

Занятие 6

Классификация оппортунистических (условно-патогенных) микозов. Морфо-биологические свойства возбудителей кандидоза, криптококкоза, аспергиллёза, мукоромикоза и пневмоцистоза, патогенез, клинические признаки заболеваний, диагностика, лечение и профилактика.

Цель занятия: Дать студентам информацию о морфо-биологических свойствах возбудителей оппортунистических микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллёз, мукоромикоз, пневмоцистоз), их экологии, патогенезе, клинических признаках заболеваний, диагностике, лечении и профилактике.

План занятия:

Классификация оппортунистических (условно-патогенных) микозов.

Морфо-биологические свойства возбудителей кандидоза, экология, патогенез, клинические признаки заболеваний, микробиологическая диагностика, принципы лечения

Морфо-биологические свойства возбудителей криптококкоза, экология, патогенез, клинические признаки заболеваний, микробиологическая диагностика, принципы лечения

Морфо-биологические свойства возбудителей аспергиллёза, экология, патогенез, клинические признаки заболеваний, микробиологическая диагностика, принципы лечения

Морфо-биологические свойства возбудителей мукоромикоза, экология, патогенез, клинические признаки заболеваний, микробиологическая диагностика, принципы лечения

Морфо-биологические свойства возбудителей пневмоцистоза, экология, патогенез, клинические признаки заболеваний, микробиологическая диагностика, принципы лечения

Условно-патогенные грибы

Условно-патогенные грибы являются возбудителями **оппортунистических микозов**. Некоторые из этих грибов (род *Candida*), вызывающие заболевания на фоне ослабленной иммунной системы, обнаруживаются и в нормальной микрофлоре организма человека.

Активация грибов в организме вызывает эндогенные заболевания. Другие условно-патогенные грибы (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucor* и др.) обнаруживаются в окружающей среде – в почве, в воде, в воздухе и в организме и часто вызывают экзогенные заболевания.

Оппортунистические микозы

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

Грибы рода *Candida*

Грибы рода *Candida* обычно встречаются в микрофлоре организма человека – в микрофлоре кожи, слизистых оболочках и желудочно-кишечного тракта.

Некоторые виды у людей вызывают **кандидоз**. Клинически значимые виды *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* (*Torulopsis glabrata*).

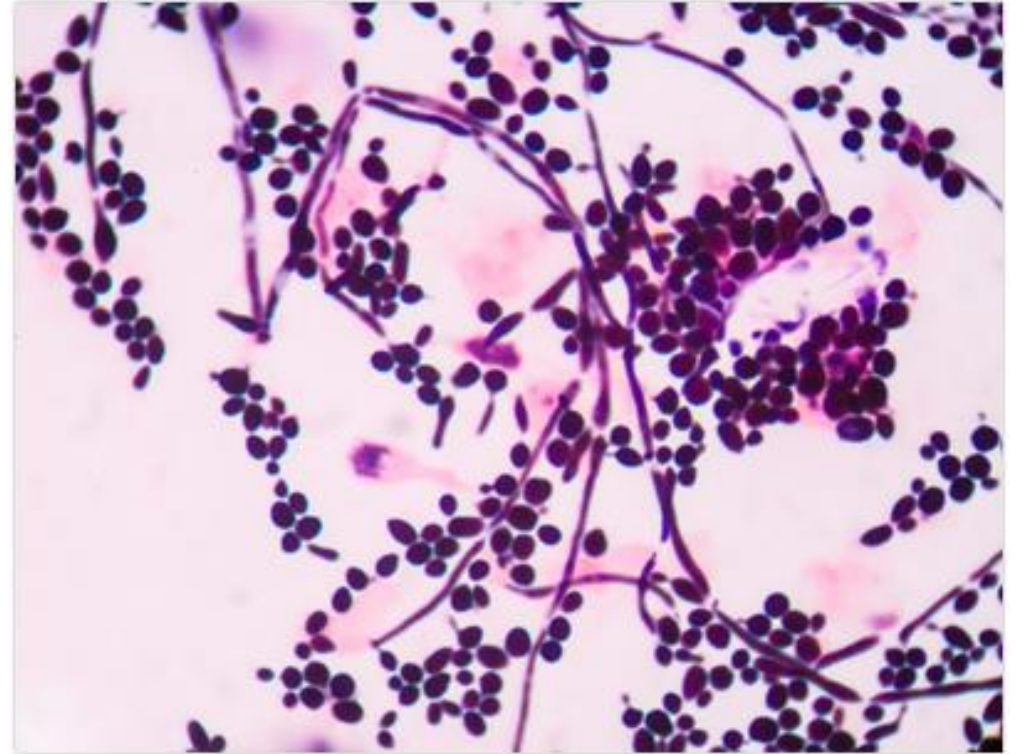
В этиологии кандидоза важную роль играют *C. albicans* и *C. tropicalis*.

Грибы рода *Candida*

Грибы рода *Candida* состоят из сферических, овальных, удлиненных, почкующихся дрожжеподобных клеток размером 3-6 мкм.

Почкование представлено цепочками. Почкующиеся клетки растут продольно, образуя псевдомицелий (ложный мицелий), состоящий из вытянутых в цепочку клеток.

Исключением является *C. glabrata*, не образующий псевдомицелий. В отличие от других видов *C. albicans* является диморфным, так как кроме псевдомицелия они также образуют и истинный мицелий.



Грибы рода *Candida*

Вид *C. albicans*, имеющий особое значение в патологии человека, по некоторым свойствам отличается от других видов.

Для них характерно образование **«зародышевой трубки»** – настоящего мицелия при инкубации в сыворотке крови в течение 90 мин при температуре 37°C.



Культуральные свойства грибов рода *Candida*

Грибы рода ***Candida*** после 24-часовой инкубации на обычных питательных средах, а также на агаре с глюкозой и агаре Сабуро в аэробных условиях при температуре 37°C образуют выпуклые, блестящие, сметанообразные, крупные колонии кремового цвета с кисловатым запахом.



Экология

Грибы рода *Candida* встречаются на коже и слизистых оболочках млекопитающих и людей, а также на объектах окружающей среды.

Эти грибы вызывают в основном эндогенную инфекцию на фоне ослабленной иммунной реактивности.

Кроме того, в очень редких случаях эти грибы могут вызывать экзогенные инфекции. Например, инфицирование новорожденных через родовые пути, а также во время грудного вскармливания и т.д.

Патогенетические факторы и клинические особенности кандидоза

Кандидоз развивается на фоне иммунодефицита, в том числе СПИДа, длительного применения антибиотиков широкого спектра действия, цитостатиков, гормональных препаратов, нарушений обмена веществ и гормональных нарушений (диабет и др.).

Основным возбудителем является ***C.albicans***.

По локализации и патогенетическим механизмам различают ***поверхностный кандидоз, системный кандидоз, а также хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.***

Поверхностный кандидоз

Повреждения, вызываемые грибами рода *Candida* обусловлены их колонизацией на слизистых оболочках и поверхности кожи и дальнейшей инвазией в эпителиальные клетки.

К факторам, способствующим развитию поверхностного кандидоза, относятся СПИД, беременность, диабет и травмы (ожоги и поверхностная мацерация).

Кандидоз слизистых оболочек полости рта, или «молочная язва», проявляется образованием белосерого сметанообразного налета на поверхности языка, неба и губ – псевдомембраны.

Инвазия грибов рода *Candida* в слизистую оболочку влагалища вызывает **вульвовагиниты**.



Поверхностный кандидоз

Инвазия грибов рода *Candida* в кожу – **кожный кандидоз** – чаще всего развивается на фоне травм, ожогов, мацерации.

Заболевание чаще встречается в областях повышенной влажности – в области подмышек, паха, промежности, в складках кожи, в основном у людей, страдающих ожирением и диабетом.

Инвазия грибов рода *Candida* в ногти и околоногтевые ткани приводит к **онихомикозу**.



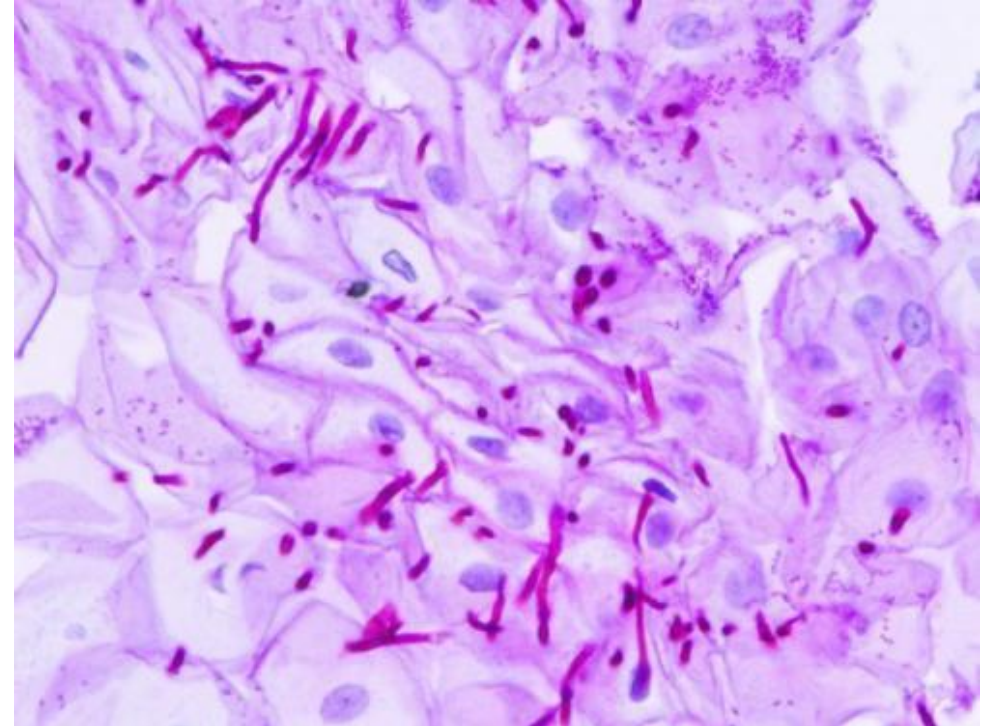
Системный кандидоз

Проникновение грибов рода *Candida* в кровь приводит к кандидозу.

Различные парентеральные манипуляции – хирургические вмешательства, внутривенные катетеры и др. могут способствовать проникновению грибов в кровь, но у нормальных здоровых людей кандидемия является кратковременной и транзиторной.

У людей с ослабленным иммунитетом возможна колонизация и инвазия грибов *Candida* во внутренние органы, особенно в легкие, почки, глаза, эндокард и оболочки мозга.

Системный кандидоз чаще всего встречается у пациентов, принимающих кортикостероиды и цитостатики, а также у гематологических больных (с лейкозом, лимфомой, апластической анемией и т.д.).



Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек

В основном встречается в раннем детстве.

Заболевание развивается на фоне клеточных иммунодефицитов и эндокринопатий, проявляется как кандидоз различных участков кожи и слизистых оболочек.



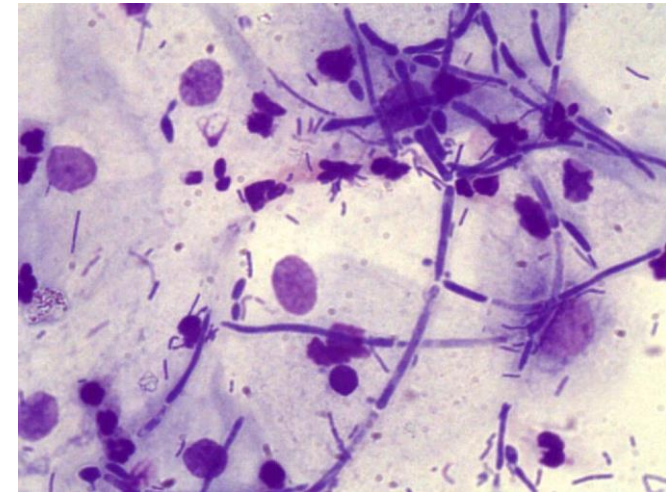
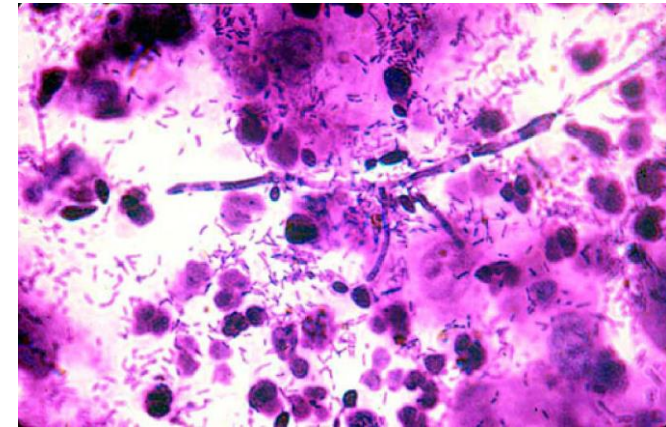
Микробиологическая диагностика

Исследуются материалы, взятые тампоном из областей поверхностного повреждения, а также соскобы, кровь, спинномозговая жидкость, моча, экссудат и т.д.

Микроскопический метод.

Диагностическим признаком является обнаружение псевдомицелия и почкующихся дрожжеподобных клеток в мазках, приготовленных из патологического материала.

Соскобы кожи и ногтей исследуют методом «раздавленной капли» с добавлением щелочного раствора.



Культуральный (микологический) метод

Культивируя патологические материалы на среде Сабуро и других средах, можно выделить и идентифицировать культуру возбудителя.

Для дифференциации *C. albicans* от других видов используют тест «зародышевой трубки», а также их способность образовывать хламидоспоры.



Культуральный (микологический) метод – интерпретация

Грибы рода *Candida* часто обнаруживаются в нормальной микрофлоре организма, поэтому выделение культуры не всегда подтверждает ***этиологическую роль грибов.***

Выделение культуры из мокроты и кала, а также областей повреждения на поверхности кожи не всегда указывает на заболевание и должно быть подтверждено другими методами.

Выделение культуры из крови свидетельствует о системном кандидозе или транзиторной кандидемии.

Для подтверждения диагноза «системный кандидоз» необходимо провести повторные обследования.

В случае, если культура выделяется из мочи, важно оценить число клеток в 1 мл материала. Диагностическое значение имеет наличие в 1 мл 10^3 или более клеток гриба (колониеобразующая единица – КОЕ) в моче.

Серологический метод

Обнаружение антител к грибам рода *Candida* в сыворотке крови не имеет диагностического значения, так как эти антитела также обнаруживаются и у здоровых людей.

Хотя определение **маннанных полисахаридов** гриба в сыворотке крови является более специфичным, оно имеет низкую чувствительность.

В последнее время разработаны новые серологические методы, основанные на поиске **бета-глюкановых полисахаридов** в крови.

Лечение и профилактика кандидоза

Лечение кандидоза проводится, прежде всего, путем определения и коррекции патогенетических факторов заболевания.

При лечении поверхностного кандидоза в основном используются нистатин, леворин и препараты азол.

При системном кандидозе часто используется амфотерицин В в сочетании с флуконазолом или флуцитозином.

Кетоконазол и другие азоловые препараты эффективны при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек, однако у людей с наследственным иммунодефицитом заболевание иногда требует лечения на протяжении всей жизни.

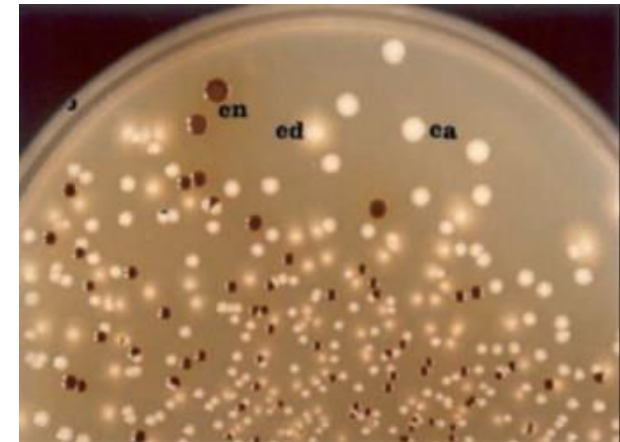
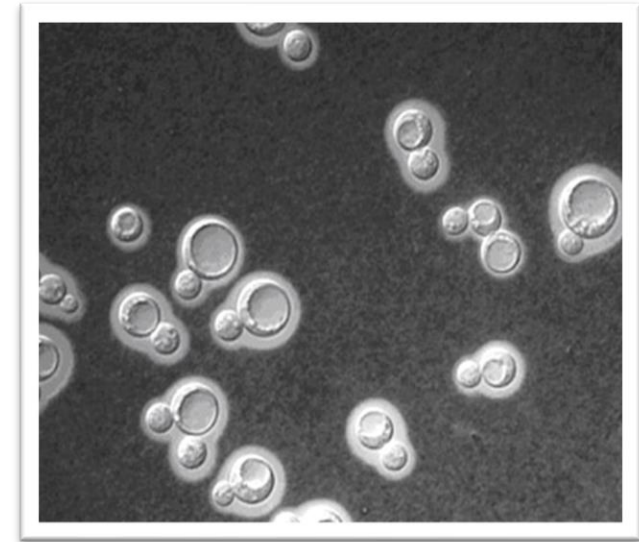
Всем пациентам группы риска, включая тех, кто получает длительную антибактериальную терапию, назначают **противогрибковые (антифунгальные) препараты** для предотвращения развития кандидоза.

Род *Cryptococcus*

Два вида рода *Cryptococcus* – *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gatti* – вызывают у людей криптококкоз.

Криптококки представляют собой сферические дрожжевые клетки диаметром 5-10 мкм окруженные толстой капсулой.

Они легко растут в обычных питательных средах, а также на среде Сабуро. В связи с наличием полисахаридных капсул образуют светлые и слизистые колонии. На агаре Сабуро могут формироваться блестящие, кремово-коричневые колонии. В то время, как *C.neoformans* и *C.gatti* могут развиваться как при температуре 25°C, так и 37°C, сапрофитные криптококки не развиваются при температуре 37°C.



Род *Cryptococcus* (экология)

C.neoformans широко распространены в окружающей среде, чаще встречаются в высохших экскрементах птиц, особенно голубей, однако у птиц заболевание не наблюдается.

Заражение происходит аэрогенным механизмом, воздушно-пылевым путем. Описаны случаи коллективного заражения при вдыхании загрязненной пыли при работе в старых постройках, загрязненных голубиным пометом.

Болезнь не передается от человека к человеку.

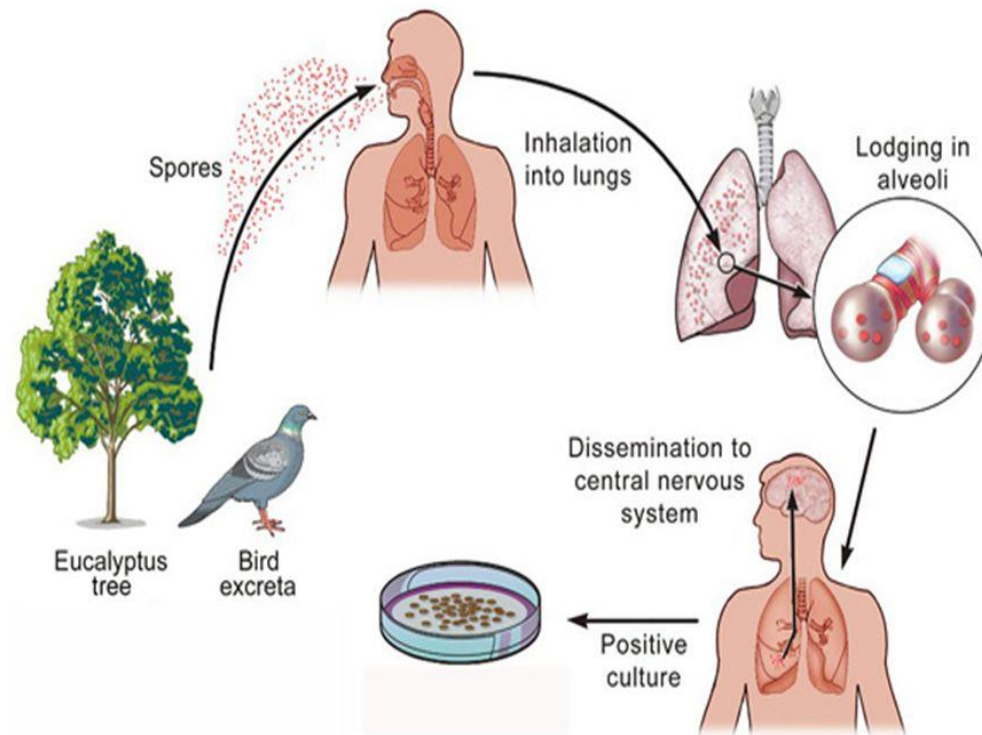
Патогенез и клинические проявления криптококкоза

Ингалированные грибы формируют первичный очаг воспаления в легких.

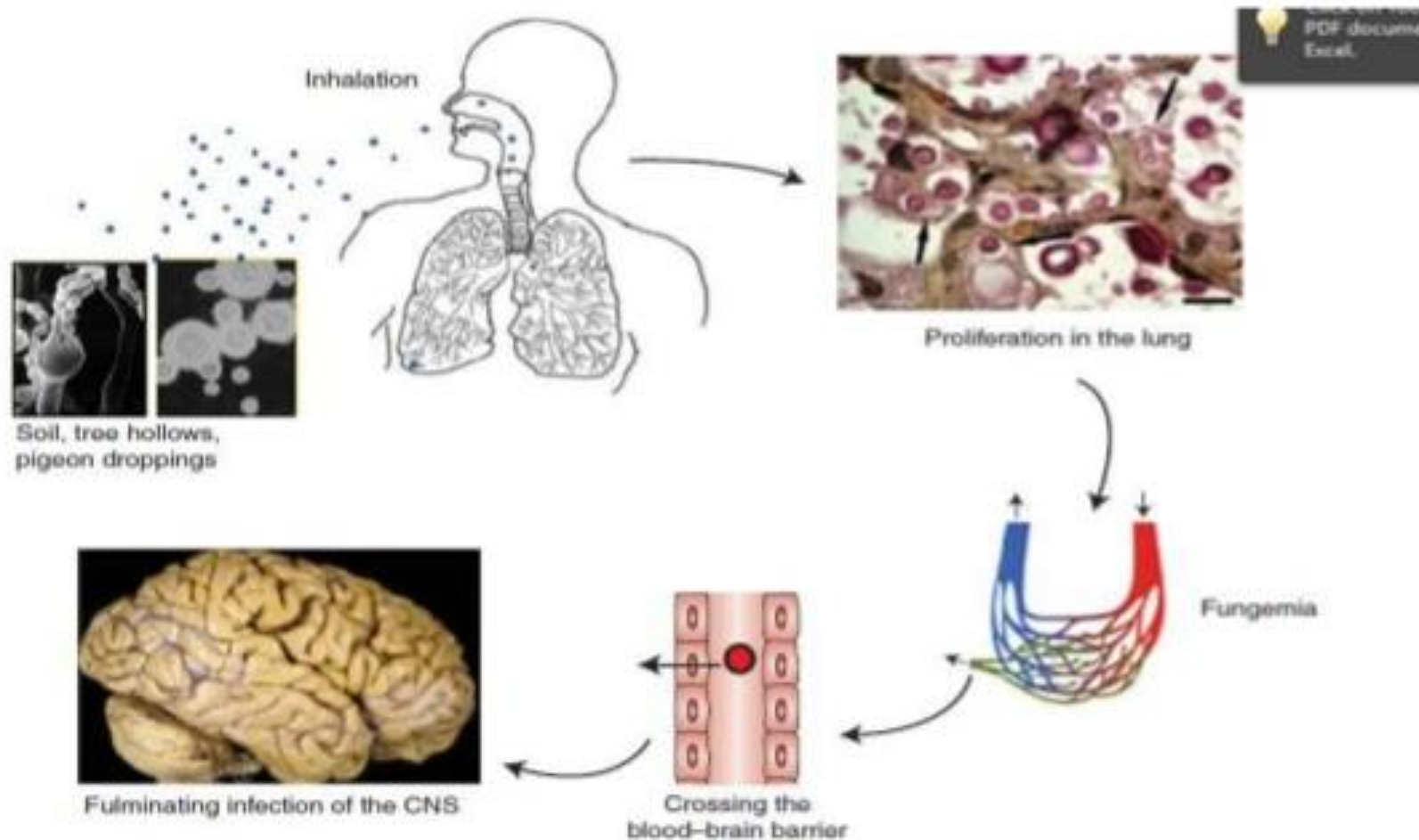
- Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно, либо гриппоподобными проявлениями. В большинстве случаев процесс заканчивается спонтанным излечением.

У людей с ослабленным иммунитетом распространение гриба из первичных очагов в легких в другие органы, особенно в центральную нервную систему, вызывает **криптококковый менингоэнцефалит**. Криптококковый менингит встречается примерно у 5-8% больных СПИДом.

В результате диссеминации в процесс также могут быть вовлечены и другие органы – кожа, надпочечники, кости, глаза, предстательная железа.



Патогенез криптококкового менингоэнцефалита



Микробиологическая диагностика

- Материалом для исследования служат мокрота, гной, моча, спинномозговая жидкость, биоптаты тканей.
- **Микроскопический метод.** В нативных и окрашенных тушью препаратах возбудитель, окруженный слизистой капсулой, имеет вид округлых дрожжевых клеток.
- **Микологический метод.** Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на среду Сабуро и др. при температуре 37⁰С. Идентификация проводится с учетом роста при 37⁰С и продукцией уреазы. На дифференциально-диагностических средах, содержащих дифенол, синтезирующие меланин *C. neoformans* и *C. gatti* образуют кремово-коричневые колонии.
- **Серологический метод.** Основан на обнаружении капсульного антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости латекс-агглютинацией и ИФА (антитела к капсульному антигену адсорбируют на латексные частицы). У 90% пациентов с криптококковым менингитом эта реакция положительная. Эффективное лечение снижает титр антигена, но титр антигена остается высоким у больных СПИДом в течение длительного времени.

Лечение криптококкоза

При криптококковом менингите используют комбинированное лечение с помощью амфотерицина В и флузитоцина.

При неэффективности данного лечения, назначают флуконазол, который может проникать через гематоэнцефалический барьер.

Больных СПИДом целесообразно лечить в сочетании с эффективной антиретровирусной терапией.

Род *Aspergillus*

Грибы рода *Aspergillus* относятся к аскомицетам (тип *Ascomycota*). Аспергиллы обитают повсеместно: в почве, воде, воздухе, на поверхности гниющих растений.

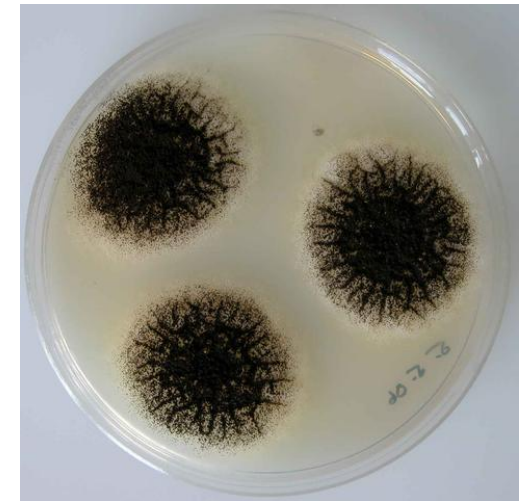
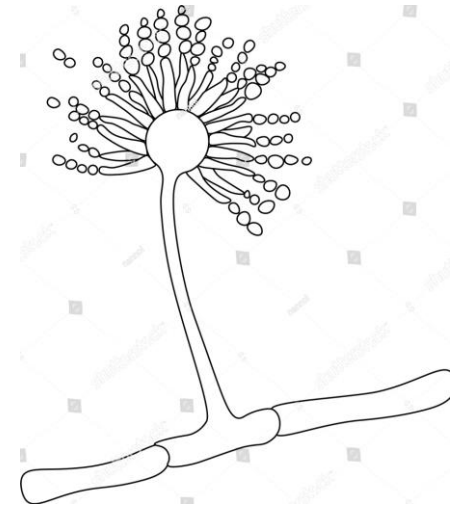
Некоторые виды, в частности *A.fumigatus* у человека вызывают оппортунистический микоз – аспергиллез. Заболевание может быть вызвано прочими видами грибов *Aspergillus* – *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*.

Род *Aspergillus*

Аспергиллы являются плесневыми грибами с септированным, ветвящимся мицелием. На концах мицелия имеется характерный споровый аппарат. Цепочки экзоспор (конидий) в форме струйки воды, выливаемой из лейки располагаются на поверхности стеригм (метула, фиалид) – клеток, расположенных в виде одного или двух рядов на расширенном терминальном конце конидиеносца.

Конидии разных размеров и цветов (черный, зеленый, желтый, белый и т.д.), что используется для идентификации видов.

Аспергиллы, являясь аэробами, растут как на простых питательных средах, так и на среде Сабуро при температуре 24-37°C. Через 2-4 дня на плотных средах вырастают белые пушистые колонии, которые в последующем дополнительно окрашиваются.

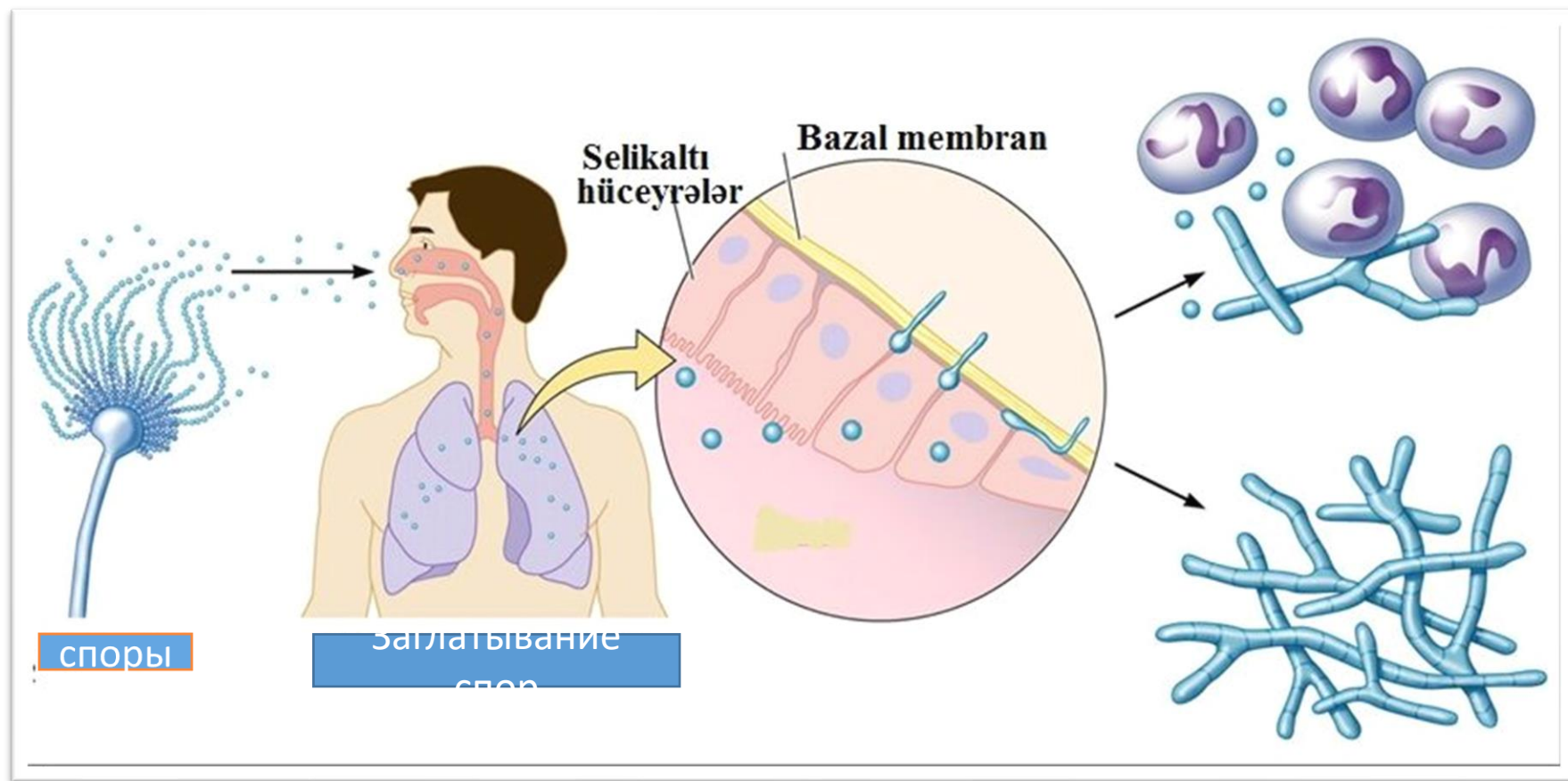


Патогенез и клинические проявления аспергиллеза

Споры, которые попадают в легкие через дыхательные пути при вдыхании, могут вызывать аллергические реакции у людей с атопией.

У лиц с нормальным иммунным статусом споры поглощаются альвеолярными макрофагами и подвергаются деструкции. Однако у людей с ослабленным иммунитетом, особенно с лейкемией и трансплантацией костного мозга, а также у пациентов, получающих кортикостероиды и цитостатики, споры развиваются путем образования гиф и проникая в легочную ткань, вызывают микотический процесс.

Патогенез аспергиллеза



Часто встречаемые клинические проявления аспергиллеза

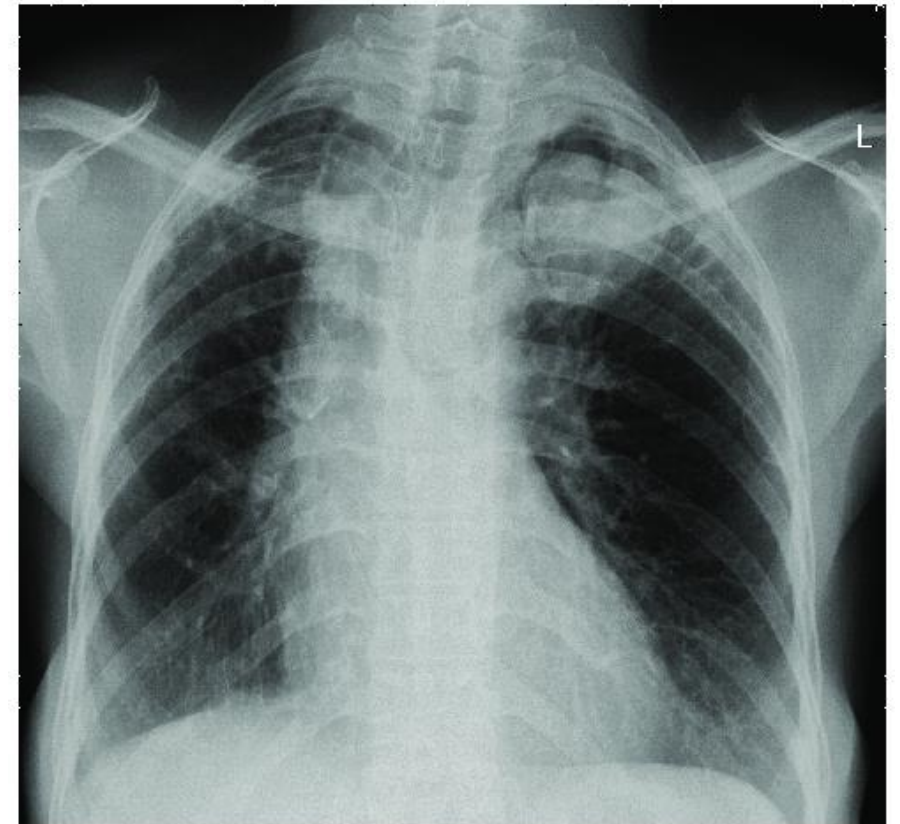
Аллергический аспергиллез. Образование IgE к поверхностным антигенам спор, проникающих в легкие, может привести к ***аллергическим процессам*** – атопической бронхиальной астме у лиц с атопией.

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

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

Наиболее распространенные клинические проявления аспергиллеза

Аспергиллома развивается у пациентов с хроническими кавернозными процессами в легких (туберкулез, саркоидоз, эмфизема). Споры, проникающие в легкие, размножаются, образуя внутри каверн большое количество гифов и приводят к возникновению глобулярного опухолевидного образования – аспергилломы.

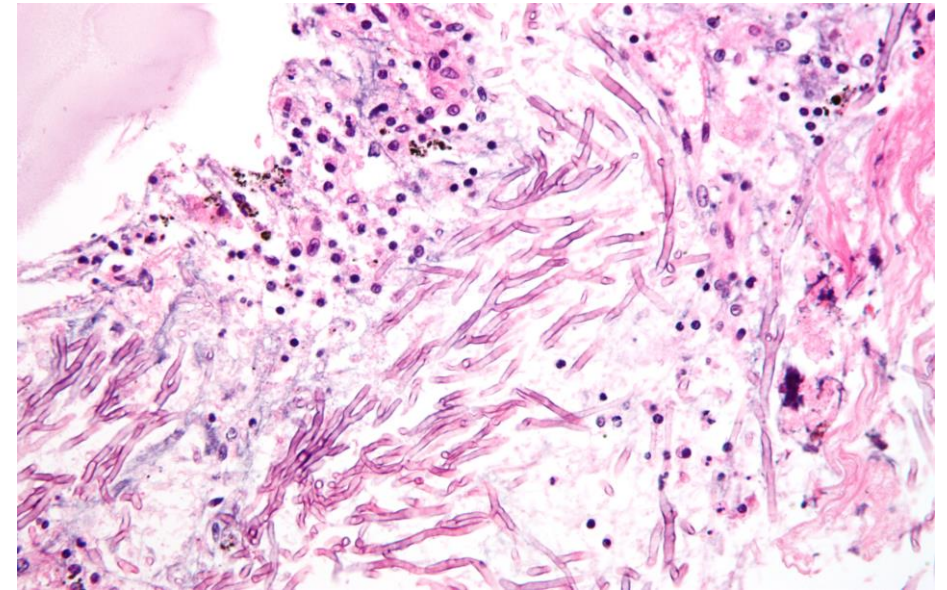


Наиболее распространенные клинические проявления аспергиллеза

Инвазивный аспергиллез. Инвазивная инфекция, вызванная образованием гиф из спор, проникающих в легкие, может привести к развитию острой пневмонии. Инвазивный аспергиллез наблюдается у людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у больных СПИДом, а также у пациентов с лейкемией и трансплантацией костного мозга, а также у лиц, принимающих кортикостероиды.

В некоторых случаях возможна **диссеминация** заболевания из легких в другие органы – желудочно-кишечный тракт, почки, печень, мозг.

Рост некоторых грибов рода *Aspergillus*, в особенности *A.flavus* в пищевых продуктах иногда приводит к развитию в них токсинов – афлатоксинов. Потребление такой пищи вызывает у людей пищевое отравление – афлатоксикоз.



Микробиологическая диагностика

Для исследования в основном используется мокрота, бронхиальный лаваж, биоптат легочной ткани и т.д.

Микроскопический метод. В препаратах, приготовленных из мокроты и обработанных KOH, можно обнаружить септированный, толстый (до 4 мкм) мицелий грибов рода *Aspergillus*. Мицелии также обнаруживаются в гистологически окрашенных образцах.

Микологический метод основан на культивировании патологических материалов на питательных средах. Выделение культуры не всегда является достаточным для подтверждения диагноза. Должна быть исключена контаминация исследуемых материалов грибами рода *Aspergillus*.

Серологический метод. У большинства больных с аллергическими формами аспергилломы и аспергиллеза при помощи реакции преципитации в сыворотке крови обнаруживаются антитела к *A.fumigatus*. Однако серологические тесты для диагностики инвазивного аспергиллеза неинформативны по причине иммунодефицита. Несмотря на это, при инвазивном аспергиллезе диагностическое значение имеет обнаружение **галактоманнанных полисахаридов** клеточной стенки аспергиллов в сыворотке крови.

Возбудители мукоромикоза

Мукоромикоз (зигомикоз) представляет собой оппортунистическое заболевание, вызываемое грибами типа Zygomycota (Mucor, Rhizopus, Absidia, Rhizomucor и др.).

Зигомицеты – это грибы, обладающие несептированными разветвленными мицелиями. Размножаются бесполым (спорангиями) и половым (зигоспорами) путями. Мицелий прикрепляется к субстрату с помощью специальных разветвлений – ризоидов. Кончики репродуктивных мицелл этих грибов – конидии – расширяясь, образуют спорангии, в которых располагаются спорангиоспоры.

Зигомицеты развиваются в виде плесени на обычных питательных средах, а также на среде Сабуро в аэробных условиях при 22-37°C в течение нескольких дней.



Патогенетические и клинические особенности мукоромикоза

Мукоромикоз является оппортунистическим микозом, **к группе риска** в основном относятся заболевания, сопровождаемые ацидозом – в частности, больные с сахарным диабетом, а также лейкемией, лимфомой, лица, принимающие лечение кортикостероидами, а также с обширными ожогами, иммунодефицитом.

Важной клинической формой заболевания является **риноцеребральный мукоромикоз**. Превращение в гифы спорангиоспор, проникающих в полость носа и далее, в кровеносные сосуды, приводит к возникновению тромбоза, сердечных приступов и некрозов.

При ингалировании спорангиоспор у лиц группы высокого риска может развиваться **инвазивный легочный зигомикоз**. Встречаются также желудочно-кишечные и кожные формы заболевания.



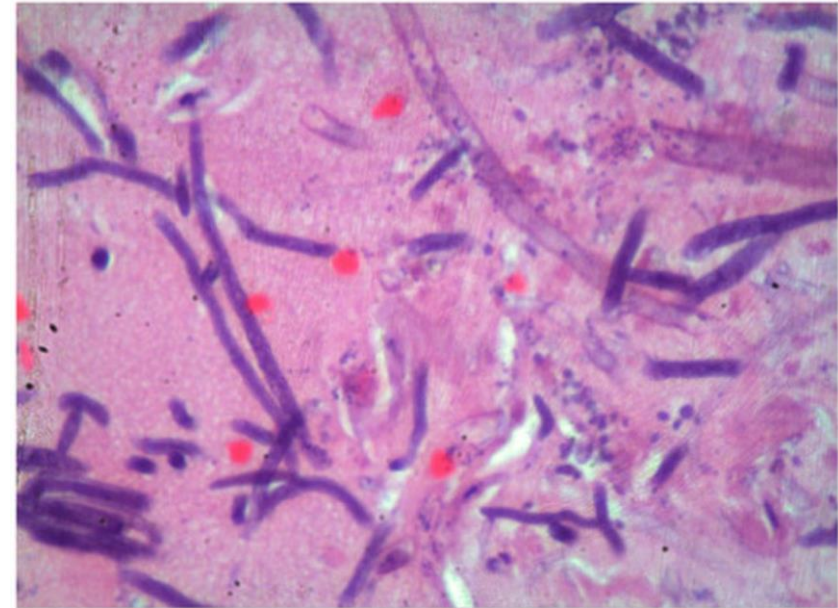
Микробиологическая диагностика

Забор материалов для исследования проводится в зависимости от локализации заболевания.

При микроскопии мазков из патологических материалов, обнаруживаются несептированные толстые гифы.

Выделение культуры грибов не всегда является достаточным для подтверждения диагноза.

Необходимо исключение контаминации исследуемых материалов зигомицетами.



Pneumocystis jiroveci

Pneumocystis jiroveci у людей с ослабленным иммунитетом вызывает пневмонию.

Микроорганизмы рода *Pneumocystis* ранее причисляли к простейшим. Однако молекулярно-биологические и генетические исследования показали схожесть этого гриба с аскомицетами.

Несмотря на это, по морфологическим и другим свойствам, чувствительности к противомикробным препаратам они схожи с простейшими, поэтому считаются переходной формой между простейшими и грибами.

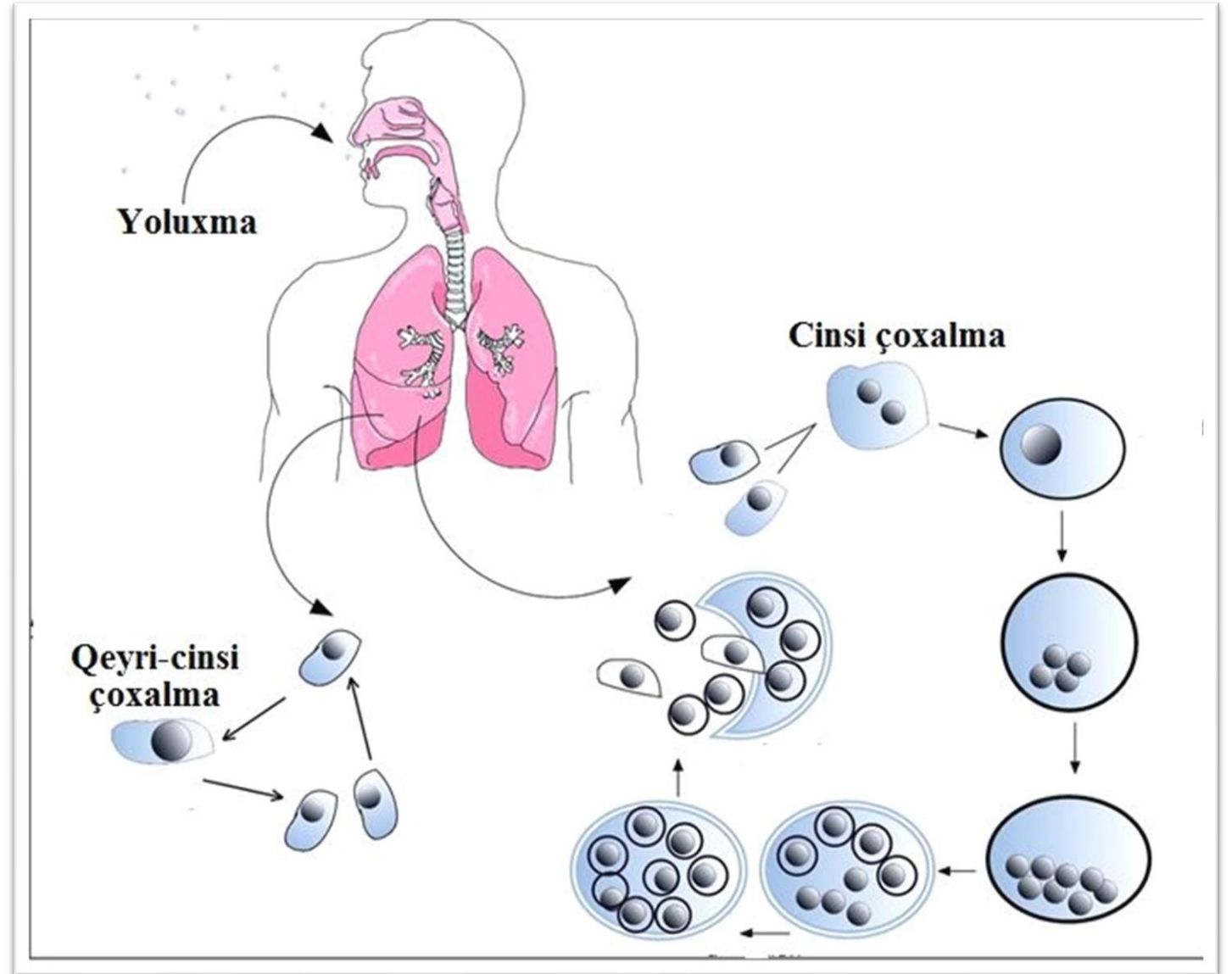
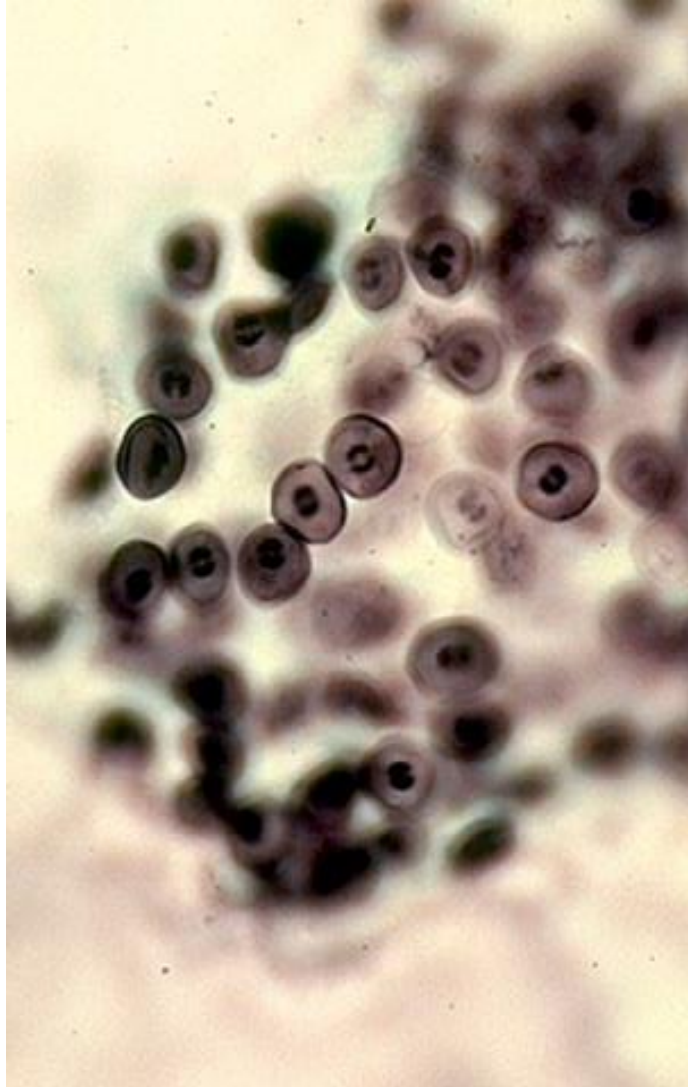
Pneumocystis jiroveci

P.jiroveci образуют две разные морфологические формы – трофозоит и цисту.

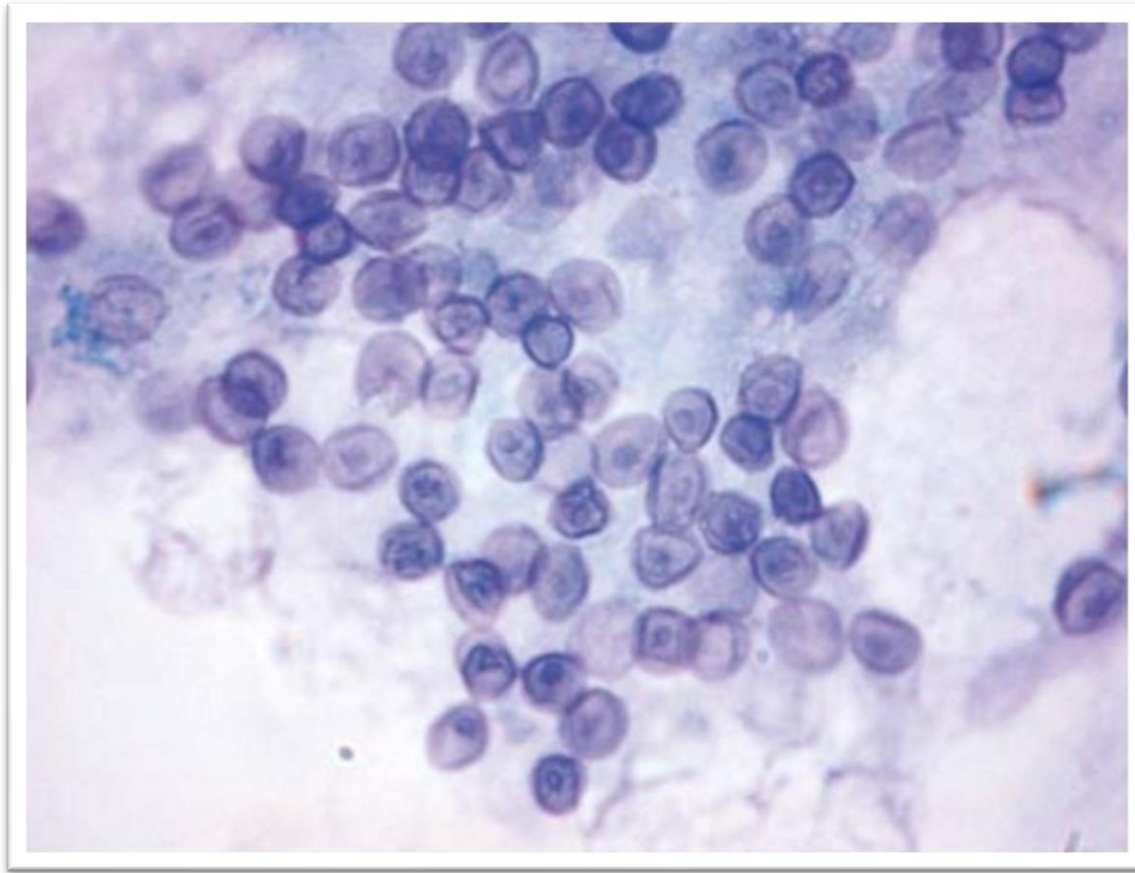
Трофозоиты – овальные или амебовидные клетки размером 1-2 мкм с тонкими стенками. Размножаются половым и бесполом путем. В процессе полового размножения гаплоидные трофозоиты, объединяясь, образуют цисты. Цисты имеют толстые стенки, сферическую или эллипсоидную форму, 4-8 ядер (или спорозоитов). Размер цисты варьирует в пределах 4-6 мкм.

Спорозоиты имеют небольшое ядро и окружены двойной мембраной, их диаметр составляет 1-2 микрона. После выхода из цисты, они превращаются в трофозоиты. В клинических материалах трофозоиты и цисты обнаруживаются в виде плотных масс.

Pneumocystis jiroveci



Pneumocystis jiroveci



Патогенетические особенности пневмоцистной пневмонии

В случаях иммунодефицита, за исключением СПИДа, в результате инфильтрации межклеточных областей альвеол плазматическими клетками развивается **интерстициальный плазмоклеточный пневмонит**.

При пневмоцистной пневмонии, наблюдаемой при СПИДе, плазматических клеток не обнаруживается, блокада газообмена в альвеолах приводит к дыхательной недостаточности.

P. jiroveci – внеклеточный (экстрацеллюлярный) паразит. В легочной ткани образует паразитарные скопления вне клеток, плотно прикрепленных к альвеолярному эпителию; их развитие обычно ограничивается сурфактантным слоем на поверхности альвеолярного эпителия.)

P. jiroveci не вызывает заболевания у людей с нормальным иммунитетом

Микробиологическая диагностика

Трофозоиты и цисты можно обнаружить в мазках, приготовленных из бронхиального лаважа и мокроты, окрашенных по Гимзе, серебрением, а также толуидиновым синим.

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

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

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

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

Лечение проводится триметопримом/сульфаметоксазолом (бисептолом) и пентамидином.

