

Спектр возбудителей глубоких микозов человека

А.Б. Кулько

ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Александр Борисович Кулько kulko-fungi@yandex.ru

В статье изложены характерные особенности двух различных по этиологии групп глубоких микозов человека — особо опасных эндемичных глубоких микозов (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, пенициллез, обусловленный *Penicillium marneffeii*) и оппортунистических глубоких микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, мукокороз). Представлены сведения о возбудителях данных грибковых инфекций и применяющихся в лечении системных противогрибковых препаратах. Проанализированы результаты собственных культуральных исследований, полученных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом.

Ключевые слова: глубокие микозы, возбудители оппортунистических микозов, возбудители эндемичных микозов, системные противогрибковые препараты

Pathogens spectrum of deep human mycosis

A.B. Kulko

Moscow Government Health Department Scientific and Clinical Antituberculosis Center, Moscow

The article describes characteristics of two different etiology groups of deep human mycosis — extremely dangerous endemic deep mycoses (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, penicilliosis due to *Penicillium marneffeii*) and opportunistic deep mycosis (candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, mucormycosis). Information on fungal pathogens and antifungal agents is presented. The own results of cultural studies obtained during pneumomycosis diagnosis in patients with tuberculosis are shown.

Key words: deep mycosis, opportunistic mycosis pathogens, endemic mycosis pathogens, systemic antifungal drugs

Введение

Глубокие микозы — группа инфекционных заболеваний, вызываемых рядом болезнетворных грибов, при которых происходит поражение внутренних (висцеральных) органов и глубоко лежащих тканей. В случаях, когда инфекционный процесс локализован в органе или нескольких висцеральных органах отдельной системы (например, дыхательная система, пищеварительный тракт, система органов мочевого выделения), в качестве синонима термина «глубокий микоз» допустимо использование термина «системный микоз» [1].

При развитии глубокого микоза любой этиологии и клинической формы возможна гематогенная диссеминация инфекции в результате проникновения возбудителя в кровь и возникновение наиболее тяжелых, диссеминированных форм глубокого микоза, в том числе с поражением головного мозга. Другой механизм заражения и развития диссеминированного микоза — ятрогенный: попадание возбудителя (чаще *Candida spp.*) непосредственно в кровяное русло при загрязнении систем для внутривенных вливаний и игл, медицинского инструментария, перевязочного материала [1, 2].

Высокая летальность, особенно без своевременно начатого лечения противогрибковыми препаратами, характерна также для большинства инвазивных форм глубоких микозов [2, 3].

К общим для всех глубоких грибковых инфекций особенностям относят: недостаточную специфичность

клинических, рентгенографических и компьютерно-томографических признаков; быстрое прогрессирование; тяжесть клинических проявлений; неблагоприятный исход на фоне нейтропении; а также, как правило, обязательную специфическую терапию системными противогрибковыми препаратами, что может быть сопряжено с риском развития побочных и токсических эффектов (амфотерицин В, включая липидные формы, флуцитозин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) [2, 4]. Нередко решающее значение в диагностике глубокого микоза имеют результаты специального микологического и иммунологического исследований: культуральное и микроскопическое исследования различного диагностического материала, выявление антигена и серологические тесты на обнаружение антител к возбудителю [2, 4, 5].

Глубокие микозы по их этиологии разделяют на 2 группы: эндемичные глубокие (контагиозные) микозы и оппортунистические глубокие микозы.

Группа эндемичных инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными диморфными грибами

Эндемичные глубокие микозы — группа глубоких (системных) легочных инфекций (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, пенициллез, обусловленный *Penicillium marneffeii*), вызванных первично-патогенными диморфными грибами,

которые обитают в плесневой форме в почвах эндемических районов Северной и Южной Америки, Африки, Юго-Восточной Азии, Северо-Восточной Индии, южных провинциях Китая (Гуангси и Гуангдонг), Тайване, Гонконге и не встречаются на территории России [2–4]. Вдыхание контагиозных спор или фрагментов мицелия этих диморфных грибов вызывает локализованную или распространенную легочную инфекцию, вследствие перехода в организме человека плесневых зачатков в дрожжевую инвазивную форму (внутриклеточные патогены, выживающие при незавершенном фагоцитозе) [2]. Острая пневмония, обычно на фоне иммунодефицита, может приводить к опасным для жизни прогрессирующей пневмонии и внелегочным прогрессирующим диссеминированным формам глубокого микоза. Количество известных видов возбудителей контагиозных микозов невелико: *Histoplasma capsulatum* (вызывает гистоплазмоз), *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii* (кокцидиоидомикоз), *Blastomyces dermatitidis* (бластомикоз), *Paracoccidioides brasiliensis* (паракокцидиоидомикоз), *Penicillium marneffei* (пенициллиоз) [3, 6, 7]. Следует отметить, что все эти особо опасные диморфные возбудители контагиозных грибковых инфекций способны вызывать развитие глубокого микоза у людей с нормальным иммунным статусом — у большинства пациентов инфекция проявляется как респираторное заболевание [2, 3].

Возбудители эндемичных микозов — анаморфные (бесполое) плесневые диморфные грибы аскомицетового аффинитета, со сложными жизненными циклами, включающими смену плесневой формы на дрожжевую (в тканях инфицированного человека и *in vitro* при 37 °С). У *Histoplasma capsulatum* и *Blastomyces dermatitidis* в цикле развития была обнаружена и описана половая стадия (телеоморфа), относящаяся к аскомицетам с плодовым телом (аскокарпом) в виде гимнотеция (соответственно *Ajellomyces capsulatus* и *Ajellomyces dermatitidis*). Любопытно, что обе эти телеоморфы принадлежат к одному и тому же роду *Ajellomyces* семейства *Onygenaceae* [6, 8].

Распространение эндемичных микозов ограничено географическими рамками областей обитания во внешней среде их возбудителей. В России все эти микозы — завозные инфекции, до настоящего времени встречаются крайне редко и только у иностранцев и лиц, ранее выезжавших в эндемические районы Северной, Центральной, Южной Америки, Африки или Юго-Восточной Азии [2]. Данные особо опасные инфекции не передаются от человека к человеку, однако в связи с возросшей миграцией населения все чаще регистрируются за пределами областей обитания их возбудителей [3].

Таким образом, необходимым условием для развития гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, бластомикоза, паракокцидиоидомикоза и пенициллиоза, вызванного *Penicillium marneffei*, является посещение пациентом эндемического района, что необходимо

учитывать при их дифференциальной диагностике на территории России [9].

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам Госкомсанэпиднадзора РФ от 2008 г. [10], распределяющим все болезнетворные микроорганизмы по группам патогенности/опасности (от I самой опасной до IV наименее опасной), возбудители гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза отнесены ко II группе патогенности (грибы — облигатные патогены, возбудители особо опасных глубоких микозов человека). С учетом данных о том, что *Penicillium marneffei* вызывает системное поражение и диссеминированный микоз, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов, этот диморфный гриб включен в III группу патогенности (грибы, регулярно вызывающие оппортунистические глубокие микозы у лиц с нарушениями функций иммунной системы) [10, 11].

Вопросы специфической терапии особо опасных эндемичных микозов подробно освещены в переводе «Атласа грибковых заболеваний» под ред. К.А. Кауфман и Д.Л. Манделла (2010 г.) — коллективной монографии микологов Северной, Южной Америки и Азии [3]. Согласно данным рекомендациям, в лечении легочных (тяжелых и хронических) и диссеминированных форм гистоплазмоза эффективно применение липосомального амфотерицина В и итраконазола; в лечении легочных (тяжелых) и диссеминированных форм кокцидиоидомикоза — оральных азольных противогрибковых препаратов (как правило, применяют триазолы — флуконазол и итраконазол, а также производное имидазола кетоконазол) и амфотерицина В; пенициллиоза, вызванного *Penicillium marneffei*: амфотерицина В и итраконазола; бластомикоза: предпочтительное лечение — амфотерицин В (при формах, угрожающих жизни) и итраконазол (при формах, не угрожающих жизни), альтернативное лечение — кетоконазол или флуконазол; паракокцидиоидомикоза: предпочтительное лечение — итраконазол (препарат выбора), при тяжелых и диссеминированных формах — амфотерицин В и комбинированный антимикробный препарат ко-тримоксазол, альтернативное лечение — вориконазол (эффективен в терапии пациентов с поражениями нервной системы) [3].

Группа оппортунистических инфекционных заболеваний, вызываемых широко распространенными условно-патогенными грибами

Оппортунистические глубокие микозы — группа инфекций, вызванных условно-патогенными (оппортунистическими) грибами, как правило, на фоне иммунодефицита. Распространенные повсеместно оппортунистические грибы обитают во внешней среде, разлагая отмерший органический субстрат или паразитируя на растениях. Грибы-оппортунисты способны также сохраняться в тканях в организме человека и при определенных условиях проявлять патоген-

ные свойства, вызывая различные по локализации и клиническим формам микозы [8, 12].

Развитию инфекционного процесса, обусловленного условно-патогенным грибом, обычно предшествует первичная болезнь или снижение иммунного статуса. В целом вторичные оппортунистические микозы развиваются в исходно ослабленном организме человека, являясь частыми осложнениями ряда тяжелых хронических заболеваний: СПИДа, злокачественных новообразований, заболеваний системы крови, туберкулеза. Предрасположенность к развитию патологического процесса определяется не вирулентностью того или иного вида гриба-оппортуниста, а индивидуальной восприимчивостью организма человека [3]. Наиболее подвержены оппортунистическим микозам пациенты с нарушениями функций иммунной системы, у которых значительно более вероятно развитие жизнеугрожающих инвазивных и диссеминированных форм грибковой инфекции [2, 3, 6]. К факторам риска, предрасполагающим к развитию вторичного оппортунистического глубокого микоза, относятся: вызывающая иммунодефицит ВИЧ-инфекция и СПИД; ятрогенные иммунодефициты, в первую очередь нейтропения (снижение числа и функций нейтрофилов) при химиотерапии цитостатиками; кортикостероидная терапия; длительное применение антибиотиков широкого спектра действия; проведение инвазивных диагностических и лечебных процедур; тяжелые истощающие хронические болезни, в частности, туберкулез, сахарный диабет и злокачественные новообразования [1–3, 13]. К дополнительному фактору риска развития внутрибольничного глубокого микоза следует отнести наличие у пациента колонизации слизистых оболочек одним или несколькими видами оппортунистических грибов [5], в частности избыточной колонизации (гиперколонизации) слизистых оболочек *Candida spp.* [1].

Условно-патогенные грибы в медицинской микологии традиционно по форме роста *in vitro* разделяют на дрожжевые (одноклеточные, почкующиеся формы) и плесневые (мицелиальные, образующие клеточный или неклеточный мицелий) виды.

Отметим также, что диморфизмом, т. е. способностью развиваться как в дрожжевой, так и в мицелиальной форме, обладают не только описанные выше возбудители эндемичных микозов, но и некоторые широко распространенные в клинической практике грибы-оппортунисты. В данную группу входят: *Candida albicans* — главный возбудитель всех форм кандидоза; *Geotrichum candidum* — основной возбудитель бронхолегочного геотрихоза; *Aureobasidium pullulans* — темноокрашенный (демациевый) гриб, содержащий меланин в клеточных стенках, возбудитель феогифомикоза, в том числе легочных форм. Вопрос о сравнительной степени патогенности (вирулентности) дрожжевой и мицелиальной стадии данных видов клинически значимых грибов вызывает дискуссии

и до сих пор изучен недостаточно. В результате многолетних исследований, проводимых в микологической лаборатории МНПЦБТ, нами было показано, что при развитии бронхолегочного кандидоза гриб *Candida albicans* способен развиваться в организме больного в трех различных вегетирующих формах: в виде почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и истинного (многоклеточного) мицелия [14].

По уровню патогенности среди возбудителей инфекций большинство грибов-оппортунистов отнесены к наименее опасной IV группе патогенности (грибы, недостаточно приспособленные к обитанию в организме человека, крайне редко вызывающие оппортунистические глубокие микозы и поражающие лиц с иммунодефицитом). В III группу патогенности включены основные возбудители аспергиллеза (*Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*), кандидоза (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) и криптококкоза (*Cryptococcus neoformans*), т. е. виды, регулярно вызывающие оппортунистические глубокие микозы у предрасположенных лиц. В I группе патогенности (возбудители особо опасных инфекций) и II группе патогенности (облигатно патогенные микроорганизмы, где грибы представлены только возбудителями эндемичных глубоких микозов) условно-патогенных видов грибов нет [2, 10, 11].

По принадлежности к таксонам царства *Fungi* согласно современным представлениям о таксономии [15] все условно-патогенные виды, в том числе анаморфные, должны быть классифицированы в одном из трех отделов совершенных грибов: зигомицетов (*Zygomycota*), аскомицетов (*Ascomycota*) или базидиомицетов (*Basidiomycota*). У анаморфных видов дрожжевых и плесневых грибов с необнаруженной половой стадией в цикле развития и, вероятно, утраченной в ходе эволюции, определяется аффинитет, т. е. признаки, доказывающие их родственную связь с одним из отделов совершенных грибов (табл. 1, 2).

Список возбудителей глубоких оппортунистических микозов человека постоянно пополняется после регистрации новых случаев грибковых инфекций, обнаруживаемых у иммунокомпрометированных пациентов. В табл. 3 и 4 представлены данные по составу грибов-оппортунистов, выделенных в микологической лаборатории МНПЦБТ при диагностике вторичных пневмомикозов у больных туберкулезом органов дыхания (2001–2012 гг.).

Диагностический материал — мокрота; содержимое бронхов, полученное при бронхоскопии; содержимое полостных образований легких и плевральных полостей; образцы легочной ткани. Всего от больных туберкулезом органов дыхания было выделено 66 видов дрожжевых и плесневых грибов из 20 родов — в основном строго бесполое виды, а также анаморфы с описанной половой стадией и совершенные виды зигомицетов и аскомицетов. Значительная часть данных видов грибов была способна заселять легочные

Таблица 1. Классификация болезнетворных дрожжевых грибов, вероятных возбудителей глубоких микозов

Отдел	Роды
Zygomycota	—
Ascomycota	<i>Candida</i> *, <i>Geotrichum</i> *, <i>Saccharomyces</i> , <i>Pichia</i> и др.
Basidiomycota	<i>Cryptococcus</i> *, <i>Rhodotorula</i> *, <i>Trichosporon</i> * и др.

Примечание (здесь и в табл. 2–4). * — аноморфные роды.

и плевральные полости, сформировавшиеся ранее у больных туберкулезом. Так, в содержимом деструктивных полостных образований (каверны, туберкулемы, кисты, аспергиллемы) были обнаружены не только возбудители аспергиллеза (выделено 6 видов), но и грибы родов *Candida* (4 вида), *Penicillium* (2 вида), а также *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus oryzae* [16].

В целом, полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями по увеличению состава вероятных возбудителей оппортунистических микозов, часть из которых первично устойчивы к широко применяющимся в лечении противогрибковым препаратам [2, 6]. В последние годы разработаны и разрабатываются новые препараты групп азолов и эхинокандинов с различными спектрами действия [2, 3, 17]. Таким образом, врачи-клиницисты клиник онкогематологии, трансплантологии, неонатологии, фтизиатрии, пульмонологии должны быть готовы к решению все более усложняющейся задачи подбора препаратов для лечения внутрибольничных микозов — кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, более редкого мукоороза [18].

Способность грибов рода *Candida*, в первую очередь *Candida albicans*, заселять слизистые оболочки большинства здоровых людей позволяет кандидозу оставаться самым распространенным из глубоких микозов [1]. Наряду с *C. albicans*, к группе наиболее распространенных возбудителей кандидоза относят *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. В последние годы с возрастающей частотой выявляются *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* и некоторые другие виды [3]. Характеристики препаратов, доступных для лечения глубоких форм кандидоза представлены в табл. 5.

Распространенный повсеместно и не являющийся строго оппортунистическим микозом криптококкоз обусловлен одним единственным возбудителем — дрожжевым грибом *Cryptococcus neoformans* [2–4]. Образование *Cryptococcus neoformans in vitro* и *in vivo* мукополисахаридной капсулы значительным образом отличает данный гриб от других болезнетворных дрожжевых грибов. В лечении криптококкоза не при-

Таблица 2. Классификация болезнетворных плесневых грибов, вероятных возбудителей глубоких микозов

Отдел	Роды
Zygomycota	<i>Absidia</i> , <i>Apophysomyces</i> , <i>Cokeromyces</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Saksenaea</i> , <i>Syncephalastrum</i> (возбудители мукоороза, порядок <i>Mucorales</i>); <i>Basidiobolus</i> , <i>Conidiobolus</i> (возбудители энтомофтороза, порядок <i>Entomophthorales</i>)
Ascomycota	<i>Acremonium</i> *, <i>Alternaria</i> *, <i>Arthrographis</i> *, <i>Beauveria</i> *, <i>Chrysosporium</i> *, <i>Aspergillus</i> *, <i>Aureobasidium</i> *, <i>Bipolaris</i> *, <i>Chaetomium</i> , <i>Cladophialophora</i> *, <i>Cladosporium</i> *, <i>Curvularia</i> *, <i>Engyodontium</i> *, <i>Exophiala</i> *, <i>Exserohilum</i> *, <i>Fusarium</i> *, <i>Myceliophthora</i> *, <i>Ochroconis</i> *, <i>Paecilomyces</i> *, <i>Phaeoacremonium</i> *, <i>Phialemonium</i> *, <i>Penicillium</i> *, <i>Scedosporium</i> *, <i>Scopulariopsis</i> *, <i>Trichoderma</i> *, <i>Ulocladium</i> *, <i>Verticillium</i> * и др.
Basidiomycota	<i>Schizophyllum</i>

Таблица 3. Состав условно-патогенных дрожжевых грибов, выделенных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом

Отдел	Роды (число видов)
Ascomycota	<i>Candida</i> * (14 видов), <i>Geotrichum</i> * (2 вида), <i>Saccharomyces</i> (1 вид)
Basidiomycota	<i>Cryptococcus</i> * (2 вида), <i>Rhodotorula</i> * (2 вида)

Таблица 4. Состав условно-патогенных плесневых грибов, выделенных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом

Отдел	Роды (число видов)
Zygomycota	<i>Mucor</i> (2 вида), <i>Rhizopus</i> (1 вид)
Ascomycota	<i>Acremonium</i> * (2 вида), <i>Alternaria</i> * (1 вид), <i>Aspergillus</i> * (14 видов), <i>Aureobasidium</i> * (1 вид), <i>Chaetomium</i> (1 вид), <i>Cladosporium</i> * (3 вида), <i>Curvularia</i> * (1 вид), <i>Fusarium</i> * (4 вида), <i>Paecilomyces</i> * (1 вид), <i>Penicillium</i> * (10 видов), <i>Scopulariopsis</i> * (1 вид), <i>Trichoderma</i> * (2 вида), <i>Ulocladium</i> * (1 вид)

меняют эхинокандины, что связано с наличием у возбудителя капсулы и низким содержанием 1,3-β-D-глюкана в клеточной стенке, используя системные противогрибковые препараты других групп (табл. 6)

Из около 40 болезнетворных грибов рода *Aspergillus* наиболее часто в качестве возбудителей аспергиллеза выявляются 4: главный возбудитель *A. fumigatus*, а также *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* [6, 7, 19]. Наилучшим выбором медикаментозной терапии инфекций, вызванных *A. terreus*, обладающих устойчивостью к амфотерицину В, является триазол вориконазол. Помимо широко распространенных в терапии инвазивного аспергиллеза амфотерицина В, итраконазола и вори-

Таблица 5. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении глубокого кандидоза

Системные препараты	Химическая группа	Механизм действия	Активность
Амфотерицин В	Полиеновые макролиды	Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану	+
Флуцитозин	Производные пиримидина	Фунгицидное действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот	+
Кетоконазол (профилактика)	Азолы (имидазолы)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Флуконазол	Азолы (триазолы первого поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+*
Итраконазол	Азолы (триазолы первого поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Вориконазол	Азолы (триазолы второго поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Каспофунгин	Эхинокандины	Фунгицидное действие. Блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки	+
Микафунгин	Эхинокандины	Фунгицидное действие. Блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки	+

Примечание. * — *C. krusei* характеризуется как вид природно-резистентный к флуконазолу, *C. glabrata* — как вид с пониженной чувствительностью к флуконазолу.

коназола современные схемы лечения и профилактики включают производное итраконазола — позаконазол и эхинокандина — микафунгин (табл. 7).

Мукороз — нечастая, типично оппортунистическая плесневая грибковая инфекция, вызываемая рядом представителей зигомизетов порядка *Mucorales* из родов *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Saksenaea*, *Syncephalastrum*. Наиболее часто регистрируются случаи мукороза, вызванного *Rhizopus oryzae*. Большинство

других случаев инфекции обусловлено также представителями семейства *Mucoraceae* порядка *Mucorales*: *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Absidia corimbifera*, *Mucor* spp., *Rhizomucor pusillus* [2, 3]. Механизм заражения — респираторный, характерный для всех оппортунистических плесневых микозов, или травматическая имплантация возбудителя, обычно приводящая к мукорозу кожи. Большинство клинических форм мукороза отличаются агрессивным течением и сопровождаются высокой смертностью даже при

Таблица 6. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении криптококкоза

Системные препараты	Химическая группа	Механизм действия	Активность
Амфотерицин В	Полиеновые макролиды	Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану	+
Флуцитозин	Производные пиримидина	Фунгицидное действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот	+
Кетоконазол	Азолы (имидазолы)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Флуконазол	Азолы (триазолы первого поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Итраконазол	Азолы (триазолы первого поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Вориконазол	Азолы (триазолы второго поколения)	Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+

Таблица 7. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении аспергиллеза

Системные препараты	Химическая группа	Механизм действия	Активность
Амфотерицин В	Полиеновые макролиды	Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану	+*
Флуцитозин	Производные пириимидина	Фунгистатическое действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот	+
Итраконазол	Азолы (триазолы первого поколения)	Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Вориконазол	Азолы (триазолы второго поколения)	Фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Позаконазол	Азолы (триазолы второго поколения)	Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+
Каспофунгин	Эхинокандины	Фунгистатическое действие	+
Микафунгин	Эхинокандины	Фунгистатическое действие. Угнетает рост мицелия	+

Примечание. * — *A. terreus* характеризуется как вид природно-резистентный к амфотерицину В, *A. flavus* — как вид с переменной исходной чувствительностью к амфотерицину В.

ранней диагностике и своевременно началом лечения [2, 3]. Список противогрибковых препаратов эффективных при лечении мукороза ограничен амфотерицином В, включая липидные формы, и новым системным триазольным антимикотиком второго поколения — позаконазолом (табл. 8), активным *in vitro* и *in vivo* в отношении всех зигомицетов, в том числе и в случаях неэффективности лечения амфотерицином В [3, 17].

Учитывая присутствие существенных предрасполагающих факторов, главным образом вероятной нейтропении, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями следует ожидать развития различных оппортунистических глубоких микозов, вызванных как дрожжевыми, так и плесневыми грибами-оппортунистами. Причем для группы больных с тяжелой формой нейтропении потенциально опасен любой, даже самый редкий возбудитель, безвредный для большинства людей, например, дрожжи *Rhodotorula* или фитопатогенные плесневые грибы из рода *Fusarium*. Заболевания, вызываемые первично-патогенными диморфными грибами в настоящее время ограничены

географическими рамками, однако нельзя забывать о риске развития тяжелых форм эндемичных микозов у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Необходимым условием своевременной верификации глубокого микоза является взаимодействие врачей-клиницистов с микробиологами и микологами медицинской лаборатории.

В заключение перечислим задачи, стоящие перед лабораторной микологической службой при диагностике глубоких микозов на современном этапе. Это обнаружение в диагностическом материале вероятного возбудителя микоза с последующим выделением его в чистой культуре (если это возможно); достоверная идентификация возбудителя до уровня вида; определение чувствительности штаммов грибов к противогрибковым препаратам по методикам, позволяющим корректировать данные по чувствительности *in vitro* с терапевтическим результатом; интерпретация результатов лабораторного исследования в таких категориях как «признак колонизации», «признак вероятного микоза», «диагностически значимый признак микоза» [20].

Таблица 8. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении мукороза

Системные препараты	Химическая группа	Механизм действия	Активность
Амфотерицин В	Полиеновые макролиды	Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану	+
Позаконазол	Азолы (триазолы второго поколения)	Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны	+

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Изд-во Триада-Х, 2001. 472 с.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей (2-е изд.). М.: Издательство Бином, 2008. 480 с.
3. Атлас грибковых заболеваний. Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла (Kauffmann C.A., Mandell G.L.). Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
4. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: СПб МАПО, 2004. 186 с.
5. Кулько А.Б., Древал П.А., Воробьев А.А. и др. Лабораторная диагностика бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких. Пробл мед микологии 2008;10(4):25–8.
6. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. (Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M.) Определитель патогенных и условно патогенных грибов. Пер. с англ. М.: Издательство Мир, 2001. 468 с.
7. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J. et al. Atlas of clinical fungi (2nd edition). CBS: Reus, 2000. 1126 p.
8. Елинов Н.П. Краткий микологический словарь (для врачей и биологов). СПб., 2004. 176 с.
9. Шемяков М.А., Митрофанов В.С. Редкие микотические поражения системы пищеварения. Фарматека 2004; 13(90):69–74.
10. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. М.: Госкомсанэпиднадзор РФ, 2008. 57 с.
11. Озерская С.М., Иванушкина Н.Е., Кочкина Г.А. Микроскопические грибы в связи с проблемами биологической безопасности (обзор). Пробл мед микологии 2011;13(3):3–12.
12. Марфенина О.Е. Антропогенная экология почвенных грибов. М.: Медицина для всех, 2005. 196 с.
13. Рунке М. Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика). Пробл мед микологии 2000;2(1):4–16.
14. Кулько А.Б., Дорожкова И.Р., Исаева Е.Л. и др. Методические подходы к проведению микологических исследований во фтизиатрической практике. Туберкулез и болезни легких 2011;6:56–9.
15. Dictionary of the Fungi 10th ed. Co-published by: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation Edited by P.M. Kirk, P.F. Cannon and J.A. Stalpers, D.W. Minter. Wallingford, UK: CAB International, 2008. 771 p.
16. Kulko A., Dreval P. Yeasts and mycelial fungi in lung cavities of tuberculosis patients. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria. 10–13 April 2010. Abstracts on CD-ROM. Clinical Microbiology and Infection, 2010; v. 16 (2).
17. Клишко Н.Н. Позаконазол — новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов. Фарматека 2008;5:11–9.
18. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы). Пробл мед микологии 2005;7(3):3–11.
19. Кулько А.Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* — возбудителей бронхолегочных инфекций. М.: МНПЦБТ, 2012. 160 с.
20. Ascioглу S., Rex J.H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7–14.