

УДК 616.993.19-078

Клинические и микробиологические аспекты криптоспориоза

(Комментарий к статье Д. МакЛаклина)

А.В. Дехнич

Кафедра клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

Статья Д. МакЛаклина, представленная в настоящем номере журнала, посвящена одной из актуальных проблем современной паразитологии – идентификации и типированию криптоспоридий, являющихся одним из важнейших протозойных возбудителей диареи во всем мире. Однако в нашей стране этому микроорганизму уделяется недостаточное внимание, в связи с

чем редакционная коллегия и редакция журнала считают необходимым более подробно ознакомить читателей с особенностями эпидемиологии, клинической картины, диагностики и лечения криптоспориоза.

Ключевые слова: криптоспоридии, криптоспориоз, диарея

Clinical and Microbiological Aspects of Cryptosporidiosis

A.V. Dekhnitch

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

The presented above article by J. McLauchlin is devoted to one of the important problem of modern parasitology – identification and typing of protozoa belonging to the genus *Cryptosporidium* that are one of the most important causes of watery diarrhea worldwide. But in Russia these microorganisms are underestimated that is why editorial

board of the journal thinks that it is important to familiarize our readers with epidemiology, clinical aspects, diagnostic, treatment and prophylaxis of cryptosporidiosis.

Key words: *Cryptosporidium*, cryptosporidiosis, diarrhea

Историческая справка

Впервые криптоспоридии были обнаружены в 1907 г. Е. Tyzzer в слизистой оболочке желудка у лабораторной мыши без признаков патологии желудочно-кишечного тракта [1]. Данный микроорганизм считался “безвредным” комменсалом в течение более 50 лет. В 1955 г. был зарегистрирован первый случай заболевания криптоспориозом у животных – криптоспоридии были выделены при фатальном гастроэнтерите у домашних птиц [2]. Начиная с 1970 г. криптоспоридии были обнаруже-

ны в *желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)* и/или дыхательных путях большинства млекопитающих, птиц, рыб и рептилий.

Первый случай заболевания криптоспориозом у человека описан в 1976 г. [3], а в начале 1980-х годов стало ясно, что представители рода *Cryptosporidium* достаточно часто вызывают инфекции у человека, что связано не только с улучшением диагностики, но и значительным увеличением количества лиц с иммунодефицитными состояниями, в первую очередь с *синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД)*.

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Тел.: (0812) 61-13-27

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: andrei@antibiotic.ru

Таксономия и микробиология

Род *Cryptosporidium* (от греч. скрытая спора) принадлежит к семейству *Cryptosporidiidae* (рис. 1), подтипу *Apicomplexa* (в связи с тем, что спорозоиты

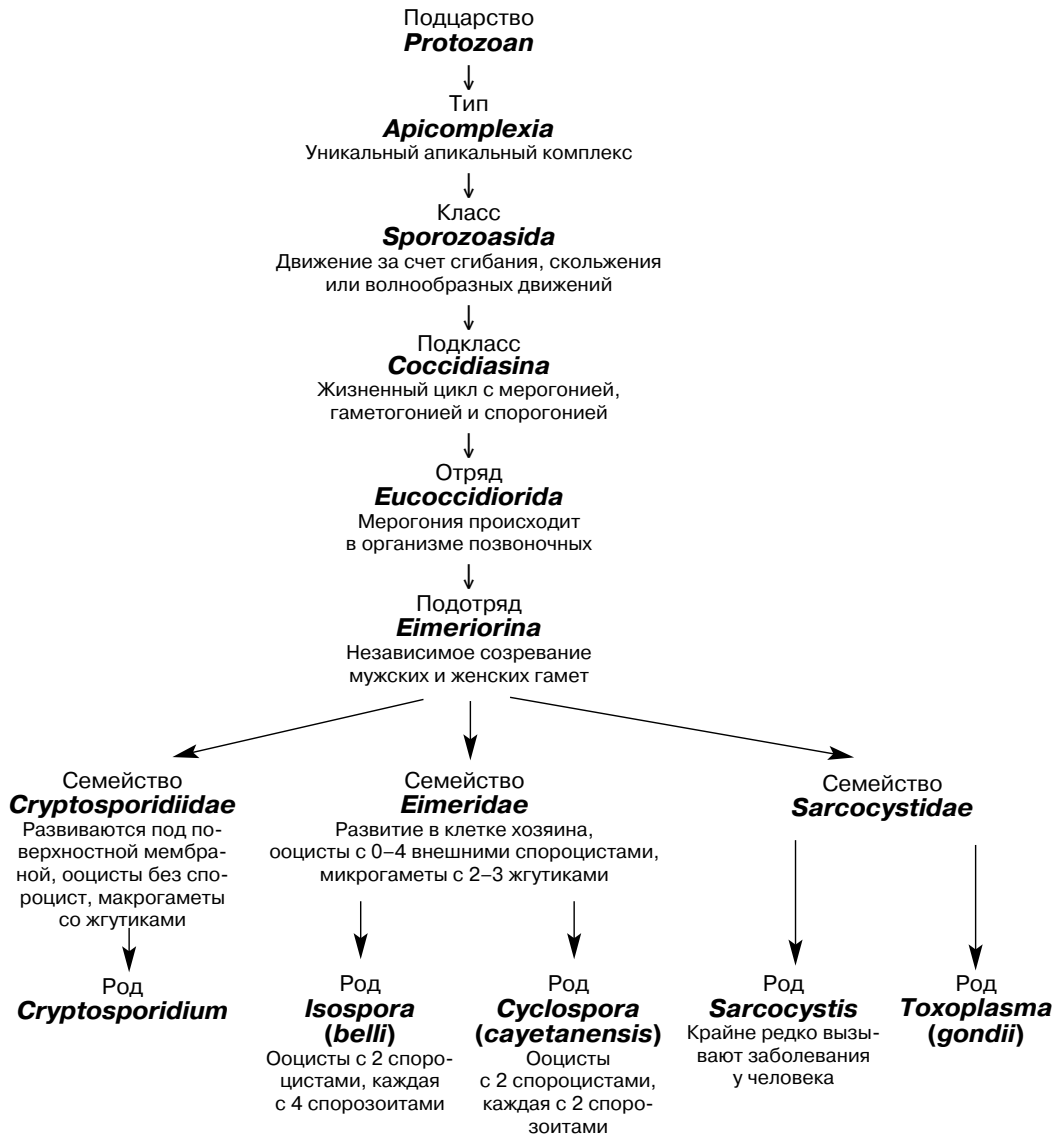


Рис. 1. Таксономическое положение криптоспоридий и родственных им микроорганизмов

имеют апикальные комплексы), классу *Sporozoa*, подклассу *Coccidiasina*.

Криптоспоридии являются облигатными паразитами, инфицирующими микроворсинки слизистых оболочек ЖКТ и дыхательных путей животных и человека. Первоначально считалось, что различные криптоспоридии строго специфичны определенному виду позвоночных или человеку, в связи с чем их классификация была построена на основании инфицируемых ими животных. Однако в дальнейшем опыты по перекрестному инфицированию показали, что различные криптоспоридии гораздо менее специфичны, чем предполагалось ранее.

В связи с этим в 1984 г. ранее существовавшие виды (21 вид) были объединены в 4 вида. В настоящее время род *Cryptosporidium* официально включает 6 видов: *C. nesorum*, инфицирующая рыб,

C. serpentis, инфицирующая рептилий, *C. baileyi* и *C. meleagrides*, инфицирующие птиц, *C. muris* и *C. parvum*, инфицирующие млекопитающих. Следует подчеркнуть, что практически все случаи заболевания криптоспориозом у людей были вызваны *C. parvum*.

Цикл развития криптоспоридий (рис. 2) является “эксклюзивным”, то есть все циклы развития происходят в организме одного и того же хозяина.

Эпидемиология

Инфекции ЖКТ, вызванные криптоспоридиями, зарегистрированы во всех возрастных группах и на всех континентах, за исключением Антарктиды. Такое широкое распространение криптоспориоза связано с большим количеством природных резервуаров инфекции, низкой инфици-

рующей дозой и высокой резистентностью возбудителя к дезинфектантам и противопаразитарным препаратам.

Дети, особенно в возрасте до 2 лет, больше подвержены заболеванию, чем взрослые. Кумулятивная заболеваемость криптоспориозом составляет около 1–3% в индустриально развитых странах и 5–10% – в развивающихся [5].

Следует отметить, что гиподиагностика данного заболевания связана с несовершенством диагностических техник и необходимостью специальной окраски образцов, что проводится далеко не во всех лабораториях. Результаты серологических исследований свидетельствуют, что, вероятно, криптоспориоз встречается значительно чаще, чем диагностируется. Так, антитела к криптоспоридиям были обнаружены у 25–35% лиц в популяциях индустри-

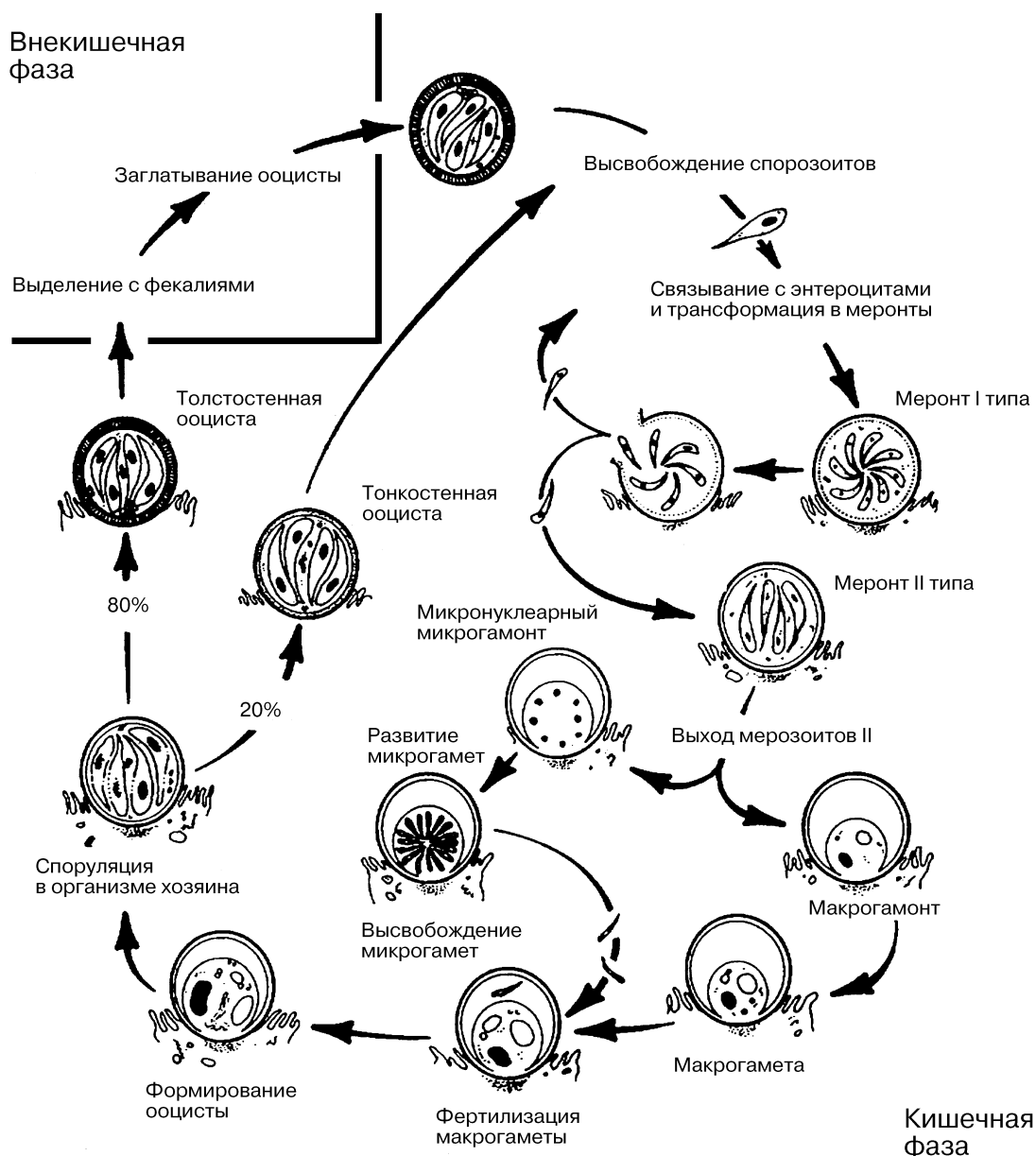


Рис. 2. Цикл развития криптоспоридий [4]

ально развитых стран и у около 65% – в развивающихся [5].

Некоторые авторы отмечают, что для криптоспоридиоза характерна некоторая сезонность с пиком заболеваемости в теплое время года [6].

Инфицирование человека происходит при попадании ооцист, в основном при употреблении воды. Сохраняясь в окружающей среде, ооцисты криптоспоридий способны к инфицированию до 18 мес при температуре 4°C и до 1 нед при минус 10°C. Однако при нагревании (72°C) погибают в течение 1 мин.

Основной механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Заражение может происходить при непосредственном контакте с инфицирован-

ным человеком или животным, а также с объектами окружающей среды (чаще с водой), загрязненными криптоспоридиями.

Инфицирующая доза криптоспоридий очень мала. Так, в эксперименте было показано, что развитие инфекции у приматов может наступить даже при попадании 10 ооцист. У здоровых добровольцев клиническая картина криптоспоридиоза развилась в 100% случаев при попадании 1000 ооцист и в 20% – при попадании 30 ооцист. При этом математическое моделирование показало, что инфекцию может вызвать попадание в ЖКТ даже одной ооцисты, а 50% инфицирующая доза – приблизительно 132 ооцисты [7].

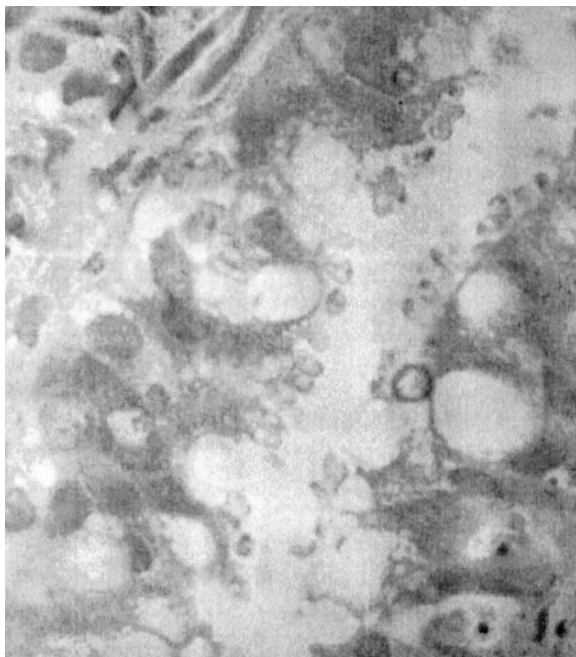


Рис. 3. Гистопатологическая картина при криптоспориidioзе

Водный путь распространения криптоспориidioза, впервые описанный в 1983 г., является основным путем передачи возбудителя. Наибольшая опасность состоит в том, что большинство современных технологий не позволяет добиться очистки воды от криптоспориидий. Это связано с уникальной резистентностью ооцист к дезинфектантам, особенно к хлорированию, а также с малыми размерами ооцист, позволяющими им проходить через многие фильтры [8].

Патогенез

Наиболее типичная локализация инфекции – дистальные отделы тонкой кишки. Однако у пациентов с выраженными иммунодефицитными состояниями может быть инфицирован весь ЖКТ – от ротоглотки до слизистой оболочки прямой кишки.

Гистопатологическая картина при криптоспориidioзе (рис. 3) включает в себя неоднородные участки инфицирования слизистой оболочки кишечника с атрофией ворсинок (от незначительной до умеренной степени), гипертрофией крипт и мононуклеарной/полиморфно-ядерной инфильтрацией базальной мембраны. Различные стадии развития криптоспориидий могут быть визуализированы с помощью электронной микроскопии.

Преобладание в клинической картине криптоспориidioза профузной водянистой диареи заставляет предположить продукцию энтеротоксина. Однако, несмотря на многочисленные исследования, токсин не обнаружен.

Таким образом, точный механизм развития диареи при криптоспориidioзе неизвестен. В то же время некоторые исследователи показали, что криптоспориидии способны нарушать ионный транспорт в стенке тонкой кишки [9, 10]. В работах других авторов продемонстрировано наличие у *C. parvum* гена, ответственного за продукцию белка, обладающего гемолитической активностью и сходного с таковым у хорошо известного энтеропатогена *Escherichia coli* O157 H7 [11].

Иммунология

По-видимому, и гуморальный, и клеточный иммунитет необходим для эффективной “защиты” макроорганизма от криптоспориidioза.

Важность клеточного звена иммунитета убедительно демонстрируется тем, что у больных СПИДом криптоспориidioз протекает тяжелее и часто переходит в хроническую форму, чего фактически никогда не наблюдается у людей со здоровой иммунной системой. В то же время у пациентов с выраженными нарушениями гуморального иммунитета заболевание также протекает в более тяжелой форме.

Однако очевидно, что одного специфического антительного ответа на инфекцию недостаточно, о чем свидетельствует обнаружение высоких титров специфических антител к *C. parvum* у пациентов со СПИДом, что, однако, не предупреждает развития хронической инфекции, вызванной этим микроорганизмом [12]. Вероятно, важную роль играет τ -интерферон. Это косвенно подтверждается тем, что именно у пациентов с низкой продукцией τ -интерферона (дети и ВИЧ-инфицированные) криптоспориidioз развивается чаще и протекает более тяжело [4].

Клиническая картина

Спектр клинических проявлений криптоспориidioза достаточно широк. Прежде всего он зависит от иммунологического статуса пациента. Основным и наиболее типичным клиническим проявлением заболевания как у пациентов с нормальной иммунной системой, так и с иммунодефицитными состояниями является профузная водянистая диарея.

У пациентов с нормальной иммунной системой диарея развивается, как правило, остро, продолжается от нескольких дней до 2 нед, после чего всегда проходит самостоятельно. В противоположность у больных СПИДом диарея развивается постепенно, протекает тяжелее (в среднем 3–6 л в сутки, реже – до 20 л в сутки), может продолжаться несколько месяцев и часто приводит к угрожающему жизни па-

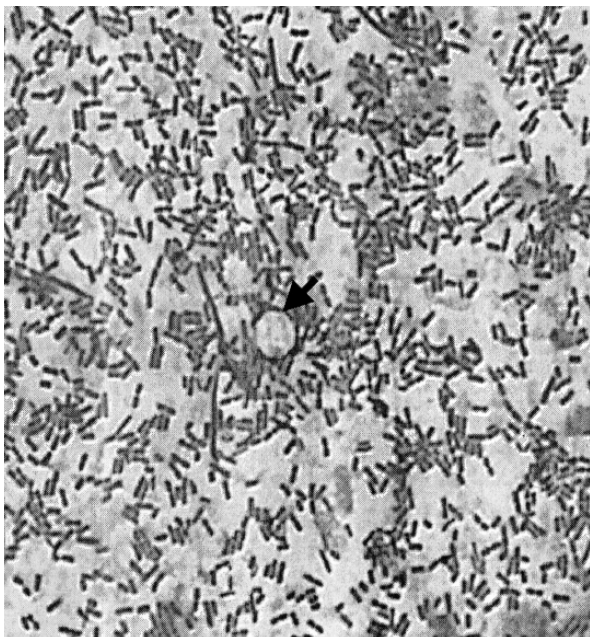


Рис. 4. Окраска по Граму образца фекалий больного криптоспориديозом: непрокрашенное округлое образование, отмеченное стрелкой, является криптоспоридиальной ооцистой

циента обезвоживанию и электролитным нарушениям.

Крайне редко при криптоспоридиозе отмечают субфебрильное повышение температуры тела и гриппоподобный синдром – миалгия, головная боль, слабость, анорексия.

В то время как у пациентов с нормальной иммунной системой симптоматика криптоспоридиоза ограничивается только диареей, то при иммунодефицитных состояниях может наблюдаться как кишечная, так и внекишечная симптоматика, связанная с поражением дыхательных путей, поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Респираторное инфицирование сопровождается кашлем, затруднением дыхания и одышкой, охриплостью голоса. При этом у пациентов не обязательно имеется поражение кишечника.

Криптоспоридиоз желчевыводящих путей может проявляться холециститом, значительно реже – гепатитом и склерозирующим холангитом, что клинически проявляется лихорадкой, болью в правом подреберье, желтухой, тошнотой, рвотой и диареей. Могут повышаться уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы и трансаминаз. Диагностика билиарного криптоспоридиоза основана на биопсии и обнаружении различных стадий развития криптоспоридий в желчевыводящих путях [4].

Поражение криптоспоридиями поджелудочной железы встречается крайне редко. Описано лишь

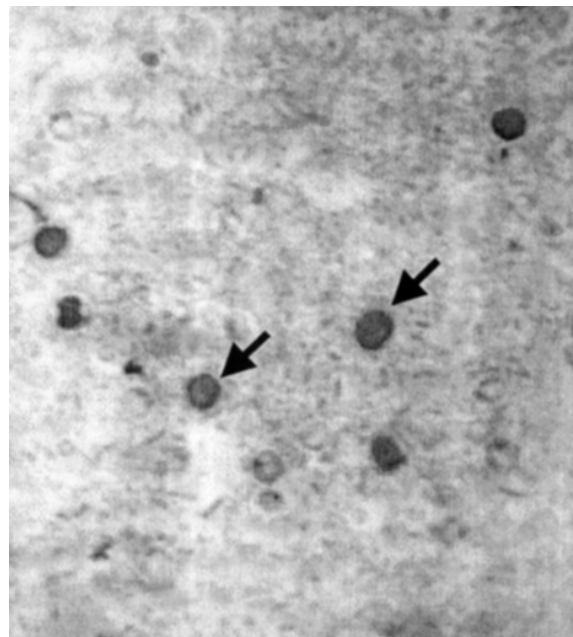


Рис. 5. Модифицированная окраска на кислотоустойчивость образца фекалий больного криптоспоридиозом: округлые образования, отмеченные стрелками, являются ооцистами *Cryptosporidium*

8 таких случаев у ВИЧ-инфицированных пациентов [4].

Лабораторная диагностика

Диагностика криптоспоридиоза в большинстве случаев основана на обнаружении ооцист криптоспоридий в испражнениях и(или) значительно реже – в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки при синдроме водянистой диареи. Однако наиболее часто используемые обычные методы окраски в большинстве случаев не позволяют поставить диагноз, так как криптоспоридии либо окрашиваются очень слабо, как, например, при окраске по Граму (рис. 4), либо окрашиваются таким образом, что их невозможно отличить от дрожжеподобных грибов.

В связи с этим большинство авторов считает модифицированную (в качестве деколоризера вместо спиртоацетоновой смеси используется 1% серная кислота) окраску на кислотоустойчивость (рис. 5) оптимальной для визуализации криптоспоридий. При данном методе окраски ооцисты криптоспоридий окрашиваются в красный (или розовый) цвет и хорошо видны на сине-фиолетовом фоне, в который окрашиваются другие микроорганизмы и содержимое кишечника. В настоящее время доступны также моноклональные антитела, меченные флуоресцентной меткой, что также позволяет визуализировать данный микроорганизм с высокой специфичностью и чувствительностью.

При остром криптоспоридиозе количество

ооцист в фекалиях велико. Это позволяет использовать прямую микроскопию образца фекалий. Однако в некоторых ситуациях, например при хроническом криптоспориidioзе с легким течением, когда концентрация ооцист в кале мала, необходимо использовать специальные техники для увеличения их концентрации. К ним относятся методы флотации (в растворах сахарозы по Sheeher, сульфата цинка, насыщенном растворе хлорида натрия) и методы концентрации (формалин-этилацетатный и эфирформалиновый) [13].

Разработаны серологические тесты – иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ. Однако их значение для диагностики активного заболевания крайне ограничено и малоинформативно. В связи с этим данные тесты используются только в эпидемиологических исследованиях [4, 6].

Некоторые авторы рекомендуют использование молекулярных методов исследования, в частности *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР). Однако их значение для рутинной лабораторной диагностики криптоспориidioза пока не определено [3, 6, 14, 15].

Лечение

У пациентов с нормальной иммунной системой криптоспориidioз излечивается самопроизвольно. Поэтому данная группа пациентов в специфической терапии не нуждается [4, 16]. Напротив, пациенты с иммунодефицитными состояниями, в первую очередь больные СПИДом, несомненно, нуждаются в лечении.

Однако до настоящего времени достаточно эффективной специфической терапии криптоспориidioза не разработано [6, 17]. В современных руководствах по антимикробной химиотерапии в качестве препарата выбора рекомендуется аминогликозидный антибиотик паромомицин в дозе 500–750 мг 3–4 раза в сутки внутрь (или 1 г 2 раза в сутки) либо комбинация паромомицина (1 г 2 раза в сутки внутрь) с азитромицином (600 мг 1 раз в сутки внутрь) в течение 4 нед. Затем, если необходимо, монотерапия паромомицином до достижения клинического эффекта [16].

Из перспективных препаратов следует отметить нитразоксамид (2 г в сутки) [4, 16]. Следует еще раз подчеркнуть, что терапия указанными препаратами не всегда дает ожидаемый эффект [18]. Поэтому у больных СПИДом исход криптоспориidioза благоприятен только при активной антиретровирусной терапии, которая позволяет добиться повышения уровня Т4-лимфоцитов и, как следствие, некоторой нормализации функции иммунной системы [19].

При выраженной диарее, приводящей к обезвоживанию и электролитным нарушениям, необходимо проведение регидратационной терапии и терапии, направленной на восстановление электролитного баланса.

Неспецифические противодиарейные препараты, такие, как коалин-пектин, лоперамид, дифеноксилат, субсалицилат висмута, опиоиды, а также новые противодиарейные препараты – аналоги соматостатина (октреотид) и ингибиторы энкефалиназы (роцекадотрил) могут облегчить симптоматику диареи. Однако эти препараты не улучшают исход заболевания, а безопасность их применения при криптоспориidioзе не изучалась [3, 4, 6].

Профилактика

Ооцисты криптоспориидий высокорезистентны к большинству дезинфектантов, используемых в домашних условиях, лечебно-профилактических учреждениях, лабораториях и системах очистки воды, включая 3% раствор гипохлорита натрия, многие препараты йода и хлора и 5% раствор формалина.

Таким образом, достаточно сложно добиться полной эрадикации ооцист криптоспориидий. Принимая во внимание, что пока не разработана достаточно эффективная специфическая терапия криптоспориidioза, необходимо максимально ограничивать контакт лиц с иммунодефицитными состояниями, в первую очередь больных СПИДом, а также пациентов, получающих массивную иммуносупрессивную терапию, с возможными резервуарами криптоспориидий, то есть избегать их контакта с животными, в первую очередь с крупным рогатым скотом, плавания в естественных и искусственных водоемах и употребления “сырой” воды. При использовании медицинского оборудования, подвергающегося возможной контаминации криптоспориидиями, например эндоскопов и бронхоскопов, следует помнить, что добиться их стерилизации от ооцист криптоспориидий с помощью дезинфектантов практически невозможно, поэтому рекомендуется их автоклавирование.

Поскольку у лиц с нормальной иммунной системой криптоспориidioз разрешается самостоятельно, каких-либо специальных мер профилактики не требуется, кроме, возможно, рекомендации не употреблять “сырую” воду.

Так как основным путем распространения криптоспориидий является водный, во многих странах ужесточаются требования к очистке водопроводной воды в основном за счет усовершенствования технологии фильтрации [8].

Литература

1. Tyzzer E.E. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. *Proc Soc Biol Med* 1907 – 1908; 5:12.
2. Slavin D. *Cryptosporidium meleagridis* (sp. nov.). *J Comp Pathol Ther* 1955; 65:262.
3. Davis L.J., Soave R. *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, *Microsporidia* and *Dientamoeba*. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 2442-55.
4. Atkins J.T., Caceres E., Cleary T.G. Cryptosporidiosis, Cyclospora infection, isosporiasis, and microsporidiosis. In: Feigin R.D., Cherry J.D., editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 2413-32.
5. Weber R. Protozoa: intestinal coccidia and microsporidia. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious diseases*. London: Harcourt Publishers Ltd; 1999. p. 32.1-32.8.
6. Ungar B.L.P. *Cryptosporidium*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2903-15.
7. Dupont H., Chapell C., Sterling C. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med* 1995; 332:855-9.
8. Gradus M.S. *Cryptosporidium* and public health: from watershed to water glass. *Clin Microbiol Newsletter* 2000; 22:25-32.
9. Guarino A., Canani R., Casola A. Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxic activity in Caco-2 cells. *J Infect Dis* 1995; 171:976-83.
10. Moore R., Tzipory S., Griffiths J. Temporal changes in permeability and structure of piglet ileum after site-specific infection by *Cryptosporidium parvum*. *Gastroenterology* 1995; 108:1030-9.
11. Soave R., Johnson W.D. *Cryptosporidium* and *Isospora belli* infections. *J Infect Dis* 1988; 157:225-9.
12. Cozon G., Biron F., Jeannin M. Secretory IgA antibodies to *Cryptosporidium parvum* in AIDs patients with chronic cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1994; 169:696-9.
13. Intestinal Protozoa. In: Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn W.C. Jr., editors. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5th ed. New York: Lippincott; 1997. p. 1080-99.
14. Patel S., Pedraza Dhaz S., McLauchlin J. The identification of *Cryptosporidium* species and *Cryptosporidium parvum* directly from whole faeces by analysis of a multiplex PCR of the 18S rRNA gene and by PCR/RFLP of the *Cryptosporidium* outer wall protein (COWP) gene. *Int J Parasitol* 1999; 29:1241-7.
15. Prescott A.M., Fricker C.R. In situ reverse transcription for the specific detection of bacteria and protozoa. *Lett Appl Microbiol* 1999; 29:396-400.
16. Treatment of parasitic infections. In: Gilbert D.N., Moellering R.C. Jr., Sande M.A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 30th ed. Hyde Park: Antimicrobial therapy, Inc; 2000. p.87-95.
17. Abrahamsen M.S. *Cryptosporidium parvum* gene discovery. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473:241-7.
18. Giacometti A., Burzacchini F., Cirioni O., Barchiesi F., Dini M., Scalise G. Efficacy of treatment with paromomycin, azithromycin, and nitazoxanide in a patient with disseminated cryptosporidiosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:885-9.
19. Maggi P., Larocca A.M., Quarto M., Serio G., Brandonisio O., Angarano G., Pastore G. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:213-7.