Патогенные грибы

Грибы

Подавляющее большинство грибов – свободноживущие организмы, и лишь немногие из них способны вызывать заболевания животных и человека –

микозы

Классификация микозов

- **Дерматомикозы** – грибковые заболевания кожи: трихофития, онихомикоз, микроспория и др.
- **Глубокие(системные) микозы** – микозы внутренних органов: респираторный микоз, грибковый сепсис, грибковый менингит и др.

Царство Mycota

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

- дерматофиты
-криптококки
-кандиды
-аспергиллы
-кокцидии
-паракокцидии
-гистоплазмы
-бластомицеты

Морфология и физиология грибов

- Эукариоты (содержат от 1 до 10 ядер)
- Аэробы
- Клеточная стенка представлена гликанами; маркерным полимером для большинства грибов является хитин – полимер N – ацетилглюкозамина

  Имеется две оболочки – ЦПМ и клеточная стенка (гликаны)

Морфология грибов

Грибы имеют ядро,

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

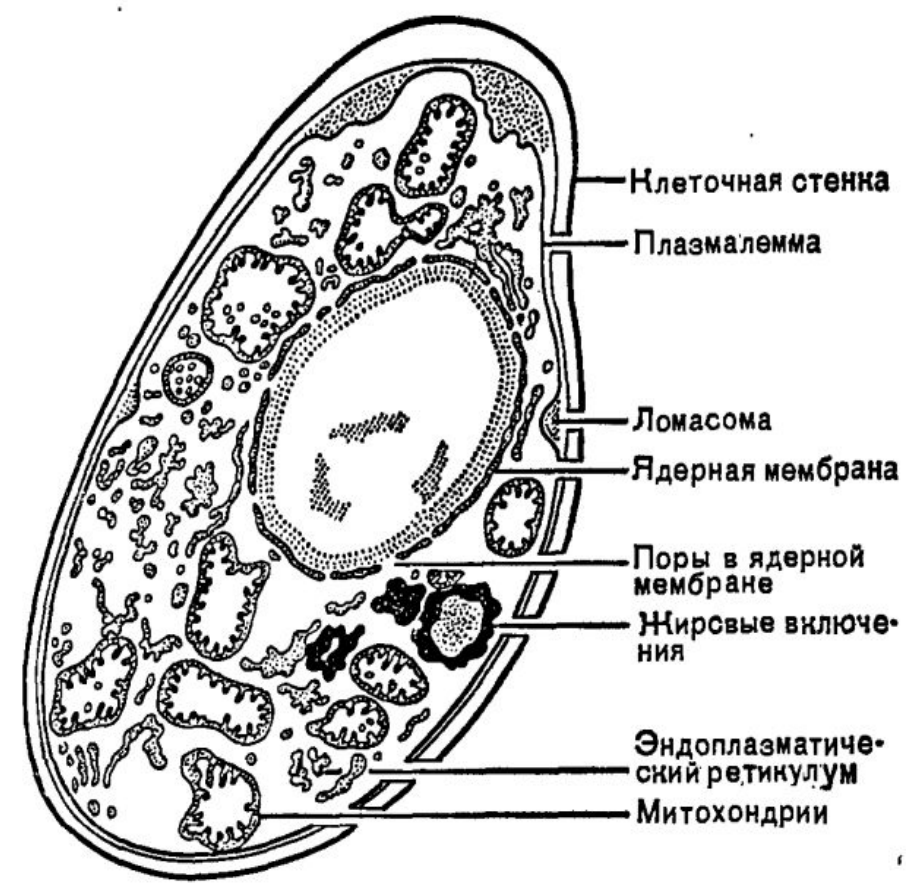


Рис. 1. Грибная клетка.

Форма микроскопических грибов

Дрожжевая

Диморфные грибы

Мицеллярная

Дрожжевая форма

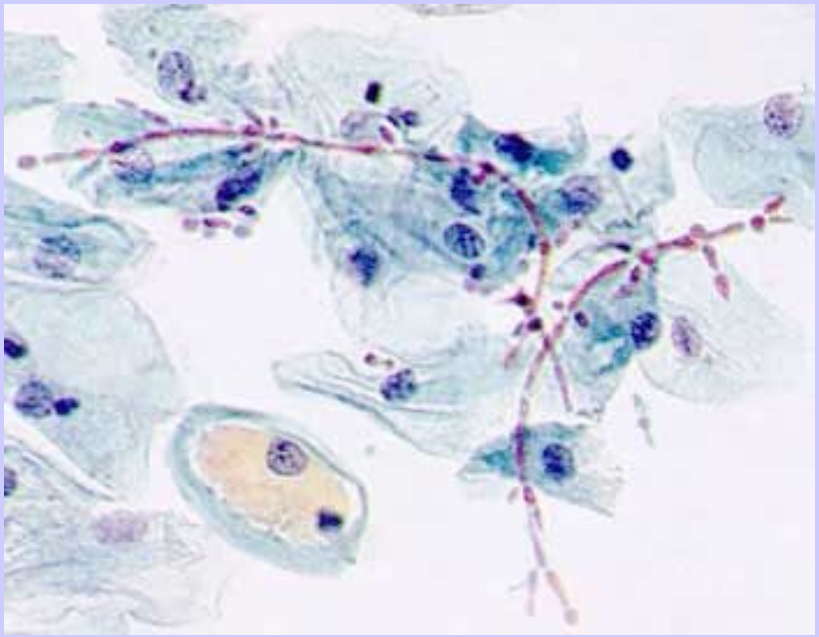
Мицеллярная форма

Доминирует в инфицированных тканях

Доминирует при культивировании

Морфология грибов

Дрожжевые грибы (дрожжи)
имеют вид овальных клеток.



Дрожжеподобный гриб
рода Candida
образует псевдомицелий
(фиолетовые клетки).

Гифальные (плесневые) грибы

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

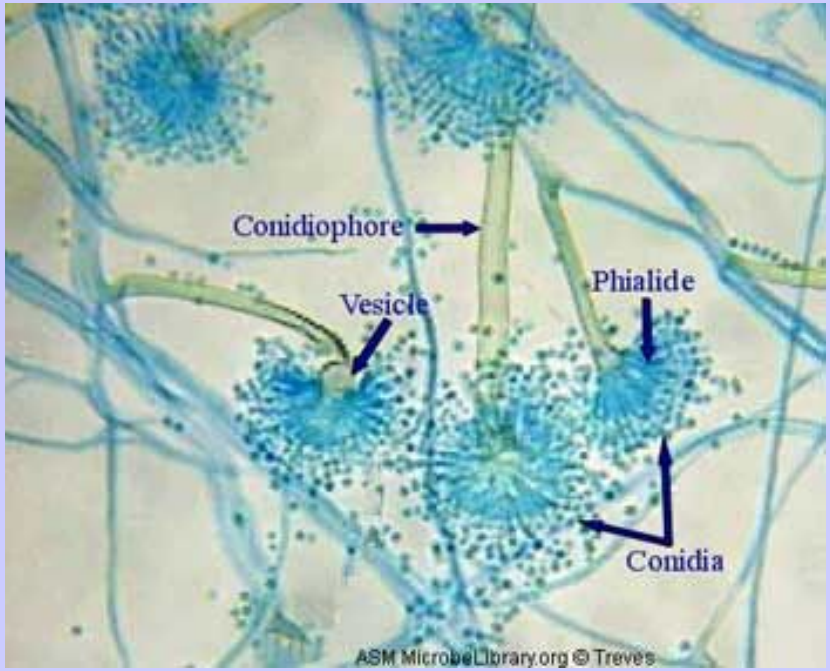


Рис. 2

Гифальные грибы

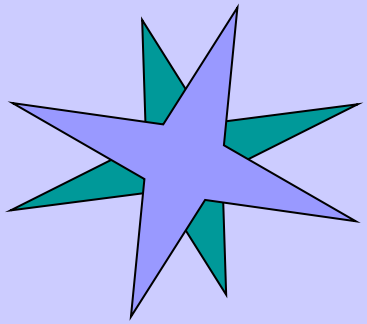
- **Грибы плесневые**

Способы размножения

- Почкованием (вегетативный)
- Спорами:

А) вегетативными (отпочкованные клетки с двойной клеточной стенкой называются хламидоспорами)

Б) половыми (результат слияния двух клеток)



Спорообразующие структуры называют спорофорами

Споры

Экзоспоры (конидии)

Эндоспоры

С поддерживающими структурами

Без поддержи-вающих структур (псевдоконидии или бластоконидии

Термины,используемые в микологии:

- Гифа – это микроскопическая плесневая нить
- Мицелий – это совокупность гиф
- Спорангии – специальные мешочки, в которых заключены эндоспоры в дистальных концах гиф
- Конидии – это экзоспоры в специальном спороносном органе
- Хламидоспора – это крупная отпочкованная клетка с дополнительной клеточной стенкой
- Бластоспора – это мелкие отпочкованные клетки, располагающиеся группами
- Псевдомицелий – это цепочка из дочерних клеток, соединенных друг с другом и с материнской клеткой узкими перешейками
- Филаментация – явление вытягивания клетки в форме нити
- Септа – перегородка в гифе, характерна для высших грибов

Группы микозов

- **Микозы, возбудители которых абсолютно патогенны для человека:**

А) Дерматофитии

Б) Криптококкоз

В) Гистоплазмоз

Г) Кокцидиоз

- **Микозы, вызванные условно – патогенными грибами (оппортунистические микозы)**

К условно – патогенным грибам относят:

А) Кандиды (Candida)

Б) Плесневые грибы (Aspergillus и другие)

В) Cryptococcus neoformans

Г) Все чаще встречается пневмония, вызванная такими патогенами (ранее не признанными), как грибы типа Fusarium, Penicillium, Dematiaceous

Микозы (по локализации очагов поражения)

поверхностные

1. Кератомикозы
2. Дерматомикозы

подкожные

1. Споротрихоз
2. Хромобластомикоз
3. Эумикотическая мицетома

оппортунистические

1. Кандидоз
2. Аспергиллез
3. Фикомикоз (зигомикоз)
4. Пневмоцистикоз

Глубокие (висцеральные)

1. Гистоплазмоз
2. Криптококкоз
3. Кокцидиоидомикоз
4. Паракокцидиоидомикоз

Поверхностные микозы

- **Кератомицеты** малоконтагиозны; поражают поверхностные отделы рогового слоя эпидермиса, вызывая кератомикоз
- **Дерматомицеты** – патогенные высококонтагиозные грибы, заражение происходит контактным путем от больных людей при посещении бани и бассейна, при контакте с больными животными.

Резистентность

Грибы устойчивы к высушиванию и замораживанию

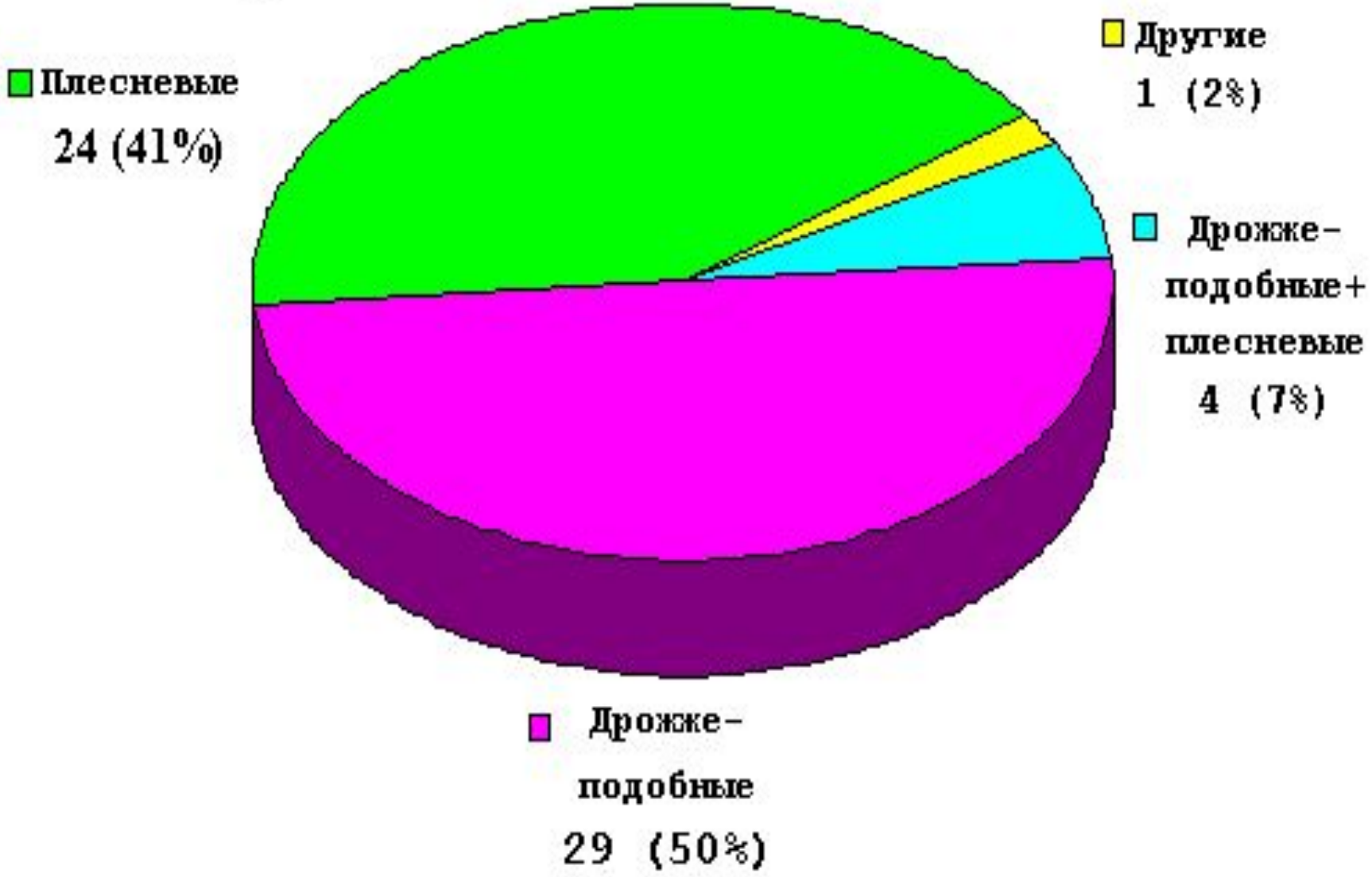
- Тризофитоны сохраняются в волосах до 4-7 лет
- Дерматомицеты погибают при 100 С через 10-20 минут, при воздействии растворов щелочи, формальдегида, йода, УФ-лучей

Эпидемиология

У практически здоровых лиц колонизация грибами достигает:

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

Рис 2.1. Этиологическая структура грибковых осложнений n=58 б-х



Пути передачи инфекции

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

Антропофильные дерматомицеты

(антропонозы)

ВЫДЕЛЯЮТ

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

(сапронозы)

Зоофильные дерматомицеты

(зоонозы)

Факторы, способствующие инфицированию

- Дисбактериозы(!!!)
- Сниженный уровень ПОЛ
- Антибиотикотерапия(!!!)

Сниженный синтез МПО (миелопероксидазы)

Прием антиоксидантов

- Нейтропения
- Иммунодефициты (при СПИДе, лимфомах):

А)Прием иммунодепрессантов (кортикостероидов, циклофосфамидов, азотиоприна)

Б)Дефекты Т – лимфоцитов

В)Сниженный уровень sIg A

Г)Сниженная активность АТ – зависимого фагоцитоза

Д)Снижение образования пероксинитрита Th - клетками

- Профессиональные болезни
- Нарушения обмена веществ
- Эндокринные расстройства
- Нарушения питания, авитаминозы

локальные

1. Кожи и ее придатков
2. Слизистых
3. Легких (вдыхание спор)

заболевания

Системные (поражение отдельных систем)

1. ЦНС
2. ЖКТ
3. Кости-суставы

Переходят в генерализованные формы

Особенности иммунитета при грибковых заболеваниях

Реакция

На вегетативные клетки

На споры

1. **Кожные грибковые инфекции протекают обычно как самоограничивающиеся, оставляя некоторую весьма ограниченную устойчивость к повторному заражению**
2. **В противогрибковой защите более важны Th1, позитивный эффект от ИЛ-12, ИФ-гамма и анти-ИЛ-4 подтверждают данный вывод**
3. **При системных микозах развиваются реакции ГЗТ на антигены грибов и дефекты клеточного иммунитета**

- **Повышено количество Т-лимфоцитов**
- **Снижено количество В-лимфоцитов**
- **Сниженный фагоцитоз**

Неспецифические факторы защиты

- **Фагоцитоз**

1. **Макрофаги** играют важную роль в *контроле системных грибковых инфекций* (бронхоальвеолярные макрофаги имеют большую антигрибковую активность, чем перитонеальные)
2. **Нейтрофилы** наиболее важны в защите против ряда *микозов*. **Продукты МПО** эффективны в отношении *Candida parapsilosis* и, в меньшей степени, против Candida albicans. Продукты МПО не действуют на аспиргеллы.
3. **Факторы защиты:** перекись водорода, гипохлоровая кислота, дефензины (фунгициды)

Комплементарный лизис

Грибы резистентны к комплементу в отличие от бактерий и вирусов, даже в присутствии антител

Грибы, в основном, сильные потенциальные активаторы АПК

Опсонизация молекулами C3b, iC3b и образование C5a индуцируют мощный хемотаксис, фагоцитоз нейтрофилов и развитие воспалительной реакции

Некоторые дрожжевые клетки активируют комплемент по альтернативному пути истощения системы комплемента беспрепятственное распространение (отпочковывание поврежденного участка)

Candida albicans способны связывать iC3b (имеют аналог CR3) и индуцировать развитие псевдоаллергических реакций, которые могут развиться за счет выделения грибами ферментов агрессии и активации комплемента (действие C5a) по АПК ЛПС компонентами клеточной стенки грибов

Другие неспецифические факторы защиты

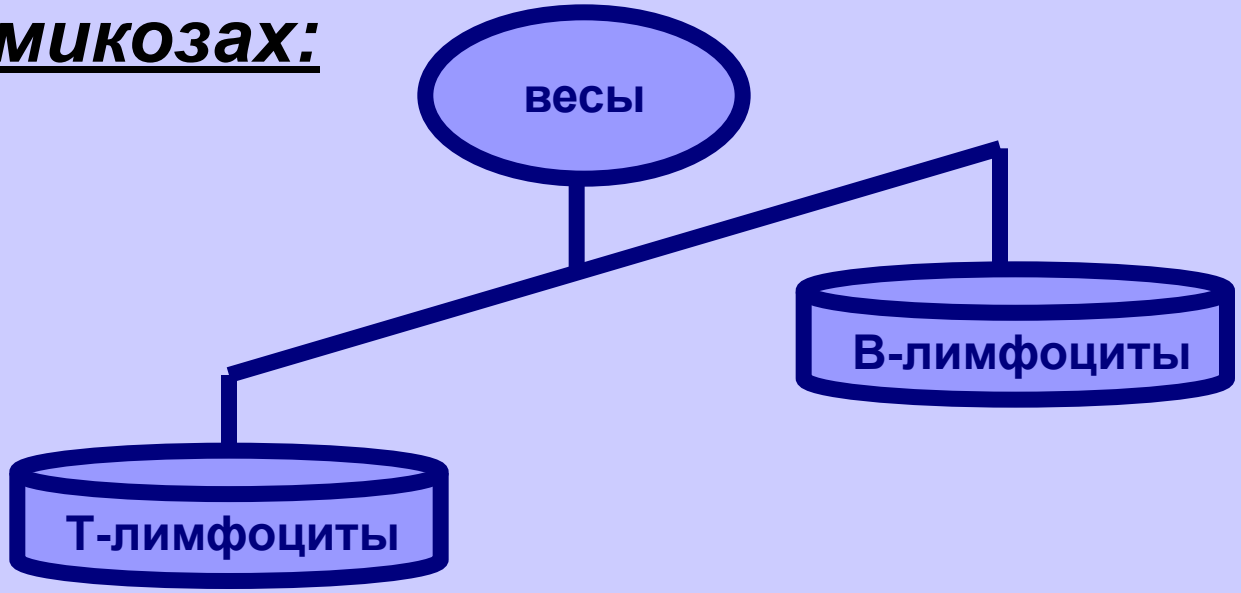
- **Лактоферрин и трансферрин**
- **ЕКК**
- **Против Cryptococcus активно действует NO-механизм и не исключено, что он важен для устойчивости ко многим грибам**
- **Фунгицидные соединения сальных желез**
- **Лизоцим** (для Histoplasma capsulatum)

Специфическая защита

Лица с гипо – гамма – глобулинэмией и ослабленным клеточным иммунитетом не особенно подвержены инвазии грибков.

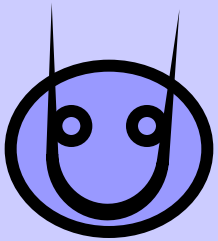
Т-лимфоциты человека связываются с Cryptococcus neoformans и Candida albicans in vitro и подавляют их рост.

При микозах:



Клеточный иммунитет

1. Защита может быть связана с Th1. Предполагается, что Т-хелперы выделяют цитокины (ИФ-гамма, ИЛ-12), мобилизующие макрофаги на уничтожение грибов
2. Защитную роль могут играть и CD8-клетки
3. Пероксинитрит, выделяемый нейтрофилами



Роль лимфоцитов

Позитивная

- ГЗТ (воспаление с гибелью микроба)
- Пероксинитрит лимфоцитов

негативная

- ГЗТ (воспаление как деструкция)
- Воспаление без гибели микроба

Гуморальный иммунный ответ

Роль антител позитивна только в отношении опсонизации и антитоксической защиты. Ig E ответственны за аллергические проявления

Роль антител

Позитивная

- sIgA (блокада факторов адгезии)
- Антитоксические антитела
- АГ-ЗКЦ (гибель инфицированных клеток, гибель грибов только при завершенном фагоцитозе)
- Стимуляция АТ-зависимого фагоцитоза

негативная

- ПИК (васкулиты)
- Аллергический компонент заболевания
- АТ-ЗКЦ при криптококкозе (воспаление)

Диагностика микозов

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

Лечение:

- **Полиены** (амфотерицин, нистатин).
- **Имидазолы** (миконазол, дифлюкан).
- **Блокаторы гиф** (гризеофульвин).

Возбудители системных (глубоких) микозов

ВОЗБУДИТЕЛЬ	МИКОЗЫ
Histoplasma capsulatum, Histoplasma duboisii	Гистоплазмоз
Blastomyces dermatitidis	Бластомикоз
Coccidioides immitis	Кокцидиоидоз
Paracoccidioides brasielensis	Паракокцидиоидоз
Cryptococcus neoformans, Cryptococcus laurentii	Криптококкоз
Emmonsia crescens, Emmonsia parva	Адиаспиромикоз

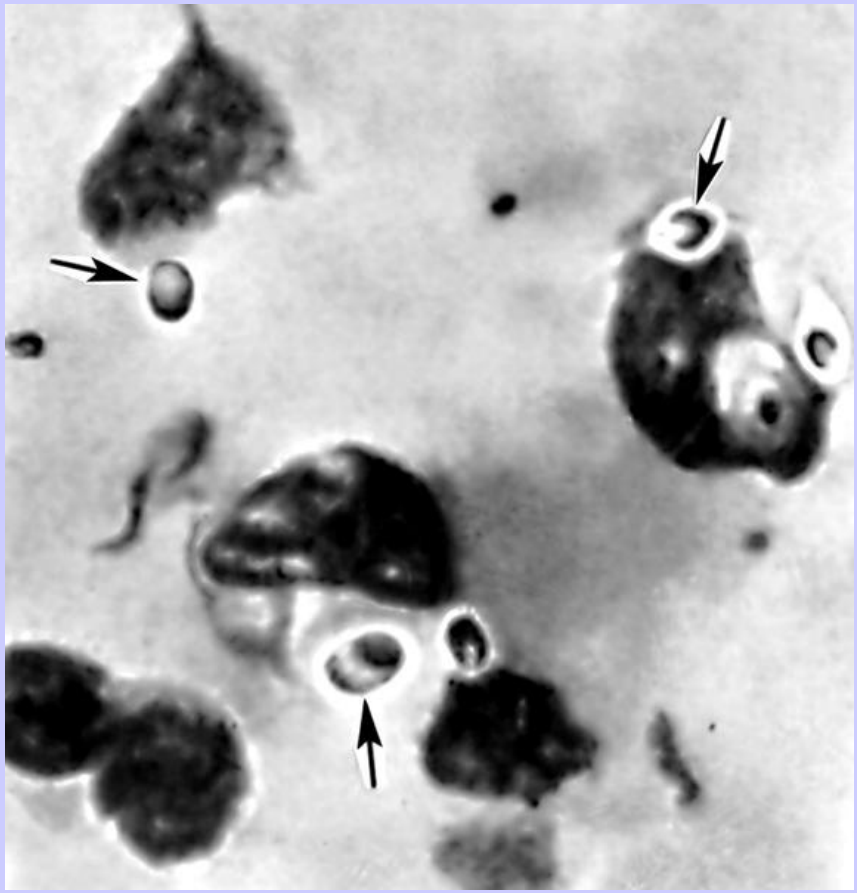
Гистоплазмоз

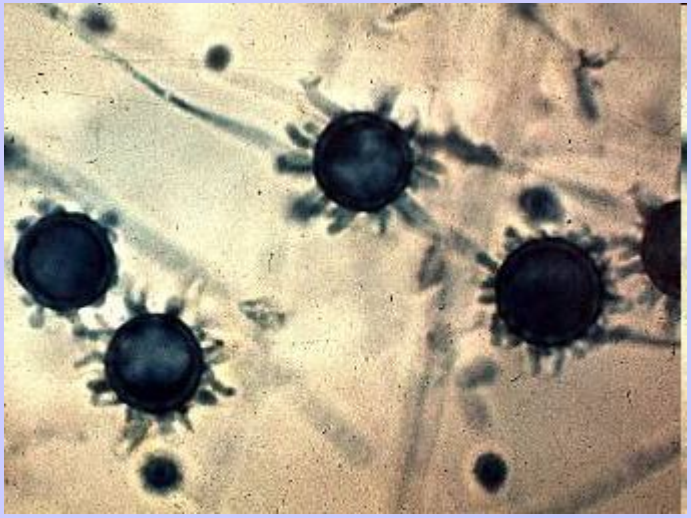
Histoplasma capsulatum

- *Диморфный гриб* (тканевая и культуральная – мицелиарная - формы);
- В *ткани* – клетки грушевидной формы, 2 - 4 мкм в диаметре, с 1 почкой на узком конце клетки; часто располагаются внутри макрофагов, гигантских клеток, в клетках органов *ретикулоэндотелиальной системы* (печень, селезенка, лимфатические узлы).
- Гриб *длительно сохраняется* во влажной почве - до 6 нед - и в воде. Быстро погибает под влиянием различных дезинфицирующих препаратов.

Мицелиарная форма

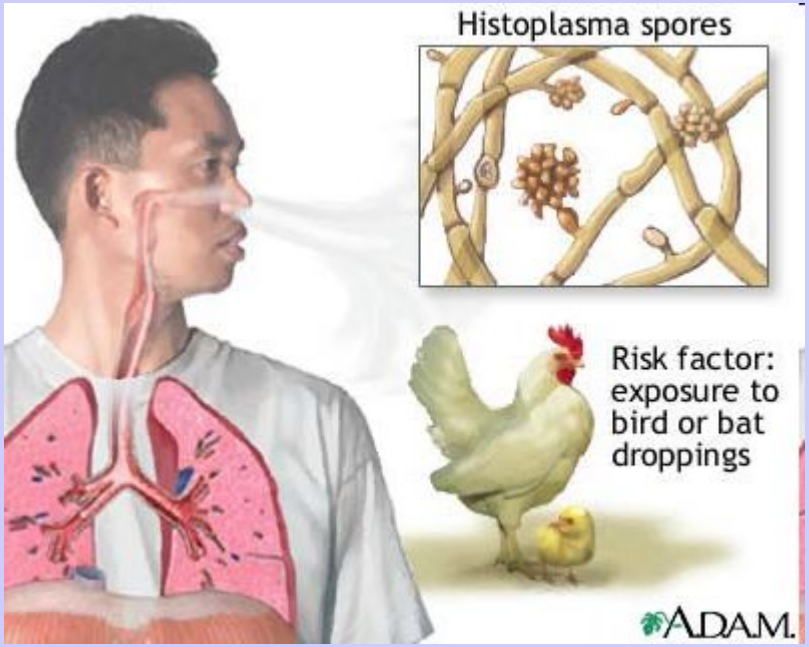
Тканевая форма





Histoplasmosis capsulatum

Copyright © 2000 DoctorFungus Corporation


Histoplasma spores
Risk factor: exposure to bird or bat droppings
A.D.A.M.

Лечение гистоплазмоза

- Амфотерицин В, низорал;
- Амфоглюкамин;
- Сульфаниламиды, нистатин, леворин;
- Сочетание с хирургическим лечением.

*- после перенесенного гистоплазмоза развивается длительный иммунитет.

**- возможна иммунизация с использованием живых клеток дрожжевой фазы, однако она не освобождает организм от возбудителя полностью.

Кокцидиоидоз

(кокцидиоидная гранулема, болезнь Посадаса - Вернике, лихорадка Святого Иохима, долинная лихорадка, ревматизм пустынь)

- системный эндемический высококантагиозный глубокий микоз, проявляющийся первичной легочной инфекцией, либо прогрессирующими гранулематозными поражениями кожи и подкожной клетчатки, костей, суставов, внутренних органов, мозговых оболочек и других органов человека и животных (коров, овец, грызунов).
- Распространен в эндемичных зонах — пустынных районах США (Калифорния, Аризона, Техас), в Аргентине, Мексике, Парагвае, странах Африки.
- Возможны завозные случаи в неэндемичных районах (завоз конидий – с продуктами).

Возбудитель кокцидиоидоза

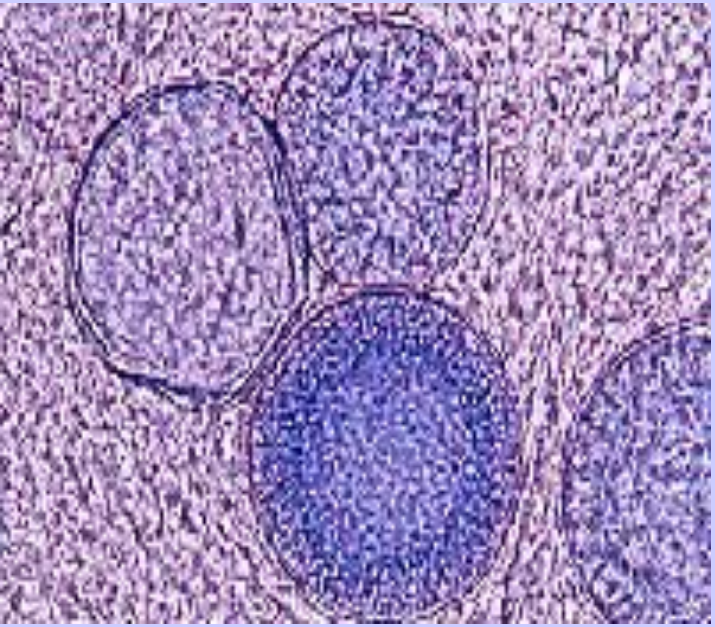
- ***Возбудитель*** - первично-патогенный микромицет Coccidioides immitis.
- ***Источником инфекции*** является почва, из которой споры гриба попадают в организм ингаляционным путем.
- ***Факторами риска*** диссеминации и фатального исхода являются:

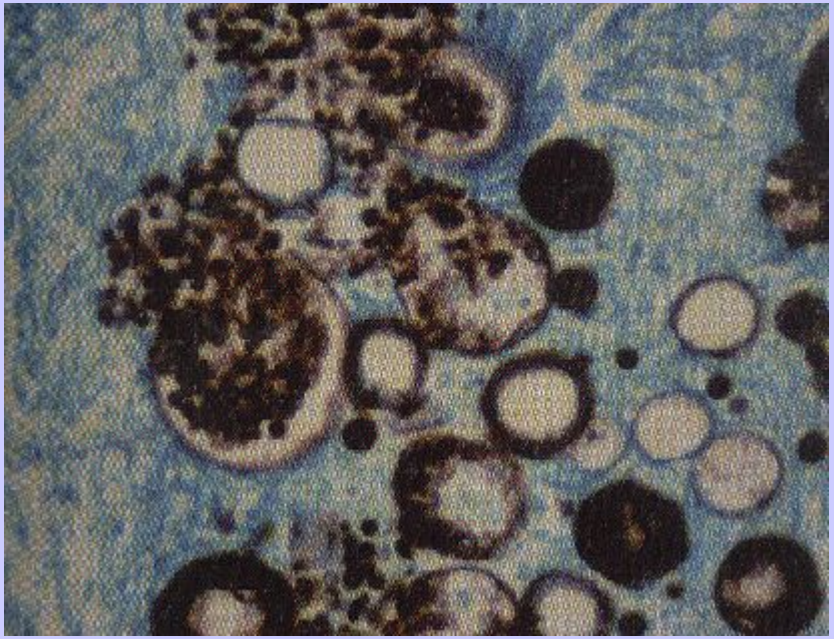
  мужской пол,

  беременность,

  нарушения иммунитета (лимфоцитопения),

  раса (филлипинцы – наиболее часто, белые – реже остальных).
- Ежегодно в США заражаются более ***100 тыс.*** человек.





Coccidioides immitis

Бластомикозы

- а)Европейский бластомикоз (криптококкоз)

Возбудители: *Cryptococcus neoformans*

- серотип А - var. grubi;
- серотипы В, С= var.gratii;
- серотип D =var. neoformans;
- var. grubii/var. neoformans (диплоид) = серотип А

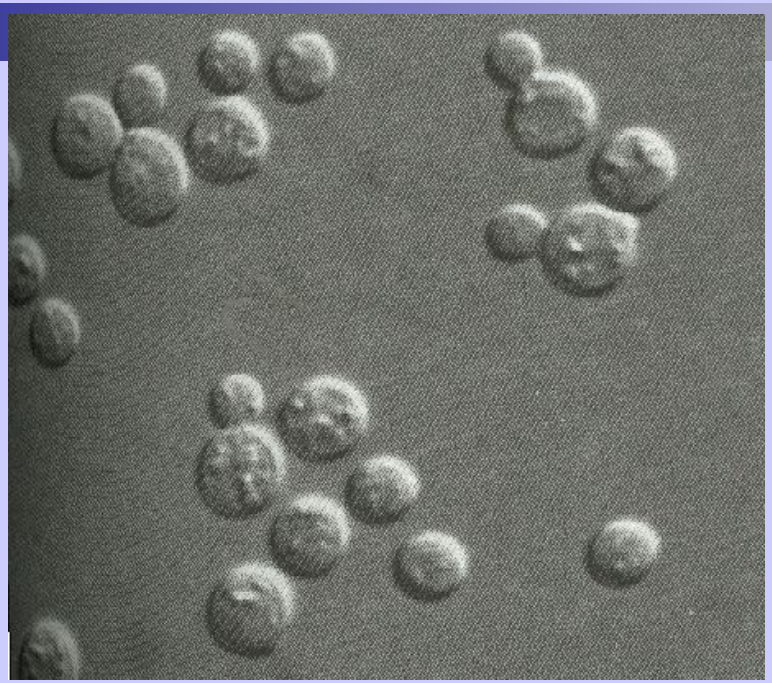
Cryptococcus albidus,

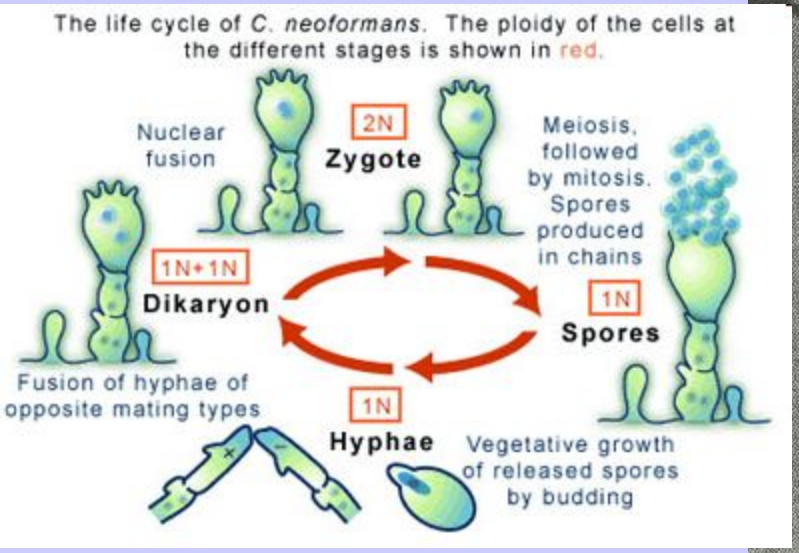
Cryptococcus laurentii.

Fig. 1 - Left forearm with an extensive ulceration with erythematous borders and irregular infiltrates.

- Распространение: повсеместное - сапрофитируют в почве, в испражнениях птиц, на некоторых растениях.

- Колонии на сусло-агаре или агаре Сабуро при 37°С белые или желтоватые (на средах с L-DOPA — темно-коричневые), гладкие, блестящие, слизисто-тягучие. Гифы и псевдомицелий отсутствуют.
- Преобладают дрожжевые клетки размером от 2,5 до 10 мкм с одной почкой.
- Характерный признак – наличие толстой слизистой капсулы, значительно превосходящей размеры самой клетки (до 50 мкм). Размеры варьируют в зависимости от штамма.




The life cycle of C. neoformans. The ploidy of the cells at the different stages is shown in red.
Nuclear fusion
2N
Zygote
Meiosis, followed by mitosis. Spores produced in chains
1N+1N
Dikaryon
1N
Spores
Fusion of hyphae of opposite mating types
1N
Hyphae
Vegetative growth of released spores by budding

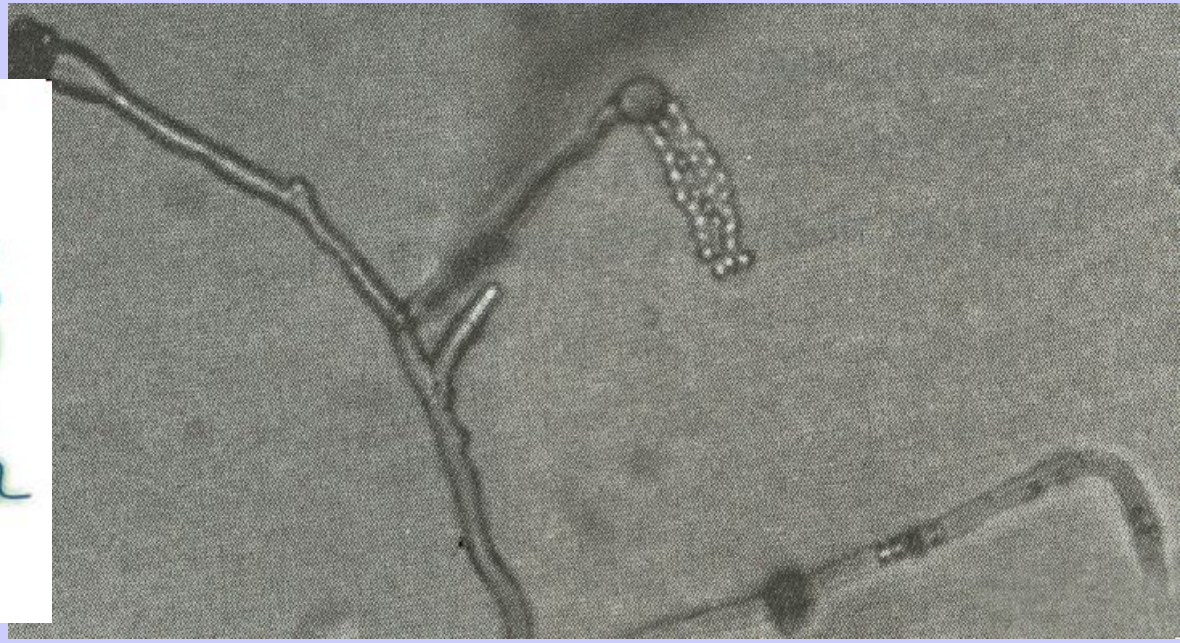
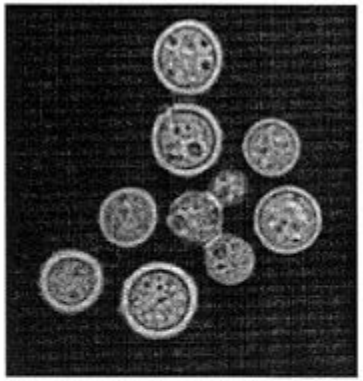
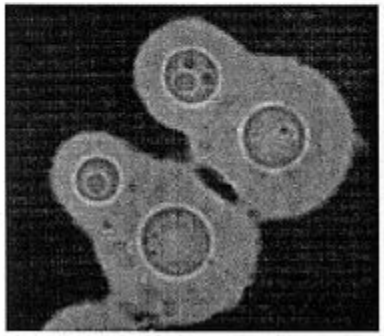


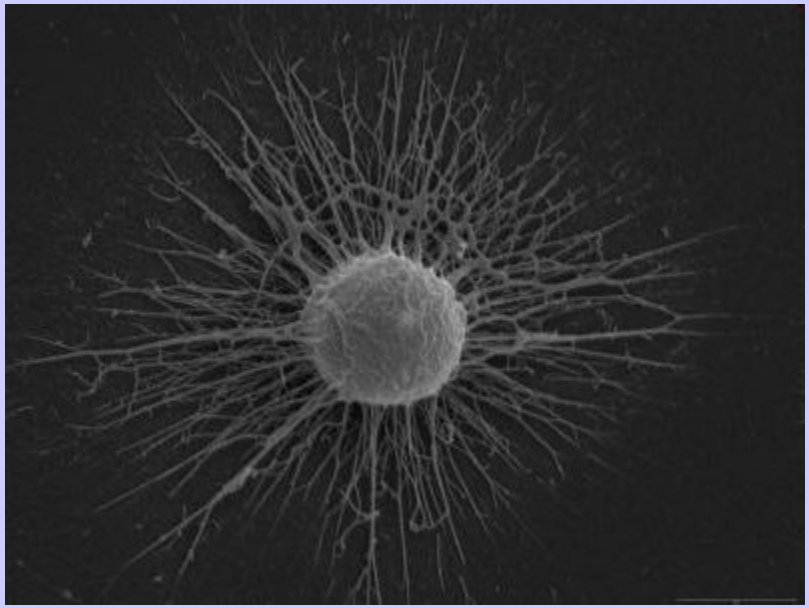
Figura 2. *Cryptococcus neoformans* in Staib agar without creatinine.



In high glucose or high salts, conditions that may be found in nature, *C. neoformans* becomes weakly encapsulated. The small size is necessary for the organism to get into the alveolar spaces in the lungs.

Once in the lungs, the organisms can become rehydrated and acquire the thick polysaccharide capsule.





- Заражение - *ингаляционным* путем.
- Криптококкоз может протекать как *острое, подострое или хроническое* заболевание, с образованием в тканях гранулем с некротическими казеозными изменениями.
- Клинические проявления криптококкоза у больных СПИД наиболее часто выражены в виде поражений *легких, кожи* и развития диссеминированных вариантов с вовлечением костей, суставов, почек, надпочечников и лимфатических узлов.
- В 70 – 90% случаев криптококкоз сопровождается поражением *оболочек и вещества головного мозга*, проявляющегося расплавлением мозговой ткани, отеком и умеренно выраженной воспалительной реакцией.
- *Криптококковый менингоэнцефалит* проявляется головной болью, головокружением, тошнотой и рвотой, потерей сознания. Без лечения криптококковый менингоэнцефалит у иммунодефицитных пациентов достигает 100 %.
- Важным условием успешного лечения является *ранняя диагностика.*

Диагностика и лечения

- Основным методом ***диагностики*** криптококкоза является *микроскопия и посев* с выделением чистой культуры спино-мозговой жидкости, крови и других биосубстратов, а также биопсийного материала из очагов поражения.
- *Люмбальная пункция* с определением давления СМЖ должна быть при любой локализации криптококковой инфекции.
- Большое значение имеет *определение криптококкового антигена* в СМЖ, сыворотке крови и моче с использованием стандартных тестов «Pastorex Cryptoplus», BioRad.
- С диагностичечкой целью применяют также *МРТ и КТ* головного мозга, КТ и рентгенография легких.
- ***Лечение.***
- *амфотерицин В и фторцитозин* длительными курсами; при развитии менингита амфотерицин В вводят в спинномозговой канал.
- Есть данные о положительном эффекте от применения *антикриптококкового гамма-глобулина* в сочетании с амфотерицином В.

б) Североамериканский бластомикоз (болезнь Гилкриста)

- *Возбудитель:* дрожжеподобный диморфный грибок *Blastomyces dermatitidis.*

Развивается *в тканях* в виде почкующихся колоний, состоящих из округлых и овальных клеток диаметром 8-20мкм, покрытых двойной оболочкой, а *в культуре* – в мицелиарной и дрожжевой формах, легко переходящих одна в другую при изменении условий среды: температуры выращивания от 20 до 37°С и pH от кислой до щелочной, соответственно.

Патогенез и клиника

- Природный резервуар грибка-возбудителя и способ его передачи неизвестны. Предполагается, что заражение происходит при вдыхании зараженной спорами пыли.
- Заболевание эндемично для США, Канады, встречается в странах Африки, реже в Латинской Америке, Индии, Европе и в европейской части России.
- Это довольно редкое заболевание, встречающееся у человека, собак и лошадей, носящее хронический характер.
- Может протекать в форме первичных изменений, ограниченных кожей или легкими, или постепенно поражать весь организм.

- Первым признаком заболевания является появление на лице, шее либо конечностях небольших красноватых узелков или гнойничков (*кожная форма*).

- Увеличиваясь в размерах, они покрываются корочкой с мелкими нарывами по краям; позднее некоторые превращаются в язвы.
- Выделяют также *легочную и диссеминированную формы*, возникающие при генерализации процесса и распространении инфекции гематогенным путем.
- Повреждения *при легочном бластомикозе* напоминают туберкулез или первичный рак легких.
- *При диссеминированной форме* грибок может проникать в кости, печень, селезенку, почки и центральную нервную систему, приводя к появлению там опухолевидных образований, которые позднее превращаются в язвы или абсцессы.
- Патологические изменения в центральной нервной системе могут вызывать *паралич.*
- При распространении инфекции из костей или внутренних органов в легкие в них нередко возникают обширные изменения, приводящие к *смертельному исходу*.

Лечение

- *Кожный бластомикоз* поддается *лучевой терапии, электрокоагуляции* и лечению *иодидом калия*.
- Хотя большинство случаев *системного или легочного бластомикоза* успешно лечится противогрибковыми антибиотиками (например, *амфотерицином В*), часто возникают *рецидивы* и вероятность полного выздоровления невелика.

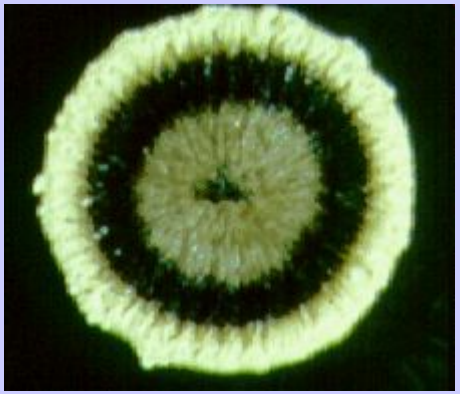
Другие глубокие микозы человека

1. Споротрихоз: болезнь Дори, болезнь любителей роз *(микоз, вызываемый грибком Sporothrix schenckii)* ;

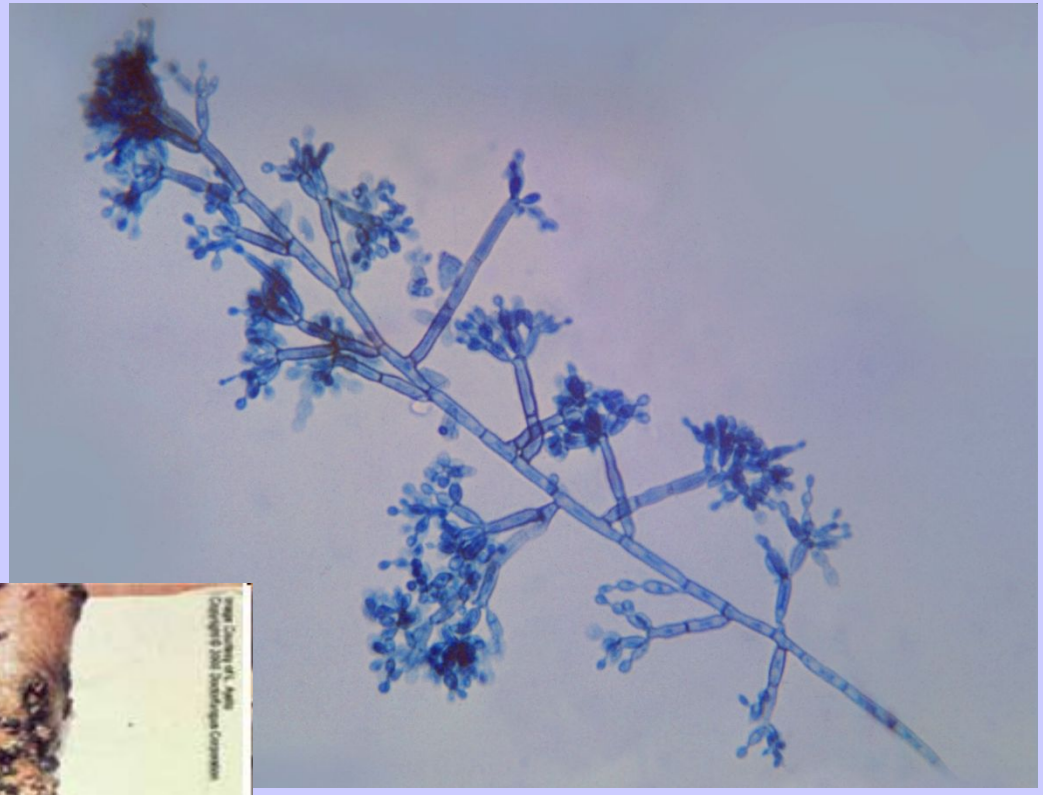
2. Хромомикоз *(темно-окрашенные грибы Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compacta, Cladosporium carrinii, Phialophora verrucosa)*

Споротрихоз

Sporothrix schenckii



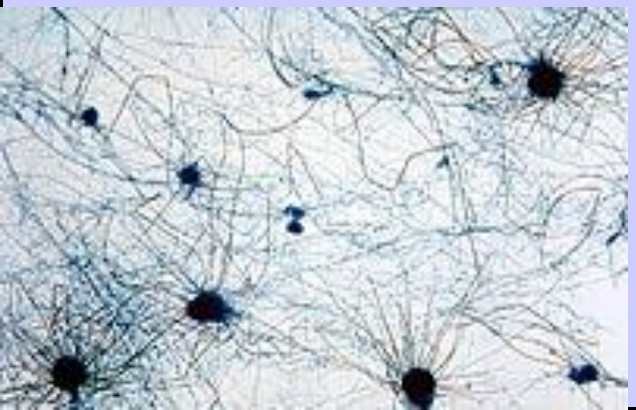
Хромомикоз
Fonsecaea pedrosoi



Chromoblastomycosis caused by *F pedrosoi*

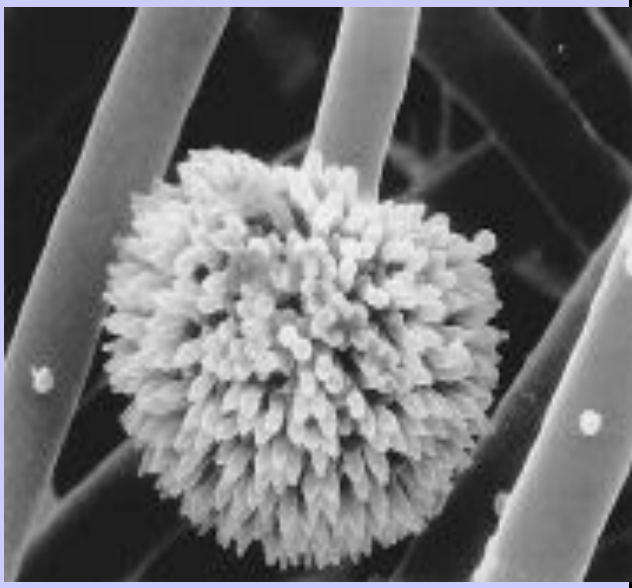
Кожно-лимфатическая форма

Мицелиарная форма



Тканевая форма:

«темные тельца», «фумаго», «склеротические клетки» - пигментированные темно-бурые, округлые клетки, диаметром 6-10 мкм, с двойным контуром, разделенные перегородкой. Почкования нет. ***Инфицирование*** - в результате травмы. Чаще – ***на нижних конечностях*** в виде бородавчатых, гиперкератических или язвенных участков кожи. Без лечения течение хроническое с постепенным прогрессированием. Возможно гематогенное диссеминирование.



Диагностика и лечение

Методы *<u>диагностики</u>*: получение материала из очагов поражения (чешуйки, роговые массы, биоптаты):

- микроскопия патологического материала из очагов поражения — обнаружение тканевых форм гриба;
- посев на питательные среды (Сабуро, сусло-агар);
- гистологическое исследование биоптатов.

<u>Лечение:</u>

- флуцитозин, препараты йода;
- антимикотик: амфотерицин В – внутривенным и внутриочаговым введением.

Возбудители оппортунистических микозов

ВОЗБУДИТЕЛЬ	МИКОЗЫ
Candida spp. (C/albicans, C.tropicalis и др.)	Кандидоз
Зигомицеты (Rhizopus spp., Mucor spp. и др.)	Зигомикоз (фикомикоз)
Aspergillus spp. (A.fumigatus, A.flavus, A.niger, A.terreus, A.nidulans и др.)	Аспергиллёз
Penicillium spp.	Пенициллиоз
Fusarium spp. (F.moniliforme, F.dimerum, F.solani, F.oxysporum, F.anthopilum, F.chlamydosporum)	Фузариоз, микотоксикоз
Pneumocystis carinii	Пневмоцистная пневмония

Спасибо за внимание!