

**Е.Н. Москвитина, Л.В. Федорова,
Т.А. Мукомолова, В.В. Ширяев**

АТЛАС ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

Глава 9

ГИАЛОГИФОМИКОЗ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГИАЛОГИФОМИКОЗОВ

Гиалогифомикозы — общее название для группы заболеваний, вызываемых гиалиновыми грибами, имеющими светлый септированный мицелий. По данному признаку эту группу отделяют от феогифомикозов — где возбудителями являются грибы с коричневой, черной, оливково-коричневой пигментацией гиф. Несмотря на то что, по логике, в данную группу должны входить грибы рода *Aspergillus*, на практике термин «гиалогифомикоз» включает в себя не *Aspergillus*-гиалиновые мицеты: *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Acremonium*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Trichoderma* и др.

Представители группы распространены по всему земному шару, встречаются в почве, гниющей растительности. При попадании спор через дыхательные пути или кожу могут вызывать как локальные, так и диссеминированные инфекции. Клинические проявления микозов, вызванных гиалиновыми грибами, зачастую зависят от иммунного статуса организма хозяина, вида возбудителя, величины инфицирующей дозы. По клиническим признакам системные гиалогифомикозы сходны с инвазивным аспергиллезом и характеризуются очень высокой летальностью. Предрасполагающими факторами являются длительная нейтропения, выраженная иммуносупрессия, травмы. Клиническим материалом для исследования являются соскобы с кожи, ногтей, мокрота, бронхиальные смывы, спинно-мозговая жидкость, кровь, биопсия тканей.

Возбудители гиалогифомикозов характеризуются низкой чувствительностью или резистентностью к антимикотикам, в том числе к амфотерицину В и итраконазолу. Поэтому их идентификация имеет принципиальное значение. В гистологических препаратах при прямой микроскопии возбудителей гиалогифомикозов трудно дифференцировать с *Aspergillus spp.* Родовая и видовая идентификация возможна только при культуральной диагностике — посевах на СДА, картофельно-декстрозный агар, кукурузный агар. Гиалиновые гифомицеты распространены повсеместно, поэтому положительные культуры из нестерильных образцов (мокрота, соскобы с кожи) должны быть подтверждены клиническими симптомами, наличием предрасполагающих факторов, данными анамнеза и т.д.

Культуральная диагностика основывается, прежде всего, на микроморфологии конидий (форма, размер, цвет, текстура клеточной стенки, расположение), типе конидиогенных клеток (неспециализированные, фиалиды, аннелиды), гиф, ма-

кроморфологии колоний (текстура поверхности, цвет и обратная пигментация), рост при 37 °С.

При лечении гиалогифомикозов препаратами выбора являются амфотерицин В, вориконазол в сочетании с хирургическим лечением, устранением факторов риска. Альтернативные препараты: липосомальный амфотерицин В, итраконазол, позаконазол.

Penicillium

Пенициллиоз — редкий эндемичный микоз, возникающий у больных СПИДом. Возбудитель — *Penicillium marneffei*. Остальные виды *Penicillium* часто выделяются из различных субстратов и в подавляющем большинстве случаев расцениваются как контаминанты. Имеются редкие сообщения о *Penicillium spp.* как возбудителе онихомикозов.

Penicillium очень широко распространен в окружающей среде — воздухе, почве, на поверхностях, пищевых продуктах. Отдельные виды способны продуцировать микотоксины цитреовиридин, цитринин, патулин и др.

Для идентификации грибов используют СДА, агар Чапека–Докса, картофельно-декстрозный агар, инкубируя посеы при 25 °С. Колонии быстрорастущие, чаще зеленых оттенков, но могут быть и бесцветные, желтоватые, состоящие из плотного войлока конидиеносцев (рис. 9.1). Обратная сторона бесцветная, желтоватая, пурпурная. Большинство культур образует споры через 7 дней.

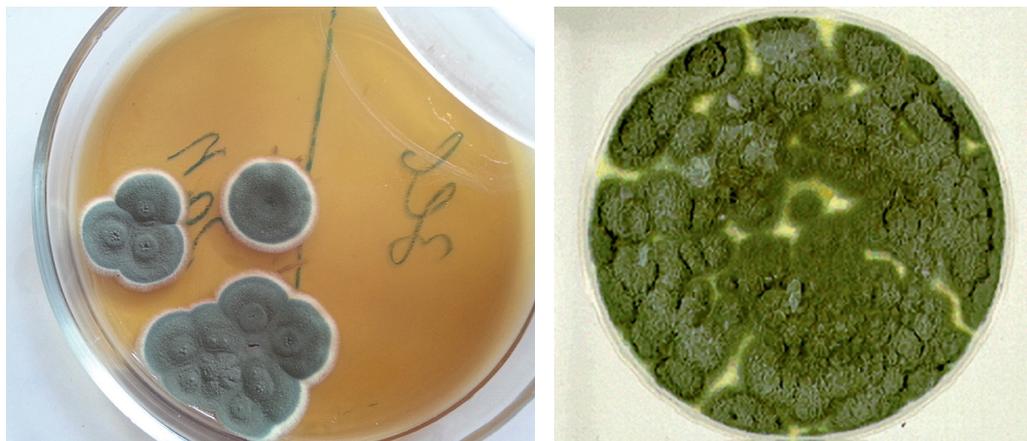


Рис. 9.1. Колонии *Penicillium spp.*

Гифы септированные, бесцветные. Конидиеносцы бесцветные, в виде 1–2-ярусных кисточек, с гладкими или шероховатыми стенками. Могут быть простыми или разветвленными, иногда соединены в пучки. Конидии одноклеточные, образуются на специализированных конидиеногенных ячейках — фиалидах, которые располагаются одиночно или группами на разветвленных метулах (рис. 9.2). Фиалиды обычно колбообразной формы, имеющие цилиндрическое основание и ланцетовидную сужающуюся вершину.

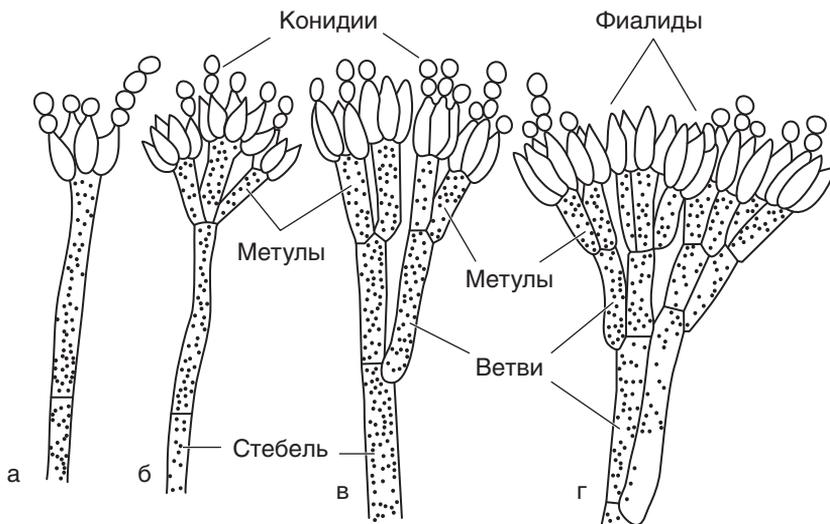


Рис. 9.2. Морфологическая структура конидиеносцев *Penicillium*. а — простой тип; б, в, г — одно-, двух- и трехразветвленный тип [45]

При неблагоприятных условиях могут образовывать склероций. Конидии круглые, эллипсоидальные, цилиндрические или веретеновидные (рис. 9.3).

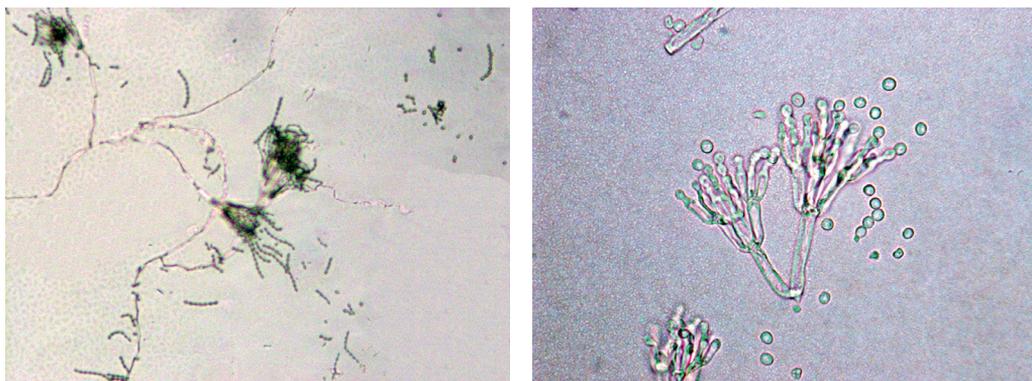


Рис. 9.3. Конидиеносцы и цепочки одноклеточных конидий *Penicillium spp.* (слева) и конидиеносцы и конидии *Penicillium sp.* (справа)

Penicillium marneffe

Для *Penicillium marneffe* характерен «тепловой» диморфизм — при температуре 37 °С и в живой ткани растет в виде дрожжеподобного гриба, при температуре ниже 30 °С — как плесень. Мицелиальная стадия: на Сабуро-декстрозном агаре при 25 °С видимый рост колоний замечен через 2 дня, через 7 сут — колонии диаметром 2,5–3 см, бархатистые, радиально-бороздчатые, желтовато-зеленые в центре, белые по периферии. Обратная сторона колоний красная (рис. 9.4).

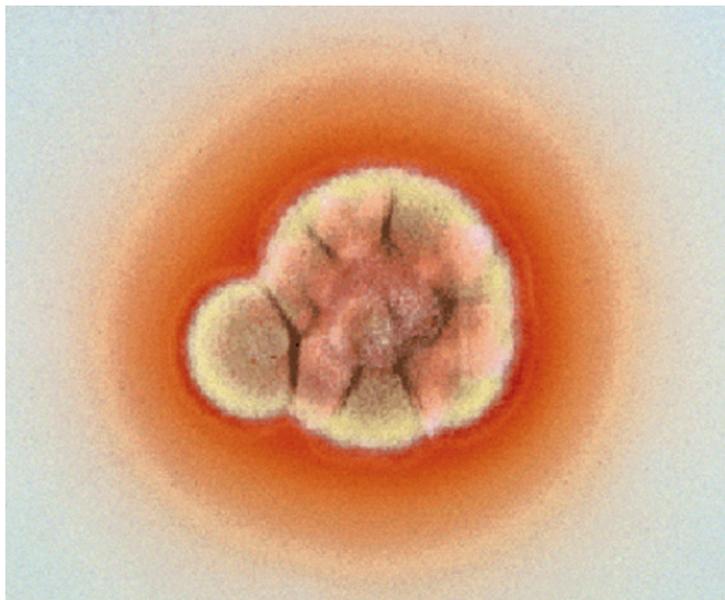


Рис. 9.4. Мицелиальная стадия *P. marneffei* [37]

Дрожжевая стадия: на агаре с сердечно-мозговой вытяжкой и 5–10% дефибрированной кровью барана колонии кремовые, желтовато-коричневые, розоватые, от гладких до шероховатых форм (рис. 9.5).



Рис. 9.5. Дрожжевая стадия *P. marneffei* [Фото: James Gathany, CDC]

Микроморфология мицелиальной стадии: конидиеносцы бесцветные, с гладкой стенкой, в кисточках по 3–5 расходящихся метул, несущих по 3–7 фиалид. Фиалиды и метулы равной длины. Конидии шаровидные, 2–3 мкм в диаметре в коротких цепочках, не образуют колонок (рис. 9.6).



Рис. 9.6. Фиалиды и конидии *P. marneffeii* [37]

Микроморфология дрожжевой стадии: клетки от шаровидной до эллипсоидальной формы, 2–6 мкм в диаметре, с короткими многочисленными гифами (рис. 9.7).

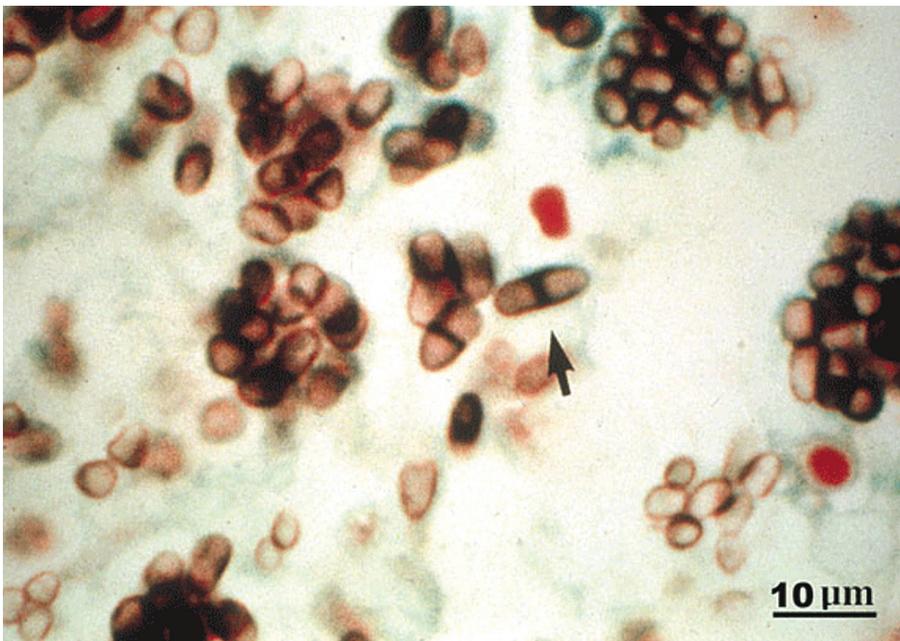


Рис. 9.7. Мазок-отпечаток, окрашенный по Гимзе, дрожжевые септированные клетки *P. marneffeii* [37]

Наиболее высокая заболеваемость отмечена у ВИЧ-инфицированных в Юго-Восточной Азии. Резервуаром гриба считаются бамбуковые крысы. Пока не ясно, являются ли они бессимптомными носителями или непосредственно страдают от поражения *P. marneffeii*. Выделение из крови больных *P. marneffeii* является маркером ВИЧ-инфекции (рис. 9.8, 9.9).



Рис. 9.8. Поражения кожи, глотки, вызванные *P. marneffeii* [37]



Рис. 9.9. Поражение роговицы глаза, вызванное *P. marneffeii* [37]

Paecilomyces spp.

Колонии быстрорастущие золотистые, желто-коричневые, замшевые (рис. 9.10).

Фиалиды с гладкой стенкой, в кисточках по 3–6 расходящихся метул, несущих по 3–7 фиалид. Конидии шаровидные, 2–3 мкм в диаметре, иногда образующие короткие цепочки (рис. 9.11).



Рис. 9.10. Колонии *Paecilomyces* spp. на агаре Сабуро

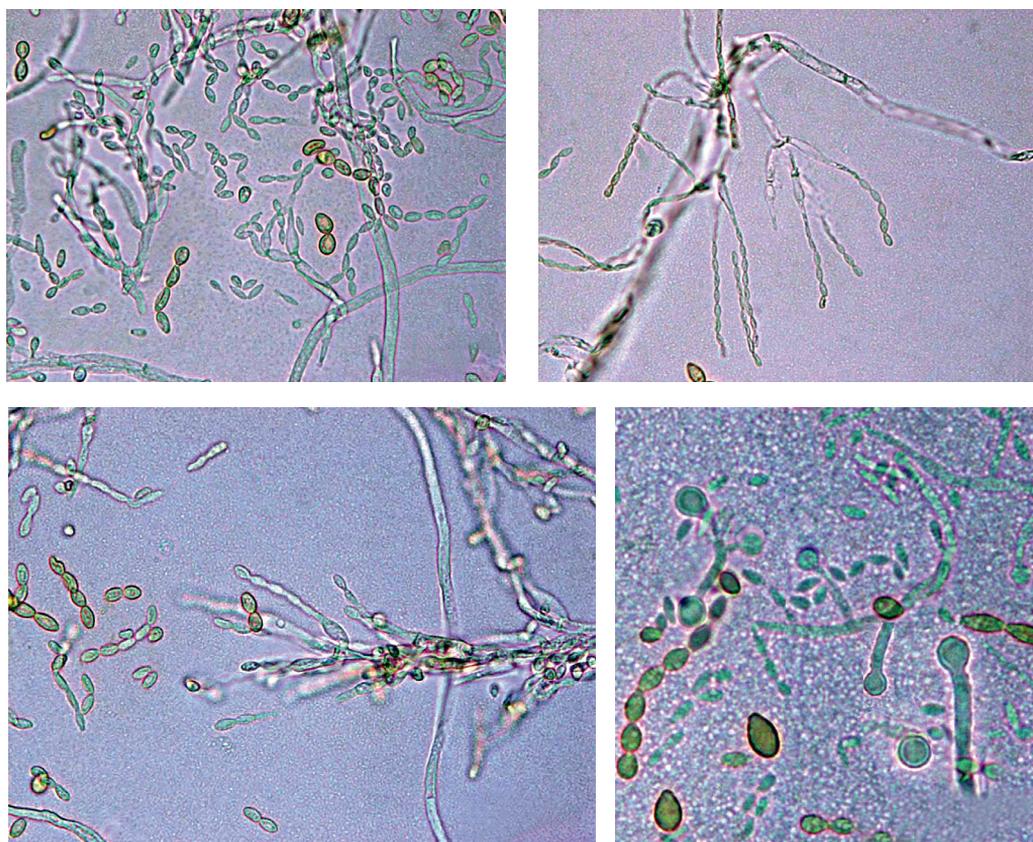


Рис. 9.11. Гифы, конидиеносцы с конидиями, терминальные хламидоспоры *Paecilomyces* spp.

Paecilomyces распространен повсеместно, встречается в почве, на гниющей растительности. Род насчитывает около 30 видов. Патогенными для человека описаны *P. variotii*, *P. marquandii*, *P. viridis*, *P. javanicus* и *P. lilacinus* как редкие возбудители кератитов, эндокардитов, пиелонефритов, синуситов, остеомиелитов у пациентов с ослабленной иммунной системой. В нашей лаборатории грибок был выделен из уха, у женщины, страдающей хроническим наружным отитом. *Paecilomyces* чувствительны к ворико-, флуко-, итраконазолу. Чувствительность к амфотерицину В варьирует.

Acremonium spp.

Колонии медленно растущие, на кровяном агаре при 25 °С, вначале пленчатые, влажные, затем хлопьевидные, порошистые, белые, розоватые, кремовые, желтоватые (рис. 9.12).



Рис. 9.12. Колония *Acremonium falciforme* [37]

Гифы тонкие, бесцветные, образуют простые, длинные, равномерно утончающиеся к верхушке фиалиды (рис. 9.13).

Конидии одноклеточные, бесцветные или пигментированные, шаровидные, эллипсоидные, цилиндрические, в основном собраны в головки на верхушке каждого фиалида. Для оптимального роста и проявления пигмента *Acremonium* рекомендуется выращивать на картофельно-декстрозном агаре, при дневном свете.

Род *Acremonium* содержит около 100 видов, большинство из которых являются сапрофитами. Широко распространен в почве, гниющей органике. Видовая диагностика затруднена из-за ограниченного количества информации. Ряд видов признается возбудителем оппортунистических инфекций человека и животных, вызывая преимущественно онихомикозы, язву роговицы, синуситы, редко подкожные и системные микозы. Описаны случаи артритов, пневмоний, остеомиели-

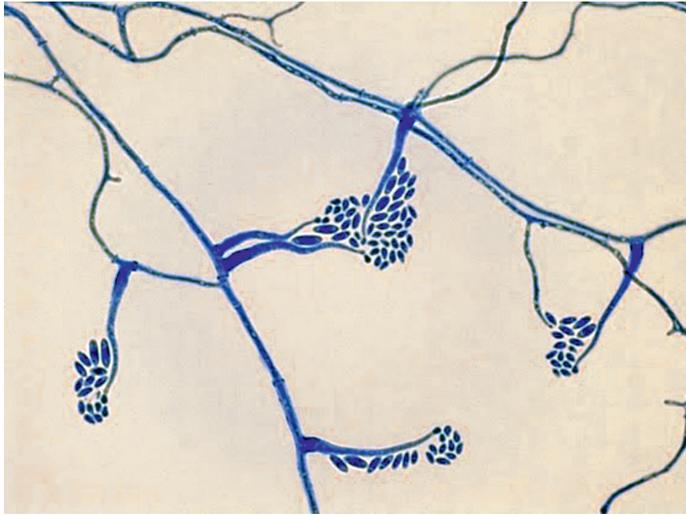


Рис. 9.13. *Acremonium* spp. Длинные тонкие фиалиды с цилиндрическими конидиями, собранными в головки на верхушке каждого фиалида [37]

тов, энцефалитов. К числу видов, признанных условно патогенными для человека и животных, относятся *A. falciforme*, *A. kiliense*, *A. recifei*, *A. alabamensis*, *A. potroni*, *A. roseo-griseum* и *A. strictum*. *Acremonium* чувствительны к ворико-, флуко-, итраконазолу, амфотерицину В.

***Beauveria* spp.**

Колонии медленнорастущие пушистые, сначала белые, затем приобретают желтоватые, розоватые оттенки. Гифы тонкие, септированные, 1,5–2,0 мкм в диаметре, бесцветные. Конидиеносцы расположены большей частью мутовчато, расширены у основания и оканчиваются к вершине спороносящей зигзагообразной тонкой вытянутой частью. Конидии на тонких маленьких стеригмах, шаровидные, около 2,5 мкм в диаметре (рис. 9.14).

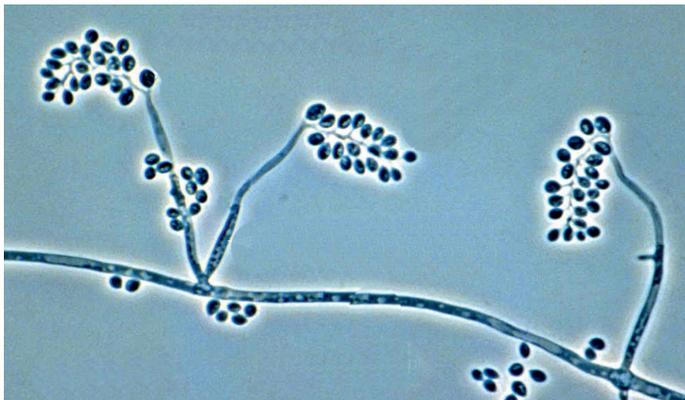


Рис. 9.14. Гифы, конидиеносцы, споры *Beauveria* [37]

Описан как редкий возбудитель оппортунистических инфекций человека и животных, вызывающий язву роговицы, подкожные и системные микозы, пневмонии.

Fusarium spp.

В зависимости от вида, морфология колоний очень вариабельна, от бесpigментных, кремовых до ярко-окрашенных розовых, оранжевых, лиловых оттенков, гладкие, влажные, могут иметь пушистую воздушную грибницу (рис. 9.15). Все виды, за исключением *F. dimerum*, быстрорастущие (3–4 дня). Образуют макро- и микроконидии. В зрелых культурах могут образовываться хламидоспоры. Макроконидии серповидные, 2–7-клеточные; микроконидии 1–2-клеточные, бесцветные, грушевидные, веретенообразные, прямые или изогнутые.

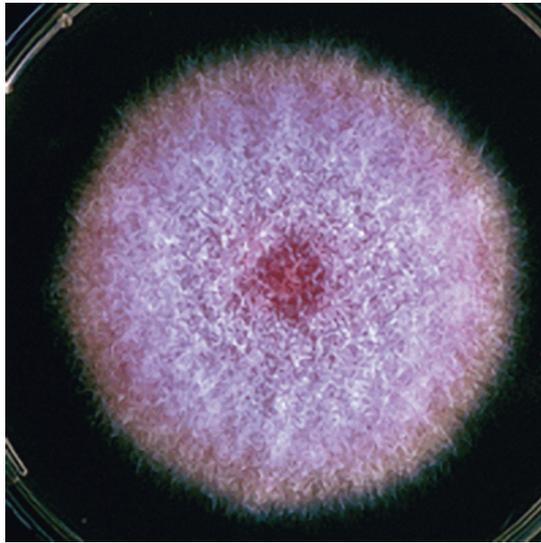


Рис. 9.15. Колония *F. oxysporum* [37]

Идентификация видов *Fusarium* зачастую затруднена из-за большой вариабельности по микро- и макроморфологическим признакам (высокая изменчивость по цвету колоний, форме и размерам конидий). Основные межвидовые характеристики, позволяющие идентифицировать фузариум до вида, — макроморфология колоний (диаметр, цвет, консистенция) при инкубации на картофельно-декстрозном агаре — на свету и в темноте, микроморфология конидий, наличие хламидоспор.

Большинство видов *Fusarium* широко распространены, встречаются на растениях и в почве. Некоторые виды являются растительными патогенами, вызывая гниль плодов, корней, стволов. Другие виды являются производителями микотоксинов. Наиболее важными возбудителями человека и животных являются *F. oxysporum*, *F. solani*, вызывая преимущественно онихомикозы, реже кератиты, кожные и подкожные инфекции, остеомиелиты, поражение легких, внутренних органов и

другие микозы у лиц с ослабленным иммунитетом. *Fusarium* чувствительны к вориконазолу, амфотерицину В, позаконазолу, устойчивы к каспофунгинам.

Fusarium oxysporum

Колонии быстрорастущие, через 4 дня около 4–4,5 см в диаметре, с белым или пурпурных оттенков воздушным войлочным пушистым мицелием, обратная сторона от бесцветной до пурпурной (рис. 9.16). Образуют обособленные оранжевые, желтовато-коричневые спородохии.



Рис. 9.16. Колония *F. oxysporum* [37]

Конидиеносцы короткие, одиночные (монофиалиды). Макроконидии 23–54×3–4 мкм, серповидно изогнутые, заостренные на конце, в основном с 3–5 перегородками. Микроконидии многочисленны, от эллипсоидных до цилиндрических, прямые или слегка изогнутые, не септированные, 5–12×2,3–3,5 мкм, расположены на коротких фиалидах (рис. 9.17, 9.18). Хламидоспоры поодиночке или в парах.

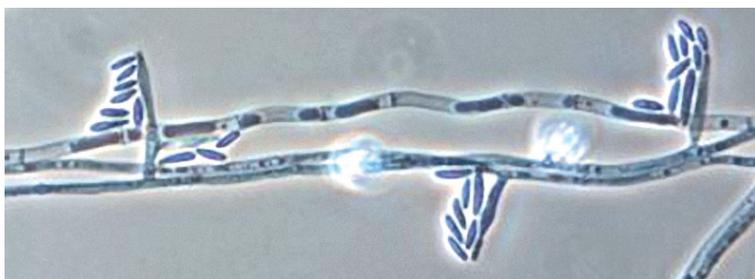


Рис. 9.17. *F. oxysporum*. Микроконидии на коротких одиночных фиалидах [37]

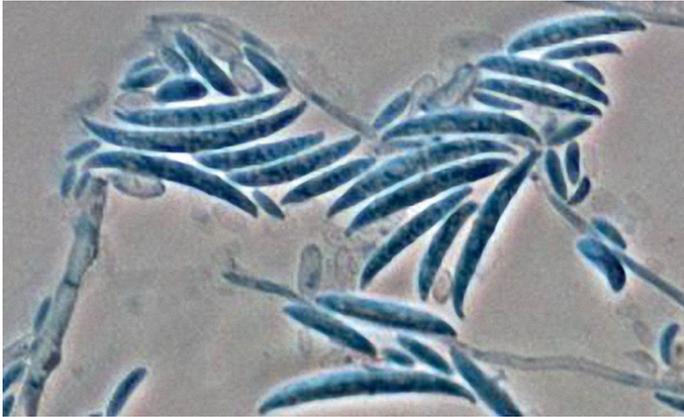


Рис. 9.18. Макроконидии *F. oxysporum* [37]

Fusarium solani

Колонии с воздушным мицелием, от белого до кремового. Спородохии кремового либо сине-зеленых оттенков. Микроконидии от одноклеточных до трехклеточных, цилиндрические или овальные, образуются на длинных фиалидах (рис. 9.19). Макроконидии изогнуты, толстостенные с 3–5 септами на коротких разветвленных конидиеносцах — монофиалидах, образующих спородохии (рис. 9.20). Хламидоспоры бесцветные шаровидные (рис. 9.21).



Рис. 9.19. Микроконидии на длинных фиалидах [37]

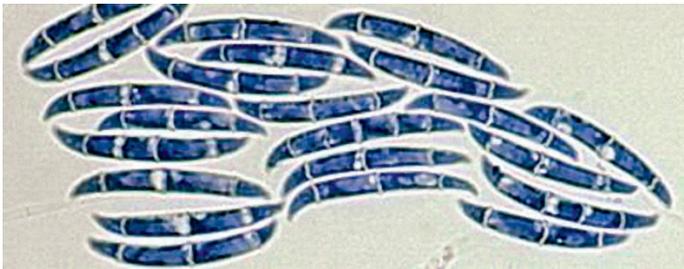


Рис. 9.20. Макроконидии *F. solani* [37]



Рис. 9.21. Хламидоспоры *F. solani* [37]

Scopulariopsis brevicaulis

Колонии быстрорастущие, в течение недели увеличиваются до 4,5–5,5 см в диаметре, кожистые, с порошковатой поверхностью, от белого, кремового, серого, охристого до коричневого, преимущественно светло-коричневые (рис. 9.22).



Рис. 9.22. Колонии *S. brevicaulis* [37]

Гифы бесцветные, прозрачные. Одноклеточные конидии (анеллоконидии) расположены в цепочках по 2–4 на ветвящихся колбовидных анеллофорах (конидиогенных клетках). Анеллоконидии шаровидные, грушевидные, шероховатые, с усеченным дистальным основанием. Анеллофоры могут располагаться поодиночке, либо в группах, по структуре напоминая кисточки рода *Penicillium* (рис. 9.23).

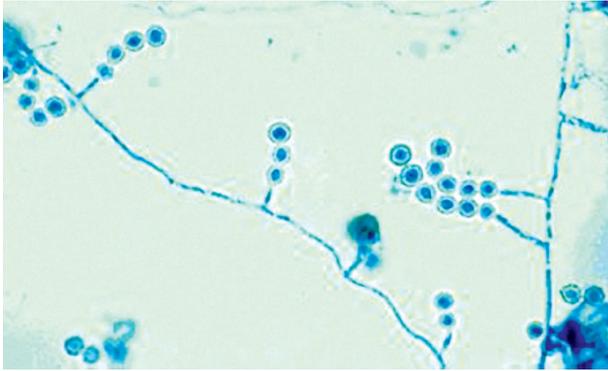


Рис. 9.23. Анеллофоры *S. brevicaulis* [37]

Гриб широко распространен в почве, разлагающейся органике. Чаще всего поражает ногти, вызывая онихомикозы, реже гладкую кожу, имитируя клиническую картину, схожую с дерматофитами, описаны случаи поражения искусственных клапанов, оппортунистические инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом. *S. brevicaulis* отличаются низкой чувствительностью ко всем применяемым антимикотикам. Для лечения применяют вориконазол, амфотерицин В, позаконазол.

Trichoderma spp.

Колонии быстрорастущие, войлочные, белые. По мере развития конидий приобретают желтоватый, зеленоватый неравномерный оттенок в определенных зонах или в виде концентрических колец (рис. 9.24). Гифы септированные, кониеносцы разветвленные, собраны в виде кластеров, фиалиды колбовидные. Конидии шаровидные или эллиптические, гладкостенные, бесцветные или зеленые, формируются в головки на вершинах фиалид (рис. 9.25).

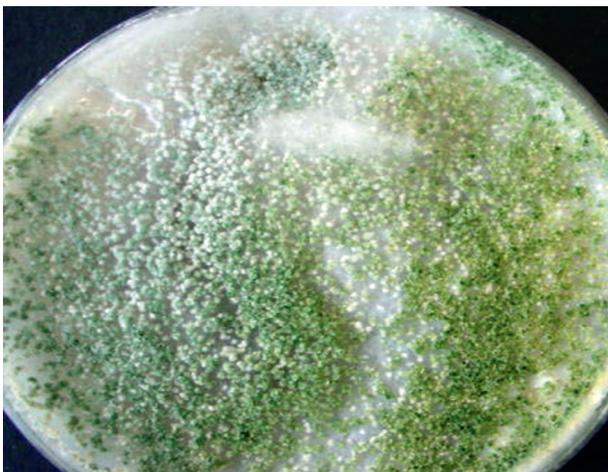


Рис. 9.24. Колонии *Trichoderma spp.* [37]



Рис. 9.25. Фиалиды и конидии *Trichoderma harzianum* [37]

Trichoderma встречается повсеместно в почве, на гниющем растительном материале. К видам, связанным с заболеваниями человека, относятся *T. longibrachiatum*, *T. viride*, *T. harzianum*. Вызывают поражения легких, мягких тканей, головного мозга преимущественно у лиц с нарушенной функцией иммунитета. *Trichoderma spp.* отличаются низкой чувствительностью к антимикотикам. Препаратами выбора для лечения являются вориконазол, амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В.

Onychocola canadensis

Колонии бархатистые, от белого до желтого цвета, обратная сторона коричневая (рис. 9.26). Растут медленно. Артроспоры эллиптические, одно- или двуклеточные 4–17 мкм в длину, образуют длинные цепочки (рис. 9.27).



Рис. 9.26. Культура *O. canadensis* [37]



Рис. 9.27. Артроконидии *O. canadensis* [37]

Впервые был описан как причина онихомикоза в Канаде, за что и получил свое название. Помимо поражений ногтей может являться возбудителем поверхностных микозов ладоней, подошвы. Встречается преимущественно у фермеров.