основы медицинской микологии

ВВЕДЕНИЕ

К концу XX века было описано около 400 болезнетворных грибов - возбудителей зарегистрированных случаев микозов. Список болезнетворных грибов постоянно пополняется с описанием новых случаев. Грибковые инфекции распространены очень широко, особенно поверхностные микозы. При этом заболеваемость микозами нарастает с каждым годом, что во многом обусловлено распространенностью ятрогенных иммунодефицитных состояний.

Начало медицинской микологии уходит в античные времена. Молочница (кандидоз полости рта) была описана Гиппократом и Галеном, парша (фавус) и инфильтративно-нагноительная трихофития - Цельсом, а современное название дерматофитий (Tinea) появилось в Древнем Риме. История медицинской микологии тесно связана с именами Робина, выделившего возбудителя кандидоза, Вирхова, описавшего аспергиллез, Груби, Ремака и Шенлейна, изучавших дерматофитии. Наибольшее развитие учение о дерматофитиях получило в трудах Сабуро, предложившего среду, ныне повсеместно применяемую для культивирования патогенных грибов. Среди отечественных врачей и ученых значительный вклад в медицинскую микологию внесли Амбодик-Максимович, описавший различные формы кандидоза (XVIII век), Черногубов, Матчерский и Сорокин, изучившие дерматофитий и плесневые микозы (XIX - начало XX века). С середины XX века наибольшее развитие отечественная медицинская микология получила в трудах А.М. Ариевича, О.Н. Подвысоцкой, П.Н. Кашкина, Н.Д. Шеклакова, В.М. Лещенко.

Последние годы XX века и настоящее время многие современные микологи считают «золотым веком микологии». Причина этому - бурное развитие молекулярно-генетических, биохимических и иммунологических методов исследования. Разработаны классификации и системы таксономии грибов. Картирован геном и изучены факторы патогенности многих возбудителей микозов. Изобретены совершенные молекулярно-генетические средства диагностики и изучения возбудителей (ПЦР, ДНК-гибридизация, анализ кариотипа, изучение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК). Создано и разрабатывается более 10 классов противогрибковых средств.

По степени опасности для населения большинство болезнетворных грибов относится к 4 группе патогенности (условно-патогенные), а возбудители ряда эндемических микозов и криптококкоза - к 3 группе. Наиболее общей классификацией грибковых инфекций является классификация по уровню (глубине) поражения. Соответственно ей, выделяют поверхностные, подкожные и глубокие микозы. Каждая из этих групп включает несколько инфекций, обусловленных различными патогенными и условно-патогенными грибами.

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРИБОВ

Грибы можно определить как организмы-эукариоты, гетеротрофные по способу питания, одноклеточные или представленные ветвящимися нитями, размножающиеся половым или бесполым путем с помощью спор. Большинство грибов представлено многоклеточными организмами, в виде ветвящихся нитей - гиф, состоящих из гаплоидных клеток. Грибы заселяют очень многие среды обитания и входят в разные сообщества (сапробиоз, симбиоз и паразитизм) с другими живыми организмами. Наиболее известны микориза (симбиоз с корнями высших растений) и лишайники (симбиоз с водорослями и цианобактериями). Взаимоотношения грибов с организмом человека также могут быть разными. Клиническая микология рассматривает, как правило, комменсализм и паразитизм.

Таксономическое положение и систематика грибов

В настоящее время грибы отнесены к отдельному царству Fungi, или Mycota (грибы), одному из 5 царств эукариот. Некоторые организмы, имеющие общие с грибами характеристики и ранее считавшиеся грибами, в настоящее время помещены в два других царства - Chromista (хромовики) и Protozoa (простейшие). К хромовикам в настоящее время относят двух возбудителей микозов - Pythium insidiosum (отдел Oomycota) и Rhinosporidium seeberi (отдел Hyphochytriomycota). К царству Fungi в настоящее время относят 4 отдела, или филы: Chytridiomycota, Zygomycota, Ascomycota и Basidiomycota. Внутри каждого отдела, имеющего окончание -mycota, существуют основные таксономические деления: классы (-mycetes), семейства (-mycetaceae), роды и виды (табл.).

Таблица. Современное таксономическое положение основных возбудителей микозов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Отдел | Порядок | Семейство | Возбудители инфекции |
| Zygomycota | Entomophthorales | Basidiobolaceae | Энтомофтороз |
| Mucorales | Mucoraceae | Мукороз |
| Таксономическое положение не установлено | | Лобомикоз |
| Ascomycota | Dothideales | Lophiostomataceae Testudinaceae | Эумицетома |
| Herpotrichiellaceae | Хромомикоз, |
| феогифомикозы, |
| эумицетома |
| Piedraiaceae | Черная пьедра |
| Pleosporaceae | Феогифомикозы |
| Eurotiales | Trichocomaceae | Аспергиллез, пенициллиоз |
| Hypocreales | Hypocreaceae | Гиалогифомикозы |
| Microascales | Microascaceae | Эумицетома и гиалогифомикозы |
| Onygenales | Arthrodermataceae | Дерматофитии |
| Gymnoascaceae | Адиаспиромикоз |
| Onygenaceae | Гистоплазмоз, кокциидоз |
| Ophiostomatales | Ophioslomalacear | Споротрихоз |
| Pneumocystidales | Pneumocystidaceee | Пневмоцистоз |
| Saccharomycetales | Saccharomycetaceae | Кандидоз, дрожжевые микозы |
| Таксономическое положение не установлено | | Некоторые возбудители эумицетомы, феогифомикоза, паракокцидиоидоз |
| Basidiomycota | Sporidiales | Sporidiobolaceae | Криптококкоз, разноцветный лишай |
| Таксономическое положение не установлено | | Трихоспороноз, белая пьедра |

Культуральные свойства грибов

Для выделения, хранения и идентификации грибов используют разные среды. Стандартной в микологии является глюкозопептонная среда Сабуро, пригодная для многих целей. Для точного определения видов используют картофельно-морковный агар, рисовый или кукурузный агар, среду Чапека-Докса и др. в зависимости от вида гриба. В последнее время получили распространение специальные среды для выделения культур, содержащие антибиотики и циклогексимид, подавляющий рост грибов-контаминантов.

Грибы культивируют в аэробных условиях при температуре 25-30oС. При определении рода и вида грибов учитывают скорость роста и созревания колонии, ее цвет, форму и тип поверхности, а также ряд дополнительных признаков. Колонии дрожжевых и некоторых плесневых грибов вырастают уже на вторые-третьи сутки, однако культуру возбудителей наиболее распространенных микозов обычно получают не ранее недели. Гладкие колонии характерны для дрожжевых грибов, образование спор сопровождается изменением поверхности (мучнистая, порошковатая, бархатистая, и др.). Цвет колоний широко различается у разных видов болезнетворных грибов. Особая группа грибов Dematiaceae, образующих меланин, дает темные колонии с черной обратной стороной.

Морфологические свойства

Жизненный цикл грибов состоит из двух фаз, или стадий - половой (репродуктивной) и бесполой (вегетативной). Половая стадия жизненного цикла грибов называется телеоморфой, бесполая анаморфой. В вегетативной фазе тело гриба (таллом) состоит из похожих клеток, питающихся и размножающихся независимо друг от друга. Существует 2 типа таллома и, соответственно, роста грибов. Таллом может состоять из ветвящихся нитей, составленных из клеток с общей клеточной стенкой. Такие нити называются гифами, а их совокупность - мицелием, или грибницей.

Грибы с талломом, представленным гифами, называются плесневыми, или мицелиальными. Подавляющее большинство грибов являются плесневыми. Другим вариантом роста является почкование. При почковании, как правило, происходит отделение дочерней клетки от материнской, так что дрожжевой вариант таллома является одноклеточным. Грибы, существующие преимущественно в виде почкующихся клеток, называются дрожжевыми, или дрожжами, их тип роста также называется дрожжевым. Те грибы, которые могут менять тип таллома, переходя из дрожжевой формы в плесневую или обратно, называются диморфными.

Гифа имеет параллельные общие стенки и может иметь поперечные перегородки - септы. В септах есть поры, позволяющие перемещение цитоплазмы и органелл. Несептированными (не имеющими перегородок) считаются гифы многих низших грибов (отдел Zygomycota), хотя септы могут образовываться и у них при неблагоприятных условиях. Для низших грибов характерно также неравномерное расположение септ, а все представители отделов Ascomycota и Basidiomycota имеют равномерно септированные гифы.

Размножение грибов

В репродуктивной фазе тело гриба имеет более сложное строение и состоит из дифференцированных клеток, имеет специальные репродуктивные органы. Среди них выделяют структуры переживания, позволяющие переносить неблагоприятные условия, и структуры распространения (споры и несущие их органы). На различиях в этих признаках основана идентификация родов и видов большинства грибов.

Грибы размножаются с помощью спор. Споры образуются в результате простого митоза или мейоза. В первом случае тип спорообразования и стадия развития гриба называются бесполыми, а сами бесполые споры - конидиями. Во втором случае тип размножения называется половым, а само имя споры чаще применяется именно к половым спорам. Большинство возбудителей грибковых инфекций в культуре представлено только вегетативной стадией. В связи с этим в идентификации болезнетворных грибов первоочередное значение имеют особенности морфологии органов бесполого размножения (конидиогенеза).

Для многих плесневых грибов характерно наличие особых органон конидиогенеза: конидиогенных клеток и конидиеносцев, а также характерных комплексов их и самих конидиев например, в виде метелки у Penicillium, в виде головки у Aspergillus. При образовании одновременно разных типов конидиев (например, у дерматофитов-возбудителей микозов кожи) используют термины «микроконидии» и «макроконидии». Отпочковывающиеся дочерние клетки дрожжевых грибов называют бластоконидиями.

Различают и другие типы бесполого спорообразования. У Zygomycota имеются бесполые споры, не являющиеся конидиями - так называемые спорангиоспоры. Они образуются свободно внутри особой структуры - спорангия. К бесполым органам выживания у многих патогенных грибов относятся хдамидоспоры, представленные толстостенными клетками или многоклеточными образованиями. Хламидоспоры позволяют пережить отмирание и разложение вегетативного тела гриба, и при более благоприятных условиях высвобождаются в окружающую среду.

Строение репродуктивных органов при половом размножении определяет принадлежность гриба к одному из отделов царства Fungi. В микробиологической диагностике микозов эти признаки, как правило, не используются.

Ультраструктура грибов

Клетка грибов имеет характерное для эукариот полноценное, окруженное постоянной мембраной ядро, в котором содержатся несколько хромосом и ядрышко. Органеллы включают пластинчатые митохондрии с линейно расположенными кристами, эндоплазматическую сеть, эукариотические (80S) рибосомы, микросомы и вакуолярный аппарат. Наружные оболочки представлены клеточной мембраной (плазмалеммой) и клеточной стенкой. Плазмалемма содержит большое количество стеринов, преимущественно эргостерина. Эргостерин является мишенью для многих современных противогрибковых средств. Цитоскелет представлен актиновыми филаментами и микротрубочками из тубулина.

Клеточная стенка грибов состоит из нескольких слоев. Наружные слои представляют собой аморфную массу, внутренние слои служат прочным корпусом, скелетом, определяющим форму клетки. Наружные слои клеточной стенки содержат водорастворимые вещества, преимущественно гликопротеины и альфа-глюканы. Внутренние слои нерастворимы в воде, содержат хитин (неветвящийся полимер из единиц N-ацетилглюкозамина, связанных р-1,4 связями) и бетта-глюканы.

Физиология грибов

Грибы неспособны к фотосинтезу, неподвижны и имеют толстые клеточные стенки, что лишает их возможности захватывать меньшие микроорганизмы, или активно поглощать питательные вещества. Абсорбция питательных веществ из окружающей среды – это единственный способ, которым грибы удовлетворяют свои пищевые потребности. Для этого грибы должны расти на источнике питательных веществ или внутри него. Широкая сеть гиф обеспечивает многим грибам большую площадь всасывания веществ. Нерастворимые вещества (например, кератин) грибы переваривают снаружи клетки, за счет выделения экзоферментов. Разные грибы обладают отличными друг от друга ферментными системами, определяющими специфические условия существования. Все грибы гетеротрофы. Это аэробные организмы, для роста им требуются углерод, азот, минеральные вещества. Витамины отдельные виды синтезируют сами, но некоторым видам их необходимо добавлять в питательную среду.

Грибы предпочитают кислую среду обитания. Они растут в широком диапазоне температур (от 5 до 45°С), но для большинства оптимальная температура роста 20-30°С. Все патогенные виды способны расти при 37оС, а истинные диморфные грибы при этой температуре меняют форму с плесневой на дрожжевую.

ВОЗБУДИТЕЛИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ

Поверхностные микозы поражают кожу, ее придатки и слизистые оболочки. Эти инфекции начинаются на поверхности наружных покровов, а возбудитель не проникает глубже базальной мембраны эпидермиса. Широко распространенными поверхностными микозами являются дерматофитии, разноцветный лишай и поверхностный кандидоз. К редким поверхностным микозам относятся белая и черная пьедра, а также черный лишай (Tinea nigra). Кроме того, очень многие грибы могут быть возбудителями инфекций ногтей - онихомикозов. Дерматофитии, разноцветный лишай и пьедра контагиозны.

Дерматофиты

Дерматофиты - грибы из родов Trichophyton, Microsporum и Epidermophyton - являются возбудителями дерматофитии. Этими инфекциями, по разным данным, поражено от одной трети до половины населения земного шара. Из 40 с лишним известных видов дерматофитов в нашей стране наиболее часто встречаются три Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale и Microsporum canis.

Экология и эпидемиология

Дерматофитии распространены повсеместно. По среде обитания и источнику инфекции все дерматофиты делятся на три группы: антропофильные (например, Trichophyton rubrum и Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale), зоофильные (например, М. canis, T.verrucosum) и геофильные (например, М.gypseum). Источником вызываемых ими инфекций является, соответственно, человек или больное животное или почва. Предполагается, что предки всех дерматофитов обитали в почве. Дерматофиты устойчивы к действию факторов окружающей среды. В частности, их споры в высушенном состоянии сохраняют способность к прорастанию в течение многих месяцев.

Морфология и физиология

Мицелий дерматофитов светлый, равномерно септирован и, как правило, однороден. Для части видов характерны особые разновидности мицелия, используемые в идентификации и нередко позволяющие определить вид. К таковым относят: спиральные гифы, типичные для Т. mentagrophytes, гифы, ветвящиеся наподобие оленьих рогов, типичные для Т. shoenleinii, гребешковые (с боковыми выростами) гифы; ракетковидные (утолщенные на одном конце и напоминающие теннисную ракетку) гифы, характерные для Microsporum spp.

Бесполые споры дерматофитов представлены одноклеточными микроконидиями и многоклеточными макроконидиями. Кроме того, у многих видов встречаются хламидоспоры и артроспоры (фрагменты мицелия).

Для большинства дерматофитов характерна средняя скорость роста (при оценке на чистой среде Сабуро - колонии диаметром 10-30 мм за 7-14 дней). Для медленно растущих дерматофитов характерны колонии гладкие или кожистые, для прочих дерматофитов пушистые и шерстистые (большинство) или, при обильном образовании конидий, порошковатые (Т. mentagrophytes). Как правило, дерматофиты имеют белые или светлые колонии, а при наличии пигмента цвет колонии и обратной ее стороны относится к гамме теплых цветов. Часть дерматофитов (Т. rubrum, T. violaceum, T. megninii) имеет темно-красный или бордовый цвет колонии или обратной ее стороны.

Факторы патогенности

Отличительным свойством патогенных для человека дерматофитов является кератинофилия - способность разрушать и утилизировать кератин. Для этого дерматофиты используют особые ферменты - кератиназы. Антропофильные виды способны перерабатывать только человеческий кератин, а зоофильные — и разных животных. Используя направленный рост гиф и кератиназы, грибы прорастают в роговой слой эпидермиса, роговые структуры волос и ногтей.

Антигенные свойства

Дерматофитии, вызванные зоофильными видами, сопровождаются более выраженными воспалительными реакциями. Среди инфекций, обусловленных антропофильными видами (Т. mentagrophytes var. interdigitale), характерны аллергические компоненты (трихофитиды). Наиболее частый возбудитель дерматофитий Т. rubrum, по-видимому, обладает меньшими антигенными свойствами и поэтому вызывает инфекции хронического течения со слабо выраженными воспалительными явлениями. Для оценки сенсибилизации макроорганизма к антигенам распространенных дерматофитов используются внутрикожные пробы с трихофитином.

Иммунитет

Защитные факторы макроорганизма, среди которых основными считают ненасыщенный трансферрин плазмы, комплемент, опсонизирующие антитела и фагоцитоз нейтрофилами, препятствуют вовлечению глубоких тканей. Поэтому дерматофиты, за редкими исключениями, никогда не проникают далее базальной мембраны эпидермиса.

Лабораторная диагностика

Патологический материал: чешуйки кожи, волосы, фрагменты ногтевой пластинки, перед микроскопированием подвергают «просветлению», т.е. обработке раствором щелочи. Это позволяет растворить роговые структуры и оставить в поле зрения только массы гриба. Диагноз подтверждается, если в препарате видны нити мицелия или цепочки артроконидий. В лабораторной диагностике дерматофитии волосистой части головы учитывают также расположение элементов гриба относительно стержня волоса. Если споры расположены снаружи (характерно для видов Microsporum), такой тип поражения называется эктотрикс, а если внутри - то эндотрикс (характерно для видов Trichophyton). Окончательная идентификация дерматофитов проводится по морфологическим особенностям. При необходимости проводятся дополнительные тесты (уреазная активность, образование пигмента на специальных средах, потребность в питательных добавках и др.). Для быстрой диагностики микроспории используется также люминесцентная лампа Вуда, в лучах которой элементы гриба в очагах микроспории дают светло-зеленое свечение.

Лечение и профилактика. Специфическая профилактика, как правило, не проводится. Для предотвращения заболевания при посещении бассейнов, спортивных залов, бань, возможно использование местных противогрибковых средств в виде присыпок или аэрозолей. Для лечения дерматофитий используются как системные антимикотики (производные аллиламинов - тербинафин, триазолов - итраконазол и флуконазол, имидазолов - кетоконазол, а также гризеофульвин), так и местные: более 20 различных препаратов из производных перечисленных групп.

Возбудители разноцветного лишая и других поверхностных микозов

Разноцветный лишай поражает до 10% населения и областях с умеренным климатом, встречаясь значительно чинк- и жарких странах. Возбудителем инфекции является дрожжевой гриб из отдела Basidiomycota – Malasseizia furfur (син. Pityrosporum orbiculare). Это липофильный гриб, заселяющий кожу преимущественно на участках, богатых кожным салом Для культивирования М. furfur также используется оливковое масло, помещенное на поверхности среды Сабуро. М.furfur поражает самые верхние части эпидермиса, как правило не вызывая воспалительной реакции. При микроскопии патологического материала видны скоплении почкующихся клеток и короткие гифы. Под лампой Вуда очаги разноцветного лишая дают желтое свечение.

Белая и черная пьедра - это тропические инфекции волосистой части головы, которые не встречаются в нашей стране. Побудителем трихоспороноза или белой пьедры являются разные виды рода Trichosporon. Это дрожжевые грибы из отдела Basidiomycota. При белой пьедре образуются светлые или коричневатые узелки на стержне волоса, отчего последние часто обламываются. Отличительной особенностью Trichosporon spp. является образование артроконидий (другие дрожжевые грибы их не образуют). Возбудителем черной пьедры является плесневой темнопигментированный гриб Piedraia hortae. В узелках черной пьедры содержатся типичные для Ascomycota аскоспоры (элементы половой стадии).

Черный лишай (Tinea nigra) — тропическая инфекция поверхностных слоев эпидермиса, которую вызывает плесневой темнопигментированный гриб Hortaea wemeckii.

В лечении перечисленных поверхностных микозов используют преимущественно местные противогрибковые средства разных классов.

Возбудители подкожных микозов

Подкожными называются те грибковые инфекции, которые поражают дерму и более глубокие мягкие ткани, лежащие под кожей, а иногда - и костную ткань. Эти инфекции объединяет механизм инфицирования - так называемая травматическая имплантация возбудителя. Непременным условием заражения является нарушение целостности кожного барьера при различных травмах, занозах, повреждениях ног при ходьбе разутым. Возбудитель, источником которого является почва или растения, вносится в подкожные мягкие ткани насильственно. К группе подкожных микозов относят хромомикоз, споротрихоз, эумицетому и феогифомикоз. Все эти инфекции не контагиозны.

Возбудители хромомикоза

Возбудителем хромомикоза может быть любой из 5 видов темнопигментированных плесневых грибов: Cladophialophora carrionii, Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi, Phialophora verrucosa и Rhinocladiella aquaspersa. Эти почвенные грибы встречается в странах с преимущественно тропическим и субтропическим климатом. Инфекция представляет хроническое заболевание, сопровождающееся появлением на коже узелков или узлов, зачастую с бородавчатой (веррукозной) поверхностью, напоминающей цветную капусту. Характерным для хромомикоза является наличие в патологическом материале и гистопатологических препаратах так называемых склеротических телец (5-12 мкм в диаметре) - особой переходной формы гриба. Культура возбудителей вырастает довольно медленно, в течение не менее 2 нед. Идентификацию проводят по особенностям морфологии.

Возбудитель споротрихоза

Возбудителем споротрихоза (болезнь садовников) является диморфный гриб Sporothrix schenckii, обитающий в почве и на поверхности растений, различных сортов древесины. Инфекция может ограничиваться только кожей, распространяться по лимфатическим путям или переходить в генерализованную форму. Характерны узелки, сначала возникающие в месте произошедшей травмы, а затем по ходу лимфатических сосудов. В лабораторной диагностике основным является культуральный метод. S. schenckii растет быстро, на кровяном агаре при 37oС плесневая форма переходит в дрожжевую. В гистопатологических препаратах обнаруживают так называемые «астероидные» тельца. Существуют и серологические способы диагностики (латекс-агглютинация, иммуно диффузия).

Возбудители эумицетомы

Эумицетома, или истинная мицетома - это подкожная инфекция, вызываемая несколькими видами грибов. Помимо эумицетомы, выделяют и актиномицетому, вызываемую не грибами, а бактериями-актиномицетами. Выделяют 8 главных возбудителей эумицетомы, из которых в наших широтах чаще встречается Pseudallescheria boydii. Последний вид широко распространен в почве и относится к отделу Ascomycota, образуя органы половой стадии в культуре. При эумицетоме, как правило, наблюдается опухолевидное образование на стопе, обусловленное абсцессами и отеком мягких тканей в данной области. Деформация усиливается при вовлечении суставов и костей. На поверхность кожи открываются дренирующие синусы (свищи) из абсцессов. В отделяемом из свищей обнаруживают особые «зерна», содержащие элементы гриба.

Возбудители феогифомикоза

Подкожный феогифомикоз, или феогифомикотический абсцесс вызывается разными темнопигментированными грибами из родов Altemaria, Cladosporium, Curvularia, Exophiala и др. В лабораторной диагностике используется микроскопия и идентификация выделенной культуры возбудителя.

Лечение и профилактика подкожных микозов

В лечении подкожных микозов используют системные противогрибковые препараты, в основном из класса триазолов - итраконазол. При эумицетоме и феогифомикозе требуется хирургическое вмешательство. Специфическая профилактика не проводится. Профилактические мероприятия сводятся к защите кожи от повреждений у работников ряда профессий (садовники, шахтеры, лесорубы и др.)

ВОЗБУДИТЕЛИ ГЛУБОКИХ МИКОЗОВ

К глубоким микозам относят инфекции, при которых поражаются внутренние органы и ткани. Глубокие микозы в большинстве являются инвазивными, т. е. при них, в отличие от поверхностных микозов, возбудитель разрушает ткани организма, омываемые кровью. Термин «системные» микозы характеризует инфекцию в пределах одной системы органов, при входных воротах в той же системе (пищеварительной, дыхательной, мочевыделительной). Выделяют также диссеминированные микозы, при которых глубокие органы поражаются в результате гематогенной диссеминации возбудителя.

Все глубокие микозы условно делятся на две большие группы: респираторные эндемические (вызываются особой группой возбудителей) и оппортунистические (вызываются множеством условно-патогенных грибов). Глубокие микозы не контагиозны, от человека к человеку не передаются.

Возбудители респираторных эндемических микозов

Респираторными эндемическими микозами называют группу инфекций, обусловленных диморфными грибами, обитающими в почве определенных географических областей, и респираторным механизмом заражения (через вдыхание конидий). В организме человека возбудители переходят из инфекционной плесневой формы в неинфекционную, но инвазивную дрожжевую. В этой форме возбудители являются внутриклеточными патогенами и выживают при незавершенном фагоцитозе. Большинство случаев инфекций проявляется как острая пневмония, и у лиц с сохранным иммунитетом имеет абортивное течение. Прогрессирование с тяжелым исходом наступает обычно на фоне иммунодефицита, в частности - при ВИЧ-инфекции. Возможно развитие диссеминированного процесса с поражением внутренних органов и кожи. Не исключается первичное поражение кожи, особенно у работающих с культурой гриба.

Возбудителями респираторных эндемических микозов являются Histoplasma capsulatum (вызывает гистоплазмоз), Blastomyces dermatitidis (бластомикоз), Paracoccidiodes brasiliensis (паракокцидиоидоз), Coccidioides immitis (кокцидиоидоз), Penicillium marneffei (пенициллиоз). Все эти грибы относятся к III группе патогенности, а по уровню биологической угрозы для персонала лабораторий - к 3 группе. Несмотря на то, что инфекции, вызванные данными возбудителями, не передаются от человека к человеку, возможно заражение при работе с культурой, в связи с чем используется особое оборудование.

Возбудитель гистоплазмоза

Возбудителем гистоплазмоза является Histoplasma capsulatum (отдел Ascomycota).

Экология и эпидемиология. Существует два варианта вида H.capsulatum. Первый, Н. capsulatum var. capsulatum, распространен в Северной Америке (бассейн рек Миссисипи и Огайо). Второй, Н. capsulatum var. duboisii, распространен на африканском континенте (возбудитель африканского гистоплазмоза).

Морфология и физиология. Н. capsulatum - диморфный гриб, вырастающий в мицелиальной форме на среде Сабуро при комнатнойтемпературе. В течение 2-3 нед. вырастают небольшие пушистые светлые колонии, иногда с рыжеватой или коричневой обратной стороной. При микроскопии выделенной культуры виден мицелий с грушевидными или округлыми микроконидиями и толстостенными макроконидиями, покрытыми бугорками. При пересеве на кровяной агар при 37oC гриб переходит в дрожжевую форму и дает светлые гладкие колонии. В микропрепарате культуры видны почкующиеся клетки.

Факторы патогенности. Патогенность Н. capsulatum во многом обусловливается способностью возбудителя противостоять лизису при фагоцитозе и размножаться внутри макрофагов. Дрожжевая форма Н. capsulatum термотолерантна и обладает способностью изменять кислотность внутренней среды фагоцита, что позволяет ей выжить. Одним из факторов патогенности является альфа-1,3-глюкан клеточной стенки.

Иммунодиагностика. В диагностике гистоплазмоза используется кожный тест с гистоплазмином (гликопротеиновый антиген). Из серологических методов применяются тесты латексной агглютинации, иммунодиффузии и фиксации комплемента.

Возбудитель бластомикоза

Возбудителем бластомикоза (болезнь Джилкрайста) является диморфный гриб Blastomyces dermatitidis.

Экология и эпидемиология. Возбудители гистоплазмоза находятся в близком родстве, их телеоморфы относятся к одному роду Ajellomyces. Эндемический район у этих грибов также одинаковый: бассейн североамериканских рек. Случаи бластомикоза зарегистрированы также в Африке.

Морфология и физиология

При выделении на среде Сабуро при комнатной температуре светлые мицелиальные колонии созревают за 2 нед., а иногда и дольше. При изучении культуры под микроскопом виден мицелий с округлыми микроконидиями, расположенными на коротких конидиеносцах или просто по сторонам гиф. В старых культурах появляются хламидоконидии. В дрожжевой форме, при пересеве на кровяной агар при 37oС, образуются светлые гладкие или сморщенные колонии, а при микроскопии видны почкующиеся клетки.

Факторы патогенности. Среди факторов патогенности В. dermatitidis также находится альфа-1,3-глюкан клеточной стенки. Значение придается и фосфолипидной фракции клеточной стенки, играющей роль эндотоксина. Фактором патогенности, участвующим в адгезии (адгезин) за счет связи с человеческими рецепторами комплемента CR3, и основным антигеном, вызывающим клеточные и гуморальные реакции, является антиген WI-1.

Иммунодиагностика. В диагностике бластомикоза используется кожный тест с бластомицином, имеющий малую специфичность. К серологическим методам относятся тесты иммунодиффузии и фиксации комплемента, причем последний часто дает перекрестные реакции с антигенами других возбудителей (гистоплазмином и кокцидиоидином). Более совершенным является разработанный недавно иммуноферментный тест.

Возбудитель паракокцидиоидоза

Возбудителем паракокцидиоидоза (болезнь Лютца-Сплендоре-Алмейды, южноамериканский бластомикоз) является диморфный гриб Paracoccidioides brasiliensis.

Экология и эпидемиология

Эндемическим районом является Южная и Центральная Америка. Мужчины болеют паракокцидиоидозом в десятки раз чаще, чем женщины.

Морфология и физиология

При выделении на среде Сабуро при комнатной температуре светлые плесневые колонии P. Brasiliensis созревают за 3 нед. и более. Вначале колонии морщинистые и кожистые, позднее они покрываются коротким пушком мицелия, темнеют. Дрожжевая форма, образующаяся на кровяном агаре при 37оС, представлена гладкими, нередко складчатыми колониями. При микроскопии в плесневой форме виден мицелий с микроконидиями, расположенными по сторонам гиф или на коротких конидиеносцах, а в старых культурах - и хламидоконидии. При изучении под микроскопом колоний дрожжевой форме можно увидеть характерные толстостенные материнские клетки с отпочковывающимися от них единичными или множественными дочерними. В последнем случае картина напоминает морской штурвал.

Факторы патогенности

Среди факторов патогенности P. brasiliensis также находится альфа-1,3-глюкан, а также бета-глюканы клеточной стенки. Важным фактором патогенности является белок gp43 (рецептор к ламинину), за счет которого происходит адгезия к базальной мембране в организме человека. Интересным фактором является эстроген-связывающий комплекс P. brasiliensis. Действие эстрогенов препятствует переходу гриба в инвазивную дрожжевую форму, что связывают с устойчивостью взрослых женщин к паракокцидиоидозу.

Иммунодиагностика

Кожный тест с паракокцидиоидином имеет малое практическое значение в диагностике. Среди серологических тестов используются реакции иммунопреципитации (диффузия в агаре) и фиксации в агаре, разработаны иммуноферментные тесты.

Возбудитель кокцидиоидоза

Возбудителем кокцидиоидоза (лихорадка долин, ревматизм пустынь), одной из наиболее опасных грибковых инфекций, является Coccidioides immitis.

Экология и эпидемиология. Эндемические для кокцидиоидоза районы находятся в районах с засушливым климатом США и Мексики. Множество артроконидий Coccidioides immitis переносится с пылью во время засухи. Для заражения достаточно лишь одной жизнеспособной споры.

Морфологии и физиология. В культуре Coccidioides immitis растет только в плесневой форме. Белые пушистые с характерными проплешинами колонии С. immitis созревают быстро, в течение 5-10 дней. При изучении культуры под микроскопом виден мицелий, чередующийся с бочкообразными легко отделяющимися артроконидиями. Работа с культурой С. immitis представляет значительную опасность и ведется и особых кабинах со специальным оборудованием.

В тканях макроорганизма, отделяемом, мокроте и спинномозговой жидкости можно обнаружить тканевую форму C.s immitis, так называемые сферулы. Это округлые тельца от 10 до 80 мкм в диаметре, с толстыми стенками. Внутри сферул находится множество эндоспор, подобных спорангиоспорам Zygomycota.

Факторы патогенности. Своими патогенными свойствами С. immitis во многом обязан малому размеру легко вдыхаемых артроконидий, в организме человека превращающихся в сферулы. Сферулы растут и разрушаются, при этом высвобождаются сотни эндоспор. Сферулы защищены оболочкой, устойчивой к фагоцитозу. У возбудителя имеются экзоферменты - протеиназы. Как и у P. brasiliensis, у С. immitis есть гормон-связывающий белок, что связывают с меньшей заболеваемостью женщин.

Иммунодиагностика. В диагностике кокцидиоидоза используется кожный тест с кокцидиоидином, а из серологических методик - реакции иммунопреципитации, фиксации комплемента и латекс-агглютинации.

Возбудитель эндемического пенициллиоза

Возбудителем эндемического пенициллиоза является гриб из широко распространенного рода Penicillium - Penicillium marneffei, отличающийся диморфизмом.

Экология и эпидемиология. Эндемической областью для данной инфекции являются некоторые районы Юго-Восточной Азии. Помимо человека, P. marneffei был выделен у животного - бамбуковой крысы. Патогенные свойства P. marneffei и иммунитет изучены недостаточно. Инфекция встречается почти исключительно у больных СПИД, посещавших эндемические районы (в частности, Таиланд).

Морфология и физиология. При выделении на среде Сабуро при комнатной температуре в течение нескольких дней вырастают серые пушистые колонии, позднее дающие красноватый пигмент. При созревании конидий колонии приобретают сине-зеленый оттенок. При изучении мицелиальных колоний под микроскопом определяются признаки, характерные для грибов из рода Penicillium: конидиеносец, расположенные на нем конидиогенные клетки - фиалиды 1 и 2 порядка, а на последних — цепочки округлых конидий. Сочетание конидиеносца, конидиогенных клеток и конидий напоминает метелку (лат. penicillium).

Культивирование при 37°С позволяет получить гладкие дрожжевые колонии. Дрожжевая форму представлена округлыми клетками, которые не почкуются, но размножаются делением.

Лечение и профилактика респираторных эндемических микозов

Специфическая профилактика респираторных эндемических микозов не производится. В эндемических районах инфицируется значительная часть населения, однако тяжелыми формами инфекций заболевают немногие, в основном лица с иммунодефицитами, больные СПИД. В лечении используют итраконазол, амфотерицин В, с меньшей эффективностью - кетоконазол и флуконазол.

Лабораторная диагностика респираторных эндемических микозов

Материалом для исследования служат мокрота, кровь, спинномозговая жидкость, моча, биопсийный материал. В патологическом материале (просветленном щелочью), мазках по Романовскому-Гимзе, гистологических препаратах, окрашенных по методу PAS, гематоксилином и эозином или серебрением по Грокотту-Гомори определяются тканевые (дрожжеподобные) формы возбудителя. При гистоплазмозе изучаются только окрашенные препараты (мазки крови, биоптаты).

В идентификации возбудителей диагностической является конверсия фазы, т.е. образование дрожжевых колоний при 37оС на простой или обогащенной среде. Получить конверсию фазы удается не всегда, причем это требует времени. В последнее время разработаны более совершенные средства идентификации – ДНК-гибридизация и тесты с экзоантигенами возбудителей.

Кожные тесты (аналоги реакции Манту) имеют ограниченное применение в диагностике эндемических микозов, за исключением кокцидиоидоза. Положительные кожные тесты сохраняются после перенесенной инфекции. Необходимо учитывать, что инфицированной является значительная часть населения эндемических зон.

В серологической диагностике используют тесты иммунопреципитации и фиксации комплемента и более современны латекс-агглютинации и иммуноферментные. Реакции фиксации комплемента становятся положительными позднее других тестов и коррелируют с тяжестью заболевания (нарастают при диссеминации) и могут падать при крайне тяжелом го течении. Возможны перекрестные реакции. Реакции латекс-агглютинации и иммунопреципитации позволяют выявить ранние антитела класса IgM. Наиболее специфичными считаются тесты иммунодиффузии.

В последнее время разработаны метлики обнаружения антигена некоторых возбудителей эндемических респираторных микозов, в частности - радиоиммунный тест для обнаружения белков теплового шока Н. capsulation в крови и моче больных диссеминированным гистоплазмозом.

ВОЗБУДИТЕЛИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ МИКОЗОВ

Общая характеристика

Глубокими оппортунистическими микозами называется группа инфекций, вызванных условно-патогенными грибами, развивающихся на фоне тяжелого иммунодефицита и приводящих к поражению висцеральных органов и глубоко лежащих тканей. Характерным фоном для развития глубоких оппортунистических микозов является нейтропения (существенное снижение числа нейтрофильных лейкоцитов). Как правило, нейтропения носит ятрогенный характер, вследствие химиотерапии или радиотерапии гемобластозов, опухолей, аутоиммунных заболеваний. На фоне неэффективного фагоцитоза при нейтропении возбудителем микоза может стать практически любой гриб, способный выживать при температуре и кислотности внутренней среды человека. Именно этим обусловливается широкий перечень возбудителей оппортунистических микозов. Многие возбудители это распространенные почвенные плесневые грибы, споры которых постоянно находятся в воздухе. Механизм заражения в данном случае респираторный. Другой распространенный механизм заражения - ятрогенный: внесение спор возбудителя через кровь при загрязнении систем переливания крови, медицинского инструментарий, внутрибольничное загрязнение операционных и ожоговых ран, перевязочного материала. При достаточной массе возбудителя во время гематогенного заражения инфекция с абсцессами внутренних органов развивается и без иммунодефицита. Часть оппортунистических микозов являются ВИЧ-ассоциированными инфекциями: криптококкоз, некоторые формы кандидоза и аспергиллеза.

Возбудители кандидоза

Возбудителями кандидоза является около 20 видов дрожжевых грибов из рода Candida (несовершенные дрожжи из отдела Ascomycota). Основные виды-возбудители кандидоза: С. albicans, С. parapsilosis, С. tropicalis, С. glabrata, С. krusei.

Экология и эпидемиология

Заболевание распространено повсеместно. Кандидоз отличается от остальных оппортунистических микозов тем, что это - преимущественно эндогенная инфекция. Главный возбудитель кандидоза, С. albicans и многие другие болезнетворные виды Candida постоянно или временно обитают на слизистых оболочках или кожи человека, наиболее часто - в кишечнике. Экзогенное инфицирование встречается реже. Некоторые виды Candida загрязняют пищевые продукты. В последнее время участились случаи ятрогенного заражения: при загрязнении систем переливания крови, через хирургические инструменты, руки медперсонала и т.д.

Морфология и физиология. Candida spp. растут быстро, в среднем за 48 ч. и дают типичные гладкие, светлые дрожжевые колонии.

При изучении первичной культуры под микроскопом установить выделенный вид трудно. Все виды Candida — это дрожжевые грибы, существующие преимущественно в форме почкующихся клеток. При этом многие виды образуют псевдомицелий - вытянутые, а не округлые видоизмененные дрожжевые клетки. От настоящего мицелия они отличаются тем, что не имеют истинных перегородок - септ. В месте перегородки псевдогифы сужены, здесь же обычно имеются скопления почкующихся клеток. С. albicans - единственный в роде Candida вид, способный к образованию истинного мицелия и хламидоконидий, для чего культуру пересевают на рисовый или картофельно-морковный агар. Часть видов Candida не образует псевдомицелия, а только почкующиеся клетки (например, С. glabrata).

По ряду физиологических и биохимических признаком Candida spp. отличаются от других распространенных дрожжевых грибов-базидиомицетов. Candida spp. не образуют каротиноидных пигментов и меланина, поэтому их колонии белые или кремовые, не имеют розовых или красных оттенков. За исключением никоторых штаммов С. krusei, Candida spp. не имеют и уреазной активности. Особенности метаболизма разных видов Candida широко используются в диагностике кандидоза. Виды идентифицируют по спектру усваиваемых (ауксанограмма) и сбраживаемых (зимограмма) сахаров.

Факторы патогенности

С. albicans - это наиболее изученный и плане патогенных свойств возбудитель микозов. По наличию фактором патогенности С. albicans превосходит все прочие виды Candida. Факторы патогенности С. albicans можно условно разделить на 3 группы: изменчивость и значительную лабильность морфо-физиологических свойств клетки, рецепторы адгезии и литические ферменты. Изменчивость С. albicans обеспечивается многими генетическими и регуляторными механизмами и позволяет выживать в разных условиях (температура, кислотность, содержание кислорода, питательных веществ). C. albicans единственный в своем роде и вообще среди возбудителей микозов вид, существующий в диплоидном состоянии. В зависимости от условий среды С. albicans переходит от дрожжевой формы к плесневой и обратно (полиморфизм), меняет общий фенотип (феномен переключения) или структуру поверхности, т.е. рецепторы и антигены.

Среди рецепторов С. albicans имеются факторы адгезии: к фибриногену, ламинину, фибронектину. факторам системы комплемента. Это обеспечивает, во-первых, возможность быстрого прикрепления, а затем и инвазии, а во-вторых, «антигенную мимикрию», т.е. предоставление этих рецепторов факторам иммунитета человека.

Описано не менее 9 протеиназ С. albicans (есть и у других видов), способных разрушать кератин, белки эндотелия и соединительной ткани, факторы плазмы крови, комплемента и фрагменты иммуноглобулинов. С. albicans имеет также фосфолипазы, разрушающие фосфолипиды клеточных мембран, гиаулуронидазу и гемолитический фактор.

В последнее время среди факторов патогенности выделяют и такие свойства, как устойчивость к противогрибковым средствам: способность к их ускоренному выведению, изменению или амплификации внутриклеточной мишени.

Антигены

Выделяют два основных типа антигенов Candida -полисахаридные (маннаны) и белковые. Структура маннановых полисахаридов клеточной стенки обусловливает разницу антигенов разных видов Candida, а также наличие серотипов А и В у С. albicans. Другие маннановые антигены участвуют в формировании иммунного ответа и используются в серологической и иммунологической диагностике кандидоза. Среди белковых антигенов значение в патогенезе имеют белки теплового шока, протеиназы и гликолитические ферменты, среди которых многие (например, енолаза) являются сильными аллергенами.

Патогенез заболевания и иммунитет

Острые кандидозы слизистых оболочек и кандидный дисбактериоз возникают вскоре после лечения антибиотиками широкого спектра действия. Тяжелые и хронические формы кандидоза развиваются на фоне иммунодефицита. При этом на фоне только Т-клеточного иммунодефицита (при ВИЧ-инфекции и некоторых первичных иммунодефицитах) развиваются преимущественно поверхностные формы кандидоза: хронический кандидный стоматит, эзофагит, вагинит, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек. Глубокий кандидоз с поражением кишечника, легких и почек развивается на фоне нейтропении при инвазии Candida со слизистых оболочек. Диссеминированные формы кандидоза с поражениями разных органов могут возникнуть и без нейтропении, как экзогенная инфекция при загрязнении грибами Candida (как правило, более редкими видами, а не С. albicans) систем переливания крови в стационаре, или игл и шприцев у инъекционных наркоманов.

Факторы иммунитета при кандидозе хорошо изучены. Распознавание и захват клеток гриба осуществляется макрофагами и нейтрофилами при опсонизации факторами комплемента и антителами или непосредственно (только макрофагами) с помощью маннозо-связывающего рецептора. Секреторные антитела класса IgA препятствуют адгезии гриба к слизистым оболочкам. В уничтожении клеток Candida участвуют как окислительные, так и неокислительные механизмы. Регуляция иммунного ответа осуществляется Т-лимфоцитами хелперами обоих подклассов, Т-супрессорами, гамма/дельта клетками и естественными киллерами. Дефект любой из этих систем может приводить к хроническим формам поверхностного кандидоза, а выраженная недостаточность фагоцитоза - и к глубокому кандидозу. С. albicans имеет способности к иммуномодуляции и дисрегуляции иммунного ответа за счет динамической экспрессии маннановых и белковых антигенов.

Лабораторная диагностика. В микробиологической диагностике кандидоза в настоящее время ориентируются на выделение его главного (более 80% всех случаев) возбудителя С. albicans. Простейшим методом является проростковая проба: способность С. albicans образовывать зачатки истинных гиф на среде с сывороткой в течение 3 ч. Разработаны тесты быстрой идентификации: хромогенные среды (С. albicans на них дает пигмент), быстрое определение антигенов и ферментов в течение часа и другие. Идентификация других видов ведется преимущественно по спектру усваиваемых сахаров. Для этого выпущены специальные тест-системы и панели для автоматических анализаторов.

Иммунологическая и молекулярная диагностика

Серодиагностика кандидоза малоэффективна в связи с распространенным носительством грибов рода Candida. Используются тесты иммунопреципитации, иммуноферментные и латекс-агглютинация. Иммунологическая диагностика включает определение маннанового антигена в крови (латекс-агглютинация) при диссеминированном кандидозе. В последние годы в диагностике глубокого кандидоза используется также газожидкостная хроматография, определяющая компоненты клеточной стенки грибов D-маннозу и арабинитол. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) используется только в диагностике глубоких форм кандидоза в связи с распространенным носительством Candida.

Лечение и профилактика. В настоящее время в лечении глубокого кандидоза применяются инъекционные полиеновые антибиотики (амфотерицин В), а также препараты из класса азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол). К данным препаратам разные виды Candida чувствительны неодинаково. Есть виды, исходно устойчивые к флуконазолу (С. krusei, С. glabrata) и амфотерицину (С. lusitaniae). На фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции развивается приобретенная устойчивость к флуконазолу у С. albicans. Нистатин и леворин плохо всасываются из кишечника, в связи с чем лечение ими глубоких и диссеминированных форм не имеет смысла. В последнее время разработаны новые малотоксичные липосомальные формы полиеновых антибиотиков для внутривенного введения - липосомальный амфотерицин В («амбизом»), липосомальный нистатин («ниотран»). Принципиально новым является препарат каспофунгин («кандикас»), подавляющий синтез глюкана клеточной стенки. Профилактическое лечение кандидоза проводится у больных с нейтропенией.

Возбудители аспергиллеза

К возбудителям аспергиллеза относят несколько видов несовершенных плесневых грибов из рода Aspergillus. Наиболее часто ими являются следующие виды Aspergillus: A. fumigatus, реже A. flavus, A. niger, A. terreus, еще реже A. glaucus, A. nidulans и другие, всего 15 условно патогенных для человека видов.

Экология и эпидемиология. Все аспергиллы • космополиты, сапрофиты, обитающие в почве, споры этих грибов всегда можно обнаружить в окружающем воздухе, в домашней и строительной пыли. Заболевание распространено повсеместно. Механизм инфицирования аэрогенный, споры гриба попадают на слизистые оболочки дыхательных путей. Гораздо реже заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя - в том числе и при инфицировании мест инъекций, при хирургических вмешательствах. Внутрибольничные вспышки аспергиллеза возникают, как правило, там, где рядом с больницей или внутри нее проводятся строительные работы, во время которых вместе со строительной пылью в воздух высвобождается огромное количество спор. Описаны внутрибольничные вспышки, причиной которых было загрязнение аспергиллами систем вентиляции, кондиционеров. С грибами рода Aspergillus встречаются чаще люди следующих профессий: сельскохозяйственные рабочие, птицеводы, строители, мусорщики, работники хлопкоочистительных и ткацких фабрик, ферментных производств.

Морфология и физиология

Грибы рода Aspergillus растут очень быстро, их колонии созревают за 3-4 сут. Типичные колонии вначале светлые, а затем темнеют. Колонии A fumigatus имеют серые с зеленоватым или синеватым оттенком, A. flavus - желтые, A. niger -черные при созревании конидий.

Характерным для всего рода Aspergillus является конидиальная головка. Конидиеносец располагается на особой клетке-ножке. Верхушка конидиеносца утолщена, на ней в один или несколько рядов располагаются конидиогенные клетки-фиалиды, а на них образуются округлые конидии. Виды Aspergillus различают по особенностям взаиморасположения фиалид и конидий.

Aspergillus fumigatus и многие другие аспергиллы – термотолерантные грибы, способные расти при 40oС и более высоких температурах. Для идентификации аспергилл используется специальная синтетическая среда Чапека-Докса.

Факторы патогенности

Среди факторов патогенности аспергилл выделяют инвазивный рост, способность выживать во внутренней среде человека и наличие ферментов-протеиназ, в частности кератиназы и эластазы, способной разрушать эластические волокна легких. A. flavus является токсигенным, выделяя экзотоксины (афлотоксины, или флавотоксины).

Патогенез и иммунитет

Попадание спор Aspergillus на слизистые оболочки дыхательных путей само не приводит к разрушению тканей. Прорастание спор контролируется макрофагами, и локальная недостаточность их функции позволяет колонизацию слизистой. При СПИД описана особая изолированная форма инфекции – аспергиллез бронхов. Нейтропения различного происхождения - основная причина развития инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза. При достаточном числе нейтрофилов проникшие грибы Aspergillus могут колонизировать, без инвазии, поверхности измененных в результате предшествовавшего патологического процесса тканей, а также существующие (придаточные пазухи носа), или сформировавшиеся в результате другого заболевания полости. Так развивается аспергиллема. Контакт с антигенами Aspergillus может привести к развитию аллергии - инфекционно-зависимой бронхиальной астме (реакции гиперчувствительности I типа), экзогенному аллергическому альвеолиту (реакции IV типа) и аллергическому бронхолегочному аспергиллезу (реакции I и III, а возможно, и IV типа).

Гифы Aspergillus обладают свойством прорастать стенки сосудов, вызывая тромбозы, кровотечения. В части случаев инвазивного аспергиллеза легких наступает гематогенная диссеминация - в головной мозг, почки, сердце, кости, кожу и другие органы. Диссеминация может возникать не только из очагов в легких, но и при травматической имплантации возбудителя - через кожу, роговицу глаза, при оперативных вмешательствах. Грибы рода Aspergillus вызывают также кератомикозы, возникающие вследствие травмы глаза, и отомикозы - поражения наружного слухового прохода.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат: при легочном аспергиллезе - мокрота, смывы с бронхов; при диссеминированных поражениях - кровь, биоптаты, а также моча и спинномозговая жидкость. Можно использовать также смывы из пазух носа, соскобы с некротических поражений кожи. Выделенный в культуре гриб, принадлежащий к роду Aspergillus, не всегда означает лабораторное подтверждение диагноза аспергиллеза, поскольку грибы рода Aspergillus являются самыми распространенными контаминантами культуры. Культура гриба, полученная при посеве материала из стерильных сред (кровь, ликвор), обычно является результатом загрязнения из воздуха. Диагностическое значение имеет обнаружение или выделение Aspergillus spp. из мокроты пациента с выраженной нейтропенией, входящего в группу риска (больные лейкозами, получающие цитостатическую и кортикостероидную терапию), в этом случае немедленно назначается лечение.

Иммунологическая диагностика. В диагностике инвазивных и аллергических форм аспергиллемы, используется обнаружение антител методом иммунопреципитации: иммунодиффузии в агаре и иммуноэлектрофореза. В диагностике инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза, на фоне нейтропении используют тест на обнаружение растворимого галактоманнанового антигена клеточной стенки Aspergillus, латекс-агглютинации, или иммуноферментный. Кожные пробы с антигенами Aspergillus используются в диагностике аллергических форм. В настоящее время для диагностики аспергиллеза разработана и внедряется методика ПЦР.

Лечение и профилактика

В лечении аспергиллеза используются два препарата: амфотерицин В и итраконазол. Предпочтение отдают новым липидным формам амфотерицина («амбизом»). Проходит испытания каспофунгин («кандикас»). Профилактическое назначение амфотерицина проводят предрасположенным больным при нейтропении.

Возбудители мукороза

Возбудители мукороза относятся к порядку Mucorales из отдела Zygomycota. Ими являются условно-патогенные виды Rhizopus arrhizus, Absidia corymbifera (главные виды), некоторые грибы из родов Rhizopus, Mucor, Cunninghamella, Mortierella, Saksnaea, и другие.

Экология и эпидемиология. Заболевание распространено повсеместно. Возбудители - космополиты, обитают в почве, разлагающихся растениях, споры часто обнаруживаются в окружающем воздухе. Заражение может произойти в результате вдыхания спор, находящихся в окружающем воздухе, реже возбудитель проникает через желудочно-кишечный тракт при загрязнении пищевых продуктов. Травматическая имплантация возбудителя может привести к развитию мукороза кожи и подкожных тканей. При инфицировании открытых переломов, обширных ожогов, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, может развиться диссеминированная форма мукороза.

Морфология и физиология

На среде Сабуро колонии Mucorales растут быстро, созревают за 3—4 дня. Обычно они пушистые, напоминают войлок, сероватые, могут темнеть со временем.

Виды и роды Mucorales различают по особенностям микроморфологии. Все зигомицеты имеют несептированный, или неравномерно и редко септированный мицелий. В культуре они образуют специфические структуры, отличающие их от других грибов. Дифференциация видов проводится по различиям бесполой фазы, поскольку в культуре половое размножение не происходит. Обращают внимание на размер и форму спорангиев - мешковидных образований, содержащих спорангиоспоры, строение и ветвление несущих спорангии нитей (спорангиеносцев). Имеет значение также наличие и строение некоторых специфичных образований, в частности корневидных ответвлений гиф ризоидов, отходящих от утолщенных фрагментов гифы, так называемых «узлов», где мицелий прикрепляется к субстрату. Кроме того, зигомицеты могут образовывать столоны: гифы воздушного мицелия, на которых образуются спорангиеносцы и ризоиды. Многие Mucorales также являются термотолерантными и способны расти при температурах выше 40оС.

Факторы патогенности

Главным фактором патогенности является быстрый инвазивный рост. Возбудители обладают способностью прорастать стенки сосудов, образовывать тромбы и эмболы, вызывая ишемические некрозы окружающих тканей.

Патогенез и иммунитет. Мукороз - это типичная оппортунистическая инфекция, поражающая лиц с иммунодефицитом. Это больные тяжелым, сопровождающимся кетоацидозом, сахарным диабетом, больные гемобластозами, перенесшие трансплантацию органов, другие пациенты, получающие пролонгированное лечение кортикостероидами, цитостатиками. Возможны внутрибольничные вспышки. Мукороз желудочно-кишечного тракта встречается в основном у детей из развивающихся стран с недостаточным питанием, больных квашиоркором, пеллагрой, амебной дизентерией.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика сводится к выделению возбудителя из патологического материала, крови, биоптатов и его идентификации. Серологические тесты в диагностике мукороза не применяются.

Лечение и профилактика

Специфическая профилактика отсутствует, как и при других оппортунистических микозах. В лечении мукороза используется только амфотерицин В. Прогноз заболевания на фоне нейтропении неблагоприятный даже при своевременно начатом лечении.

Возбудитель криптококкоза

Возбудителем криптококкоза (европейский бластомикоз, болезнь Буссе-Бушке) является дрожжевой гриб Cryptococcus neoformans. Телеоморфа С. neoformans находится в отделе Basidiomycota. Выделяют два биовара возбудителя: С. neoformans var. neoformans и С. neoformans var. gattii, имеющих разные телеоморфы.

Экология и эпидемиология. Заболевание распространено повсеместно, но случаи криптококкоза, вызванного С. neoformans var. gattii, встречаются, в основном, в субтропическом и тропическом климате Африки и Юго-Восточной Азии.

Природный источник С. neoformans var. neoformans - почва, содержащая помет голубей, реже гниющие овощи, фрукты, растения. Заболевание встречается у грызунов, домашнего скота, кошек, собак. Птицы не болеют криптококкозом, возможно из-за более высокой температуры тела. С. neoformans var. gattii не выделяется из почвы или помета птиц. Заболевание встречается в тех областях с жарким и влажным климатом, где растут деревья красного эвкалипта.

Заражение происходит при вдыхании содержащихся в пыли мелких клеток гриба, лишенных капсулы, а возможно и базидиоспор совершенной формы. Возможно заражение и другими путями: через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Надежного скринингового теста для диагностики криптококкоза нет, поэтому точные сведения о заболеваемости криптококкозом, с учетом стертых форм, отсутствуют.

Морфология и физиология

На агаре Сабуро в стандартных условиях С. neoformans растет медленно, созревает в течение недели. При температуре 30-37oС многие штаммы созревают за 3-4 сут. Колонии С. neoformans плоские или слегка выпуклые, влажные, блестящие, с гладкими краями, вначале кремовые, затем светло-коричневые.

При микроскопии обнаруживают круглые, дрожжевидные почкующиеся клетки. Морфология исследуется на кукурузном агаре, где обнаруживают круглые, размером 4-8 мкм, почкующиеся клетки С. neoformans с толстыми темными стенками.

Для рода Cryptococcus характерны следующие признаки: образование капсулы, отсутствие мицелия, способность ассимилировать инозитол и уреазная активность. Cryptococcus spp. не ферментируют сахара.

Факторы патогенности. Главным фактором патогенности является мукополисахаридная капсула. С ее помощью возбудитель противостоит фагоцитозу, и подавляет образование ряда цитокинов, в частности фактора некроза опухолей. Кроме того, С. neoformans образует фермент, которого нет у всех остальных болезнетворных грибов: фенолоксидазу, также считаемую фактором патогенности.

Патогенез и иммунитет

Больных криптококкозом можно разделить на две группы: с иммунодефицитом (в основном это ВИЧ-инфекция) и внешне здоровые лица. У последних заболевание часто протекает благоприятно, имеет стертую клиническую картину. Криптококкоз считается СПИД-индикаторным заболеванием.

Защита организма от криптококковой инфекции представлена прежде всего клеточным иммунитетом (Т-лимфоциты и макрофаги). Поэтому тяжелые и диссеминированные формы криптококкоза встречаются у больных с клеточным иммунодефицитом: при ВИЧ-инфекции, и у пациентов, получающих кортикостероидные и цитостатические препараты, при лимфомах, саркоидозе, аутоиммунных заболеваниях.

В начале заболевания происходит инвазия легких, с развитием пневмонии. Обычно пневмония характеризуется благоприятным течением и проходит самостоятельно, но у больных с иммунодефицитом нередко развивается хроническое поражение легких, или происходит гематогенная диссеминация возбудителя, чаще всего в головной мозг, иногда в кожу или кости, еще реже - другие органы. Характерным для поражения ЦНС является длительно протекающий менингит. При отсутствии терапии больные умирают от отека мозга через несколько месяцев.

Лабораторная диагностика

Материалом для исследования служат цереброспинальная жидкость, мокрота и бронхиальные смывы, кровь, моча, экссудат из кожных очагов, биопсированная ткань. Диагноз криптококкоза ставится при обнаружении окруженных капсулой дрожжевых клеток в патологическом материале или ткани, при выделении возбудителя из любой локализации. Цереброспинальную и другие жидкости, мокроту и экссудат окрашивают тушью или нигрозином, чтобы обнаружить капсулу гриба. Перед исследованием мокроты или гноя их следует обработать в 10 % растворе едкого кали. Обнаруживают круглые или овальные, окруженные толстой, толще, чем сами клетки, капсулой. При обычной окраске капсулу можно не заметить из-за ее прозрачности.

Чтобы отличить С. neoformans от других видов Cryptococcus при выделении культуры, а также в целях быстрой идентификации выявляют фенолоксидазную активность на средах с птичьим кормом или кофеиновой кислотой. Для идентификации С. neoformans разработан метод, использующий гибридизацию ДНК. Для дифференцирования С. neoformans var. neoformans от С. neoformans var. gattii, используют среду с L-канаванином-глицином и бромтимолом, а также способность С.neoformans var. gattii ассимилировать D-пролин и образовать продолговатые сигаровидные клетки.

Иммунологическая диагностика. Иммунологическая диагностика криптококкоза основывается на обнаружении полисахаридного (глюкуроксилманнанового) антигена капсулы, поскольку антитела к криптококкам обнаруживаются только на ранней стадии заболевания. Для обнаружения антигена исследуют спинномозговую жидкость и кровь, а также мочу. Используются тесты латекс-агглютинации и иммуноферментный.

Лечение и профилактика. В лечении криптококкоза используют амфотерицин В (в том числе его липосомальную форму «амбизом»), флуконазол, флуцитозин, итраконазол и различные комбинации этих препаратов.

Возбудитель пневмоцистоза

Возбудителем пневмоцистоза является гриб Pneumocystis carinii. Этот вид относится к порядку Pneumocystidales отдела Ascomycota. Ранее его относили к простейшим.

Экология и эпидемиология. Заболевание распространено повсеместно. В развитых странах инфицирована большая часть взрослого населения, а сероконверсия (появление антител к P. carinii) происходит, в среднем, в возрасте не старше 4 лет. Механизм заражения респираторный, возможна передача от человека к человеку. В этом случае источником инфекции является больной пневмоцистной пневмонией. Помимо человека, P. carinii выявляется у разных млекопитающих, прежде всего - крыс и мышей, а также других грызунов, разных домашних животных и мелкого рогатого скота. Тем не менее, природный источник и возможный резервуар инфекции до сих пор не установлен.

Морфология и физиология. Морфологические описания P. carinii сохранили терминологию того периода, когда этот микроорганизм относили к простейшим. Выделяют 3 основные стадии жизненного цикла P. carinii: трофическую, прецистную и цистную. В трофической форме возбудитель имеет наименьший размер (1,5-5,0 мкм), окружен двухслойной оболочкой. Самые маленькие по размеру трофические формы (трофозоиты), по-видимому, представляют собой споры, высвобождающиеся из цист. Более крупные трофозоиты являются вегетативной формой P. carinii. Они имеют овальную форму, крупное ядро, больше внутриклеточных включений и так называемые «трубчатые расширения» на поверхности - волокна, предположительно служащие для адгезии.

Прецистная стадия, или спороцит, считается промежуточным звеном полового цикла развития P. carinii перед образованием цисты. После образования зиготы и мейоза образовавшиеся 4 ядра дополнительно делятся пополам. В этой стадии спороцит окружен трехслойной оболочкой, имеет округлую форму, внутри его начинается процесс образования спор.

Стадия цисты завершает процесс спорообразования. Цисты P. carinii округлые, окружены трехслойной оболочкой, имеют размер от 5 до 8 мкм. Внутри цисты находится 8 спор, каждая из которых окружена двухслойной оболочкой.

Патогенез и иммунитет. Жизненный цикл возбудителя в легких при пневмоцистной пневмонии включает бесполую стадию в виде гаплоидных вегетативных трофических форм, и заканчивается образованием цист. Считается, что инфекционной частицей при пневмоцистозе являются споры P. carinii, в связи с их наименьшим размером, необходимым для проникновения в мелкие бронхи и альвеолы. Для прикрепления к клеткам альвеолярного эпителия P carinii (в частности, для связи с фибронектином и маннозосвязываюшими рецепторами) использует волокна своей внешней оболочки.

Основным звеном иммунитета при защите от пневмоцистоза является клеточный. Этим обусловлен тот факт, что пневмоцистоз развивается на фоне ВИЧ-инфекции и является СПИД-индикаторным заболеванием. Кроме того, заболевание развивается на фоне ятрогенной иммуносупрессии при химиотерапии опухолей и трансплантации, при гипогаммаглобулинемии. При пневмоцистозе образуются антитела классов G, М и А к ряду антигенов P. carinii, однако их защитное значение и роль в патогенезе представляются неясными.

Основным проявлением пневмоцистоза является интерстициальная пневмония, на фоне иммунодефицита быстро приводящая к дыхательной недостаточности. При СПИД наблюдаются и внелегочные формы с поражением лимфатических узлов, селезенки, печени, желез внутренней секреции и многих других внутренних органов.

Лабораторная диагностика. Возбудитель обнаруживается в мокроте при достаточном ее количестве, в промывной жидкости бронхов, биопсийном материале. Препараты окрашивают по Романовскому-Гимзе или серебрением по Гроккоту-Гомори, что позволяет выявить оболочку цисты гриба. Для обнаружения возбудителя в патологическом материале разработана методика прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами против поверхностных антигенов цистной и трофической форм P. carinii. Культивировать возбудителя до настоящего времени не удается. Методика ПЦР находится в стадии разработки.

Иммунологическая диагностика

В связи с распространенностью возбудителя и частой инфицированностью населения серологическая диагностика при пневмоцистозе малоэффективна. Кроме того, больные пневмоцистозом на фоне иммунодефицита отличаются пониженным антителообразованием. Для серодиагностики применяются иммуноферментная методика и иммуноблотинг.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика пневмоцистоза не разработана. В лечении наиболее широко используются пентамидин и комбинация триметоприма и сульфаметоксазола (котримоксазол, бактрим, бисептол).