

PATOGEENSED MIKROSEENED HAIGUSTEKITAJATENA

Urmas Kokassaar

Haiguseks loetakse organismi elutegevuse häiret, mis on põhjustatud organismile kahjulike välis- või sisetegurite toimest. Organismi elutegevus häire võib avalduda kas morfoloogilise või funktsionaalse kõrvalekaldena. Organismivälised haiguslikku seisundit põhjustavad faktorid jaotuvad füüsikalisteks, keemilisteks, bioloogilisteks ja psühho-geenseteks. Organismisisesed haigustegurid on seotud peamiselt kõrvalekalletega pärilikkuse struktuurides ja häiretega päriliku informatsiooni realiseerumises ontogeneesi vältel.

Ülaltoodust lähtuvalt on haiguse ja haigusliku seisundi mõiste täpne määramine raskendatud, eeskätt käsitletava valdkonna ulatuslikkuse poolest. Antud töös iseloomustatakse bioloogiliste organismiväliste toimefaktorite mõju inimese tervislikule seisundile patogeensete hallitus- ehk mikroseeente näitel.

Tänapäeval on tuntud üle 400 liigi mikroseeeni, kes on inimorganismile patogeense toimega ja kutsuvad esile seenhaigusi ehk **mükoose** [9]. Viimase 50 aasta jooksul on inimeste mükoosidesse haigestumise sagedus tunduvalt kasvanud. Mükoosidest tingitud surevus on selle ajavahemiku jooksul suurenenud ligikaudu kümnekordseks. Isegi sellisel arenenud maal nagu Saksamaa sureb igal aastal patogeensete mikroseeente tõttu üle 7000 inimese [5]. Ameerika Ühendriikides on samuti täheldatud mükoosijuhtude sagenemist viimasel ajal [4].

Kuna inimesele patogeenseid mikroseeeni tuntakse sadu liike ja nende poolt põhjustatud haiguspilt on väga varieeruv, siis selles töös vaatleme vaid aspergilloosiga seonduvaid probleeme. Aspergilloosi näitel antakse lühiülevaade mükoosidesse nakatumise viisidest, seenhaiguse vormidest ja sümptoomidest ning lõpuks patogeensete mikroseeente ja mikroorganismide omavahelistest suhetest. **Aspergilloos** on seenhaigus, mille esilekutsujaks on perekonda *Aspergillus* kuuluvad liigid [10]. Aspergilloosi esmakirjeldus inimesel anti 1842. aastal Bennet' poolt, kes eraldas haigustekitaja patsiendi rögest. 1856. a. võttis patoanatom Virchow kasutusele termini pneumomükoos, lähtudes hallitusseene lokalisatsioonist organismis [10]. Seda perioodi saabki lugeda tänapäevase mükoloogia algusajaks meditsiinis.

Perekonnas *Aspergillus* esineb eri autorite andmetel 350...390 liiki [1, 9; 10; 11]. Inimesele patogeensete liikide arv on suhteliselt väike, kõigest 12...15 liiki. Samuti on varieeruv ka liikide patogeensususe aste. Inimesel põhjustavad aspergilloosi järgmised liigid: *Aspergillus awamori*, *A. candidus*, *A. clavatus*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A. sydovi*, *A. terreus*, *A. versicolor*. Nendest *A. awamori*, *A. niger* ja *A. oryzae* on laialdaselt kasutatavad biotehnoloogias ja nende poolt esile kutsutud aspergilloos on vaadeldav kutsehaigusena. Geograafiliselt levikult on perekonna *Aspergillus* liigid kosmopoliidid [1, 10].

Kasvutingimused. Perekonda *Aspergillus* kuuluvad liigid eelistavad kasvada aerobioosis, andes pindmise mütseeli. Intensiivne kasv ilmneb suhteliselt ulatuslikes temperatuuri (20...40° C) ja pH (3,0...8,0) vahemikes. Oluline on substraadi niiskusesisaldus, mis peab kasvu kindlustamiseks olema vähemalt 60...70 %. Mütseelirakke iseloomustab kõrge osmotolerantsus, mis tagabki kasvu äärmiselt erinevates keskkonnaningimustes. Valgustatus ei ole kasvuks vajalik, valgus stimuleerib mütseelil pigmentide sünteesi ja spooride teket. Lisaks biogeensetele põhielementidele on perekonna *Aspergillus* liikidel kõrge nõudlus K, Na, Ca ja Cu ionide suhtes [9, 11]. Üldtoodust ilmneb, et inimorganism kui kasvusubstraat ja -keskkond rahuldab kas rohkemal või vähemal määral mikrosteente nõudlusi.

Aspergilloosi nakatumise viisid inimesel. Üldjoontes jaguneb nakatamine eksogeenseks ja endogeenseks [10]. Eksogeensetest nakatumise viisidest on olulisemad: 1) hingamisteede kaudu -spooride ja mütseelifragmentide sissehingamisel; 2) alimenteraalselt - spoorid ja mütseeliosad satuvad organismi toidu või joogi koostises; 3) kontaktmeetodil - mikrosteente otsesel kokkupuutel vigastatud epiteelkoega; 4) iatrogenaalselt - ravimisel põhjustatud nakatumisest. Näiteks haiglate õhu saastatus mikrosteentega, operatsioonivahendite, sidemete, meditsiinipersonali ebapiisav steriilsus [3]; 5) kõikvõimalikud muud viisid - mikrosteentega saastunud tubakatoodete, kosmeetika jne. tarbimisel [2].

Aspergilloosi lokaliseerimine ja avaldumine inimorganismis. Aspergilloos võib organismis avalduda mükoosi, mükoallergoosi ja mükotoksikoosi kujul. Mükoosid on inimese erinevate kudede ja organite otsesed seenkahjustused. Eristatakse dermatomükoose ehk naha seenhaigusi ja vistseraalseid ehk siseelundite mükoose [1, 9, 10]. Aspergilloosi võivad nakatada kõik koed ja organid. Aspergillooside kui mükooside klassifikatsioon rajaneb peamiselt kahjustatud organite ja organsüsteemide jaotusel. Alljärgnevalt on toodudki kahjustatud organite loetelu koos kliinilise haiguspildiga [1, 9, 10].

1. **Hingamiselundkond.** Haigus avaldub aspergilloosse bronhiidi, pneumoonia, kopsugangreeni, kopsuinfarkti, abtsesside ja aspergilloomina. Peab märkima, et hingamiselundkond on nakatumise suhtes kõige vastuvõtlikum. Nii oli 261, aspergilloosi nakatunust 182 haigel pulmonaalne, 33 - pleuraalne, 33 - bronhiaalne ja ainult 13 kopsuväline vistseraalne aspergilloos [10].

2. **Keskajurvisüsteem.** Aspergilloos kutsus ajukoos esile aspergilloosse meningiidi, entsefaliidi, hematoomide tekke, ajukelmete põletiku, krooniliste mädakollete moodustumise. Enamasti letaalne.

3. **Seedeelundkond.** Aspergilloosi puhul kahjustuvad suu ja neelu limaskestade epiteelid ning peensoole epiteel. Esinevad koldelised põletikud, kroonilised haavandid ja nekroosid.

4. **Nahk ja naha tekised.** Nakatumisel ilmnevad ekseemid ja dermatiidid. Lisaks nahale kahjustuvad sageli ka küüned. Küünevall tursub, areneb põletik, küüneplaat matistub ja habrastub.

5. **Meeleelundid.** Aspergilloos tõestab peamiselt kuulmis- ja nägemiselundeid. Kõrva aspergilloosi puhul haigestuvad nii sise-, kesk-, kui ka väliskõrv, mille tunnusteks on: mustjas-kollakas hallituse lõhnaga kõrvast, kuulmekäigu ummistus, trummikile perforatsioon. Silma haigestumisel ilmnevad keratiit, konjunktiviit ja sarvkesta haavandid.

6. **Suguelundkond.** Mükoos avaldub reeglina limaskestast põletikuna, raskematel juhtudel abtsessidena ja lokaalsete nekroosidena. Aspergilloos võib olla ka iseenesesliku abordi esilekutsujaks.

Kirjanduses on andmeid ka põrna, neerude ja luude aspergillooside kohta, kuid enamasti on need harvaesinevad ja vaadeldavad sekundaarsete infektsioonidena. Vistseraalsete mükooside diagnoosimine on kliinilise haiguspildi varieeruvuse tõttu raskendatud.

Mükoallergoosid. Hallitusseened on nakkuslikud eksoallergeenid, mis mõjuvad hingamisteede, naha ja harvem seedekanali kaudu. Mikroseeded kui allergeenid kutsuvad esile allergilise nohu, astma ja lööbed [9, 11]. Perekonna *Aspergillus* liigid ei ole seejuures erandiks. Seeneallergeeni kokkupuutel hingamisteede epiteeliga tekib algselt krooniline nohu, seejärel limaskestade turse ja põletik ning lõpuks võib välja kujuneda bronhiaalastma. Seenallergeeni kontakteerumine nahaga kutsub esile allergilise lööbe ja turse. Juhul, kui seenallergeen toimib seedekanalile, siis avalduvad mao ja soolestiku talitlushäired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. Suurenenud tundlikkus ühe seeneliigi suhtes võib viia allergeensusele ka teiste liikude suhtes, ent määravaks osutuvad siiski allergeeni laad, hulk ja kokkupuute ulatuslikkus [9].

Mükotoksikoos. Mükotoksiinid on mikroseeente ainevahetuse toksilised vahe- või lõpp-produktid. Nad on termostabiilsed ja vastupidavad keemiliste mõjutuste suhtes. Enamasti on mükotoksiinide molekulis nii hüdrofoobseid kui ka hüdrofiilseid rühmi, mis võimaldab neil läbida biomembraane. Perekonna *Aspergillus* mükotoksiinide toime lühiseloomustus on esitatud tabelis [1, 8, 10].

Mõjuobjekt	Mükotoksiin ja tema produtsent	Toksiini toime tagajärg
maks	aflatoksiinid B, C - <i>A.flavus</i> sterigmatotsüstiin - <i>A.versicolor</i>	maksakasvaja tsirroos
süda	sekaloonhape - <i>A.aculeatus</i>	müokardiit
neerud	ohratoksiin - <i>A.ochraceus</i>	nefriit
kopsud	sekaloonhape - <i>A.aculeatus</i>	emfüseem
söögitoru	patuliin - <i>A.clavatus</i>	söögitoru kasvaja
neuronid	fumitremorseen - <i>A.fumigatus</i>	sünapsi blokk

Real mükotoksiinidel on üldtoksiiline toime, mis kutsub esile letaalse üldtoksikoosi. Samuti on enamikul mükotoksiinidest tõestatud mutageenne, kantserogeenne ja teratogeenne toime [8]. Mükotoksiinide mõju ohtlikkust suurendab nende säilimine hallitanud toiduainetes pärast nähtava seenemütseeli eemaldamist.

Kokkuvõtteks vaatame patogeensete mikroosente ja makroorganismide koosseisiteerimisel väljakujunenud kohastumusi. Alustuseks tõestavate mikroosente kohastumused eluks ja paljunemiseks makroorganismides. Patogeensete mikroosente elutegevuse peremeesorganismis saame jaotada kolme etappi. Esiteks, patogeeni tungimine läbi epiteelkudede makroorganismi. Teiseks, kohanemine ja paljunemine peremeesorganismis. Kolmandaks, laiali kandumine tõestatud organismis ja levik ühelt organismilt teisele. Nende protsesside edukaks kulgemiseks on patogeensetel mikroosentel välja kujunenud hulk evolutsioonilisi kohastumusi.

* Rakuväliste metaboliitide süntees, mis toimivad makroorganismile enne nakatumist. Siia kuuluvad eeskätt mükotoksiinid, mis kutsuvad makroorganismil esile mitmesuguseid funktsionaalseid ja morgoloogilisi kõrvalekaldeid. Samuti ka mitmesugused antibiootikumid, mis hävitavad või pärsvivad peremeesorganismi normaalse mikrofloora. Patogeensete mikroosente toime üheks eelduseks ongi mikrofloora hävitamine, sest sellega väheneb mikroorganismide omavaheline konkurents ja häirub mitmesuguste makroorganismi jaoks vajalike vitamiinide süntees. Tänapäeval ongi üheks peamiseks seenhaiguste põhjuseks inimesel liigne antibiootikumide tarvitamine.

** Indutseeritavate hüdrolüütiliste ensüümide olemasolu. Nii võib liik *A.niger* sünteesida 18 erinevat hüdrolüütilist ensüümi vastavate induktorite olemasolul keskkonnas. Hüdrolüütilised ensüümid lagundavad kudesid ja rakuvaehainet, kindlustades patogeeni tungimise organismi.

*** Tõestatud makroorganismi funktsionaalse seisundi muutmine. Patogeensed mikroosened on suutelised sünteesima imetajate hormoonide modifitseeritud analooge, mis kutsuvad makroorganismi rakkudel esile talitusliku vastuse. Hormoonsüsteemi talitluse häirimine loob omakorda soodsad tingimused patogeeni paljunemiseks [6].

**** Kaitsekohastumused makroorganismi vastumõjutuste eest. Siia kuuluvad: kahefaasiline elu- ja arengutsüklil peremeesorganismis; termotolerantsust kindlustavate valkude süntees; sahhariidsete pinnaantigeenide mimikri olemasolu [7].

Enne kui vaadelda makroorganismide kaitsekohastumusi, toome esile põhjused, mis tingivad haigestumise seenhaigustesse [1, 9, 11].

- 1) Ealised iseärasused. Reeglina haigestuvad vastsündinud ja lapsed tunduvalt sagedamini.
- 2) Hormoonsüsteemi häired. Eriti kilpnäärme talitluse häirimine.
- 3) Hüpo- ja avitaminoosid.
- 4) Krooniliste haiguste olemasolu.
- 5) Immuunsüsteemi häired.
- 6) Ülemäärane higistamine, mis soodustab naharakkude matseerumist ja nakatumist dermatomükooosidesse.

Makroorganismidel on samuti rida kaitsekohastumusi hallitussuhte patogeense toime vältimiseks. Olulisemad nendest:

* rakulised ja humoraalsed immuunreaktsioonid; ** patogeensete seenerakkude füsioloogiliste protsesside inhibeerimine mitmesuguste metaboliitidega; *** hormoonide pidurdav mõju mikrosteente kasvule, arengule ja paljunemisele; **** füsioloogiline kaitsereaktsioon seeneraku suhtes (temperatuuri, pH, keemilise koostise muutus).

Kirjandus

1. Beneke E.S. (1979). Human Mycoses. 7th ed. Kalamazoo, Upjohn.
2. Cocrkrell W., Fulgum R., Kane B., Roberts S. (1986). - Abstr. Ann. Meet. Amer. Soc. Microbiol., Washington D.C., p. 301.
3. Newman K.A., Schimpff S.C. (1989). - Rev. Infec. Diseases, vol. 9, p. 206-213.
4. Reingold A., Xiao D., Plikaytis B., Ajello L. (1986). - J. Med. and Vet. Mycol., vol. 24, p. 433-436.
5. Rieth H. (1988). - GIT, vol. 32, p. 60-62.
6. Stevens H. (1986). - J. Med. and Vet. Mycol., vol. 24, p. 133-140.
7. Waldorf A.R. (1986). - CRC Crit. Rev. Microbiol., vol. 13, p. 133-172.
8. Ведмеденко Л. Ф. (1984). В сб.: Проблемы глубоких микозов. М., с. 186-197.
9. Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д. (1978). Руководство по медицинской микологии. М., 335 с.
10. Лещенко В. М. (1973). Аспергиллез. М., 191 с.
11. Лещенко В. М. (1982). Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. М., 144 с.