

Занятие 21

Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых бактериями родов *Corynebacterium*, *Bordetella*, *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Actinomyces* и *Nocardia*

План занятия:

1. Род *Corynebacterium*, морфо-биологические особенности возбудителя дифтерии, факторы патогенности, патогенез, микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика дифтерии
 2. Род *Bordetella*, морфо-биологические особенности, факторы патогенности, патогенез, методы микробиологической диагностики, лечение и специфическая профилактика коклюша
 3. Род *Haemophilus*, классификация. *Haemophilus influenzae*, морфо-биологические особенности, патогенез, микробиологическая диагностика, специфическая профилактика вызываемых заболеваний
- *Haemophilus ducreyi*, морфо-биологические особенности, патогенез, микробиологическая диагностика мягкого шанкра.
 4. *Gardnerella vaginalis*, морфо-биологические особенности, патогенез, микробиологическая диагностика гарднереллеза
 5. Род *Legionella*, морфо-биологические особенности, патогенез и микробиологическая диагностика легионеллеза
 6. Общая характеристика, классификация бактерий рода *Mycobacterium*
- морфо-биологические особенности возбудителей туберкулеза, факторы патогенности, патогенез, клинические формы туберкулеза. Лабораторная диагностика туберкулеза. Применение автоматизированных систем культивирования в микробиологической диагностике туберкулеза. Проблема лекарственной устойчивости возбудителей туберкулеза (multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (EDR), pandrug-resistant (PDR)). Специфическая профилактика.
- морфо-биологические особенности возбудителя лепры, факторы патогенности, патогенез, клинические формы, микробиологическая диагностика, лечение и специфическая профилактика лепры
 7. Морфо-биологические особенности актиномицетов, патогенез, микробиологическая диагностика, лечение вызываемых ими заболеваний
 8. Нокардии, их роль в патологии человека. Клинические формы нокардиоза. Микробиологическая диагностика
- Коринебактерии (род *Corynebacterium*) и коринеформные бактерии
- Коринебактерии — грамположительные, прямые или слегка изогнутые тонкие палочки неправильной формы размером 0,3-0,8 и 1,5-8,0 мкм с заостренными или булавовидными концами. В микропрепаратах располагаются поодиночке

или парами, часто V-образной конфигурации либо в стопках в виде частокола из нескольких параллельно лежащих клеток. Внутри клеток образуются метакристовидные гранулы полиметафосфата (зерна волютина). Кориnebактерии неподвижны, спор не образуют, не кислотоустойчивы. Факультативные анаэробы, при культивировании они нуждаются в богатых питательных средах, таких как сывороточная или кровяная среда. Хемоорганотрофы с метаболизмом бро-дильного типа, каталазоположительные. Широко распространены на растениях; у животных и человека. Род включает более 60 видов, большинство из которых являются условно-патогенными. Типовой вид — *Corynebacterium diphtheriae*, патогенный для человека.

Возбудитель дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*)

Дифтерия — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, характеризующееся местным фибринозным воспалением преимущественно зева и носа, а также интоксикацией, поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, почек и надпочечников. Возбудитель заболевания впервые был описан Э. Клебсом в 1883 г., в 1884 г. Ф. Леффлер выделил его чистой культуре.

Таксономия. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium* виду *C. diphtheriae* (от греч. *coryne* — булава и *diphthera* — пленка).

Морфологические и тинкториальные свойства. *C. diphtheriae* — прямые или слегка изогнутые, тонкие грамположительные полиморфные палочки размером 0,3-0,8 и 1,5-8,0 мкм. Бактерии неподвижны, спор не образуют. Многие

штаммы имеют микрокапсулу с входящим в ее состав корд-фактором. Бактерии утолщены на концах за счет наличия зерен волютина (зерен Бабеша-Эрнста) на одном

или обоих полюсах клетки, что придает им вид булав или булавок. Зерна во-

лютина окрашиваются анилиновыми красителями более интенсивно, чем ци-

топлазма клетки. Вследствие метакристовидности они приобретают необычный цвет.

Их выявляют при окраске метиленовым синим по Леффлеру, по Нейссеру или

корифосфином (при люминесцентной микроскопии).

Благодаря разламывающему механизму деления клетки *C. diphtheriae* рас- полагаются под углом, напоминая латинские буквы L, X, V, Y или «растопы- ренные» пальцы рук.

Культуральные и биохимические свойства. Возбудитель дифтерии — фа- культативный анаэроб, культивируется при 37 °C (pH 7,4-8,0), хемоорганогете- ротроф, каталазоположителен. Он требователен к условиям культивирования, растет на питательных средах с добавлением гемолизированной крови, лошади- ной или бычьей сыворотки, обогащенных аминокислотами, пуриновыми и пи- римидиновыми основаниями. Для культивирования *C. diphtheriae* используют дифференциально-диагностические и элективные кровяные теллуриновые среды Клауберга II или среду Тинсдаля (сывороточный агар с теллуридом калия и ци- стинном), а также элективную среду Ру (свернутая лошадиная сыворотка) и др.

Выделяют четыре биовара возбудителя: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *belfanti*.

Биовар gravis (тяжелый) на плотных питательных средах образует R- форму колоний серого цвета диаметром 1,5-2,0 мм с радиальной исчерченностью и волнистыми краями, что напоминает цветок маргаритку. Для *биовара mitis* (облегченный) характерна S-форма колоний черного цвета диаметром 0,5-1,0 мм с ровными краями, выпуклой гладкой поверхностью, окруженных зоной гемолиза. Возбудитель дифтерии резистентен к высоким концентрациям теллурида калия, ингибирующим рост сопутствующей микрофлоры. Теллурид калия благодаря восстановлению металлического теллура и его соединению с образующимся H_2S придает колониям черный цвет. На жидких питательных средах бактерии биовара *gravis* образуют пленку на поверхности или крошкообразный осадок, а бактерии биовара *mitis* — равномерное помутнение и мелкозернистый осадок.

Биовары *C. diphtheriae* ферментируют глюкозу и мальтозу и не разлагают са- харозу. Наиболее ферментативно активен биовар *gravis*. В отличие от других коринебактерий. *C. diphtheriae* не продуцирует уреазу.

Факторы патогенности. Коринебактерии дифтерии имеют широкий спектр факторов патогенности, обеспечивающих адгезивные, инвазивные и токсические свойства. Основными из них являются ферменты, токсины, а также поверхностные структуры липидной и белковой природы, к которым относится *корд-фак- тор*, вместе с *K-антигенами* и *миколовыми кислотами* входящий в состав микрокапсулы.

C. diphtheriae образует ферменты агрессии и инвазии: нейраминидазу и N-ацетилнейраминатлиазу, гиалуронидазу, гемолизин и дермонекротоксин.

Нейраминидаза отщепляет N-ацетилнейраминовую кислоту от гликопротеинов слизи и поверхности клеток, а *N-ацетилнейраминатлиаза* расщепляет ее на N-ацетилманнозамин и пируват, который служит источником энергии, стимулируя рост *C. diphtheriae*. *Гиалуронидаза* повышает проницаемость кровеносных сосудов и выход плазмы за их пределы, что ведет к отеку окружающих тканей. *Дермонекротоксин* вызывает некроз клеток в месте локализации возбудителя. Вышедший за пределы сосудов фибриноген плазмы, контактируя с тромбокиназой некротизированных клеток макроорганизма, превращается в фибрин, что и является сущностью дифтеритического воспаления. Размножаясь, они образуют в большом количестве основной фактор патогенности — дифтерийный гистотоксин.

Дифтерийный гистотоксин — главный фактор патогенности. Это экзотоксин, синтез которого обусловлен наличием профага в геноме. В зависимости от способности синтезировать данный токсин возбудители дифтерии подразделяются на токсигенные и нетоксигенные штаммы. Дифтерию вызывают лишь токсигенные штаммы. Молекула дифтерийного гистотоксина состоит из А- и В-фрагментов, соединенных дисульфидными мостиками. А-фрагмент обладает энзиматической активностью, а В-фрагмент обуславливает взаимодействие гистотоксина с рецепторами мембран чувствительных клеток и участвует в образовании транспортного канала для фрагмента А. Дифтерийный гистотоксин синтезируется в виде *протоксина*, который активируется под действием протеаз возбудителя, сопутствующей

микрофлоры либо под действием протеаз макроорганизма, что ведет к образова-

нию бифункциональной А-В-структуры токсина. Восстановление дисульфид-

ных групп в сульфгидрильные ведет к завершению фрагментирования цепи,

но расхождение образовавшихся фрагментов А и В происходит только после

контакта с рецепторами чувствительной клетки. Попав в цитозоль клетки, он становится недостижимым для антител, так как последние через мембрану клетки не проникают. Проникновение гистотоксина в клетку влечет за собой нарушение синтеза белка, приводящее к ее гибели. В основе ингибиции синтеза белка лежит блокада А-фрагментом фактора элонгации EF-2, что вызывает нарушение процессов трансляции на рибосомах. Дифтерийный гистотоксин обладает строгой специфичностью действия, поражая клетки миокарда и сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек, надпочечников.

Резистентность. Благодаря наличию липидов *C. diphtheriae* обладает значительной устойчивостью в окружающей среде. Выживаемость их на предметах окружающей среды может достигать 5,5 мес. Они хорошо размножаются в молоке, что имеет эпидемиологическое значение. В то же время при кипячении бактерии погибают в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода — через 3 мин, в 5% карболовой кислоте — через 1 мин.

Эпидемиология. Дифтерия — антропонозное заболевание. Источником инфекции являются больные и носители токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. Основным механизмом заражения аэрозольный, а путь передачи воздушно-капельный. Не исключены контактно-бытовой и алиментарный пути передачи инфекции. Восприимчивость к дифтерии высокая.

Патогенез. Дифтерия — *токсинемическая инфекция*, входными воротами которой служат слизистые оболочки зева и носа, дыхательных путей, глаз, половых органов, раневая поверхность. В месте входных ворот развивается фибринозное воспаление, образуется пленка, которая с трудом отделяется от подлежащих тканей. Размножаясь в месте входных ворот инфекции, возбудитель продуцирует дифтерийный гистотоксин, который, оказывая местное воздействие на ткани, также поступает в кровь, что ведет к развитию токсинемии.

Клиника. Существуют разные по локализации формы заболевания. Чаще встречается дифтерия ротоглотки, чему способствуют воздушно-капельный путь передачи инфекции, тропизм микробов к слизистой оболочке и барьерная функция лимфоидного глоточного кольца. *Инкубационный период* чаще равен 2-5 дням, иногда удлиняясь до 10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры тела, боли при глотании, появления на поверхности миндалин пленки сероватого или желтоватого оттенка, увеличения лимфатических узлов. Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащими тканями и не снимается тампоном при осмотре. При попытке ее снять слизистая

оболочка кровоточит.

Дифтерия зева может протекать как локализованная, распространенная и токсическая. Наибольшее значение в генезе осложнений имеет прямое действие токсина на различные органы и ткани, в первую очередь на сердце, нервную систему, почки и надпочечники.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет. В отличие от него антибактериальный иммунитет ненапряженный, серовароспецифичный. Нали-

чие антитоксического иммунитета не препятствует формированию носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики дифтерии *бактериологический*. Материалом для исследования служит слизь или отделяемое пораженного органа (зев, носоглотка, нос, глаз, ухо, кожа и др.),

которые собирают сухим ватным тампоном в течение 3-4 ч (не позднее 12 ч)

с момента обращения больного и до назначения антибиотиков. При транспор-

тировке материала применяют тампоны, смоченные 5% раствором глицерина.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с коринеформны-

ми бактериями, которые у лиц с иммунодефицитами могут вызывать опор-

тунистические инфекции — фарингит, артрит, эндокардит. Наибольшее значе-

ние среди них имеют *C. pseudodiphthericum* (*C. hoffmani*), *C. xerosis*, *C. striatum*,

C. jeikeium и др. Самым распространенным видом является ложнодифтерийная палочка (обнаруживается в зеве у 70% людей). В микропрепаратах *C. pseudodiphthericum* образует одинаковые по размеру мелкие клетки, располагающиеся в виде «частокола»; обладает уреазой.

Для ускоренного выявления дифтерийного токсина в материале от боль-

ных дифтерией или бактерионосителей, а также в культурах, выделенных от

них, применяют РНГА и ИФА. С помощью ПЦР определяют наличие tox^+ -гена

в ДНК *C. diphtheriae*.

Метод риботипирования предназначен для установления источников и пу-

тей распространения дифтерийной инфекции, слежения за структурой

популя-
ции возбудителя и прогнозирования эпидемиологического процесса.

Для оценки антитоксического иммунитета у людей, дифференциации дифтерии от других заболеваний применяют РНГА с антигенным эритроцитар-
ным диагностикумом и ИФА.

Лечение. Используют пенициллин, эритромицин, цефалоспорины, тетра-
циклин и др. Однако главным в лечении является нейтрализация дифтерийного
токсина введением антитоксической противодифтерийной лошадиной сыворот-
ки или иммуноглобулина человека противодифтерийного для внутривенного
введения. При лечении бактерионосителей, кроме назначения антибиотиков, стимули-
руют антибактериальный иммунитет с помощью субклеточной вакцины Коди-
вак (антигены клеточных стенок нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae*).

Профилактика. Применяют вакцины, содержащие дифтерийный анаток-
син: АКДС, адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС), ад-
сорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержа-
нием компонентов (АДС-М) и их зарубежные аналоги, а также АД-М.

Возбудители коклюша и паракоклюша (*B. pertussis* и *B. parapertussis*)

Возбудители коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклюша *B. para-
pertussis* вызывают острые инфекционные заболевания человека, кото-
рые характеризуются поражением верхних дыхательных путей и присту-
пами спазматического сухого кашля.

Возбудитель коклюша впервые был выделен из мокроты больного ребенка в 1906 г. бельгийским бактериологом Ж. Борде и французским ученым О. Жан-
гу, отчего получил название «палочка Борде-Жангу». Современное название род *Bordetella* получил в честь Ж. Борде.

Таксономическое положение. Оба вида — *B. pertussis* и *B. parapertussis* — относятся к роду *Bordetella* семейства *Alcaligenaceae*. Другие виды бордетелл (*B. bronchiseptica* и *B. avium*) являются паразитами млекопитающих и птиц; ло-

кализируются и размножаются среди ресничек эпителия дыхательного тракта.

Морфология и тинкториальные свойства. Бордетеллы — очень мелкие короткие грамотрицательные палочки и коккобактерии. Имеют микрокапсулу, неподвижны.

Культуральные свойства. Бордетеллы — строгие аэробы. Возбудители коклюша очень требовательны к условиям культивирования: для их выделения ис-

пользуют сложные питательные среды с добавлением сорбентов или веществ

с высокой сорбционной способностью (активированный уголь, кровь, альбу-

мин, крахмал), так как эти бактерии выделяют ненасыщенные жирные кисло-

ты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их рост. Для выделения

бордетелл из клинического материала применяют казеиново-угольный агар(КУА) или среду Борде-Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением 20% крови и пенициллина). Посевы инкубируют при температуре 35-37 °C в течение 3-7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном пластиковом пакете). На среде Борде-Жангу *B. pertussis*

образует мелкие сероватые блестящие колонии, напоминающие капли ртути или

жемчужины, у вирулентных штаммов — с небольшой зоной гемолиза.

Для бордетелл характерна R-S-трансформация. Чистая культура бактерий,

только что выделенная от больного, представляет собой вирулентную S-форму

(I фаза), продуцирующую токсины. При дальнейшем культивировании на

питательных средах бордетеллы, постепенно утрачивая поверхностные антиге-

ны, превращаются в авирулентную R-форму (IV фаза), проходя при этом ряд

промежуточных стадий (фазы II и III). Бордетеллы IV фазы не продуцируют

факторов патогенности, типичных для возбудителя коклюша.

Биохимическая активность низкая. Бордетеллы расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газообразования и их принято считать биохимически инертными бактериями.

Антигенные свойства. Бордетеллы имеют термостабильный родоспецифический O-антиген, обнаруживаемый у S-форм всех видов бордетелл.

Кроме

того, у них имеются 16 поверхностных термолабильных капсульных К-антигенов, которые принято называть «факторами» и обозначать арабскими цифрами.

Фактор 7 является общим для всех представителей рода *Bordetella*, фактор 1 — основной у *B. pertussis*. Видовым антигеном *B. parapertussis* является фактор 14, а для *B. bronchiseptica* — фактор 12.

Серотипирование возбудителей коклюша осуществляют в реакции агглютинации с моноклональными антителами в целях эпидемиологического маркирования. Авирулентные R-формы бордетелл утрачивают капсулу и не агглютинируются К-сыворотками.

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает целым рядом факторов патогенности, которые вовлечены в патогенез развития коклюша. *Факторы адгезии: пили (фимбрии), филаментозный гемагглютинин, пертактин* (белок наружной мембраны клеточной стенки с молекулярной массой 69 кДа) и *капсульные агглютиногены* играют роль в адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (bronхов, трахеи).

Токсины бордетелл. *Пертуссис-токсин* (син.: пертуссин, коклюшный токсин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсibiliзирующий

фактор) стимулирует работу аденилатциклазы в клетках респираторного трак-

та путем ингибирования регуляторного белка трансдуцина G_i , который имеется

в клетке-мишени. Пертуссин представляет собой фермент, который относится

к категории АДФ-рибозилтрансфераз и состоит из двух основных субъединиц:

A (от англ. *active* — активная субъединица) и *B* (от англ. *binding* — связывающая

субъединица). С помощью субъединицы *B* пертуссис-токсин прикрепляется

к клеткам-мишеням. Субъединица *A* участвует в рибозилировании регулятор-

ного белка G_i . Этот белок в норме ингибирует аденилатциклазу. Измененный

под действием субъединицы *A* белок G_i не способен больше регулировать актив-

ность клеточной аденилатциклазы. В результате этого процесса происходит не-

контролируемый синтез цАМФ. Накопление цАМФ в клетках вращенному функционированию. Пертуссис-токсин повышает проницаемость

сосудов; усиливает чувствительность к гистамину и серотонину; стимулирует

миграцию лимфоцитов, моноцитов; подавляет киллинг-активность фагоцитов; может вызывать повышение синтеза инсулина и как следствие снижение концентрации глюкозы в крови и др. Пертуссин является экзотоксином с высокой иммуногенностью. Под действием формалина он превращается в анатоксин.

Внеклеточная аденилатциклаза (син.: аденилатциклазный гемолизин)

за счет поступления внутрь эпителиоцитов дыхательных путей еще более уси-

ливает синтез и накопление цАМФ внутри клеток хозяина. Этот фактор патогенности бордетелл также подавляет хемотаксис фагоцитов, нарушает «переваривающую» способность фагоцитов за счет ингибирования «респираторного взрыва» внутри фаголизосомы.

Трахеальный цитотоксин, будучи фрагментом пептидогликана борде-

телл, повреждает эпителиоциты респираторного тракта и ингибирует синтез ДНК в клетках-мишенях. Он стимулирует продукцию IL-1, в ответ на который вырабатывается оксид азота, обладающий цитотоксичностью. Считается, что трахеальный цитотоксин повреждает эпителиоциты респираторного тракта

и вызывает *цилиостаз*. Это приводит к нарушению оттока слизи и способствует персистенции возбудителя.

Дерматонекротический токсин (син.: термолабильный токсин) инак-

тивируется при нагревании до 56 °C в течение 15 мин. Наряду с трахеальным ци-

тотоксином, дерматонекротический токсин оказывает повреждающее действие на эпителий респираторного тракта, вызывая местную воспалительную реак-

цию. При внутрикожном введении лабораторным животным вызывает некроз в месте инъекции. При внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам приводит к их гибели.

Термостабильный эндотоксин — ЛПС клеточной стенки бордетелл, который стимулирует выработку цитокинов, участвующих в повреждении эпителиальных клеток верхнего отдела респираторного тракта, а также активирует комплемент.

Резистентность. Вне человеческого организма бордетеллы быстро погибают. Они довольно чувствительны к дезинфектантам.

Эпидемиология. Коклюш и паракоклюш — антропонозные инфекции: болеют только люди. Источником инфекции является больной человек (особенно

в катаральном периоде заболевания) и иногда — бактерионоситель. Возбудитель проникает в организм через дыхательные пути при кашле, разговоре, чихании (респираторный механизм заражения, путь передачи инфекции — воздушно-капельный).

Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни, у которых вследствие развития осложнений заболевание может закончиться летальным исходом.

Патогенез. Бордетеллы обладают тропизмом к мерцательному эпителию респираторного тракта человека. Они являются неинвазивными микробами. Однако токсины бордетелл обладают системным эффектом, так как проникают в кровь. Выделяя токсины и раздражая рецепторы клеток, микроб вызывает кашель.

Присоединение вторичной инфекции, вызванной *H. influenzae* или стафилококками, может провоцировать бактериальную пневмонию. Обструкция (закупоривание) мелких бронхиол слизистыми пленками (пробками) приводит к ателектазам и снижению насыщенности крови кислородом. Это, вероятно, способствует развитию судорог и затяжных приступов кашля у младенцев.

Клиника. *Инкубационный период* при коклюше составляет около 2 нед., после чего начинается *катаральный период*, характеризующийся легким кашлем и чиханьем. Температура тела повышается незначительно. В этом периоде возбудитель выделяется в большом количестве с каплями слизи и больной является опасным источником инфекции. Во время следующего, *пароксизмального периода* кашель усиливается и приобретает характер «петушиного крика» (от франц. *coqueluche*). Приступообразный спазматический кашель сопровождается тяжелой гипоксией, судорожным синдромом и нередко заканчивается рвотой. Частые продолжительные приступы сухого кашля могут приводить к перевозбуждению дыхательного центра, развитию апноэ и гипоксической энцефалопатии.

Тяжелые формы коклюша с развитием осложнений встречаются преимущественно у новорожденных детей. Выздоровление наступает очень медленно (иногда в течение 1-2 мес.). Характерно преобладание легких, стертых и атипичных форм течения коклюша.

Симптомы, напоминающие коклюш, могут вызывать также некоторые типы аденовирусов и *Chlamydophila pneumoniae*.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный иммунитет. Повторные случаи заболевания встречаются очень редко и протекают легко. Следует подчеркнуть, что иммунитет видоспецифический, поэтому антитела против *B. pertussis* не защищают от заболеваний, вызванных *B. parapertussis* или *B. bronchiseptica*.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования забирают методом «кашлевых пластинок»: во время

приступа кашля чашку Петри с питательной средой держат перед лицом пациента, в результате чего осуществляется посев на поверхность среды.

Для ускоренной диагностики применяют РИФ со специфической флюоресцентной сывороткой и материалом из зева больного. Однако возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Применяют также ПЦР и ИФА.

Бактериологический метод позволяет выделить и отдифференцировать возбудителей коклюша и паракоклюша. Для этого делают посев на плотные питательные среды с антибиотиками (см. выше).

Серологический метод диагностики малоинформативен, поскольку в процес-

се заболевания титр агглютининов и преципитирующих антител увеличивается лишь к 3-й неделе заболевания. Тем не менее для подтверждения клинического диагноза применяют развернутую реакцию агглютинации, РНГА и РСК с парными сыворотками, а также ИФА.

Лечение. Бактерии *B. pertussis* чувствительны ко многим антимикробным препаратам (кроме пенициллина). Антимикробную терапию (эритромицин, ампициллин) назначают лишь в тяжелых случаях коклюша и детям в возрасте до 1 года.

Нормальный человеческий иммуноглобулин также применяют для лечения тяжелых или осложненных форм коклюша.

В качестве поддерживающей терапии назначают кислородные ингаляции и антигистаминные или седативные препараты.

Профилактика. В течение первого года жизни каждому ребенку необходима базовая трехкратная вакцинация убитой коклюшной вакциной в составе АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины). Вакцина содержит инактивированные нагреванием или мертиолом *B. pertussis*

I фазы (цельные микробные клетки) в комбинации с дифтерийным и столбняч-

ным анатоксинами, сорбированными на гидроокиси алюминия. Иммунизацию

проводят с 3-месячного возраста, трехкратно, с интервалами между введением препарата в 4-6 нед.

Для экстренной профилактики коклюша у контактировавших неиммунизированных лиц назначают нормальный человеческий иммуноглобулин и/или эритромицин в первые 5 дней после контакта с заболевшим

Гемофильные бактерии рода *Haemophilus* (*H. influenzae*, *H. ducreyi* и др.)

В группу гемофильных бактерий объединены мелкие грамотрицательные бактерии, которые способны расти только на обогащенных питательных средах,

содержащих цельную или лизированную кровь или ее производные в качестве факторов роста. В названии рода *Haemophilus* отражена зависимость этих бактерий от крови при росте на искусственных питательных средах (от греч. *haima* — кровь, *philos* — любить). Бактерии рода *Haemophilus* относятся к семейству *Pasteurellaceae* и насчитывают около 20 видов, 11 из которых имеют значение как представители нормофлоры человека и играют определенную роль в развитии у него инфекционных заболеваний.

H. parainfluenzae напоминает *H. influenzae* и является обычным обитателем респираторного тракта человека. Иногда выделяется от больных пневмонией, при инфекционном эндокардите и уретрите. *H. haemolyticus* встречается в норме в носоглотке человека и может вызывать инфекции верхних дыхательных путей у детей.

H. aegyptius («бацилла Коха-Уикса») выделен Р. Кохом в 1883 г. в Египте от больного гнойным конъюнктивитом. Возбудитель вызывает гнойный конъюнктивит с высокой контагиозностью; передается от человека к человеку контактным путем через грязные руки, полотенце, контактные линзы, косметику (тушь для ресниц), а также иногда респираторно. Важное медицинское значение имеют *Haemophilus influenzae*, преимущественно типа b, вызывающие инфекции (сокращенно *Hib*-инфекции) с респираторным механизмом заражения (менингиты, синуситы, бронхиты и др.), а также возбудитель мягкого шанкра *H. ducreyi*.

Haemophilus influenzae

Гемофильные палочки впервые были выделены русским бактериологом М.И. Афанасьевым в 1891 г., а позднее, в 1892 г., немецким бактериологом Р. Пфейффером от больных, умерших от гриппа. Поэтому *H. influenzae* долгое время считали возбудителем гриппа, в связи с чем эти бактерии носили название «палочка инфлюэнцы» (от англ. *influenza* — грипп) или «палочка Пфейффера». Вид *H. influenzae* относится к роду *Haemophilus* семейства *Pasteurellaceae*.

Морфология и тинкториальные свойства. Представители *H. influenzae* представляют собой мелкие (0,3-0,5 и 0,5-3 мкм) грамотрицательные сферические, овоидные или палочковидные бактерии, иногда образующие пары, короткие цепочки или нити (т.е. они плеоморфны). Гемофильные бактерии неподвижны, спор не образуют, имеют пили. Образование капсулы является непостоянным признаком, и ее обнаружение может служить своеобразным

маркером вирулентности штамма.

Культуральные свойства. Гемофильные бактерии — факультативные анаэробы, однако лучше растут в аэробных условиях. Оптимальная температура для их роста — 35-37 °C.

Практически все виды гемофилов нуждаются в готовых факторах роста, присутствующих в крови: X-факторе (протопорфирин X в составе гематина или гемина), а также V-факторе (никотинамидадениндинуклеотид — НАД или НАД-фосфат — НАДФ). Это связано с тем, что гемофилы не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и/или НАД (НАДФ), который является кофактором окислительно-восстановительных ферментов.

На кровяном агаре гемофильные бактерии не растут или растут плохо, так как из необходимых им факторов X и V только X-фактор доступен из эритроцитов, а V-фактор разрушается ферментами НАД-азами, содержащимися в intact-ных эритроцитах. Поэтому для культивирования гемофильных палочек применяют шоколадный агар, получаемый прогреванием кровяного агара при 80 °C, в результате чего происходит гемолиз и высвобождение из эритроцитов гемина и НАД и инактивация ферментов НАД-аз.

Для гемофильных бактерий характерен так называемый феномен кормушки, или феномен сателлита, который проявляется в их способности расти на кровяном агаре вокруг колоний стафилококков или других бактерий, продуцирующих НАД или вызывающих гемолиз.

Биохимическая активность. Гемофильные бактерии — хемоорганотрофы. Метаболизм дыхательный и бродильный. Утилизируют глюкозу до кислоты, редуцируют нитраты до нитритов.

Антигенные свойства. *H. influenzae* обладают O-антигеном и капсульным полисахаридным K-антигеном, в зависимости от строения которого различают шесть серотипов — *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*. Химический состав капсульного антигена гемофильной палочки серотипа *b* уникален: он представляет собой полимер рибозы и рибитола — полирибозорибитол фосфат (PRP). Капсульные варианты гемофилов могут быть типированы с помощью теста «набухания капсулы» или в РИФ со специфическими сыворотками.

Факторы патогенности. Ведущим фактором патогенности *H. influenzae* является *капсула*, которая обладает антикомплементарным действием и защищает бактерии от фагоцитоза.

Гемофильные бактерии могут продуцировать *IgA-протеазу*, способную инактивировать секреторные антитела. *Пили, компоненты наружной мембраны и IgA-протеаза H. influenzae* играют ведущую роль в прикреплении бактерий к эпителию респираторного тракта и его колонизации.

Эндотоксин (липополисахарид наружной мембраны) участвует в инвазии гемофильных бактерий, повышая проницаемость эпителия, эндотелия сосудов

и гематоэнцефалического барьера. Эндотоксин может также вызывать паралич

ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта человека, способ-

ствуя тем самым микробной колонизации верхних дыхательных путей.

Резистентность. Гемофилы малоустойчивы в окружающей среде: быстро погибают, находясь вне организма человека. Однако у *H. influenzae* выявлена способность к продукции *Е-лактамаз*, что обуславливает их высокую устойчивость к некоторым *Е-лактамным* антибиотикам.

Эпидемиология. *H. influenzae* патогенна только для человека. Источник инфекции — человек, больной или бактерионоситель. Бескапсульные мало-

вирулентные штаммы способны в норме колонизировать слизистые оболочки

верхних дыхательных путей здоровых детей (преимущественно посещающих

детские дошкольные учреждения) и взрослых (около 35%).

Ведущий механизм заражения при гемофильной инфекции — респираторный, путь передачи — воздушно-капельный (при распылении капель секрета верхних дыхательных путей при кашле, разговоре, чихании).

Наиболее подвержены гемофильной инфекции дети в возрасте от 2 мес. до 6 лет. Менингиты и септицемии, вызванные *H. influenzae* типа *b*, чаще встреча-

ются у детей от 6 мес. до 2 лет. Пневмонии, синуситы и другие инфекции дыха-

тельных путей встречаются также и у пожилых людей, пациентов с хронической

легочной патологией, со сниженным иммунитетом, а также у курильщиков.

Патогенез. Проникая через верхние дыхательные пути, *H. influenzae* прикрепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его. Бескапсульные ва-

рианты гемофильных бактерий часто остаются во входных воротах инфекции, не вызывая симптомов заболевания (бессимптомное носительство). Тем не ме-

нее у людей со сниженным иммунитетом они способны проникать в

подслизистый слой и с помощью эндотоксина вызывать местные гнойно-воспалительные заболевания — средний отит (поражение среднего уха), синусит (воспаление придаточных пазух носа), ларинготрахеит, бронхит, пневмонию.

H. influenzae, преимущественно типа *b*, может распространяться в организме гематогенно, вызывая септицемию, септический артрит, эндокардит. После

проникновения через гематоэнцефалический барьер капсульные варианты гемофильной палочки вызывают тяжелые гнойные менингиты. Поражение мозга

является следствием воспалительной реакции в ответ на инвазию возбудителя. Воспалительный экссудат накапливается в спинномозговом канале и желудоч-

ках мозга и служит хорошей питательной средой для гемофильной палочки, способствуя ее размножению. Нарушение оттока жидкости из субарахноидаль-

ного пространства приводит к повышению внутричерепного давления, субдуральному отеку, а васкулит и тромбофлебит мягкой мозговой оболочки ведут

к некротическим изменениям мозговой ткани. Гнойный менингит, вызванный *H. influenzae* типа *b*, заканчивается летально в 5% случаев даже при проведении адекватной терапии.

H. influenzae типа *b* вызывает также острый бактериальный эпиглоттит (вос-

паление надгортанника) у детей 2-5 лет, что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей и асфиксии.

Клиническая картина заболевания определяется локализацией воспалительного процесса. Симптомы менингита, вызванного гемофильными бактериями, не отличаются от таковых при менингококковой или пневмококковой инфекциях, поэтому диагностика базируется, главным образом, на выделении и идентификации возбудителя. Гнойные поражения твердой и мягкой мозговых

оболочек приводят к тяжелым осложнениям — потере зрения, глухоте, гидроце-

фалии, слабоумию.

У детей возможны фульминантные (молниеносные) формы ларинготрахеита и эпиглоттита с отеком гортани, требующие срочной трахеотомии и интубации.

Иммунитет. В течение первых 3-6 мес. жизни дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными пассивно через плаценту. Поэтому в этом воз-

расте заболевания редки, а пик заболеваемости гемофильной инфекцией

при-
ходится на возраст от 6 мес. до 2 лет, когда концентрация материнских IgG сни-
жается, а ребенок пока не может самостоятельно синтезировать необходимое количество антител к полисахаридному капсульному антигену *H. influenzae*. Это объясняется тем, что полирибозорибитолфосфат капсульного антигена типа *b* является Т-независимым антигеном, антитела к которому образуются без участия Т-хелперов. У младенцев способность синтезировать антитела к таким антигенам снижена. Антитела же против других антигенов *H. influenzae* не способны опсонизировать капсульные штаммы гемофильной палочки.

Иммунитет после перенесенной гемофильной инфекции изучен мало. Одна-
ко известно, что к 5-6 годам в сыворотке крови многих детей имеются естественно приобретенные протек-тивные антитела против капсульного антигена *H. influenzae* типа *b* (анти-PRP антитела).

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования: мазок из носоглотки, кровь, мокрота, плевральная жидкость или ликвор. При отитах или синуситах исследуют также гнойный экссудат, а при септических артритах —
суставную жидкость.

Микроскопическое исследование малоинформативно, однако применяется при гнойном менингите. Для ускоренной диагностики и дифференциации гемофиль-
ной палочки от других возбудителей менингита используют ПЦР и иммуноди-
агностические тесты в целях обнаружения капсульного антигена *H. influenzae*:

встречный иммуноэлектрофорез, РИФ или реакцию латекс-агглютинации с ан-
ти-*Hib*-антителами. Бактериологический метод диагностики проводят путем посева исследуемого материала на шоколадный или кровяной агар с добавлением крови барана.

H. influenzae дифференцируют от других близкородственных грамотрицатель-
ных палочек по потребности их в X- и V-факторах роста, отсутствию гемолиза на кровяном агаре и другим тестам.

Лечение проводят с помощью антибиотиков. В связи с возможным неблаго-
приятным исходом гемофильной инфекции, при которой смерть пациента мо-
жет наступить в первые 24 ч от начала болезни, лечение назначают эмпирически

до получения результатов антибиотикограммы. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон, цефотаксим). Многие штаммы *H. influenzae* типа *b* чувствительны к ампициллину, но около 25% продуцируют Е-лактамазу, которая контролируется трансмиссивной плазмидой.

При синуситах, отитах и других инфекциях дыхательных путей, вызванных гемофилами, назначают Е-лактамные антибиотики с ингибиторами Е-лактамазы (например, амоксициллин с клавулановой кислотой) или бисептол.

Профилактика. Для создания искусственно приобретенного активного иммунитета против *H. influenzae* типа *b* разработана субкорпускулярная вакци-

на, содержащая очищенный капсульный антиген (PRP). Но полисахаридная

Hib-вакцина обладает низкой иммуногенностью, так как содержит Т-независимый антиген.

Для уменьшения количества инъекций вакцинных препаратов применяют комбинированные вакцины, сочетающие в своем составе капсульный антиген *H. influenzae b* с антигенами против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС) или с инаktivированными штаммами вируса полиомиелита, антигенами вируса гепатита В и другие варианты сочетания антигенов микробов в одной вакцине.

Haemophilus ducreyi

Haemophilus ducreyi вызывает мягкий шанкр (син.: шанкроид) — венерическое (сексуально-трансмиссивное) заболевание, симптомы которого напоминают сифилис.

Источник инфекции — больной человек. Механизм заражения — контактный, путь инфицирования — половой и контактно-бытовой. Заболевание распространено в странах Африки и Южной Америки.

Инкубационный период составляет 3-5 дней, правда, первые симптомы заболевания (красное пятно в месте проникновения возбудителя) можно наблюдать уже в первые сутки после инфицирования. Характерные для шанкроида поражения появляются в очаге инвазии возбудителя: на гениталиях или иногда — экстрагенитально в результате аутозаражения. Локально процесс

представляет собой мягкую шероховатую язву со значительным отеком. Регионарные лимфоузлы увеличены и болезненны. Мягкий шанкр отличается от твердого шанкра при сифилисе болезненностью при пальпации и кровоточивостью. Язва заживает медленно, и существует риск проникновения возбудителя в кровоток. Заболевание необходимо дифференцировать с сифилисом, генитальным герпесом и венерической лимфогранулемой.

Иммунитет после перенесенного заболевания не вырабатывается.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении мелких грамотрицательных палочек в отделяемом из язвы, обычно в ассоциации с другими гноеродными микробами. При бактериологическом исследовании определяют потребность *H. ducreyi* в факторах роста (требует X-фактор, но не нуждается в добавлении V-фактора). Растет на шоколадном агаре, содержащем

ванкомицин (3 мкг/мл), при температуре 33 °C в CO₂-атмосфере. Возбудитель образует мелкие сероватые колонии без гемолиза. Для идентификации возбудителя применяют ПЦР.

Лечение. Назначают внутримышечно цефтриаксон, перорально триметоприм — сульфаметоксазол (бисептол) или эритромицин в течение 2 нед. Тетрациклин, сульфаниламиды и пенициллин не применяют из-за формирования у *H. ducreyi* устойчивости к ним.

Специфическая профилактика. Не разработана.

Гарднереллы (род *Gardnerella*)

Гарднереллы являются возбудителями гарднереллеза (бактериального вагиноза) — антропонозной оппортунистической инфекции, вызываемой *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с облигатными анаэробами.

Gardnerella vaginalis — единственный вид бактерий рода *Gardnerella*. Впервые

бактерии были выделены S. Leopold в 1953 г. из мочи мужчины с неспецифическим уретритом, а затем из цервикального канала женщины — его половой партнерши.

Морфология. Гарднереллы — мелкие палочки или коккобациллы размером

1-2 и 0,3-0,6 мкм, часто образуют скопления, имеют зерна волютина. Спор и капсул не образуют, жгутиков не имеют. В мазках располагаются поодиночке, парами, иногда в виде палисада или латинской буквы V, что делает их сходными с коринебактериями. Грамвариабельны: молодые 8-12-часовые культуры окрашиваются грамотрицательно, а культуры, выращенные на оптимальной среде, грамположительны. Структура клеточной стенки соответствует грамположительным бактериям; в ее составе отсутствуют арабиноза (имеется у коринебактерий), тейхоевые и диаминопимелиновые кислоты.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, капнофилы. Растут на сложных питательных средах: КДС-1 (содержит казеин, дрожжи и сыворот-

ку крови), шоколадный агар, вагиналис-агар и др. На кровяном агаре образуют

очень мелкие (0,25-0,44 мм в диаметре) колонии с зоной D- или E-гемолиза, при

дальнейшем культивировании среда приобретает шоколадный цвет. На

КДС-1

и вагиналис-агаре через 24-48 ч образуют мелкие круглые выпуклые гомогенные гладкие бесцветные колонии. При дальнейшем культивировании колонии

достигают 1 мм в диаметре, становятся тусклыми и матовыми. На жидких сре-

дах дают равномерное помутнение и осадок. Оптимальные условия культиви-

рования: температура 35-37 °C и pH 4,5-4,0.

Биохимическая активность. Метаболизм бродильного типа, главный продукт брожения — уксусная кислота, кроме того, некоторые штаммы могут про-

дуцировать молочную, янтарную и муравьиную кислоты. Разлагают гиппурат,

гидролизуют крахмал, расщепляют мальтозу до кислоты. Дифференцируют по

тестам расщепления углеводов, наличию оксидазы, каталазы, гемолиза. По био-

химическим показателям гарднереллы классифицированы на шесть биотипов.

В процессе метаболизма гарднерелла вырабатывает летучие амины (путресцин,

кадаверин, триэтиламин). Эти амины служат причиной неприятного запаха, на-

поминающего запах гнилой рыбы.

Антигенная структура. Выделяют семь серогрупп гарднерелл. Общий антиген, представляющий гликопептид, определяют в развернутой РА и ИФА.

Факторы патогенности. Отдельные штаммы *Gardnerella vaginalis* синтезируют нейраминидазу, разрушающую гликопротеиды слизистой оболочки влагалища.

Резистентность невысокая; чувствительны к действию обычных применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. *G. vaginalis* представитель микрофлоры влагалища и моче-

вых путей. Может передаваться половым путем, в этом случае инкубационный период составляет 3-10 дней (до 5 нед.). Восприимчивость к гарднереллам низкая.

Патогенез. Широкое распространение *G. vaginalis* в половых путях здоро-

вых женщин разного возраста позволяет рассматривать эти микроорганизмы

как комменсалы. Предрасполагающими факторами являются сахарный

диабет, воспалительные заболевания половых органов, нарушения менструального цикла, беременность, менопауза, ослабление местного иммунитета, стрессы, а также применение антибиотиков, гормональных средств и иммунодепрессантов.

Механизм развития заболеваний урогенительного тракта заключается в развитии дисбиоза влагалища, который проявляется резким снижением количества лактобацилл, а в ряде случаев их полным исчезновением и одновременным избыточным ростом *G. vaginalis* (до 10^{10} - 10^{12} КОЕ/мл) обычно в ассоциации с другими анаэробами (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*) и *Mycoplasma hominis*.

Клиника. Заболевание проявляется обильными, часто пенящимися выделениями из влагалища серовато-белого цвета, гомогенными, без комков, с резким неприятным «рыбным» запахом, обусловленным образованием летучих аминов.

Часто наблюдаются зуд, жжение в области наружных половых органов, неприятные ощущения при половом акте, боли в области влагалища и промежности.

У мужчин развиваются баланит, неспецифический уретрит или воспалительные процессы полового члена, протекающие сочетанно с вагинитом у женщины — полового партнера.

Иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования: отделяемое цервикального канала, сводов и стенок влагалища, моча, отделяемое уретры, взятое после массажа. В основном диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению «ключевых» клеток — клеток влагалищного эпителия, сплошь

или частично покрытых грамвариабельной, но чаще грамотрицательной флорой. При этом наблюдается отсутствие лейкоцитоза влагалищных выделений,

pH > 4,5 и усиление «рыбного» запаха при добавлении к выделениям 10%

рас-
твора КОН.

Другие методы диагностики (бактериологический, РИФ, ИФА, ПЦР и др.) используют редко. При их применении особое внимание уделяют концентрации *G. vaginalis*, так как в небольших количествах эти микробы присутствуют в норме.

Лечение. Лечение комплексное — этиотропное, патогенетическое и симптоматическое. *G. vaginalis* чувствительна к пенициллину, ванкомицину, линкомицину, клиндамицину. Эффективны препараты группы метронидазола. Препаратами выбора являются нитроимидазолы. После применения антибактериальных препаратов восстанавливают микрофлору влагалища с помощью пробиотиков (ацилакт, лактобактерин и др.).

Профилактика. Специфической профилактики нет.

Легионеллы (род *Legionella*)

Легионеллы входят в класс *Gammaproteobacteria* порядок *Legionellales* семейство *Legionellaceae*, в котором только один род *Legionella*. Из известных в настоящее время более 50 видов легионелл в патологии человека значение имеют 22 вида; 95% случаев заболеваний связано с видом *L. pneumophila*, который является типовым. Название связано с первыми жертвами вызванного им заболевания среди участников конгресса «Американский легион», проходившего в Филадельфии летом 1976 г. В 1977 г. возбудитель был выделен из легких погибших Д. Мак-Дейдом и С. Шапардом.

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 0,5-0,7 и 2-5 мкм, встречаются и нитевидные формы до 20 мкм в длину. Спор и капсул не образуют, подвижны.

Культуральные свойства. Аэробы. Размножаются только на сложных питательных средах (буферно-угольный дрожжевой агар) с обязательным добавлением цистеина, пирофосфата железа и кетоглутаровой кислоты, в связи с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при температуре 35 °C, в атмосфере 2,5-3% CO₂, в течение 3-6 суток. Выросшие

на питательной среде колонии имеют выросший центр с образованием коричневого пигмента. Могут быть культивированы в желточном мешке куриного эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.

Биохимические свойства. Каталазоположительны. Не ферментируют углеводы, не продуцируют уреазу, не восстанавливают нитраты. Некоторые виды разжижают желатину.

Антигенная структура сложная. Вид *L. pneumophila* подразделяется на 16 серогрупп, специфичность которых опосредована липополисахаридным антигеном.

Резистентность. Как и другие неспорообразующие бактерии, чувствительны к УФ, этиловому спирту, фенолу, 3% раствору хлорамина.

Эпидемиология. В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах. Механизм передачи возбудителя — аспирационный. Основной фактор передачи — мелкодисперсный аэрозоль, содержащий легионеллы, образуемый бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами. От человека к человеку заболевание не передается.

Факторы патогенности и патогенез. Легионеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, в которые попадают вследствие ингаляции микробного аэрозоля, а также в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах

крови. Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности:

цитотоксином и супероксиддисмутазой, подавляющими «респираторный взрыв» фагоцита; цитолизин, являющимся ферментом металлопротеазой, предотвращающим образование фаголизосомы, а также вызывающим геморрагический эффект. При гибели бактерий освобождается эндотоксин, обуславливающий интоксикацию.

Клиника. Известны две клинические формы легионеллеза: *болезнь легионеров* (филадельфийская лихорадка) и *лихорадка Понтиак*. Инкубационный период при болезни легионеров 2-10 суток. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой. В 20-30% случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Могут развиваться инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность, поражение ЦНС. Летальность — 8-25%, у больных с иммунодефицитом — 60%.

Лихорадка Понтиак — острое респираторное заболевание без пневмонии. Инкубационный период 36-48 ч. Заболевание характеризуется 1-2-дневной лихорадкой, катаральными явлениями в носоглотке, сухим кашлем. Леталь-

ные исходы не регистрируются. Риск возникновения внутрибольничного легионеллеза связан с возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения, кондиционирования воздуха и медицинского оборудования.

Иммунитет клеточный. Антитела протективной активностью не обладают.

Микробиологическая диагностика проводится бактериологическим, серологическим и экспресс-методами. Материалом для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких, который хранят не более одних суток при 4 °C.

Серологический метод: определяют 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках с помощью ИФА или непрямой РИФ. На 2-10-е сутки выявляют растворимый антиген в моче ИФА или иммунохроматографическим методом.

Прямую РИФ и ПЦР используют в качестве экспресс-диагностики. Однако

специфический достоверный результат получается, только если объектом ис-

следования являются материалы бронхоскопии и биопсии, а не мокрота.

Муль-

тикусное секвенирование используют для мониторинга распространения ле-

гионелл.

Лечение. Антибиотики, способные к внутриклеточной пенетрации: макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) и фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к периодической очистке водных систем, вы-

явлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению

Микобактерии (сем. *Mycobacteriaceae*)

Микобактерии относятся к семейству *Mycobacteriaceae* роду *Mycobacterium* (от греч. *myces* — гриб и *bacteria* — палочка), в состав которого входит более 160 видов микобактерий. Это полиморфные бактерии, образующие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2-0,7 и 1,0-10 мкм, иногда ветвящиеся; возможно образование нитей, распадающихся на палочки или кокки. Микобактерии кислото-, спирто- и щелочеустойчивы, что обусловлено наличием большого количества липидов в клеточной стенке. По Граму окрашиваются с трудом, слабо грамположительны. Неподвижные, спор и капсул не образуют, аэробы и хемо-органотрофы. Растут медленно. Каталазо- и арилсульфатазоположительные, устойчивы к лизоциму.

Различают патогенные микобактерии, условно-патогенные и сапрофиты. Микобактерии классифицируют по скорости роста, оптимальной температуре культивирования, способности к образованию пигмента, а также по клинически значимым комплексам, которые объединяют виды микобактерий с одинаковой клинической значимостью. Среди микобактерий встречаются возбудители туберкулеза, лепры, микобактериозов.

Возбудители туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* и др.)

Туберкулез (от лат. *tuberculum* — бугорок) — первично-хроническое заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, ЦНС. Возбудителя туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis* — открыл в 1882 г Р. Кох, за что в 1905 г. ему была присуждена Нобелевская премия.

Таксономия. Возбудители туберкулеза относятся к семейству *Mycobacteriaceae* роду *Mycobacterium*. Они объединены в комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, включающий *M. tuberculosis* — человеческий вид, *M. bovis* — бычий вид, *M. africanum* — промежуточный вид, *Mycobacterium bovis* BCG, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnepedii* и др.

M. tuberculosis вызывает туберкулез у человека в 92% случаев, *M. bovis* — в 5% случаев, а *M. africanum* — в 3% случаев.

Микобактерии комплекса *M. tuberculosis* обладают большой консервативностью генома. Вместе с тем в геноме у *M. tuberculosis* обнаружена уникальная область RD1 (region of difference 1), которая отсутствует у *M. bovis* BCG и большинства других микобактерий, не входящих в комплекс *M. tuberculosis*. Она кодирует синтез двух секреторных белков — ESAT6 (early secreted antigenic target) и CFP10 (culture filtrate protein 10), которые формируют длительный иммунный ответ, что важно для диагностики.

Морфология. Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом. Они имеют форму длинных тонких (*M. tuberculosis*) или коротких толстых (*M. bovis*) прямых или слегка изогнутых палочек различной величины с гомогенной или зернистой цитоплазмой, содержащей от 2 до 12 зерен; грамположительны, неподвижны, спор не образуют, имеют микрокапсулу (поверхностный слой микозидов). Клеточная стенка микобактерий содержит пептидогликан, арабиногалактан и липоарабиноманнан. Из-за большого количества липидов в клеточной стенке, содержащей миколовую кислоту, микобактерии плохо воспринимают анилиновые красители. Для их выявления применяют окраску по Цилю-Нильсену: в препаратах микобактерии образуют скопления из ярко-красных кислотоустойчивых палочек, располагающихся поодиночке, парами или в виде групп, напоминающих римскую цифру V. Данные микобактерии могут образовывать различные морфовары, в том числе L-формы бактерий, длительно персистирующие в организме.

Культуральные свойства. Возбудители туберкулеза характеризуются медленным ростом, требовательны к питательным средам. Им нужны факторы роста: витамины группы B, аспарагиновая и глютаминовая аминокислоты. Стимулятором роста микобактерий является лецитин.

Для нейтрализации токсического действия жирных кислот, образуемых в процессе метаболизма, к средам добавляют активированный уголь, сыворотки животных и альбумин. Рост сопутствующей микрофлоры подавляется добавленными к средам малахитовым зеленым и антибиотиками, не действующими на микобактерии. Оптимальные pH 6,8-7,2 и температура культивирования 37-38 °C. *M. tuberculosis* является аэробом, глицеринзависима. На жидких питательных средах через 5-7 дней растет в виде сухой морщинистой пленки кремового

цвета. При внутриклеточном развитии, а также при росте на жидких средах (метод микрокультуры Прайса) через 48-72 ч у вирулентных штаммов выявляется характерный корд-фактор (от англ. *cord* — жгут, веревка), благодаря которому микроколонии микобактерий растут в виде «кос» или «жгутов». На плотных средах рост отмечается на 3-4-й неделе культивирования в виде светло-кремового морщинистого сухого чешуйчатого налета с неровными краями (R-формы), напоминающего манную крупу. По мере роста колонии приобретают бородавчатый вид (похожи на цветную капусту). Под влиянием антибактериальных возбудителей изменяют культуральные свойства, образуя влажные гладкие колонии (S-формы).

M. bovis — микроаэрофил, устойчив к пиразинамиду, растет на средах медленнее, чем *M. tuberculosis*, пируватзависим. На плотных питательных средах образует мелкие шаровидные серовато-белые колонии (S-формы). Из лабораторных животных к *M. tuberculosis* наиболее восприимчивы морские свинки, а к *M. bovis* — кролики.

M. africanum — промежуточный по свойствам вид, малопатогенный для человека, выделяется от больных туберкулезом в тропической Африке.

Для культивирования возбудителей туберкулеза, определения чувствительности к антибиотикам и для выделения чистой культуры ВОЗ рекомендует использовать среду Левенштейна-Йенсена и среду Финна 2. Возбудители туберкулеза растут только при 37 °C и не дают роста при 22, 45 и 52 °C.

Ферментативная активность. Возбудители туберкулеза обладают высокой каталазной и пероксидазной активностью. *M. tuberculosis* в большом количестве синтезирует ниацын (никотиновая кислота), который накапливается в культуральной среде и определяется в пробе Конно. В отличие от *M. bovis* *M. tuberculosis* редуцирует нитраты в нитриты (положительный нитратредуктазный тест) и обладает пиразинамидазой (пиразинамидазный тест).

Химический состав, антигенная структура и факторы патогенности.

На долю липидов микобактерий приходится 10-40% сухой массы клетки. Они представлены фосфатидами, восками (воск D и др.), корд-фактором (димиколат трегалозы), миколовой, туберкулостеариновой кислотой и др. На долю полисахаридов приходится 15% сухого вещества клетки, туберкулопротеиды составляют 56% сухой массы клетки. Возбудители туберкулеза размножаются медленно, поэтому поражают долгоживущие клетки — макрофаги. Окруженные «бронею» из воска, они подавляют фагоцитоз на всех его стадиях. Микроб чаще всего выбирает макрофаги легких, обладающих низкой микробицидной активностью. Проникновение микобактерий в макрофаги не сопровождается активацией последних. Липиды, липоарабиноманнан, гликолипиды представляются МНС-подобными рецепторами (CD1) антигенпредставляющей клетки определенным Т-лимфоцитам и НКТ-лимфоцитам, что важно при микобактериальных заболеваниях.

Микобактерии блокируют активность лизосомальных ферментов (благодаря мощной клеточной стенке, аммоний, защелачивающему среду) и подавляют киллерную активность макрофагов за счет сульфолипидов, гемоглобиноподобных белков и ферментов с каталазной и пероксидазной активностью. Используя железосодержащие соединения макрофагов для своих ферментных систем, микобактерии блокируют иммуноспецифические функции макрофагов.

Резистентность. Благодаря наличию липидов микобактерии более устойчивы к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, чем другие неспорообразующие бактерии. Высушивание мало влияет на их жизнеспособность в патологическом материале (мокрота и др.). При кипячении они погибают через 5 мин, а при пастеризации — в течение 30 мин. Под воздействием УФ-лучей микобактерии погибают через 2-3 мин.

Эпидемиология. Основным источником инфекции — человек, больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микобактерии в окружающую среду с мокротой. Основные пути передачи возбудителя — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Реже заражение может происходить пищевым путем при употреблении не обработанных термически мясомолочных продуктов и контактным путем, через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Внутриутробное заражение плода может происходить не только через пупочную вену и плаценту, но и при заглатывании амниотической жидкости, содержащей микобактерии.

Для инфицирования и развития возбудителей туберкулеза имеет значение массивность инфицирования и длительность контакта с источником инфекции, а также состояние резистентности макроорганизма. Человек высокоустойчив к возбудителям

туберкулеза, поэтому инфицирование не всегда ведет к развитию болезни. Первичный туберкулез в результате экзогенного заражения возникает лишь у 10% инфицированных лиц. Остальные переносят первичную туберкулезную инфекцию без клинических проявлений и спонтанно излечиваются. Наступившее заражение проявляется лишь в выраже туберкулиновых проб (переход отрицательной туберкулиновой реакции в положительную).

Патогенез и клиника. В основе патогенеза туберкулеза лежит способность медленно размножающихся микобактерий к длительному переживанию в долгоживущих макрофагах и подавление всех стадий фагоцитоза. *Инкубационный период* составляет от 3-8 нед. до 1 года и более (даже до 40 лет). В развитии болезни выделяют первичный, диссеминированный и вторичный туберкулез, который чаще всего является результатом эндогенной реактивации старых очагов. Развитие вторичного туберкулеза возможно также в результате нового экзогенного заражения возбудителями туберкулеза (суперинфекция) вследствие тесного контакта с бактериовыделителем.

В зоне проникновения микобактерий или участках, наиболее благоприятных для размножения микробов, возникает *первичный туберкулезный комплекс*, состоящий из воспалительного очага (в легких это пневмонический очаг под плеврой), пораженных регионарных лимфатических узлов и «дорожки» измененных лимфатических сосудов между ними. Диссеминация микробов может происходить бронхогенно, лимфогенно и гематогенно. При заживлении очаг воспаления рассасывается, некротические массы уплотняются, а вокруг формируется соединительнотканная капсула (очаг Гона), микобактерии трансформируются в L-формы. Активация этих очагов ведет к развитию вторичного туберкулеза.

В основе специфического воспаления при туберкулезе лежит гиперчувствительность IV типа — образование гранулемы, что препятствует распространению микробов по организму. В то же время развитие гранулемы сопровождается выраженным повреждением тканей вследствие гибели макрофагов и развития некроза. Развитие фиброзной ткани ведет к снижению или полной утрате функций пораженного органа.

Различают *три клинические формы* заболевания: первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков, туберкулез органов дыхания, туберкулез других органов и систем. Чаще возникает туберкулез органов дыхания (легких и внутригрудных лимфатических узлов), поскольку микробы обладают сродством к хорошо аэрируемой легочной ткани, а лимфатическая система бедна ферментами, обуславливающими устойчивость к микобактериям. Основными симптомами легочного туберкулеза являются субфебрильная температура тела, кашель с мокротой, кровохарканье и одышка.

Иммунитет нестерильный; обусловлен наличием в организме L-форм микобактерии. Исход болезни определяется активностью клеточных факторов иммунитета. Микобактерии индуцируют развитие гиперчувствительности IV типа.

Микробиологическая диагностика. К основным методам диагностики туберкулеза относится бактериоскопическое и бактериологическое исследование, а также туберкулинодиагностика.

Бактериоскопический метод: исследуют мазки нативной мокроты, окрашенные по Цилю-Нильсену, или мазки, окрашенные флюорохромными красителями (аурамином/родамином), для люминесцентной микроскопии. Исследование проводится трижды. Бактериоскопия позволяет обнаружить единичные микобактерии, если в 1 мл мокроты содержится не менее 10 000-100 000 бактерий. При отрицательных результатах в специализированных лабораториях применяют методики обогащения, к которым относится метод флотации. Для этого мокроту гомогенизируют, затем добавляют ксилит, толуол или бензин и встряхивают в течение 10-15 мин. Добавляют дистиллированную воду и оставляют стоять на 1-2 ч. Капельки углевода адсорбируют микобактерии и всплывают, образуя кольцо, из которого готовят микропрепараты, окрашенные по Цилю-Нильсену.

Бактериологический метод позволяет выявить возбудителей туберкулеза при наличии в исследуемом материале всего нескольких десятков жизнеспособных микобактерий. Рекомендуется засеивать исследуемый материал на 2-3 различные по составу питательные среды одновременно. Колонии микобактерий, видимые невооруженным глазом, появляются через 3-6 нед. Предварительное заключение о выделении

M. tuberculosis может быть сделано по его культуральным свойствам. После выделения чистой культуры микобактерий определяют их чувствительность к антибиотикам. Для ускоренной бактериологической

диагностики возможно использование автоматизированных систем (системы Bactec, MB/BacT и

др.), основанных на флюориметрическом определении накопившегося в процессе размножения микобактерий CO_2 или на уменьшении количества используемого бактериями O_2 , с последующей идентификацией в ПЦР.

Среди молекулярно-генетических методов диагностики широкое применение получила ПЦР. *Экспресс-диагностика туберкулеза* может быть основана на комплексном применении бактериоскопического метода и ПЦР, что позволяет назначить своевременную противотуберкулезную терапию.

Туберкулинодиагностика основана на определении специфической сенсибилизации организма к возбудителям туберкулеза. При *массовой туберкулинодиагностике* применяют только

внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами) очищенного туберкулина в стандартном разведении. Данный препарат (ППД, от англ. *Purified Protein Derivate*) изготавливают из смеси убитых нагреванием фильтратов культур *M. tuberculosis* и *M. bovis*. У нас в стране он получен М.А. Линниковой в 1939 г (ППД-Л). Проба свидетельствует не о заболевании, а об инфицировании. *Индивидуальная туберкулинодиагностика* проводится в противотуберкулезных диспансерах и стационарах. В

связи с тем что применяемый в реакции Манту туберкулин содержит полный набор микобактериальных антигенов, данная реакция не позволяет выявлять различий между активной формой заболевания и бессимптомным носительством, а также перекрестной сенсибилизацией другими видами микобактерий. Она дает по-

ложительный результат у вакцинированных лиц. Поэтому в дополнение к ней применяют *диаскин-тест*, в основе которого лежит использование туберкулезного рекомбинантного аллергена. Препарат содержит два антигена — CFP10 и ESAT6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза,

в том числе *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Эти антигены отсутствуют в вакцинных штаммах БЦЖ *M. bovis*, а также у большинства нетуберкулезных микобактерий, за счет чего тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Диаскин-тест предназначен для диагностики туберкулеза и оценки его активности, дифференциальной диагностики туберкулеза и поствакцинальной и инфекционной аллергии, наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами. У вакцинированных лиц, а также у лиц, не инфицированных возбудителями туберкулеза, реакция на данный препарат отсутствует.

Лечение. Противотуберкулезные препараты разделяют на две основные группы. К первой группе относят изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их называют основными, или препаратами первого ряда, так как используют у больных с впервые выявленным туберкулезом, а возбудитель чувствителен к действию данных препаратов. К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, канамицин, флоримицин, циклосерин, фторхинолоны и др. Их называют резервными, так как применяют для лечения туберкулеза, вызванного микробами, устойчивыми к препаратам первого ряда, или при непереносимости последних. Комплексная терапия туберкулеза включает также применение иммуномодуляторов, туберкулинотерапию и БЦЖ-терапию.

Профилактика туберкулеза заключается в своевременном выявлении больных, а также проведении вакцинации. Специфическую профилактику проводят с помощью живой вакцины BCG (БЦЖ), полученной А. Кальметтом и К. Гереном путем длительного культивирования *M. bovis* на картофельно-глицериновом агаре с добавлением бычьей желчи (штамм BCG-1). Препарат вводят внутрикожно на 2-5-й день после рождения ребенка с последующей ревакцинацией. У новорожденных со сниженной резистентностью применяют менее реактогенную вакцину BCG-M. Кроме туберкулеза, БЦЖ защищает организм человека от возбудителя лепры и микобактериоза, вызванного *M. ulcerans*.

Химиопрофилактика заключается в применении противотуберкулезных препаратов в целях предупреждения инфицирования, развития заболевания и генерализации инфекции у лиц, подвергающихся опасности заражения туберкулезом.

Возбудитель лепры (*Mycobacterium leprae*)

Лепра (от греч. *lepros* — шероховатый, шелушащийся) — генерализованное первично-хроническое заболевание человека, сопровождающееся гранулематозными поражениями слизистой оболочки верхних дыхательных путей, кожи, а также периферической нервной системы

и внутренних органов.

Таксономия. Возбудитель лепры относится к семейству *Mycobacteriaceae* роду *Mycobacterium* виду *M. leprae*. Он открыт Г.А. Гансеном в 1874 г.

Биологические свойства. *M. leprae* сходен по морфологии с возбудителями туберкулеза: бактерии имеют вид прямых или слегка изогнутых кислото- и спиртоустойчивых палочек. Спор и капсул не образуют. Имеют микрокапсулу. Для их выявления применяют окраску по Цилю-Нильсену. Микобактерии лепры отличаются полиморфизмом. Помимо гомогенно окрашенных форм, у них выявляют фрагментированные и зернистые формы. Клеточная стенка *M. leprae* ригидна, устойчива к деформации и химическим воздействиям. Микобактерии лепры — облигатные внутриклеточные паразиты макрофагов. На искусственных питательных средах не растут. При микроскопическом исследовании они обнаруживаются в цитоплазме клеток в виде шаровидных скоплений, в которых отдельные микобактерии располагаются параллельно друг другу, напоминая «сигары в пачках». Продукция фибронектинсвязывающего белка способствует их проникновению в клетку, а наличие микрокапсулы и клеточной стенки, содержащей большое количество липидов, делает данные бактерии устойчивыми к действию фаголизосомальных ферментов. Они содержат воск — лепрозин и лепрозиновую кислоту. Незавершенности фагоцитоза способствуют также генетические дефекты макрофагов.

Микобактерии лепры — аэробы; утилизируют глицерин и глюкозу, имеют специфический фермент О-дифенолоксидазу. Окисляя ДОФА, синтезируемый меланоцитами кожи, данный фермент участвует в развитии таких клинических проявлений лепры, как гипопигментация кожи. В тканях бактерии размножаются очень медленно. Время их генерации (скорость одного деления) — около 12 суток, что объясняет наличие длительного инкубационного периода при лепре (от 3-5 до 20-30 лет). Данный возбудитель обладает тропизмом к тканям с низкой температурой (кожа, слизистая носа, поверхностно расположенные периферические нервы). У него обнаружен видоспецифический фенольный *гликолипид* (ФГЛА).

Эпидемиология, патогенез и клиника. Лепра относится к малоконтагиозным антропонозным заболеваниям. Резервуаром и источником возбудителя является больной человек, который при разговоре, кашле и чихании выделяет в окружающую среду вместе со слюной или мокротой большое количество бактерий. Основной механизм заражения *аэрогенный*, а путь передачи *воздушно-капельный*. Возможен *контактный* механизм заражения, поскольку возбудитель заболевания обнаружен в отделяемом язв, образовавшихся при распаде лепром, и в биологических жидкостях (менструальная кровь, семенная жидкость и т.д.). Обязательным условием возникновения заболевания является массивное инфицирование, чему способствует тесный и длительный контакт с больными лепрой. Входными воротами служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей, а также поврежденные кожные покровы. Возбудитель не вызывает видимых изменений в месте входных ворот инфекции. Распространяясь по организму лимфогематогенным путем, он поражает клетки кожи и периферической нервной системы, которые обладают низкой фагоцитарной активностью. Тропизм микобактерий лепры к шванновским клеткам обусловлен их связыванием с G-доменом ламинина 2, который является компонентом базальных слоев шванновских клеток. Проникнув внутрь шванновских клеток, микобактерии медленно, годами размножаются. На какой-то из стадий внутриклеточного существования возбудителя Т-лимфоциты распознают присутствие их антигенов внутри нерва и инициируют хроническую воспалительную реакцию. Нарастающий отек внутри переневрия ведет к ишемии, поражению нерва и в конечном итоге к фиброзу с гибелью аксонов, что сопровождается потерей всех видов чувствительности. Развитие заболевания определяется состоянием резистентности макроорганизма.

При высокой устойчивости макроорганизма возникает *туберкулоидная форма* заболевания. Она имеет доброкачественное течение и характеризуется появлением на коже гипопигментированных пятен или эритематозных бляшек с измененной тактильной, температурной и болевой чувствительностью.

При низкой резистентности макроорганизма возникает *лепроматозная форма* заболевания. Она характеризуется злокачественным течением и сопровождается длительной бактериемией, большим разнообразием кожных поражений, образованием кожных инфильтратов, в области которых появляются бугорки и узлы (лепромы).

Существуют также *пограничные формы* лепры и *недифференцированная форма* лепры. Предполагается, что недифференцированная форма лепры — наиболее раннее проявление заболевания, которое в дальнейшем трансформируется в направлении одного из полюсов лепры.

Иммунитет при лепре носит относительный характер. Важную роль играют клеточные факторы иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Возбудитель лепры не выделяется в чистой культуре. Поэтому микробиологическая диагностика лепры основана на *бактериоскопическом исследовании* тканевой жидкости, мокроты, пунктатов лимфатических узлов, гистологических биоптатов. Скарификаты следует брать с шести участков: мочек ушей, надбровных дуг, подбородка и нескольких пораженных высыпаниями участков кожи. Проводится окраска по Цилю-Нильсену. Для *M. leprae* характерна тенденция к группированию, образованию скоплений, а также внутриклеточное расположение в макрофагах. Проводится также гистологическое исследование биоптата кожи с мест ее поражения, что служит основным критерием излечения больного.

Вспомогательное значение имеет *серологическая диагностика*, основанная на обнаружении антител к видоспецифическому фенольному гликолипиду с помощью ИФА, а также постановка внутрикожной лепроминовой пробы. Она ставится с *лепромином* А, полученным из тканей зараженных лепрой броненосцев (взвесь убитых автоклавированием *M. leprae*).

Лечение. Основными противолепрозными средствами являются препараты сульфонового ряда (дапсон, солюсульфон, диуцифон), а также рифампицин, клофазимин (лампрен) и фторхинолоны. Длительность курса лечения по схемам ВОЗ многобактериальных форм лепры составляет не менее 2 лет (до исчезновения *M. leprae* в кожных биоптатах), а малобактериальных форм не менее 6 мес.

Профилактика. Препараты для специфической профилактики не разработаны.

Актиномицеты (род *Actinomyces*)

Актиномицеты вызывают *актиномикоз* — хроническое гнойно-воспалительное заболевание с образованием гранулем. В род *Actinomyces* входят *A. israelii*, *A. bovis*, *A. odontolyticus*, *A. naeslundii*, *A. viscosus* и другие виды (около 30). Актиномицеты из-за морфологических особенностей ранее относили к грибам, что отразилось в их названии (от греч. *actis* — луч, *mykes* — гриб). Однако в отличие от грибов (эукариот) они не содержат оформленного ядра, являясь прокариотами, т.е. бактериями.

Морфология. Актиномицеты — ветвящиеся грамположительные некислотоустойчивые неспорообразующие бактерии. Они полиморфны и могут быть палочковидной неправильной формы, прямыми или слегка изогнутыми с утолщениями на концах. В мазках располагаются одиночно, парами Y-, V-образно или в виде палисада. Часто образуют нити длиной 10-50 мкм и хорошо развитый истинный несептированный мицелий. Все морфологические формы способны к истинному ветвлению, особенно в жидкой среде (на полужидкой тиогликолевой среде, содержащей 0,5-0,7% агара).

Культуральные свойства. Облигатные и факультативные анаэробы, капнофилы (6-10% CO₂). Для хорошего роста необходимы среды, содержащие витамин К₃, гемин, 5% CO₂. Растут на тиогликолевой среде, сердечно-мозговом бульоне, агаре Шелдона. Культивируют в анаэробных условиях при 35-37 °C; зрелые колонии появляются через 7-14 дней (минимум 48 ч). Образуют шероховатые бугристые колонии, напоминающие коренные зубы, рыхлые, пастообразные или гладкие (*A. naeslundii*, *A. israelii*, *A. odontolyticus*, *A. bovis*), срастающиеся со средой, бесцветные. У *A. odontolyticus* колонии красные с зоной E-гемолиза. Некоторые виды формируют нитчатые микроколонии, напоминающие мицелий, а на 7-14-е сутки образуют крошковатые S-формы колоний, иногда окрашенные в желтый или красный цвет.

Биохимическая активность. Хемоорганотрофы. Ферментируют углеводы с образованием кислоты без газа. Продуктами ферментации углеводов являются уксусная, муравьиная, молочная и янтарная кислоты (но не пропионовая). Индол не образуют.

Антигенная структура. Выделяют шесть серогрупп: А, В, С, D, Е и F.

Экологическая ниша. У человека и животных преимущественно обитают в ротовой полости и ЖКТ.

Эпидемиология. Источник инфекции — человек. Наиболее часто отмечается эндогенный путь инфекции. Характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи.

Клиника и патогенез. Актиномикоз — хроническая гнойно-воспалительная оппортунистическая инфекция человека и животных, наиболее частым возбудителем которой является *A. israelii*. При шейно-лицевой форме воротами инфекции обычно служат кариозные зубы, при легочной — аспирация содержимого ротовой полости, при абдоминальной — возбудитель проникает через

поврежденную слизистую оболочку аппендикса или кишечного дивертикула. В редких случаях распространяется гематогенно. Вокруг возбудителя формируются уплотнения, которые постепенно размягчаются с образованием множественных абсцессов, сливающихся между собой. В гное и тканях образуются «серные» гранулы (тельца Боллингера) — сферические бледно-желтые сыровидные частицы диаметром 1-2 мм, содержащие друзы микроба. Характерно распространение воспалительного процесса по направлению к поверхности кожи с образованием свищей. Одновременно отмечается фиброз. В образовании нагноений также играет роль присоединение вторичной, преимущественно стафилококковой инфекции. Антигены актиномицетов приводят к специфической сенсибилизации и аллергической перестройке организма. Иммуитет изучен недостаточно.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат гной из свищей, пунктаты не вскрытых очагов размягчения, соскобы с грануляций, биопсия тканей, при легочной форме — мокрота. Диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в исследуемом материале массы переплетенных, ветвящихся или неветвящихся извитых волокон или «серных» гранул. Для постановки окончательного диагноза проводят бактериологическое исследование. Для выявления антител ставят РСК и РНГА, однако они недостаточно специфичны, поскольку положительные результаты могут отмечаться при раке легкого и тяжелых нагноительных процессах.

Лечение. Лучшие результаты дает сочетание этиотропной терапии (антибиотики) и иммунотерапии актинолизатом. Бактерии чувствительны к пенициллину, тетрациклину и эритромицину.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

Нокардии (род *Nocardia*)

Нокардии вызывают *нокардиоз* — оппортунистическую, хронически протекающую инфекцию. В род *Nocardia* входят *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. brevicatena*, *N. caviae*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis*, *N. otitidiscaviarum* и другие виды. Нокардии впервые были выделены Нокаром в 1888 г.

Морфология. Нокардии образуют разветвленные нити диаметром 0,5-1,2 мкм и конидии. Относительно кислотоустойчивы, окрашиваются методом Киноина (модификация окраски по Цию-Нильсену). По Граму красятсяvariably.

Культуральные свойства. Для культивирования используют среду Сабуро, мясопептонный агар и среду Колумбия с колизином и налидиксовой кислотой. Образцы крови после центрифугирования сеют на тиогликолевый бульон. Культивируют до трех недель. Большинство видов нокардий растут в течение 7-9 дней. Оптимальная температура роста от 25 до 35 °C. Могут присутствовать или отсутствовать воздушные гифы. Колонии могут различаться по цвету, форме, запаху. Колонии *N. asteroides* — ярко-розовые, *N. brasiliensis* — оранжево-коричневые, *N. otitidiscaviarum* — светло-коричневые, *N. transvalensis* — от бледно-коричневого до фиолетового, колонии *N. farcinica* могут иметь белый меловой налет.

Экологическая ниша. Почвенный сапрофит. Устойчивость в окружающей среде высокая.

Эпидемиология. Источник инфекции — почва. Механизмы передачи — аэрогенный, контактный и редко алиментарный. Восприимчивость к нокардиям низкая. В половине случаев заболевание развивается у лиц с иммунодефицитами. Относительно редкое заболевание (1,5-2,0 тыс. случаев в год). Чаще болеют мужчины. Наиболее распространены *N. asteroides* и *N. brasiliensis*.

Патогенез и клиника. Обычно нокардиоз начинается как легочная инфекция. При вдыхании микроб захватывается альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых он сохраняет жизнеспособность, блокируя слияние фагосомы с лизосомами и ингибируя синтез лизосомальных ферментов. Размножение возбудителя ведет к развитию гнойно-гранулематозного воспаления с формированием множественных сливных абсцессов и гранул в легких. Возможно образование абсцессов в головном мозге, почках и других органах. Поражение подкожной клетчатки сопровождается развитием неглубоких пустул, которые переходят в абсцессы и гранулемы, напоминающие кожный актиномикоз.

Иммуитет изучен недостаточно.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, гной, биоптаты тканей. При *бактериоскопическом методе* в исследуемом материале обнаруживают мелкие гранулы (25-150 мкм), мягкие, белые или желтые, разделенные на дольки, содержащие разветвленные несептированные гифы. Окончательный диагноз устанавливают на основании *бактериологического метода*.

Лечение. Нокардии чувствительны к сульфаниламидам, амикацину, гентамицину. Лечебный эффект достигается медленно, антибактериальную терапию проводят несколько месяцев.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.