 1,5 млн человек. Фактическое число может быть намного выше из-за недостаточной диагностики и неполного представления сведений.

Прошли те времена, когда диагностика грибковых инфекций ограничивалась использованием обычных методов микроскопии и посева. Серодиагностика и методы молекулярного анализа улучшили выявление инвазивных микозов. Методы лучевой диагностики, включая компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию, помогают диагностировать заболевания и планировать рациональный подход к лечению.

Полиены были первым классом противогрибковых препаратов, появившихся в конце 1950-х годов, когда в 1958 году был введен в практику амфотерицин В.

Сегодня краеугольным камнем терапии выступают три класса противогрибковых препаратов:

- полиены;
- азолы;
- эхинокандины.

Липидные формы амфотерицина В остаются «золотым стандартом» лечения ряда инвазивных микозов. Азолы представляют самую разнообразную группу лекарственных препаратов, включая триазолы, в том числе вориконазол, позаконазол и изавуконазол[®], проявляющие широкий спектр активности. Эхинокандины являются новейшими противогрибковыми препаратами и выглядят наиболее перспективными из-за их низкой токсичности. Трудности с использованием всех этих препаратов включают необходимость госпитализации, длительное применение, токсичность, лекарственные взаимодействия и стоимость терапии. В арсенал были добавлены новые азолы и эхинокандины, но в планах исследований очень мало новых препаратов. Темпы исследований не соответ-

ствуют недавнему увеличению количества случаев грибковых инфекций. Изучают комбинированную терапию и усовершенствование настоящих рецептур.

Существенную обеспокоенность вызывает устойчивость возбудителей мицозов к противогрибковым препаратам и ее клиническое влияние на исходы. Некоторые из грибковых патогенов приобрели множественную лекарственную устойчивость более чем к одному классу противогрибковых препаратов. В настоящее время обновляют стандартные рекомендации по определению чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам. Институт клинических и лабораторных стандартов опубликовал эталонные методы определения чувствительности к лекарственным средствам.

Однако чувствительность *in vitro* не всегда совпадает с эффективностью лечения тяжелобольного пациента. Некоторые особенности пациента приводят к клинической неэффективности лечения при отсутствии микробиологической резистентности. Молекулярные механизмы и изменение экспрессии генов способствуют устойчивости к противогрибковым препаратам, что было лучше понято в отношении азолов по сравнению с полиенами и эхинокандинами. Исследования имеют решающее значение для дальнейшего изучения этих механизмов и закономерностей устойчивости, чтобы противогрибковые препараты не постигла та же участь, что антибиотики с широко распространенной устойчивостью к противомикробным препаратам среди бактерий.

Сейчас большие надежды возлагаются на нанобиотехнологию — ожидают, что она повысит эффективность существующих противогрибковых препаратов, обеспечит целенаправленную доставку лекарств, улучшенное биораспределение и снижение токсичности. Были разработаны системы доставки лекарств с использованием наночастиц, и нанопрепараты противогрибкового действия — это намеченный план движения вперед. Полимерные наночастицы, твердые липидные наночастицы, липосомы и магнитные наночастицы исследуют в фармакологических целях.

Имеются успехи в разработке грибковых вакцин и универсальной иммунизации против грибковых инфекций. Различные вакцины находятся на разных стадиях клинических испытаний. Большинство пациентов, нуждающихся в защите от мицозов, имеют ослабленный иммунитет. Вакцины могут усугублять состояние пациента, а не защищать от оппортунистических мицозов. На данный момент не существует одобренной противогрибковой вакцины, лицензированной для клинического применения, но вакцины, их адьюванты и иммунотерапия станут новым рубежом в борьбе с грибковыми инфекциями.

Преподаванию микологии в рамках медицинских программ уделяют очень мало внимания. Распространенность инвазивных мицозов настолько увеличилась, что нам необходимо быть в курсе диагностики и вариантов лечения. Эта книга представляет собой попытку дать простую и практическую информацию о лечении грибковых инфекций. Ее задача — предоставить информацию студентам-медикам, микробиологам, клиницистам.

Я хотела бы поблагодарить моих коллег Бансидхара Тараи, Пранью П. Джено и Раджива Упредти за содействие мне в этом академическом проекте. Для меня большая честь получать материалы от приглашенных авторов с огромным опытом, которые являются экспертами в своих областях. Эта книга была

бы невозможна без моих «столпов силы» — моих родителей, моего спутника жизни Санджива и детей Сидханта и Садхики. Выражаю благодарность M/s Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, Нью-Дели, Индия, за оказанное мне доверие. Надеюсь, эта книга станет значимым вкладом в улучшение оказания медицинской помощи нашим пациентам.

Моника Махаджан

Благодарности

Я благодарна Шри Джитендару П. Виджу (председателю группы), г-ну Анкиту Виджу (управляющему директору), г-ну магистру наук Мани (президенту группы), г-же Четне Малхотре Вокре (заместителю директора по контентной стратегии) и г-же Пудже Бхандари (руководителю производства) M/s Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, Нью-Дели, Индия, за их поддержку в этом начинании и оказание всяческой помощи в выпуске этой книги.

Я хотела бы выразить благодарность г-же Прерне Баджадж (редактору по разработке) M/s Jaypee Brothers Medical Publishers за ее усилия и существенные предложения по публикации этой книги.

Введение в микологию

Моника Махаджан

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Грибы представляют собой эукариотические одноклеточные или многоклеточные толстостенные гетеротрофы, обычно сапротрофные по своей природе. Они ответственны за разложение органических соединений. Известно, что из 250 000 видов грибов, идентифицированных на сегодняшний день, лишь около 150–200 являются патогенами человека¹.

1.2. СТРОЕНИЕ ГРИБОВ

Грибы имеют сложную клеточную организацию; грибковая клетка содержит ядро, окруженное мембраной, в котором дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) обернута вокруг гистоновых белков. Дрожжевые клетки содержат одно ядро, в то время как нитчатые грибы могут содержать одно или несколько ядер. Клеточные органеллы включают эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи. В отличие от растительных клеток, в грибах отсутствуют хлоропласти или хлорофилл. Грибы могут иметь различный цвет — красный, зеленый или черный — из-за пигментов, таких как каротиноиды, меланины, флавины и индиго, связанных с клеточной стенкой.

Клеточная стенка микромицета имеет сложную структуру. Она содержит хитин, (1,3)/(1,6)- β -глюканы, маннаны и маннопротеины. Глюкан — это полимер глюкозы, тогда как маннан — это полимер маннозы. Они поддерживают целостность клеточной стенки. Хитин — уникальный компонент клеточной стенки грибов. Это гомополимер полисахарида β -(1,4)-N-ацетил-глюкозамина, который способствует образованию микрофибриллярных единиц. Количество хитина в клеточной стенке различных грибов варьирует. У некоторых грибов, таких как мукоромицеты, молекула хитина частично превращается в хитозан. У человека хитин отсутствует, он обеспечивает структурную проч-

¹ В настоящее время описано более 600 000 видов грибов, из них >750 видов являются патогенными для человека. — Примеч. научн. ред.

ность клеточной стенки и предотвращает высыхание клетки, он защищает гриб во время стрессовых условий окружающей среды. Это может играть определенную роль в активации и ослаблении иммунитета. Хитин также содержится в экзоскелете насекомых, таких как комары, песчаные муhi и клещи, выполняя аналогичную функцию. Грибковые капсулы образованы внеклеточными полисахаридами.

Плазматическая мембрана грибковых клеток состоит преимущественно из стеринов, глициерофосфолипидов и сфинголипидов. Основные семейства белков включают семейство аденоинтрифосфатаз наряду с белками транспорта и передачи сигналов. Эргостерол — это особый грибковый стерол, который является основным компонентом клеточной мембраны. Он играет роль, аналогичную холестерину у животных и фитостеролам у растений. Поскольку он отсутствует у животных, то выступает мишенью для противогрибковых препаратов.

1.3. РОСТ ГРИБОВ

Одноклеточное или многоклеточное недифференцированное вегетативное или ассилирующее тело гриба представляет собой таллом. Таллом одноклеточный у дрожжей, многоклеточный у нитчатых грибов или бывает и одноклеточным, и многоклеточным у диморфных грибов, поскольку они существуют как в дрожжевой, так и в нитчатой формах.

У грибов две морфологические стадии:

- вегетативная;
- репродуктивная.

Гифы

Вегетативная стадия грибов состоит из тонких, длинных нитей, называемых гифами.

Мицелий

Совокупность ветвящихся нитчатых гиф называют мицелием. Мицелий может расти на разлагающемся материале, почве или в живых тканях.

Септированные гифы

Гифы разделены на отдельные клетки перегородками (септами). Эти перегородки содержат крошечные отверстия или поры, через которые питательные вещества передаются от одной клетки гифы к другой.

Ценоцитные гифы

Организация несептированных грибов, имеющих крупные клетки с множеством ядер.

1.4. РАЗМНОЖЕНИЕ ГРИБОВ

Совершенные грибы

Способ размножения бывает как половым, так и бесполым.

Несовершенные грибы

Размножаются только бесполым путем митотическим делением клеток.

Бесполое размножение

Грибы размножаются бесполым путем следующими способами:

- фрагментацией;
- почкованием;
- образованием спор.

Фрагментация

Фрагментация мицелия и гиф приводит к росту новых колоний из каждого компонента.

Почкование

Соматические клетки дрожжей образуют почки. В клетке развивается выпуклость. Ядро подвергается митотическому делению. После цитокинеза почка отделяется от материнской клетки (рис. 1.1).

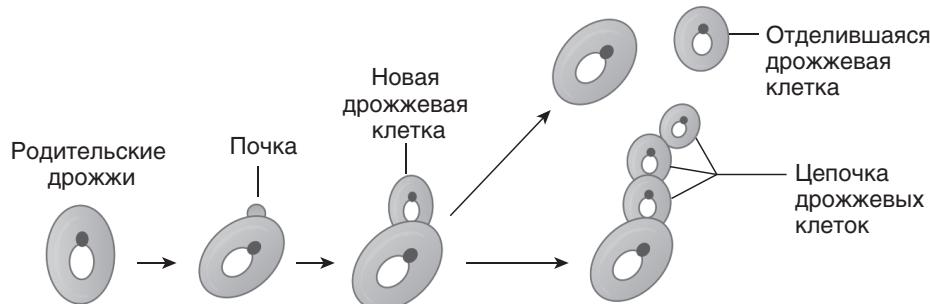


Рис. 1.1. Почкиование дрожжей

Образование спор

Это наиболее частый способ бесполого размножения. Одна родительская клетка подвергается митозу с образованием спор. Споры — это репродуктивные частицы с тем же генетическим составом, что и их родитель, которые помогают колонизировать новую среду. Споры могут присутствовать внутри специального репродуктивного мешка, называемого спорангием, или могут быть непосредственно высвобождены из родительского таллома. Спорангииоспоры образуются в спорангии. Одноклеточные или многоклеточные конидиоспоры возникают на кончике или сбоку гифы и прорастают, образуя новый мицелий.

Половое размножение

Половое размножение приводит к генетическим изменениям в популяции грибов. Это происходит, когда грибы подвергаются воздействию неблагоприятных природных условий.

Существует два типа спаривания:

- гомоталлический — оба типа спаривания сосуществуют в одном и том же мицелии или самооплодотворяются;

- гетероталлический — для полового размножения требуется два совместных мицелия.

Половое размножение включает три стадии.

- Плазмогамия — слияние двух гаплоидных клеток.
- Кариогамия — слияние двух ядер вместе с образованием диплоидного ядра зиготы.
- Мейоз — образование гамет различных типов спаривания и распространение спор в окружающую среду.

1.5. ПИТАНИЕ ГРИБОВ

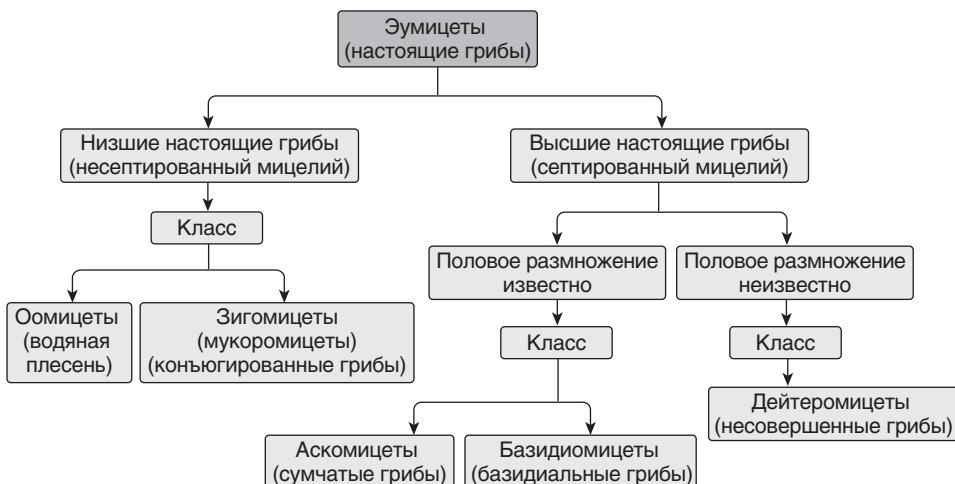
Грибы — гетеротрофы. Они не могут использовать углекислый газ из атмосферы и утилизируют углеродсодержащие органические соединения в качестве источника углерода. Они не способны поглощать атмосферный азот и получают азот из питательных веществ.

У грибов процесс переваривания предшествует поступлению питательных веществ. Экзоферменты транспортируются из гиф для переваривания пищи во внешней среде. Образующиеся более мелкие молекулы поглощаются с большой поверхности мицелия. Питательные вещества запасаются в виде гликогена, в отличие от растений, запасающих их в виде крахмала. Грибы в основном сапротрофы по своей природе.

1.6. КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИБОВ

Грибы классифицируются следующим образом (блок-схема 1.1).

- Зигомицеты (мукоромицеты) — коньюгирующие грибы.
- Аскомицеты — сумчатые грибы.
- Базидиомицеты — базидиальные грибы.
- Дейтеромицеты — несовершенные грибы.



Зигомицеты (мукоромицеты) — конъюгированные грибы

Мукоромицеты относят к отделу *Mucoromycota* (*Zygomycota*), порядку *Mucorales*. Это сапротрофные грибы, например *Rhizopus* spp¹. Обычный способ размножения — бесполый, путем образования спорангии спорангиях. В неблагоприятных условиях окружающей среды эти грибы размножаются половым путем с помощью конъюгации двух штаммов противоположных типов спаривания. Образуется диплоидная зигоспора, которая защищена от высыхания толстой оболочкой. Когда условия окружающей среды улучшаются, зигоспора подвергается мейозу с образованием гаплоидных спор. Они высвобождаются, чтобы сформировать новый организм.

Аскомицеты — сумчатые грибы

Грибы этого класса характеризуются наличием аска. Аск — производное от греческого «аскос», означающего сумку. Эта микроскопическая половая структура содержит неподвижные гаплоидные аскоспоры. Большинство грибов относятся к этому классу, например *Aspergillus* spp. Они нитчатые и имеют септированные гифы. Также к этому классу относят пекарские дрожжи и винные дрожжи.

Аскомицеты размножаются бесполым путем, образуя конидиофоры, которые выделяют конидиоспоры. Во время полового размножения участвуют спаривающиеся штаммы двух разных типов. Мужской штамм продуцирует гаплоидный антеридий, который содержит мужскую гамету; а женский штамм развивает женский орган аскогоний. Спаривание антеридия и аскогония приводит к оплодотворению с образованием гаплоидных аскоспор после мейоза. Аскокарп — это плодовое тело, которое высвобождает споры.

Базидиомицеты — базидиальные грибы

Базидиомицеты содержат более 30 000 видов грибов, включая макромицеты и одноклеточные дрожжи. К этому классу относят как съедобные, так и несъедобные грибы. Некоторые грибы содержат токсин фаллоидин. Патогенные грибы «ржавчина» (*Uredinales*) и «головня» (*Ustilaginales*) являются симбиотическими базидиомицетами, которые вызывают заболевания пшеницы и сельскохозяйственных культур. Они размножаются половым путем. Наиболее характерной особенностью является формирование базидий, на которых экзогенно образуются базидиоспоры. Кариогамия и мейоз происходят в базидии с образованием гаплоидных базидиоспор. Патогенные дрожжи, в том числе *Cryptococcus neoformans*, являются базидиомицетами.

Дейтеромицеты — несовершенные грибы

Эти грибы не обладают морфологическими половыми структурами и не имеют половой фазы. Это не настоящий класс, поскольку является полифилетической группой. Ближайший класс — аскомицеты. *Aspergillus* spp. ранее был классифицирован как дейтеромицет, а теперь переклассифицирован в аскомицет. Ряд видов грибов этой группы имеют тесную связь с грибами других типов

¹ Здесь и далее приводятся названия грибов в соответствии с оригинальным текстом. Современные названия грибов указаны в Приложении. — Примеч. научн. ред.

и плохо вписываются в таксономическую классификацию. Большинство дейтеромицетов имеют видимый мицелий. Размножение у грибов бесполое путем спорогенеза. Рекомбинация генетического материала между различными ядрами происходит после рекомбинации некоторых гиф, например *Penicillium* spp. Эти грибы играют важную роль в производстве антибиотиков (бензилпенициллина), при грибковых инфекциях человека, например эпидермофитии стоп («стопе атлета»), могут быть съедобными (сыр с плесенью).

1.7. КЛАССИФИКАЦИЯ МИКОЗОВ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ

В зависимости от места поражения микозы (грибковые инфекции) классифицируют как:

- поверхностные;
- кожные (дерматофитии и дерматомикозы);
- подкожные;
- инвазивные/глубокие.

Поверхностные микозы

Возбудители поверхностных микозов кожи и волос приведены в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Поверхностные микозы		
Поверхностные микозы	Возбудитель	Клинические особенности
Отрубевидный лишай	<i>Malassezia furfur</i>	Гиперпигментированные или гипопигментированные пятна на коже шеи, груди и спины
Белая пьедра	<i>Trichosporon beigelii</i>	Рыхлый, мягкий, бежевый узелок дистального конца стержня волоса
Черная пьедра	<i>Piedraia hortae</i>	Черный твердый узелок, включающий стержень волоса
Черный лишай	<i>Exophiala werneckii</i>	Коричневое/черное пятно, похожее на нитрат серебра, на ладонях/подошвах

Кожные микозы

Дерматомикозы

Вызывают возбудители родов *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum* spp.

Кожные инфекции, вызванные другими грибами, среди которых наиболее распространенными являются *Candida* spp.

Подкожные микозы

Подкожные микозы вызываются прямым заражением подкожной клетчатки спорами в месте травмы.

Различают следующие подкожные микозы:

- хромобластомикоз;
- мицетома;
- споротрихоз.

Хромобластомикоз

Он проявляется в виде verrucозных поражений нижних конечностей. Гистологическое исследование позволяет выявить «склеротические клетки» с перпендикулярными перегородками, которые имеют вид «медных грошей». Нижележащие мышцы и кости остаются целыми. Грибы, вызывающие хромобластомикоз, — *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium carriionii* и *Phialophora verrucosa*.

Мицетома

Это гнойная, гранулематозная и подкожная грибковая инфекция с образованием свищей. Пигментированные гранулы, видимые невооруженным глазом, выдавливаются из свища. Эти гранулы образуются микроколониями возбудителя инфекции. Происходит разрушение нижележащих мышц, сухожилий и костей. Мицетома может быть эумикотической или актиномикотической. Наиболее частым возбудителем эумикотической мицетомы считают *Pseudallescheria boydii*, а актиномикотической мицетомы — *Nocardia brasiliensis*.

Споротрихоз

Это подкожная инфекция, вызванная *Sporothrix schenckii*, распространяется по лимфатическим путям пораженной конечности.

Инвазивные/глубокие микозы

Патогены, вызывающие инвазивные/глубокие микозы, можно классифицировать как:

- первично-патогенные возбудители (табл. 1.2);
- условно-патогенные возбудители (табл. 1.3).

Таблица 1.2. Первично-патогенные грибы

Инвазивный/глубокий микоз	Патогенный гриб
Гистоплазмоз	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Бластомикоз	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Паракокцидиоидомикоз	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Кокцидиоидомикоз	<i>Coccidioides immitis</i>

Таблица 1.3. Условно-патогенные грибы

Инвазивный/глубокий микоз	Условно-патогенный гриб
Криптококкоз	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Аспергиллез	<i>Aspergillus species</i>
Мукормикоз	<i>Mucor species, Rhizopus species</i>
Инвазивный кандидоз	<i>Candida species</i>

Первично-патогенные грибы/первичные микозы

Эти инфекции возникают у пациентов с нормальным иммунитетом, проживающих в эндемичных районах. Возможно бессимптомное течение или только легкие симптомы. В большинстве случаев инфицирование происходит путем вдыхания спор.

Условно-патогенные грибы

Эти условно-патогенные микроорганизмы вызывают инфекцию у пациентов с ослабленным иммунитетом. Инфицирование происходит через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) или при внутрисосудистых инъекциях.

1.8. ГРИБКОВЫЙ ДИМОРФИЗМ

Изменение окружающей среды приводит к тому, что некоторые грибы переходят из одного фенотипа в другой: дрожевую или мицелиальную формы. Грибы, у которых морфология зависит от температуры, называют термо-диморфными. Другие факторы, влияющие на диморфизм грибов, включают аминокислоты, углеводы, микроэлементы или генетические характеристики. Грибы, демонстрирующие диморфизм, — *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *S. schenckii* и условно-патогенные грибы, в том числе *Candida albicans* и *Talaromyces (Penicillium) marneffei*.

Первичные патогены и *S. schenckii* преобразуются из гифальной формы в дрожжеподобную форму в тканях. *C. immitis* трансформируется в сферуллу. *C. albicans* превращается из почкающейся дрожжевой клетки в нитчатые структуры, известные как ростковые трубки. *Talaromyces (Penicillium) marneffei* подвергается диморфному превращению в клетки сосискообразной формы. *H. capsulatum* растет в своей дрожжевой форме при 37 °C, но переходит в мицелиальную форму при 20–25 °C.

Рекомендуемая литература

1. Blackwell M., Vilgalys R., James T.Y. et al. Eumycota: mushrooms, sac fungi, yeast, molds, rusts, smuts, etc. 2012. <http://tolweb.org/Fungi/2377/2012.01.30>. Version January 30, 2012.
2. Brandt M., Warnock D. Taxonomy and classification of fungi / In: Jorgensen J., Pfaller M., Carroll K., Funke G., Landry M., Richter S., Warnock D., eds. Manual of Clinical Microbiology, 11th edition. Washington, DC: ASM Press. 2015. P. 1935–1943.
3. Carris L.M., Little C.R., Stiles C.M. Introduction to fungi. The Plant Health Instructor. American Phytopathological Society. 2012. doi:10.1094/PHI-I-2012-0426-01.
4. Talaro K.P., Chess B. The fungi of medical importance / In: Foundations in Microbiology, 9th edition. New York, NY: McGraw-Hill Education. 2015. P. 663–692.