

Занятие 17

Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых патогенными нейссериями (менингококки, гонококки) и условно-патогенными бактериями (роды *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*)

План занятия:

1. Классификация грамотрицательных кокков.
2. Менингококки, морфо-биологические особенности, факторы патогенности и вызываемые ими заболевания.
3. Методы микробиологической диагностики, лечение и специфическая профилактика менингококковых инфекций.
5. Гонококки, морфо-биологические особенности, факторы патогенности и вызываемые ими заболевания.
6. Микробиологическая диагностика острой и хронической гонореи.
7. Общая характеристика условно-патогенных бактерий, основные представители. Их роль в возникновении гнойно-воспалительных заболеваний и внутрибольничных инфекций.
8. Морфо-биологические особенности синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, устойчивые к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика.
9. Род *Acinetobacter*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, устойчивые к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика.
10. Род *Proteus*, виды, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, устойчивые к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика.
11. Род *Klebsiella*, виды, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, вызываемые ими заболевания, устойчивые к антибиотикам формы, микробиологическая диагностика.

Аэробные грамотрицательные кокки.

Нейссерии (род *Neisseria*)

Нейссерии относятся к семейству *Neisseriaceae*, которое включает роды *Neisseria*, *Kingella*, *Eikenella* и др. Род *Neisseria* включает свыше 20 видов: *N. gonorrhoeae*,

N. meningitidis, *N. lactamica*, *N. flavescens*, *N. sica* и др.

Название получили в честь немецкого врача Альберта Нейссера (1855-1916 гг.).

Наиболее патогенные для человека виды нейссерий — *N. gonorrhoeae* (гонококки) и *N. meningitidis* (менингококки). Остальные нейссерии — условно-патогенные бактерии, нормальные обитатели верхних дыхательных путей. Гонококки и менингококки генетически имеют много общего — 70% ДНК гомологии. Они конкурируют с клетками человека за трансферрин для своих специфических поверхностных рецепторов.

Нейссерии — грамотрицательные неподвижные диплококки (располагаются парами) бобовидной почковидной формы, обращенные друг к другу вогнутой поверхностью. Аэробы. Требовательны к питательным средам, для их роста необходимо железо. На плотных питательных средах вырастают в виде мелких, прозрачных, непигментированных колоний. Не образуют гемолиз на кровяном агаре. Различаются по биохимическим и антигенным свойствам. Оксидазоположительны.

15.1.2.1. Менингококки (*Neisseria meningitidis*)

Neisseria meningitidis вызывает менингококковую инфекцию — острое инфекционное заболевание человека, которое передается воздушно-капельным путем; характеризуется локальным поражением слизистой оболочки носоглотки с последующей генерализацией в виде менингококковой септицемии (менингококцемия) и воспаления мягких мозговых оболочек (менингококковый менингит).

Морфология. Менингококки — диплококки в виде кофейных зерен или фасоли (размер около 1 мкм), вогнутые поверхности которых соприкасаются друг с другом. Они имеют пили, микрокапсулу, могут

образовывать капсулу. Грам-отрицательны.

Культуральные свойства. Аэробы и капнофилы, требовательные к питательным средам: необходимо включение в них аминокислот в качестве источников углерода и азота. Оптимум для роста: pH 7,2-7,6, температура 37 °C.

Биохимические свойства менингококков выражены слабо: из углеводов, например, расщепляют только глюкозу и мальтозу с образованием кислоты без газа и могут быть поэтому дифференцированы от других грамотрицательных кокков.

Антигенная структура неоднородна: имеют родовой антиген (белки и полисахариды), а также видовой (протеиновый), групповые (полисахаридные капсульные) и типоспецифические антигены (белки наружной мембраны).

По капсульным антигенам различают 13 серогрупп менингококков, среди которых наибольшее значение в патологии человека имеют серогруппы А, В, С, X, Y, W-135, отличающиеся друг от друга по строению. Серогруппа А, например, характеризуется наличием N-ацетилманнозоамина фосфата. Внутри вида штаммы *N. meningitidis*, циркулирующие в том или ином регионе, могут отличаться по генетическим и антигенным свойствам, характеризуя возбудителя с точки зрения его вирулентности и определяя таким образом эпидемиологическую ситуацию этого региона.

Факторы патогенности. Основными факторами патогенности менингококков являются: *эндотоксин* (липополисахарид), ответственный за многие токсические эффекты при менингококковых инфекциях (кровотечения, кожные высыпания и др.); *капсула* с ее антифагоцитарной активностью; *белки наружной мембраны* и *пили*,

усиливающие адгезию и инвазию возбудителя; *IgA-протеазы*, защищающие бактерию от действия антител.

Резистентность. Менингококки чувствительны к различным физическим и химическим факторам, плохо переносят высушивание, мгновенно погибают при кипячении. Довольно чувствительны к низким температурам, к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов. Чувствительны к большому числу используемых в клинике антибиотиков, однако существуют и резистентные штаммы.

Эпидемиология. Менингококковая инфекция — антропоноз: единственным источником инфекции служит человек (больной и бактерионоситель). Входные ворота и место обитания менингококков чаще всего носоглотка. Заражение в основном происходит аэрогенным механизмом, путь — воздушно-капельный.

Особую опасность представляют так называемые здоровые носители (бессимптомная инфекция), так как они часто остаются невыявленными. В межэпидемический период частота носительства колеблется в пределах 5-30%, в период эпидемии — до 70-80%. Подъем заболеваемости носит сезонный характер: ранней весной и поздней осенью, что, возможно, связано с нарушением резистентности макроорганизма. Распространению менингококковой инфекции способствует скученность (детские коллективы, казармы) и неблагоприятные гигиенические условия.

Патогенез. В большинстве случаев в месте внедрения менингококка не возникает каких-либо патологических явлений, формируется здоровое носительство. В других случаях появляются воспалительные изменения слизистой

оболочки носоглотки — менингококковый назофарингит. В случае преодоления бактериями местных барьеров возбудитель попадает в кровь, развивается бактериемия (менингококцемия). *N. meningitidis* с током крови разносится в различные органы и ткани, может в том числе преодолеть гематоэнцефалический барьер и вызвать поражение мозговых оболочек и вещества мозга с развитием гнойного менингита или менингоэнцефалита.

Эндотоксин бактерий воздействует на эндотелий сосудов, вызывая микроциркуляторные расстройства (спазм капилляров, нарушение их проницаемости). Изменение гемокоагуляции может привести к синдрому генерализованного внутрисосудистого свертывания, с последующими кровоизлияниями в кожу и внутренние органы. В случае массивной эндотоксемии возможно развитие эндотоксического шока. Клиника. Различают менингококконосительство, локализованные формы менингококковой инфекции — острый назофарингит, а также генерализованные формы (бактериемия и цереброспинальный эпидемический менингит). Наиболее тяжелые формы: бактериемия, сопровождающаяся высокой температурой, геморрагическими высыпаниями (петехиями); менингит, развивающийся внезапно, с сильной головной болью, рвотой, ригидностью мышц шеи и другими симптомами.

Иммунитет. После перенесения инфекции развивается приобретенный антибактериальный группоспецифический иммунитет. Человек обладает и стойким врожденным иммунитетом в отношении менингококков, о чем свидетельствует высокая частота носительства и относительно редкие заболевания менингитом

после заражения. Иммуитет к менингококковой инфекции связан с наличием комплементсвязывающих антител. Их роль подтверждается успехом в серотерапии менингита при помощи антибактериальных лечебных иммунных сывороток. Менингитом чаще заболевают дети (в возрасте от 6 мес. до 10 лет), у которых отмечается низкий уровень антител. У детей старшего возраста отмечается рост титра антител к белковому, полисахаридному и липоолигосахаридному антигенам. Важную роль в иммунитете при менингококковой инфекции играет фагоцитоз.

Микробиологическая диагностика. Выбор исследуемого материала определяется формой менингококковой инфекции. Для постановки диагноза цереброспинального менингита берется цереброспинальная жидкость. Исследованию подвергают также секрет из носоглотки у больных и носителей; кровь и пунктат из петехий при подозрении на сепсис; органы погибших людей. Материал исследуется *бактериоскопическим методом*. При бактериоскопии спинномозговой жидкости обнаруживают грамотрицательные бобовидные диплококки, располагающиеся как внутри лейкоцитов, так и вне их. При *бактериологическом методе* делают посев цереброспинальной жидкости на специальные среды, содержащие аминокислоты. Выделенную чистую культуру идентифицируют до вида по комплексу морфологических, тинкториальных, биохимических и антигенных свойств. С конца первой недели заболевания возможно использование *серологического метода* (РНГА, непрямой метод РИФ). При исследовании секрета из носоглотки следует иметь в виду присутствие двойников,

морфологически и тинкториально идентичных *N. meningitidis*: в отличие от патогенов они растут на простых питательных средах, отличаются по ферментативным и антигенным свойствам (не агглютинируются антименингококковыми сыворотками). Возможны ускоренные методы диагностики с помощью обнаружения бактериальной ДНК в исследуемом материале посредством ПЦР, обнаружения антигенов в РИФ.

Лечение. Антибиотики выбора — пенициллины, цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон), ципрофлоксацин и др.

Профилактика. Неспецифическая профилактика направлена на изоляцию больных и носителей. В очаге проводят дезинфекцию, УФ-облучение, проведение помещений. Следует избегать скученности людей. Для специфической профилактики разработана химическая полисахаридная вакцина, состоящая из антигенов наиболее часто встречающихся менингококков (серогрупп А, С и др.). Вакцина применяется по эпидпоказаниям: в группах риска, контактировавших с больными или носителями. Вакцины из полисахаридов серогрупп А и С не защищают против *N. meningitidis* группы В. Иногда возможна пассивная специфическая профилактика у детей, контактировавших с больным ребенком, с помощью антименингококковых сывороток.

Гонококки (*Neisseria gonorrhoeae*)

Гонококки относятся к виду *Neisseria gonorrhoeae*; вызывают антропонозное инфекционное заболевание, которое передается половым путем и характеризуется гнойным воспалением слизистых оболочек органов мочеполовой системы (гонорея), а также острым

гнойным воспалением
слизистой глаза (бленнорея). Возбудитель открыт
Нейссером в 1879 г.

Морфология. Гонококки — грамотрицательные
диплококки, спор не образуют, имеют пили. В гнойном отделяемом располагаются
внутри лейкоцитов — незавершенный фагоцитоз. Могут
наблюдаться и вне лейкоцитов.

Культуральные свойства. Аэробы, хемоорганотрофы;
требовательны к питательным средам: обязательно добавление сыворотки
или крови; растут на средах с добавлением асцитической жидкости или
аминокислот (аргинин и другие добавки). Оптимум
роста наблюдается при температуре 36-37 °C, pH 7,3-7,4 и повышенном содержании CO₂.

Биохимические свойства. Гонококки биохимически
малоактивны; окисляют только глюкозу.

Антигенная структура. Основными антигенами
гонококков являются пили, окружающие поверхность бактерии, состоящие из
белка пилина. Последовательность аминокислот пилина у гонококков
высоковариабельна, что делает их антигенно-различными не только между
штаммами, но даже и внутри штамма.

Факторы патогенности гонококков включают пили и
компоненты наружной мембраны клеточной стенки. Пили инициируют
адгезию (прикрепление) гонококков к клеткам макроорганизма. Они
ингибируют фагоцитоз нейтрофилами, участвуют в обмене генетическим
материалом между отдельными особями. *Пориновые белки Por*, или *протеин I*,
препятствуют слиянию лизосом с фагосомой, способствуя тем самым
внутриклеточному выживанию гонококков. *Ора-белки* (от англ. *opacity* — мутность), или

протеин II, усиливают адгезию гонококков к клеткам макроорганизма. *Протеин* III блокирует антибактериальное действие сыворотки. *Липоолигосахарид* наружной мембраны обладает свойствами *эндотоксина* — вызывает повреждение клеток и воспалительную реакцию ткани. *IgA-протеазы* разрушают секреторный иммуноглобулин слизистых оболочек.

Резистентность. Гонококки высокочувствительны к высушиванию, солнечным лучам, дезинфицирующим средствам и другим физико-химическим факторам, что следует учитывать при заборе и транспортировке клинического материала. В конце XX в. появились пенициллиназопродуцирующие гонококки, устойчивые к β -лактамам, а затем к тетрациклинам и фторхинолонам (ципрофлоксацину).

Эпидемиология. Гонококки паразитируют только в организме человека, являющегося единственным источником заражения, сопровождающегося заболеванием. Входные ворота чаще всего слизистые оболочки, выстланные цилиндрическим эпителием (слизистые мочевого тракта, глаза), где происходит размножение гонококков. Встречаются аноректальные и орофарингеальные формы гонореи. Механизм передачи — контактный, путь — половой, при бленнорее — путем контакта конъюнктивы глаза новорожденного с инфицированной слизистой оболочкой половых путей матери. Восприимчивость к гонококкам очень высокая.

Патогенез. После прикрепления к клеткам, через 24-48 ч, гонококки освобождают липоолигосахарид и образуют ферменты, облегчающие их проникновение в подслизистый слой. В очаг инфекции

привлекаются нейтрофилы, что приводит к отслойке эпителия и образованию гнойного отделяемого. Гонококки способны проникать в кровь и вызывать диссеминированную инфекцию с поражением суставов, мягких мозговых оболочек и других органов. Важную роль в патогенезе играет незавершенный фагоцитоз.

Клиника. Гонококковая инфекция проявляется в виде гнойного воспаления слизистой оболочки мочеполювых путей (гонорея), конъюнктивы глаз (бленнорея), других органов. *Инкубационный период* 2-4 дня. Заболевание характеризуется резью при мочеиспускании, выделением гноя из уретры. У мужчин заболевание обычно протекает в виде гонорейного уретрита, после которого частым осложнением является воспаление предстательной железы. У женщин гонорея в 70% случаях имеет бессимптомное течение, часто протекает в виде смешанной инфекции (например, с трихомонадами). При смешанной гонорейно-трихомонадной инфекции происходит фагоцитоз гонококков влагалищными трихомонадами (эндобиоцитоз), что приводит к «переживанию» гонококками антибиотикотерапии, а также их размножению в трихомонадах (резервуар гонококков). Частое осложнение у женщин — бесплодие.

Очень редки генерализованные формы гонорейной инфекции: артриты, эндокардиты, менингиты.

Иммунитет. Иммунитет после болезни не формируется: повторное заражение вызывает повторное заболевание — реинфекцию.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования: чаще гной из уретры, влагалища, шейки матки; реже — из прямой кишки, глотки, су- ставной жидкости. *Бактериоскопический метод*: в мазках, окрашенных по Гра-

му, видны граммотрицательные внутриклеточные диплококки в виде зерен кофе в большинстве случаев. Однако это не гарантия правильного диагноза, особенно у женщин, имеющих в составе микрофлоры диплококки-комменсалы. Поскольку уретриты и другие воспалительные заболевания мочеполовой системы могут быть и негонококковые, необходим *бактериологический метод*: исследуемый материал засеивается на среды с добавлением аминокислот. Посевы инкубируют в атмосфере с повышенным содержанием CO₂. Выделенную культуру идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим, антигенным признакам. Реже используется *серологический метод* диагностики гонореи, чаще при хронических формах болезни. Используют также *молекулярно-биологические (ПЦР) и иммунологические методы* для идентификации гонококковых антигенов в материале от больного с помощью РИФ и коагулирования.

Лечение. Обычно применяют цефалоспорины, фторхинолоны и др. Однако, учитывая возрастающую устойчивость гонококков к антибиотикам, крайне желательна антибиотикограмма. При хронической гонорее иногда применяют иммунотерапию в виде убитой гонококковой вакцины. Учитывая также то, что гонорее может быть одновременно с другими инфекциями, например с хламидиозом, желательна подборка антибиотиков, действующих и на гонококки, и на хламидии.

Профилактика. Из-за антигенного разнообразия гонококков специфическая профилактика не разработана. Должна соблюдаться неспецифическая

профилактика: исключение случайных половых связей, контроль за излеченностью больных, использование презервативов, санитарно-просветительная работа и т.п.

Псевдомонады (род *Pseudomonas*).

***Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка)**

Псевдомонады относятся к семейству *Pseudomonadaceae*. Типовой вид рода *Pseudomonas* — *P. aeruginosa* (синегнойная палочка — возбудитель многих гнойно-воспалительных заболеваний). Сравнительно недавно некоторые бактерии рода *Pseudomonas* были отнесены к роду *Burkholderia* семейства *Burkholderiaceae* (см. ниже).

В 1862 г. А. Люкке было впервые описано нагноение раны с характерным сине-зеленым окрашиванием повязок, вызванное синегнойной палочкой. В чистой культуре *P. aeruginosa* была выделена лишь в 1882 г. С. Жессаром. Этот вид относится к семейству *Pseudomonadaceae*.

Морфологические и тинкториальные свойства. Эти бактерии — грам-отрицательные прямые палочки размером 0,5-1 и 1,5-5 мкм, расположенные одиночно, попарно или в виде коротких цепочек. Они подвижны за счет наличия одного, редко двух полярно расположенных жгутиков. Спор не образуют, имеют пили (фимбрии). Могут продуцировать капсулоподобную внеклеточную слизь полисахаридной природы. Встречаются также так называемые мукоидные штаммы, образующие повышенное количество слизи. Такие бактерии выделяются чаще всего из мокроты больных муковисцидозом.

Культуральные свойства. Псевдомонады — облигатные аэробы, которые хорошо растут на простых питательных средах.

Возбудитель довольно часто находится в патологическом материале в ассоциации с другими микроорганизмами, поэтому для выделения чистой культуры синегнойной палочки применяют селективные или дифференциально-диагностические питательные среды с добавлением антисептиков — малахитовый агар с добавлением бриллиантового зеленого или ЦПХ-агар с ацетамидом или N-цетипиридоний хлоридом. Оптимальная температура роста 37 °С, синегнойная палочка способна расти при 42 °С, что позволяет отличать ее от других псевдомонад. На поверхности жидкой питательной среды бактерии образуют характерную серовато-серебристую пленку, а на плотной среде они формируют гладкие округлые суховатые колонии или слизистые у капсульных штаммов. Культуры синегнойной палочки, выделенные от больных муковисцидозом, продуцируют мукоидные колонии вследствие избыточной продукции альгината и экзополисахаридов. На кровяном агаре вокруг колоний синегнойной палочки наблюдаются зоны полного гемолиза.

При культивировании на плотных питательных средах *P. aeruginosa* продуцирует триметиламин, придающий культурам этих бактерий своеобразный сладковатый запах жасмина, земляничного мыла или карамели. Характерным признаком синегнойной палочки является способность синтезировать водорастворимые пигменты, окрашивающие повязки больных или питательные среды при их культивировании. Чаще всего они вырабатывают феназиновый пигмент — пиоцианин сине-зеленого цвета, но могут образовывать и зеленый флюо-

оресцирующий в УФ-лучах пигмент флюоресцеин (пиовердин), а также красный (пиорубин), черный (пиомеланин) или желтый (D-оксифеназин) пигменты.

Биохимические свойства. Синегнойная палочка обладает низкой сахаролитической активностью: не ферментирует углеводы, однако для получения энергии способна их окислять. Для дифференциальной диагностики, позволяющей отличать псевдомонады от других грамотрицательных палочек, применяют OF-тест (тест окисления-ферментации глюкозы) на среде Хью-Лейфсона. С этой целью делают посев чистой культуры псевдомонад в две пробирки с этой средой. Одну пробирку инкубируют в аэробных условиях, другую — в анаэробных. Псевдомонады способны только окислять глюкозу (цвет индикатора меняется в пробирке после аэробного инкубирования). *P. aeruginosa* восстанавливает нитраты в нитриты, редуцируя их до газообразного азота, а также обладает протеолитической активностью: разжижает желатин, гидролизует казеин. Синегнойная палочка имеет каталазу и цитохромоксидазу (псевдомонады оксидазопозитивны), участвующую в переносе электронов при дыхании.

Многие штаммы синегнойной палочки продуцируют бактериоцины, называемые пиоцинами, — протеины, обладающие бактерицидными свойствами. Для эпидемиологического маркирования и внутривидовой идентификации *P. aeruginosa* проводят пиоцинотипирование штаммов, выделенных от больных и из окружающей среды. С этой целью определяют спектр продуцируемых исследуемым штаммом пиоцинов или чувствительность этого штамма к пиоцинам других псевдомонад.

Антигенные свойства. Синегнойная палочка имеет О- и Н-антигены. Липополисахарид клеточной стенки является тип- или группоспецифическим термостабильным О-антигеном, на основе которого проводят серотипирование штаммов *P. aeruginosa*. Термолабильный жгутиковый Н-антиген бывает двух

типов и обладает протективным действием, поэтому на его основе создаются вакцинные препараты. На поверхности клеток синегнойной палочки обнаружены также антигены пилей (фимбрий). Кроме того, *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд внеклеточных продуктов, обладающих антигенными свойствами: экзотоксин А, протеазу, эластазу, внеклеточную слизь, которые вместе с тем являются и ее факторами патогенности.

Факторы патогенности. *P. aeruginosa* обладает большим набором факторов патогенности, которые вовлечены в патогенез синегнойной инфекции.

Адгезивные свойства *P. aeruginosa* определяются наличием пилей (фимбрий) на поверхности их клеток. Синегнойная палочка обладает тропизмом к эпителию мочевого пузыря, респираторного тракта, конъюнктивы глаз. Экстрацеллюлярная слизь синегнойной палочки покрывает поверхность микробной клетки, но в отличие от капсулы не имеет четких границ и легко выделяется во внешнюю среду. Гликолипопротеид, входящий в состав внеклеточной слизи *P. aeruginosa*, также принимает участие в процессе адгезии (преимущественно на муцине эпителия дыхательных путей). Это капсулоподобное вещество обладает антигенными и токсическими свойствами, защищает бактерии от фагоцитоза, вызывает лейкопению. Мукоидные штаммы синегнойной палочки, продуцирующие большое количество слизи, обуславливают хроническое течение заболевания, в особенности при муковисцидозе, остеомиелите, хроническом отите. Синегнойные палочки образуют биопленки на различных поверхностях, что часто приводит к хроническому течению заболеваний.

Токсины. ЛПС наружной мембраны клеточной стенки *P. aeruginosa* обладает свойствами эндотоксина и участвует в развитии

лихорадки, олигурии, лейкопении у больных.

Экзотоксин А синегнойной палочки — цитотоксин, который вызывает глубокие нарушения клеточного метаболизма в результате подавления синтеза белка во всех клетках и тканях. Подобно дифтерийному токсину, он является АДФ-рибозилтрансферазой, которая ингибирует фактор элонгации EF-2 и поэтому вызывает нарушение синтеза белка. Он также подавляет синтез иммуноглобулинов, вызывает нейтропению. Токсинообразование у различных штаммов синегнойной палочки контролируется структурным геном в составе хромосомы, а также регуляторным геном-репрессором при участии ионов железа. Экзотоксин А продуцируется в неактивной форме и активируется в организме различными ферментами. Экзотоксин А является протективным антигеном: антитоксические антитела защищают клетки от его повреждающего действия, а также препятствуют развитию бактериемии и синегнойного сепсиса.

Экзоэнзим S (экзотоксин S) обнаруживается только у высоковирулентных штаммов синегнойной палочки. Механизм его повреждающего действия на клетки пока неясен, однако известно, что инфекции, обусловленные экзоэнзим-S-продуцирующими штаммами синегнойной палочки, нередко заканчиваются летально. Экзотоксины А и S нарушают также активность фагоцитов. *Лейкоцидин* является цитотоксином с выраженным токсическим воздействием на гранулоциты крови человека.

Энтеротоксин и факторы проницаемости играют определенную роль в развитии местных тканевых поражений при кишечных формах синегнойной инфекции, вызывая нарушения водно-солевого обмена.

Ферменты агрессии. *Нейраминидаза* синегнойной палочки участвует в колонизации муцина респираторного тракта, поэтому играет важную роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний синегнойной этиологии и муковисцидоза.

P. aeruginosa продуцирует *гемолизины* двух типов: термолабильную *фосфолипазу С* и термостабильный *гликолипид*. Фосфолипаза С разрушает фосфолипиды в составе сурфактантов альвеол легких, вызывая развитие ателектазов (бронхоэктазов) при бронхолегочной патологии.

Различные протеолитические ферменты (*протеазы* трех типов, *эластаза*), а также *экзотоксин А* вызывают геморрагии, деструкцию тканей и некроз в очагах поражения при инфекциях глаз, пневмониях, септицемии синегнойной этиологии. *Эластаза* синегнойной палочки расщепляет эластин, казеин, фибрин и гемоглобин. С помощью *IgA-протеазы* псевдомонады разрушают секреты IgA.

Резистентность. Отличительная особенность *P. aeruginosa* — очень ограниченная потребность в питательных веществах, что обеспечивает ей сохранение жизнеспособности в условиях почти полного отсутствия источников питания. Синегнойная палочка хорошо сохраняется в пресной, морской и даже дистиллированной воде. В водопроводной воде *P. aeruginosa* живет и размножается более 2,5 мес. Доказано также, что культуры синегнойной палочки сохраняют жизнеспособность даже в растворах антисептиков и дезинфектантов (например, фурациллина), предназначенных для хранения катетеров и различных медицинских инструментов, промывания ран в ожоговых и

хирургических стационарах. В то же время *P. aeruginosa* чувствительна к высушиванию, действию хлорсодержащих дезинфицирующих препаратов. Она легко инактивируется при воздействии высоких температур (при кипячении, автоклавировании).

Довольно высокая устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам объясняется плохой проницаемостью наружной мембраны бактерий из-за врожденного дефекта поринов, а также способностью синтезировать β -лактамазы.

Экология псевдомонад. Естественной средой обитания псевдомонад являются почва и различные пресные и соленые водоемы. Однако они широко распространены не только в природе. Около 5-10% здоровых людей являются носителями различных штаммов *P. aeruginosa* (они в норме колонизируют кишечник) и около 70% пациентов, находящихся в стационаре. В клинике псевдомонады могут встречаться повсеместно, образуя биопленки: в водопроводных и вентиляционных системах, на фруктах и овощах, комнатных растениях, на поверхности мыла, щетках для мытья рук, полотенцах, в дыхательных аппаратах и т.д. Способность псевдомонад расти в очень слабых водных растворах веществ и в дистиллированной воде, применяемой для приготовления различных растворов, объясняет их возможное присутствие в препаратах антисептиков, детергентов и даже в растворах для инъекций.

Эпидемиология. Заболевание может развиваться в результате аутоинфицирования (эндогенное заражение) или экзогенно. Источником инфекции являются люди (больные или бактерионосители), а также естественные резервуары природы. Поэтому синегнойную инфекцию можно считать сапроантропонозом.

Механизмы и пути заражения: контактный, респираторный, кровяной или фекально-оральный.

Синегнойная инфекция может возникнуть как у иммунодефицитных лиц с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, ожоговая болезнь, лейкоз, муковисцидоз, иммуносупрессия при онкологических заболеваниях и трансплантации органов), так и на фоне нормальной иммунологической реактивности организма. Адгезивная активность *P. aeruginosa* усиливается при повышении температуры и влажности окружающей среды, поэтому посещение бассейна, бани, принятие лечебных ванн также могут спровоцировать синегнойную инфекцию.

Синегнойная палочка является возбудителем внутрибольничных (госпитальных) инфекций, т.е. заболеваний, возникающих у людей, находящихся на лечении в стационаре. Заражение в клинике возможно в результате проведения медицинских манипуляций через грязные руки персонала, инструменты, при использовании контаминированных растворов (катетеризация мочевого пузыря, эндоскопическое исследование, промывание ран, перевязка, обработка антисептиками ожоговой поверхности, применение аппарата для искусственной вентиляции легких и др.).

Патогенез. Синегнойная палочка проникает в организм человека через поврежденные ткани. Прикрепляясь, бактерии заселяют раневую или ожоговую поверхность, слизистые оболочки или кожу и размножаются. При отсутствии у человека иммунных механизмов против синегнойной инфекции локальный процесс (инфекция мочевыводящих путей, кожи,

респираторного тракта) может генерализоваться. Бактериемия способствует диссеминации возбудителя и развитию сепсиса, часто приводящего к формированию вторичных гнойных очагов инфекции. Под воздействием факторов патогенности нарушается функционирование органов и систем; может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, шок, а также респираторный дистресс-синдром.

Клиника. Синегнойная палочка вызывает гнойно-воспалительные заболевания различной локализации: раневые инфекции, ожоговую болезнь, менингит, инфекции мочевыводящих путей, кожи (гангренозная эктима — *ecthyma gangrenosum*), заболевания глаз (кератит), некротическую пневмонию, сепсис. Она является возбудителем злокачественного наружного отита у диабетиков. Смертность от синегнойного сепсиса составляет около 50%.

Иммунитет. В сыворотке крови здоровых людей, а также переболевших инфекциями синегнойной этиологии обнаруживают антитоксические и антибактериальные антитела, однако эти антитела типоспецифические и их роль в защите от повторных заболеваний мало изучена.

Микробиологическая диагностика. *Материал для исследования:* кровь (при септицемии), спинномозговая жидкость (при менингите), гной и раневое отделяемое (при инфицированных ранах и ожоговых поражениях), моча (при инфекциях мочевыводящих путей), мокрота (при муковисцидозе и инфекциях респираторного тракта) и др. *Бактериоскопия* мазков из исследуемого материала малоинформативна из-за отсутствия у синегнойной палочки морфологических и тинкториальных особенностей. Основной метод диагностики — бактерио-

логическое исследование клинического материала, которое позволяет не только идентифицировать возбудитель, но и определить чувствительность бактерий к антимикробным препаратам. При идентификации *P. aeruginosa* учитывают их рост на ЦПХ-агаре, возможное пигментообразование, наличие специфического запаха при росте культуры на плотной питательной среде, положительный цитохромоксидазный тест, выявление термофильности (рост при 42 °C), а также способность окислять глюкозу в OF-тесте. Для внутривидовой идентификации бактерий применяют серотипирование, пиоцинотипирование, а также определяют чувствительность выделенной культуры к бактериофагам.

Серологический метод исследования направлен на обнаружение специфических антител к антигенам синегнойной палочки (обычно экзотоксину А и ЛПС) с помощью РСК, РПГА, опсонофагоцитарной реакции и некоторых других тестов. Разработана также ПЦР-диагностика для идентификации возбудителя.

Лечение. Применяют антибиотики, причем рекомендуется использование комбинации препаратов из разных групп. Антимикробная терапия назначается только после получения результатов антибиотикограммы. При ургентных инфекциях антибиотики назначаются эмпирически. Препаратами выбора являются цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон) и другие β-лактамные препараты (тикарциллин, мезлоциллин, пиперациллин, имипенем), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин), а также азтреонам и ципрофлоксацин.

Для лечения тяжелых форм синегнойной инфекции применяют также гипериммунную плазму, полученную из крови добровольцев, иммунизированных поливалентной корпускулярной вакциной из *P. aeruginosa*.

При местном лечении инфекций кожи (трофических язв, эктима, ожоговых ранах), вызванных *P. aeruginosa*, применяют антисинегнойный гетерологичный иммуноглобулин, получаемый из сыворотки крови баранов, гипериммунизированных взвесью убитых культур синегнойных палочек различных иммунотипов.

Кроме того, для лечения гнойных инфекций кожи, абсцессов и других заболеваний синегнойной этиологии (кроме сепсиса) можно применять синегнойный бактериофаг (бактериофаг пиоцианеус) или поливалентный жидкий пиобактериофаг.

Профилактика. Эффективная стерилизация, дезинфекция и антисептика, а также соблюдение правил асептики — основные меры неспецифической профилактики синегнойной инфекции в стационаре. Следует контролировать обсемененность объектов окружающей среды и соблюдать правила личной гигиены.

Пациентам с ослабленным противоинфекционным иммунитетом показана пассивная специфическая иммунизация гипериммунной плазмой или нормальным человеческим иммуноглобулином в профилактических целях.

Для создания активного иммунитета разработаны вакцины из ЛПС, полисахаридные субкорпускулярные (химические) вакцины, рибосомные вакцины, препараты из жгутиковых антигенов и компонентов внеклеточной слизи, а также анатоксины из внеклеточных протеаз и экзотоксина А. В нашей стране при-

меняются поливалентная корпускулярная синегнойная вакцина (из 7 штаммов

P. aeruginosa) и стафило-протейно-синегнойная вакцина.

- **Ацинетобактеры (род *Acinetobacter*)**

Бактерии рода *Acinetobacter* вызывают госпитальные инфекции. Наибольшее медицинское значение имеют *A. baumannii*, *A. Iwoffii*, *A. haemolyticus*; типовой вид *A. calcoaceticus*.

Морфология и тинкториальные свойства. Короткие толстые полиморфные грамотрицательные палочки длиной 1,5-2,5 мкм; часто имеют кокковидную или овоидную форму. В мазке располагаются беспорядочно, но могут наблюдаться в виде коротких цепочек. Спор не образуют. Отмечается наличие фимбрий. Жгутиков не имеют. Могут образовывать капсулу.

Культуральные и биохимические свойства. Ацинетобактерии — строгие аэробы. Они хорошо растут на обычных питательных средах, при температуре 30-35 °C и pH 7. На плотных средах образуют мелкие блестящие колонии. При росте на кровяном агаре возможно образование зоны гемолиза. Биохимические свойства ацинетобактерий выражены слабо. Полисахариды не разлагают, но некоторые виды способны ферментировать моносахариды с образованием кислоты. Индол и сероводород не образуют, лизин не декарбоксилируют.

Факторы патогенности: ЛПС клеточной стенки, капсула, препятствующая фагоцитозу, и адгезины, обеспечивающие прикрепление микроба к эпителию.

Эпидемиология и клиника. Ацинетобактерии широко распространены в природе. Обитают в почве, воде. Часто обнаруживаются на коже и на слизистой носоглотки здоровых людей. Вызывают госпитальные инфекции (второе место после псевдомонад), сепсис, перитониты, эндокардиты, раневую и ожоговую инфекции, особенно у детей младшего и среднего возраста. Выделяются при поражении кожных покровов и слизистых оболочек респираторного и урогени-

тального трактов. Возникновение инфекции наблюдается, как правило, у иммунодефицитных лиц.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — кровь, гной, раневое отделяемое. Возможен микроскопический метод исследования. Выделяют чистую культуру, идентификация проводится по биохимическим свойствам.

Лечение. Микроб чувствителен к неомицину и полимиксину. Специфическая профилактика не разработана.

Протеи (род *Proteus*)

Протеи относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Вызывают инфекцию мочевыводящих путей и гнойную раневую инфекцию, в том числе сепсис. Заболевания могут протекать как эндоинфекция, а также быть результатом внутрибольничной инфекции.

Род *Proteus* состоит из четырех видов. В патологии человека наибольшее значение имеют два вида: *P. vulgaris* и *P. mirabilis*. Впервые были выделены Г. Хаузером в 1885 г.

Морфология. Палочки размером 0,4-0,6 и 1-3 мкм, располагающиеся попарно или цепочками. Капсулу не образуют, подвижны.

Культуральные свойства. Хорошо растет на обычных питательных средах. На плотных средах образует два типа колоний. В Н-форме (от нем. *hauch* — дыхание) колонии имеют вид «роения», с образованием дочерних отростков. Это типичная форма роста. При неблагоприятных условиях, в частности на средах с добавлением желчи, образуют О-формы (от нем. *ohne hauch* — без дыхания) колоний: крупные, с ровными краями.

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью. Основные биохимические признаки, дифференцирующие от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*: продукция фенилаланиндезаминазы, уреазы, сероводорода, отсутствие расщепления лактозы, разжижение желатины.

Антигенная структура. Обладают О- и Н-антигенами.

Резистентность. Устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Переносят нагревание до 60 °C в течение 1 ч. Сохраняют длительную жизнеспособность в слабых растворах фенола и других дезинфицирующих веществ.

Экология. Протеи входят в состав факультативной флоры толстого кишечника и влагалища женщин, их можно обнаружить в сточных водах.

Патогенез. В патогенезе инфекций мочевыводящих путей, вызванных протеом, важную роль играет продуцируемая им уреазой, которая, расщепляя мочевину, вызывает освобождение аммиака, что ведет к повышению pH. Щелочание мочи снижает растворимость кальция и магния, создавая благоприятные условия для отложения кальциевых и магниевых солей и образования почечных камней.

Лечение и профилактика. Для лечения используют коли-протейный бактериофаг и антибиотики после определения антибиотикограммы. Профилактика не разработана.

Иммунитет. Протективный иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериологический метод исследования. Посев материала проводится на лактозосодержащие дифференциальные среды и на скошенный агар по Щукевичу (в конденсационную воду в месте схода агара). Выделенная культура идентифицируется по биохимическим свойствам

Клебсиеллы (род *Klebsiella*)

Род *Klebsiella* получил название в честь Э. Клебса, который впервые описал микроб в 1875 г. В патологии человека основная роль принадлежит трем видам: *K. pneumoniae*, состоящему из трех подвидов (*K. subsp. pneumoniae*, *K. subsp. ozaenae*, *K. subsp. rhinoscleromatis*); *K. oxytoca* и *K. granulomatis*, которые различаются по биохимическим и культуральным свойствам.

Морфология. Клебсиеллы — не образующие спор неподвижные палочки размером 0,3-1,5 и 0,6-6,0 мкм, располагающиеся единично, парами или короткой цепочкой. Обычно они локализованы в капсуле, которая служит характерным морфологическим признаком.

Культуральные свойства. За исключением вида *K. granulomatis*, который на искусственных питательных средах растет плохо (его культивируют в желточном мешке куриного эмбриона), остальные виды клебсиелл нетребовательны к питательным средам. На жидких средах вызывают диффузное помутнение. На плотных средах образуют блестящие выпуклые слизистые колонии.

Биохимические свойства. Клебсиеллы расщепляют лактозу, поэтому относятся к группе колиформных бактерий. Дифференциация внутри рода на виды и внутри вида *K. pneumoniae* на подвиды производится на основе биохимических свойств. Для клебсиелл характерно отсутствие продукции сероводорода. Они утилизируют цитрат, малонат, расщепляют мочевины. В отличие от других видов *K. oxytoca* продуцирует индол.

Антигенная структура. Обладают О-антигеном (более 12 серогрупп) и полисахаридным капсульным антигеном (более 85 групп).

Факторы патогенности. Полисахаридная капсула обеспечивает устойчи-

вость к фагоцитозу и действию комплемента. Большинство клебсиелл обладают пиллями, продуцируют термостабильный и термолабильный энтеротоксины, а также ферменты патогенности: нейраминидазу, ДНКазу и фосфатазу.

Экология и распространение. *K. pneumoniae* входит в состав факультативной микрофлоры кишечника, верхних дыхательных путей и влажной среды; обнаруживается на коже и слизистых оболочках. Клебсиеллы устойчивы к факторам окружающей среды благодаря наличию капсулы и могут в течение длительного времени сохраняться в почве, воде, помещениях. Они погибают при температуре 65 °C через 60 мин, в растворах обычных дезинфицирующих веществ.

Патогенез и клиника. *K. pneumoniae* подвида *pneumoniae* является возбудителем неспецифических инфекций дыхательных путей (бронхитов, пневмоний), органов мочевыводящей системы, пищевой токсикоинфекции. Этот микроб может также вызывать гнойные послеродовые осложнения, неонатальную инфекцию, которая проявляется в виде пневмоний у новорожденных, кишечной инфекции и токсико-септических состояний, заканчивающихся летальным исходом. Обладая фактором множественной лекарственной устойчивости, *K. pneumoniae* занимает ведущее место среди возбудителей внутрибольничных инфекций, которые протекают с поражением дыхательных и мочевыводящих путей.

Возбудитель подвида *ozaenae* поражает слизистую оболочку носа и придаточных пазух, что сопровождается выделением зловонного секрета.

Klebsiella subsp. rhinoscleromatis вызывает

риносклерому, при которой поражается слизистая оболочка верхних дыхательных путей с образованием гранулем, в которых микроб находится как вне-, так и внутриклеточно. Болезнь может протекать хронически и заканчиваться склеротическими изменениями на месте гранулем.

K. oxytoca вызывает внутрибольничную инфекцию в урологической кли-
нике.

Klebsiella granulomatis является возбудителем донованоза — венерической паховой гранулемы, которая проявляется изъязвлениями грануломатозных поражений кожи и подкожной клетчатки. Заболевание передается половым, реже бытовым путями, и для него характерна эндемичность распространения в основном в странах тропического климата.

Иммунитет. Гуморальный иммунный ответ защитной активностью не обладает. В защите от инфекции главная роль принадлежит фагоцитозу клебсиелл, опсонизированных специфическими антителами. При хронических формах клебсиеллезов, при которых микроб расположен внутриклеточно, развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Применяется бактериологический метод исследования, который предусматривает выделение чистой культуры возбудителя из мокроты, мочи, испражнений, крови, гноя, в зависимости от локализации процесса, путем посева исследуемого материала на лактозосодержащие дифференциальные питательные среды с последующим выделением чистой культуры возбудителя и его идентификации до вида и подвида. Серологический метод проводится путем постановки РСК с О-антигеном.

Диагностику донованоза проводят бактериоскопическим методом путем об-

наружения телец Донована в мазках из биоптата гранулем, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

Профилактика и лечение. Средств специфической профилактики не существует. Для лечения используют клебсиеллезный бактериофаг и антибиотики, чему предшествует определение антибиотикограммы.

